

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 616**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2010 E 10800835 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2516434**

54 Título: **Pirrolidinonas heteroaromáticas condensadas como inhibidores de SYK**

30 Prioridad:

23.12.2009 US 289969 P
27.09.2010 US 386964 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.09.2015

73 Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

72 Inventor/es:

ARIKAWA, YASUYOSHI;
JONES, BENJAMIN;
LAM, BETTY;
NIE, ZHE;
SMITH, CHRISTOPHER;
TAKAHASHI, MASASHI;
DONG, QING y
FEHER, VICTORIA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 545 616 T3

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

DESCRIPCIÓN

Pirrolidinonas heteroaromáticas condensadas como inhibidores de SYK

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de pirrolidinonas heteroaromáticas condensadas, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a los compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos y afecciones que implican al sistema inmunitario y a la inflamación, incluyendo la artritis reumatoide. Las pirrolidinonas heteroaromáticas son inhibidores de la tirosina quinasa del bazo.

Antecedentes de la invención

La tirosina quinasa del bazo (SYK) es una tirosina quinasa citoplasmática no receptora de 72 kDa. La SYK tiene una secuencia de aminoácidos primaria similar a la de la proteína 70 asociada con zeta (ZAP-70) y está implicada en la transducción de señal mediada por receptores. El dominio N-terminal de SYK contiene dos dominios de homología con Src 2 (SH2), que se unen a motivos de activación basados en el inmunorreceptor de tirosina (ITAM, por las siglas *Inmunorreceptor Tyrosine-Based Activation*) difosforilado que se encuentran en los dominios de señalización citoplasmáticos de muchos complejos de inmunorreceptores. El extremo C contiene el dominio catalítico, e incluye diversos sitios de autofosforilación del bucle catalítico que son responsables de la activación de la SYK inducida por receptores y de la posterior propagación de señal aguas abajo. La SYK se expresa en muchos tipos de células implicados en la inmunidad adaptativa e innata, incluyendo linfocitos (células B, células T, y células NK), granulocitos (basófilos, neutrófilos y eosinófilos), monocitos macrófagos, células dendríticas y mastocitos. La SYK se expresa en otros tipos de células, incluyendo el epitelio de las vías respiratorias y los fibroblastos del sistema respiratorio superior. Véase, por ejemplo, Martin Turner *et al.*, *Immunology Today* (2000) 21(3):148-54; y Michael P. Sanderson *et al.*, *Inflammation & Allergy - Drug Targets* (2009) 8:87-95.

El papel de la SYK en la señalización dependiente de ITAM y su expresión en muchos tipos de células sugiere que los compuestos que inhiben la actividad de la SYK pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos que implican al sistema inmunitario y a la inflamación. Dichos trastornos incluyen reacciones de hipersensibilidad de Tipo I (rinitis alérgica, asma alérgica y dermatitis atópica); enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y púrpura trombocitopénica inmunitaria); e inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Véase, por ejemplo, Brian R. Wong *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs* (2004) 13(7):743-62; Sanderson *et al.* (2009); Jane Denyer & Vipul Patel, *Drug News Perspective* (2009) 22(3):146-50; Esteban S. Masuda & Jochen Schmitz, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* (2008) 21:461-67; Malini Bajpai *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs* (2008) 17(5):641-59; y Anna Podolanczuk *et al.*, *Blood* (2009) 113:3154-60. Otros trastornos incluyen neoplasias hematológicas, tales como leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica de células B, linfoma de células B (por ejemplo, linfoma de células del manto) y linfoma de células T (por ejemplo, linfoma periférico de células T); así como cánceres epiteliales, tales como cáncer de pulmón, cáncer pancreático y cáncer de colon. Véase, por ejemplo, Cynthia K. Hahn *et al.*, *Cancer Cell* (2009) 16:281-294; D. H. Chu *et al.*, *Imm. Rev.* (1998) 165:167-180; A. L. Feldman *et al.*, *Leukemia* (2008) 22:1139-43; A. Rinaldi *et al.*, *Br. J. Haematol.* (2006) 132:303-316; B. Streubel *et al.*, *Leukemia* (2006) 20:313-18; Maïke Buchner *et al.*, *Cancer Research* (2009) 69(13):5424-32; A. D. Baudot *et al.*, *Oncogene* (2009) 28:3261-73; y Anurag Singh *et al.*, *Cancer Cell* (2009) 15:489-500.

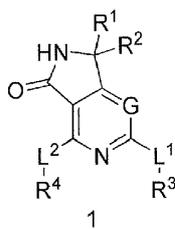
Se han descrito diversos inhibidores de SYK en solicitudes de patente publicadas. Véanse, por ejemplo, los documentos EP 1184376 A1; WO 01/83485 A1; WO 03/057695 A1; WO 2006/129100 A1; WO 01/09134 A1; WO 03/063794 A1; WO 2005/012294 A1; WO 2004/087699 A1; WO 2009/026107 A1; WO2009136995 A2; y WO2009/145856 A1.

El documento WO 2007/070872 describe compuestos de diaminopirimidinas condensadas útiles como inhibidores de JAK, Axl o Syk quinasa.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona derivados de pirrolidinonas heteroaromáticas condensadas, incluyendo 6,7-dihidro-5H-pirrololo[3,4-d]pirimidin-5-onas, 1H-pirrololo[3,4-c]piridin-3(2H)-onas, y complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que contienen los derivados de pirrolidinonas heteroaromáticas, y los derivados de pirrolidinonas heteroaromáticas para su uso para tratar trastornos y afecciones que implican al sistema inmunitario y a la inflamación, incluyendo la artritis reumatoide.

Un aspecto de la invención proporciona compuestos de Fórmula 1:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

- 5 G es C(R⁵);
 L¹ y L² están cada uno seleccionados independientemente de entre -NH- y un enlace;
 R¹ y R² están cada uno seleccionados independientemente de entre hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₃, y haloalquilo C₁₋₃, o R¹ y R², junto con el átomo al que estos están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₆;
 10 R³ está seleccionado de entre alquilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₂₋₅, y heteroarilo C₁₋₉, cada uno opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -NO₂, -CN, R⁶ y R⁷;
 R⁴ está seleccionado de entre cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₂₋₅, arilo C₆₋₁₄, y heteroarilo C₁₋₉, cada uno opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -CN, R⁶ y R⁷;
 15 R⁵ está seleccionado de entre hidrógeno, halo, -CN, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, heterociclilo C₂₋₅, heteroarilo C₁₋₅ y R¹⁰, en los que los restos alquilo, alqueno, alquino están, cada uno, opcionalmente sustituidos con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, -CN, oxo y R¹⁰, y en los que el resto heterociclilo tiene de 3 a 6 átomos de anillo y el resto heteroarilo tiene 5 o 6 átomos de anillo, y los restos heterociclilo y heteroarilo están, cada uno, opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro sustituyentes
 20 seleccionados independientemente de entre halo, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y R¹⁰;
 cada R⁶ está seleccionado independientemente de entre -OR⁸, -N(R⁸)R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)N(R⁸)R⁹, -C(O)N(R⁸)OR⁹, -C(O)N(R⁸)S(O)₂R⁹, -N(R⁸)S(O)₂R⁹, -S(O)_nR⁸, y -S(O)₂N(R⁸)R⁹;
 cada R⁷ está seleccionado independientemente de entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆(CH₂)_m, arilo C₆₋₁₄(CH₂)_m, heterociclilo C₂₋₅(CH₂)_m, y heteroarilo C₁₋₉(CH₂)_m, cada uno opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y R¹⁰;
 25 cada R⁸ y R⁹ está seleccionado independientemente de entre hidrógeno o de entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆(CH₂)_m, arilo C₆₋₁₄(CH₂)_m, heterociclilo C₂₋₅(CH₂)_m, y heteroarilo C₁₋₉(CH₂)_m, cada uno opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y R¹⁰;
 30 cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de entre -OR¹¹, -N(R¹¹)R¹², -N(R¹¹)C(O)R¹², -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -C(O)N(R¹¹)R¹², -C(O)N(R¹¹)OR¹², -C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹², -NR¹¹S(O)₂R¹², -S(O)_nR¹¹, y -S(O)₂N(R¹¹)R¹²;
 cada R¹¹ y R¹² está seleccionado independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
 35 cada n está seleccionado independientemente de entre 0, 1 y 2; y
 cada m está seleccionado independientemente de entre 0, 1, 2, 3 y 4;
 en los que cada uno de los restos heteroarilo que se han mencionado en lo que antecede tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de entre N, O y S, y cada uno de los restos heterociclilo que se han mencionado en lo que antecede está saturado o parcialmente insaturado y tiene uno o dos heteroátomos
 40 seleccionados independientemente de entre N, O y S.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto que está seleccionado de entre el siguiente grupo de compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

- 45 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1H-pirrol[3,4-*c*]piridin-3(2H)-ona;
 4-(1H-Indazol-6-ilamino)-6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-1H-pirrol[3,4-*c*]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-1H-pirrol[3,4-*c*]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(*m*-tolilamino)-1H-pirrol[3,4-*c*]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[3,4-*c*]piridin-3(2H)-ona;
 50 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[3,4-*c*]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[3,4-*c*]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[3,4-*c*]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(pirazol[1,5-*a*]piridin-3-il)-1H-pirrol[3,4-*c*]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)-1H-pirrol[3,4-*c*]piridin-3(2H)-ona;
 55 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)-1H-pirrol[3,4-*c*]piridin-3(2H)-ona;
 (R)-4-Metil-2-(4-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)pentanamida;
 (R)-4-Metil-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)pentanamida;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(benzofuran-3-il)-7-fluoro-1H-pirrol[3,4-*c*]piridin-3(2H)-ona;

- 6-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilamino)-4-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
5 (R)-6-(2-Amino-3-etoxipropilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
(R)-6-(2-Amino-3-etoxipropilamino)-7-fluoro-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-(2-Amino-3,3,3-trifluoropropilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
(R)-4-Metil-2-(3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)pentanamida;
6-(*cis*-4-Aminotetrahidrofuran-3-ilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
10 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
15 *cis*-6-(2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona; 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-(*cis*-2-Amino-4,4-difluorociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-(*cis*-2-Amino-3,3-difluorociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-(*cis*-2-Amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-
20 3(2*H*)-ona;
6-(*cis*-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-
ona;
(R)-2-(7-Fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
(R)-2-(4-(1-(Difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-
25 metilpentanamida;
(R)-2-(4-(1-Ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-
metilpentanamida;
(R)-2-(4-(Benzofuran-3-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
(R)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(pirazol[1,5-*a*]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-
30 metilpentanamida;
6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-cloro-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridina-7-carbonitrilo;
(R)-6-(2-Amino-3-metoxipropilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
(R)-6-(2-Amino-3-metoxipropilamino)-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridina-7-carbonitrilo;
(R)-6-(2-Amino-3-metoxipropilamino)-7-fluoro-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
35 7-Aciloil-6-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-yodo-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-(1*H*-pirazol-4-il)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-(*cis*-2-Amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
40 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-((3*R*,4*R*)-4-Aminotetrahidro-2*H*-piran-3-ilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-metil-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
45 (R)-6-(2-Amino-3-metoxipropilamino)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(pirazol[1,5-*a*]piridin-3-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-
3(2*H*)-ona;
6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-
50 *c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-(benzofuran-3-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
(S)-6-(3-Aminopirrolidin-1-il)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
(S)-6-(3-Aminopiperidin-1-il)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
7-Fluoro-4,6-bis(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
55 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-bromo-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
(R)-6-(2-Amino-3-metoxipropilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-3-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(4-metiltiofen-2-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(4-metiltiofen-2-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
60 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-3-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
(R)-2-(7-Fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-*N*,4-
dimetilpentanamida;
6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(5-metiltiofen-2-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
(R)-2-(7-Fluoro-4-(4-metiltiofen-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
65 (R)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(tiofen-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
(R)-2-(7-Fluoro-4-(5-metiltiofen-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(2-aminotiazol-5-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 (R)-2-(7-Fluoro-4-(furan-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 (R)-2-(7-Fluoro-4-(furan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 (R)-2-(7-Fluoro-4-(5-metilfuran-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 (R)-2-(4-(5-Cianotiofen-2-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 (R)-2-(4-(4-Cianotiofen-2-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 (R)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 (R)-2-(7-Fluoro-4-(isotiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-1,1-dimetil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-
 ona;
 ((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(2-metiltiazol-5-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(5-metiltiofen-2-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 (R)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(tiofen-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-2-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(tiazol-5-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-2-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(3-metilisotiazol-5-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-
 ona;
 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(2-metiltiazol-5-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 (R)-2-(7-Fluoro-4-(2-metiltiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-(5-clorotiofen-2-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-
 3(2*H*)-ona; y

30 un estereoisómero de cualquiera de los compuestos que se han mencionado en lo que antecede y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un aspecto adicional de la invención proporciona una composición farmacéutica que incluye: un compuesto de Fórmula 1, como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto seleccionado del grupo de compuestos definido en el párrafo anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1, como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto seleccionado del grupo de compuestos definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento.

Otro aspecto de la invención proporciona un uso de un compuesto de Fórmula 1, como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto seleccionado del grupo de compuestos definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección para la cual se indica un inhibidor de SYK.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1, como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto seleccionado del grupo de compuestos definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada de rinitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trombosis.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula 1, como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto seleccionado del grupo de compuestos definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada de una neoplasia hematológica y un cáncer epitelial.

Un aspecto adicional de la invención proporciona una combinación de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, como se define anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto seleccionado del grupo de compuestos definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente adicional farmacológicamente activo.

Descripción detallada de la invención

65 A menos que se indique lo contrario, la presente divulgación usa definiciones que se dan en lo sucesivo.

“Sustituido”, cuando se usa en conexión con un sustituyente o resto químico (por ejemplo, un grupo alquilo), quiere decir que uno o más átomos de hidrógeno del sustituyente o resto se han sustituido con uno o más grupos o átomos no de hidrógeno, con la condición de que se cumplan los requisitos de valencia y de que de la sustitución resulte un compuesto químicamente estable.

5 “En torno a” o “aproximadamente”, cuando se usa en conexión con una variable numérica mensurable, hace referencia al valor indicado de la variable y a todos los valores de la variable que se encuentren dentro del error experimental del valor indicado o dentro de un ± 10 por ciento del valor indicado, el que sea más grande.

10 “Alquilo” hace referencia a grupos hidrocarburo saturados de cadena lineal y ramificados, que tienen en general un número especificado de átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_{1-3} hace referencia a un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alquilo C_{1-6} hace referencia a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y así sucesivamente). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, 3-metilbut-1-ilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2,2,2-trimetilet-1-ilo, *n*-hexilo, y similares.

15 “Alqu-1-ilo” hace referencia a un grupo alquilo, tal como se ha definido en lo que antecede, que está unido a un grupo original o a un sustrato a través de un átomo de carbono que se encuentra en la posición 1 del grupo alquilo.

20 “Alquenilo” hace referencia a grupos hidrocarburo de cadena lineal y ramificados que tienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono, y que tienen en general un número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, 1-propen-1-ilo, 1-propen-2-ilo, 2-propen-1-ilo, 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, 3-buten-1-ilo, 3-buten-2-ilo, 2-buten-1-ilo, 2-buten-2-ilo, 2-metil-1-propen-1-ilo, 2-metil-2-propen-1-ilo, 1,3-butadien-1-ilo, 1,3-butadien-2-ilo, y similares.

25 “Alquinilo” hace referencia a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificados que tienen uno o más enlaces carbono-carbono triples, y que tienen en general un número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, 1-propin-1-ilo, 2-propin-1-ilo, 1-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo, 3-butin-2-ilo, 2-butin-1-ilo, y similares.

30 “Halo” y “halógeno” pueden usarse de forma intercambiable y hacen referencia a flúor, cloro, bromo y yodo.

35 “Haloalquilo”, “haloalquenilo” y “haloalquinilo”, se refieren, respectivamente, a grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo sustituidos con uno o más átomos de halógeno, en los que alquilo, alquenilo y alquinilo se han definido en lo que antecede, y que tienen en general un número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, y similares.

40 “Cicloalquilo” hace referencia a grupos hidrocarburo monocíclicos y bicíclicos saturados, que tienen en general un número especificado de átomos de carbono que comprenden el anillo o anillos (por ejemplo, cicloalquilo C_{3-8} hace referencia a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono como miembros de anillo). Los grupos hidrocarburo bicíclicos pueden incluir anillos aislados (dos anillos que no comparten átomo de carbono alguno), anillos espiro (dos anillos que comparten un átomo de carbono), anillos condensados (dos anillos que comparten dos átomos de carbono y el enlace entre los dos átomos de carbono comunes) y anillos con puente (dos anillos que comparten dos átomos de carbono, pero no un enlace común). El grupo cicloalquilo puede estar unido a un grupo original o a un sustrato en cualquier átomo de anillo a menos que tal unión viole los requisitos de valencia. Además, el grupo cicloalquilo puede incluir uno o más sustituyentes no de hidrógeno a menos que tal sustitución viole los requisitos de valencia.

50 Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo bicíclicos condensados incluyen biciclo[2.1.0]pentanilo (es decir, biciclo[2.1.0]pentan-1-ilo, biciclo[2.1.0]pentan-2-ilo, y biciclo[2.1.0]pentan-5-ilo), biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[3.2.0]heptanilo, biciclo[4.1.0]heptanilo, biciclo[3.3.0]octanilo, biciclo[4.2.0]octanilo, biciclo[4.3.0]nonanilo, biciclo[4.4.0]decanilo, y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo con puente incluyen biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[4.1.1]octanilo, biciclo[3.3.1]nonanilo, biciclo[4.2.1]nonanilo, biciclo[3.3.2]decanilo, biciclo[4.2.2]decanilo, biciclo[4.3.1]decanilo, biciclo[3.3.3]undecanilo, biciclo[4.3.2]undecanilo, biciclo[4.3.3]dodecanilo, y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo espiro incluyen espiro[3.3]heptanilo, espiro[2.4]heptanilo, espiro[3.4]octanilo, espiro[2.5]octanilo, espiro[3.5]nonanilo, y similares. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo bicíclicos aislados incluyen los que se derivan de bi(ciclobutano), ciclobutanociclopentano, bi(ciclopentano), ciclobutanociclohexano, ciclopentanociclohexano, bi(ciclohexano), etc.

60 “Cicloalqu-1-ilo” hace referencia a un grupo cicloalquilo, tal como se ha definido en lo que antecede, que está unido a un grupo original o a un sustrato a través de un átomo de carbono que se encuentra en la posición 1 del grupo cicloalquilo.

65

- 5 “Cicloalqueno” hace referencia a grupos hidrocarburo monocíclicos y bicíclicos parcialmente insaturados, que tienen en general un número especificado de átomos de carbono que comprenden el anillo o anillos. Al igual que con los grupos cicloalquilo, los grupos cicloalqueno bicíclicos pueden incluir anillos aislados, espiro, condensados o con puente. De forma similar, el grupo cicloalqueno puede estar unido a un grupo original o a un sustrato en cualquier átomo de anillo y puede incluir uno o más sustituyentes no de hidrógeno a menos que tal unión o sustitución viole los requisitos de valencia. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen los análogos parcialmente insaturados de los grupos cicloalquilo que se han descrito en lo que antecede, tales como ciclobuteno (es decir, ciclobuten-1-ilo y ciclobuten-3-ilo), ciclohexeno, ciclohepteno, ciclo[2.2.1]hept-2-eno, y similares.
- 10 “Arilo” hace referencia a hidrocarburos aromáticos monocíclicos completamente insaturados y a hidrocarburos policíclicos que tienen al menos un anillo aromático, grupos arilo tanto monocíclicos como policíclicos que tienen en general un número especificado de átomos de carbono que comprenden sus miembros de anillo (por ejemplo, arilo C₆₋₁₄ hace referencia a un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono como miembros de anillo). El grupo arilo puede estar unido a un grupo original o a un sustrato en cualquier átomo de anillo y puede incluir uno o más sustituyentes no de hidrógeno a menos que tal unión o sustitución viole los requisitos de valencia. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, bifenilo, ciclobutabenceno, indenilo, naftaleno, benzocicloheptano, bifenileno, fluoreno, grupos que se derivan del catión cicloheptatrieno, y similares.
- 15 “Heterociclo” y “heterociclilo” pueden usarse de forma intercambiable y hacen referencia a grupos monocíclicos o bicíclicos saturados o parcialmente insaturados que tienen unos átomos de anillo compuestos por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos tanto monocíclicos como bicíclicos tienen en general un número especificado de átomos de carbono en su anillo o anillos (por ejemplo, heterociclilo C₂₋₅ hace referencia a un grupo heterociclilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos como miembros de anillo). Al igual que con los grupos cicloalquilo bicíclicos, los grupos heterociclilo bicíclicos pueden incluir anillos aislados, anillos espiro, anillos condensados y anillos con puente. El grupo heterociclilo puede estar unido a un grupo original o a un sustrato en cualquier átomo de anillo y puede incluir uno o más sustituyentes no de hidrógeno a menos que tal unión o sustitución viole los requisitos de valencia o dé como resultado un compuesto químicamente inestable. Los ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos incluyen oxirano, tiorano, aziridino (por ejemplo, aziridin-1-ilo y aziridin-2-ilo), oxetano, tiorano, azetidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofeno, pirrolidino, tetrahidropirano, tetrahidropirano, piperidino, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, morfolino, 1,4-ditiano, piperazino, 1,4-azatiano, oxepano, tiepano, azepano, 1,4-dioxepano, 1,4-oxatiepano, 1,4-oxazepano, 1,4-ditiepiano, 1,4-tiazepano, 1,4-diazepano, 3,4-dihidro-2H-pirano, 5,6-dihidro-2H-pirano, 2H-pirano, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, y 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo.
- 20 “Heteroarilo” hace referencia a grupos aromáticos monocíclicos insaturados y a grupos policíclicos que tienen al menos un anillo aromático, teniendo cada uno de los grupos unos átomos de anillo compuestos por átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos tanto monocíclicos como policíclicos tienen en general un número especificado de átomos de carbono como miembros de anillo (por ejemplo, heteroarilo C₁₋₉ hace referencia a un grupo heteroarilo que tiene de 1 a 9 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos como miembros de anillo) y pueden incluir cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los heterociclos monocíclicos que se han enunciado en lo que antecede está condensado con un anillo de benceno. El grupo heteroarilo puede estar unido a un grupo original o a un sustrato en cualquier átomo de anillo y puede incluir uno o más sustituyentes no de hidrógeno a menos que tal unión o sustitución viole los requisitos de valencia o dé como resultado un compuesto químicamente inestable. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen grupos monocíclicos tales como pirrolo (por ejemplo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, y pirrol-3-ilo), furano, tiofeno, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, y pirazinilo.
- 25 Los ejemplos de grupos heteroarilo también incluyen grupos bicíclicos tales como benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofeno, benzo[*c*]tiofeno, indolilo, 3H-indolilo, isoindolilo, 1H-isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, 1H-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, 3H-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, 3H-imidazo[4,5-*c*]piridinilo, 1H-pirazol[4,3-*b*]piridinilo, 1H-pirazol[4,3-*c*]piridinilo, 1H-pirazol[3,4-*c*]piridinilo, 1H-pirazol[3,4-*b*]piridinilo, 7H-purino, indolizino, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[1,5-*a*]piridinilo, pirazol[1,5-*a*]piridinilo, pirrolo[1,2-*b*]piridazinilo, imidazo[1,2-*c*]pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo, 2,6-naftiridinilo, 2,7-naftiridinilo, pirido[3,2-*d*]pirimidinilo, pirido[4,3-*d*]pirimidinilo, pirido[3,4-*d*]pirimidinilo, pirido[2,3-*d*]pirimidinilo, pirido[2,3-*b*]pirazinilo, pirido[3,4-*b*]pirazinilo, pirimido[5,4-*d*]pirimidinilo, pirazino[2,3-*b*]pirazinilo, y pirimido[4,5-*d*]pirimidinilo.
- 30 “Oxo” hace referencia a un oxígeno de doble enlace (=O).
- 35 “Grupo saliente” hace referencia a cualquier grupo que sale de una molécula durante un proceso de fragmentación, incluyendo reacciones de sustitución, reacciones de eliminación, y reacciones de adición-eliminación. Los grupos salientes pueden ser nucleófilos, en los que el grupo sale con un par de electrones que anteriormente servían como el enlace entre el grupo saliente y la molécula, o pueden ser electrófilos, en los que el grupo sale sin el par

- de electrones. La capacidad de un grupo saliente nucleófilo de salir depende de la fuerza de su base, siendo las bases más fuertes los peores grupos salientes. Los grupos salientes nucleófilos comunes incluyen nitrógeno (por ejemplo, a partir de sales de diazonio); sulfonatos, incluyendo alquilsulfonatos (por ejemplo, mesilato), fluoroalquilsulfonatos (por ejemplo, triflato, hexaflato, nonaflato y tresilato), y arilsulfonatos (por ejemplo, tosilato, brosilato, closilato y nosilato). Otros incluyen carbonatos, iones de haluro, aniones de carboxilato, iones de fenolato, y alcóxidos. Algunas bases más fuertes, tales como NH_2^- y OH^- pueden hacerse mejores grupos salientes mediante el tratamiento con un ácido. Los grupos salientes electrófilos comunes incluyen el protón, CO_2 y metales.
- 5 “Enantiómero opuesto” hace referencia a una molécula que es una imagen especular no superponible de una molécula de referencia, que puede obtenerse mediante la inversión de la totalidad de los centros estereogénicos de la molécula de referencia. Por ejemplo, si la molécula de referencia tiene una configuración estereoquímica absoluta *S*, entonces el enantiómero opuesto tiene una configuración estereoquímica absoluta *R*. De forma similar, si la molécula de referencia tiene una configuración estereoquímica absoluta *S,S*, entonces el enantiómero opuesto tiene una configuración estereoquímica *R,R*, y así sucesivamente.
- 10 “Estereoisómero” y “estereoisómeros” de un compuesto con una configuración estereoquímica dada hacen referencia al enantiómero opuesto del compuesto y a cualesquiera diaestereoisómeros, incluyendo isómeros geométricos (*Z/E*) del compuesto. Por ejemplo, si un compuesto tiene una configuración estereoquímica *S,R,Z*, sus estereoisómeros incluirían su enantiómero opuesto que tiene una configuración *R,S,Z*, y sus diaestereómeros que tienen una configuración *S,S,Z*, una configuración *R,R,Z*, una configuración *S,R,E*, una configuración *R,S,E*, una configuración *S,S,E* y una configuración *R,R,E*. Si no se especifica la configuración estereoquímica de un compuesto, entonces “estereoisómero” hace referencia a una cualquiera de las posibles configuraciones estereoquímicas del compuesto.
- 15 “Estereoisómero sustancialmente puro” y variantes del mismo hacen referencia a una muestra que contiene un compuesto que tiene una configuración estereoquímica específica y que comprende al menos aproximadamente un 95 % de la muestra.
- 20 “Estereoisómero puro” y variantes del mismo hacen referencia a una muestra que contiene un compuesto que tiene una configuración estereoquímica específica y que comprende al menos aproximadamente un 99,5 % de la muestra.
- 25 “Sujeto” se refiere a un mamífero, incluyendo un ser humano.
- 30 Sustancias “farmacéuticamente aceptables” se refiere a aquellas sustancias que están dentro del alcance del parecer del criterio médico adecuado para su uso en contacto con los tejidos de los sujetos sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica, y similares, acorde con una relación riesgo-beneficio razonable y eficaces para el uso al que se destinan.
- 35 “Tratar” se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir un trastorno, enfermedad o afección a la cual se aplica dicho término, o invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir uno o más síntomas de dicho trastorno, enfermedad o afección.
- 40 “Tratamiento” se refiere al acto de “tratar” como acaba de definirse anteriormente.
- 45 “Fármaco”, “sustancia farmacológica”, “principio farmacéutico activo”, y similares, se refieren a un compuesto (por ejemplo, los compuestos de la Fórmula I y los compuestos específicamente nombrados anteriormente) que puede usarse para tratar a un sujeto que necesite un tratamiento.
- 50 “Cantidad terapéuticamente eficaz” de un fármaco se refiere a la cantidad del fármaco que puede usarse para tratar a un sujeto y puede depender del peso y de la edad del sujeto y de la vía de administración, entre otras cosas.
- 55 “Excipiente” se refiere a cualquier sustancia que puede influir en la biodisponibilidad de un fármaco, pero que por otro lado es farmacológicamente inactiva.
- 60 “Producto farmacológico”, “forma de dosificación farmacéutica”, “forma de dosificación”, “forma de dosificación final” y similares, se refieren a una composición farmacéutica que se administra a un sujeto que necesite un tratamiento y generalmente puede estar en la forma de comprimidos, cápsulas, sobres que contienen polvo gránulos, soluciones o suspensiones líquidas, parches, películas, y similares.
- Las siguientes abreviaturas se usan por la totalidad de la memoria descriptiva: Ac (acetilo); ACN (acetonitrilo); AIBN (azo-bis-isobutironitrilo); API (principio activo farmacéutico); ac. (acuoso); Boc (*tert*-butoxicarbonilo); BSA (albúmina de suero bovino); Cbz (carbocenciloxi); dba (dibencilidenacetona); DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida); DCM (diclorometano); DIPEA (*N,N*-diisopropiletil-amina, Base de Hünig); DMA (*N,N*-dimetilacetamida); DMAP (4-

5 dimetilaminopiridina); FARME (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad); DME (1,2-dimetoxietano); DMF (*N,N*-dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); dpfp (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno); DTT (ditiotreitolo); EDA alcohol dodecílico etoxilado, Brj@35); EDCI (*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida); EDTA (ácido etilendiaminetetraacético); ee (exceso enantiomérico); eq (equivalentes); Et (etilo); Et₃N (trietil-amina); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); FAM (5-carboxifluoresceína); HATU (hexafluorofosfato (V) de 2-(3*H*-[1,2,3]triazol[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio); HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico); HOAc (ácido acético); HOBt (1*H*-benzo[*d*]1,2,3]triazol-1-ol); Cl₅₀ (concentración a un 50 % de inhibición); IPA (isopropanol); IPAc (acetato de isopropilo); IPE (isopropil éter); LDA (diisopropilamida de litio); LiHMDS (bis(trimetilsilil)amida de litio); mCPBA (ácido *m*-cloroperoxibenzoico); Me (metilo); MeOH (metanol); MTBE (metil *tert*-butil éter); MOI (multiplicidad de infección); mp (punto de fusión); NaOt-Bu (terc-butóxido de sodio); NBS (*N*-bromosuccinimida); NCS (*N*-clorosuccinimida); NIS (*N*-yodosuccinimida); PE (éter de petróleo); Ph (fenilo); pCl₅₀ (-log₁₀(Cl₅₀), en el que Cl₅₀ se da en unidades molares (M)); Pr (propilo); *i*-Pr (isopropilo); PTFE (politetrafluoroetileno); TA (temperatura ambiente, aproximadamente de 20 °C a 25 °C); SYK (tirosina quinasa del bazo); TCEP (*tris*(2-carboxietil)fosfina); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (anhídrido 2,2,2-trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); y 15 tampón Tris (tampón 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol).

Esta divulgación concierne a compuestos de Fórmula 1, que incluyen los compuestos específicamente nombrados anteriormente, y sus complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables. Esta divulgación también concierne a los materiales y métodos para preparar los compuestos de Fórmula 1, a las composiciones 20 farmacéuticas que los contienen, y a los compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos, enfermedades y afecciones que implican al sistema inmunitario y a la inflamación, incluyendo la artritis reumatoide, neoplasias hematológicas, cánceres epiteliales (es decir, carcinomas) y otros trastornos, enfermedades y afecciones para las cuales se indica la inhibición de SYK.

25 Los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que L¹ es un enlace y L² es -NH-; L¹ es -NH- y L² es un enlace; L¹ y L² son ambos enlaces; o L¹ y L² son ambos -NH-.

Los compuestos de Fórmula 1 también incluyen aquellos en los que R¹ es hidrógeno y R² es alquilo C₁₋₃, en particular, metilo o etilo; R¹ y R² son ambos grupos alquilo C₁₋₃, en particular metilo; R¹ y R², junto con el átomo de carbono al que estos están unidos, forman un grupo ciclopropilo; o R¹ y R² son ambos átomos de hidrógeno. 30

Los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que L¹ es -NH- y L² es -NH- o un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; y R⁵ es un heteroarilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y R¹⁰. 35

Los compuestos de Fórmula 1 también incluyen aquellos en los que L¹ es -NH- y L² es -NH- o un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; y R⁵ es hidrógeno o halo, o más en particular, cloro o flúor.

Los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que L¹ es -NH- y L² es -NH- o un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; y R³ es un 2-amino-cicloalqu-1-ilo C₃₋₈, o más en particular 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -NO₂, -CN, R⁶ y R⁷. 40

Los compuestos de Fórmula 1 también incluyen aquellos en los que L¹ es -NH- y L² es -NH- o un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; y R³ es un 2-amino-alqu-1-ilo C₂₋₆, o más en particular 2-aminoetan-1-ilo o 2-amino-2-oxoetan-1-ilo, opcionalmente sustituido con de uno a cinco, de uno a cuatro o de uno a dos sustituyentes, respectivamente, seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -NO₂, -CN, R⁶ y R⁷. 45

Los compuestos de Fórmula 1 incluyen adicionalmente aquellos en los que L¹ es -NH- y L² es -NH- o un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; y R³ es un heterociclilo C₂₋₅, o más en particular un amino-heterociclilo C₂₋₅ tal como 3-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, opcionalmente sustituido con de uno a cinco o de uno a cuatro sustituyentes, respectivamente, seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -NO₂, -CN, R⁶ y R⁷, en los que el resto heterociclilo tiene 5 o 6 átomos de anillo. 50

Los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que L¹ es -NH- y L² es -NH- o un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; y R⁴ es un arilo C₆₋₁₄, o más en particular fenilo, opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -CN, R⁶ y R⁷. 55

Los compuestos de Fórmula 1 también incluyen aquellos en los que L¹ es -NH- y L² es -NH- o un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno y R⁴ es un heteroarilo C₁₋₉, o más en particular un heteroarilo C₂₋₄ monocíclico, opcionalmente sustituido con de uno a cinco o de uno a cuatro sustituyentes, respectivamente, seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -CN, R⁶ y R⁷. 60

Los compuestos de Fórmula 1 también incluyen aquellos en los que L¹ es -NH- y L² es -NH- o un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; y R⁴ es un heteroarilo C₂₋₄ monocíclico seleccionado de entre pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo y tiazolilo, o más en particular de entre tienilo, pirazolilo, isotiazolilo y 65

tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, -CN, R⁶ y R⁷.

5 Los compuestos de Fórmula 1 incluyen adicionalmente aquellos en los que L¹ es -NH- y L² es -NH- o un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; y R⁴ es un resto pirazol (por ejemplo, pirazol-4-ilo) opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, -CN, R⁶ y R⁷.

10 Los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que L¹ es -NH- y L² es -NH- o un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; R³ es un 2-amino-cicloalqu-1-ilo C₃₋₈, o más en particular 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -NO₂, -CN, R⁶ y R⁷; y R⁴ es un arilo C₆₋₁₄, o más en particular fenilo, opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -CN, R⁶ y R⁷.

15 Los compuestos de Fórmula 1 también incluyen aquellos en los que L¹ es -NH- y L² es -NH- o un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; R³ es un 2-amino-cicloalqu-1-ilo C₃₋₈, o más en particular 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -NO₂, -CN, R⁶ y R⁷; y R⁴ es un heteroarilo C₁₋₉, o más en particular un heteroarilo C₂₋₄ monocíclico, opcionalmente sustituido con de uno a cinco o de uno a cuatro sustituyentes, respectivamente, seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -CN, R⁶ y R⁷.

20 Los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que L₁ es -NH- y L₂ es -NH- o un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; R³ es un 2-amino-cicloalqu-1-ilo C₃₋₈, o más en particular 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -NO₂, -CN, R⁶ y R⁷; y R⁴ es un heteroarilo C₂₋₄ monocíclico seleccionado de entre pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo y tiazolilo, o más en particular de entre tienilo, pirazolilo, isotiazolilo y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, -CN, R⁶ y R⁷.

30 Los compuestos de Fórmula 1 incluyen adicionalmente aquellos en los que L¹ es -NH- y L² es -NH- o un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; R³ es un 2-amino-cicloalqu-1-ilo C₃₋₈, o más en particular 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -NO₂, -CN, R⁶ y R⁷; y R⁴ es un resto pirazol (por ejemplo, pirazol-4-ilo) opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, -CN, R⁶ y R⁷.

35 Los compuestos de Fórmula 1 incluyen cualquiera de las realizaciones que se han mencionado en lo que antecede en las que L¹ es -NH- y L² es un enlace.

40 Por lo tanto, los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que L¹ es -NH-; L² es un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; R⁵ es hidrógeno o halo, o más en particular, cloro o flúor; y R³ es un 2-amino-cicloalqu-1-ilo C₃₋₈, o más en particular 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -NO₂, -CN, R⁶ y R⁷.

45 Los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que L¹ es -NH-; L² es un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; R⁵ es hidrógeno o halo, o más en particular, cloro o flúor; y R³ es un 2-amino-alqu-1-ilo C₂₋₆, o más en particular 2-aminoetan-1-ilo o 2-amino-2-oxoetan-1-ilo, opcionalmente sustituido con de uno a cinco, de uno a cuatro o de dos a dos sustituyentes, respectivamente, seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -NO₂, -CN, R⁶ y R⁷.

50 Los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que L¹ es -NH-; L² es un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; R⁵ es hidrógeno o halo, o más en particular, cloro o flúor; y R³ es un heterociclilo C₂₋₅, o más en particular un amino-heterociclilo C₂₋₅ tal como 3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ilo, opcionalmente sustituido con de uno a cinco o de uno a cuatro sustituyentes, respectivamente, seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -NO₂, -CN, R⁶ y R⁷, en los que el resto heterociclilo tiene 5 o 6 átomos de anillo.

55 Los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que L¹ es -NH-; L² es un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; R⁵ es hidrógeno o halo, o más en particular, cloro o flúor; y R⁴ es un arilo C₆₋₁₄, o más en particular fenilo, opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -CN, R⁶ y R⁷.

60 Los compuestos de Fórmula 1 también incluyen aquellos en los que L¹ es -NH-; L² es un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; R⁵ es hidrógeno o halo, o más en particular, cloro o flúor; y R⁴ es un heteroarilo C₁₋₉, o más en particular un heteroarilo C₂₋₄ monocíclico, opcionalmente sustituido con de uno a cinco o de uno a cuatro sustituyentes, respectivamente, seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -CN, R⁶ y R⁷.

65 Los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que L¹ es -NH-; L² es un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; R⁵ es hidrógeno o halo, o más en particular, cloro o flúor; y R⁴ es un heteroarilo C₂₋₄ monocíclico

seleccionado de entre pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo y tiazolilo, o más en particular de entre tienilo, pirazolilo, isotiazolilo y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, -CN, R⁶ y R⁷.

5 Los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que L¹ es -NH-; L² es un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; R⁵ es hidrógeno o halo, o más en particular, cloro o flúor; y R⁴ es un resto pirazol (por ejemplo, pirazol-4-ilo) opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, -CN, R⁶ y R⁷.

10 Los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que L¹ es -NH-; L² es un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; R⁵ es hidrógeno o halo, o más en particular, cloro o flúor; R³ es un 2-amino-cicloalqu-1-ilo C₃₋₈, o más en particular 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -NO₂, -CN, R⁶ y R⁷; y R⁴ es un arilo C₆₋₁₄, o más en particular fenilo, opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -CN, R⁶ y R⁷.

15 Los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que L¹ es -NH-; L² es un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; R⁵ es hidrógeno o halo, o más en particular, cloro o flúor; R³ es un 2-amino-cicloalqu-1-ilo C₃₋₈, o más en particular 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -NO₂, -CN, R⁶ y R⁷; y R⁴ es un heteroarilo C₁₋₉, o más en particular un heteroarilo C₂₋₄ monocíclico, opcionalmente sustituido con de uno a cinco o de uno a cuatro sustituyentes, respectivamente, seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -CN, R⁶ y R⁷.

20 Los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que L¹ es -NH-; L² es un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; R⁵ es hidrógeno o halo, o más en particular, cloro o flúor; R³ es un 2-amino-cicloalqu-1-ilo C₃₋₈, o más en particular 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -NO₂, -CN, R⁶ y R⁷; y R⁴ es un heteroarilo C₂₋₄ monocíclico seleccionado de entre pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo y tiazolilo, o más en particular de entre tienilo, pirazolilo, isotiazolilo y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, -CN, R⁶ y R⁷.

25 Los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los que L¹ es -NH-; L² es un enlace; R¹ y R² son ambos hidrógeno; R⁵ es hidrógeno o halo, o más en particular, cloro o flúor; R³ es un 2-amino-cicloalqu-1-ilo C₃₋₈, o más en particular 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -NO₂, -CN, R⁶ y R⁷; y R⁴ es un resto pirazol (por ejemplo, pirazol-4-ilo) opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, -CN, R⁶ y R⁷.

30 Los compuestos de Fórmula 1 también incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores en las que uno o más de los sustituyentes R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹ no tienen sustituyente opcional alguno.

35 Todas las referencias a compuestos, incluyendo compuestos de Fórmula 1 y compuestos que se nombran en la memoria descriptiva, en general incluyen todos los complejos, sales, solvatos, hidratos, y cristales líquidos de los compuestos. De forma similar, todas las referencias a compuestos incluyen todos los complejos, solvatos, hidratos, y cristales líquidos de las sales de los compuestos.

40 Compuestos de Fórmula 1, que incluyen compuestos que se han nombrado específicamente en lo que antecede, pueden formar complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables. Estas sales incluyen sales de adición de ácido (incluyendo di-ácidos) y sales de base. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen sales no tóxicas que se derivan de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, y ácidos fosforosos, así mismo sales no tóxicas que se derivan de ácidos orgánicos, tal como mono- y ácidos dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxí alcanóicos, ácidos alcanedioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. Tales sales incluyen sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato, carbonato, bisulfato, sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato / cloruro, bromhidrato / bromuro, yodhidrato / yoduro, isetonato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, sulfato de metilo, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato, hidrógeno fosfato, dihidrógeno fosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

45 Las sales de base farmacéuticamente aceptables incluyen sales no tóxicas que se derivan de bases, incluyendo cationes de metal, tales como un catión de metal alcalino o alcalinotérreo, así como aminas. Los ejemplos de cationes de metal adecuados incluyen sodio (Na⁺), potasio (K⁺), magnesio (Mg²⁺), calcio (Ca²⁺), zinc (Zn²⁺) y aluminio (Al³⁺). Los ejemplos de aminas adecuadas incluyen arginina, *N,N*-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietilamina, dietanolamina, dicitlohexilamina, etilendiamina, glicina, lisina, *N*-metilglucamina, olamina, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol y procaína. Para un análisis de las sales de adición de ácido y de base útiles,

véase S. M. Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.* (1977) 66 : 1 - 19; véase también Stahl y Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (2002).

5 Pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables usando diversos métodos. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 1 con un ácido o base apropiado para dar la sal deseada. También se puede hacer reaccionar un precursor del compuesto de Fórmula 1 con un ácido o base para retirar un grupo de protección de ácido o de base lábil o para abrir un grupo lactona o lactama del precursor. Adicionalmente, se puede convertir una sal del compuesto de Fórmula 1 en otra sal a través de un tratamiento con un ácido o base apropiado o a través de un contacto con una resina de intercambio de iones. A continuación de la reacción, entonces se puede aislar la sal mediante filtración si esta precipita a partir de la solución, o mediante evaporación para recuperar la sal. El grado de ionización de la sal puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

15 Pueden existir compuestos de Fórmula 1 en un continuo de estados sólidos que varían de completamente amorfo a completamente cristalino. La expresión "amorfo" hace referencia a un estado en el que el material carece de orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Por lo general, tales materiales no dan unos patrones de difracción de rayos X distintivos y, a pesar de que muestran las propiedades de un sólido, se describen de manera más formal como un líquido. Tras el calentamiento, tiene lugar un cambio de propiedades de sólido a propiedades de líquido que está caracterizado por un cambio de estado, por lo general de segundo orden ("transición vítrea"). La expresión "cristalino" hace referencia a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con unos picos definidos. Tales materiales, cuando se calientan lo suficientemente, también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido está caracterizado por un cambio de fase, por lo general de primer orden ("punto de fusión").

25 También pueden existir compuestos de Fórmula 1 en formas no solvatadas y solvatadas. La expresión "solvato" describe un complejo molecular que comprende el compuesto y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, EtOH). La expresión "hidrato" es un solvato en el que el disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos en los que el disolvente puede estar sustituido de manera isotópica (por ejemplo, D₂O, acetona-d₆, DMSO-d₆).

30 Un sistema de clasificación aceptado en la actualidad para solvatos e hidratos de compuestos orgánicos es un que distingue entre solvatos e hidratos de sitio aislado, de canal, y coordinados metal - ión. Véase, por ejemplo, K. R. Morris (H. G. Brittain ed.) *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (1995). Los solvatos e hidratos de sitio aislado son unos en los que las moléculas de disolvente (por ejemplo, agua) están aisladas con respecto al contacto directo entre sí por las moléculas intermedias del compuesto orgánico. En los solvatos de canal, las moléculas de disolvente se encuentran en canales de red cristalina en los que estas se encuentran cerca de otras moléculas de disolvente. En los solvatos coordinados metal - ión, las moléculas de disolvente están unidas al ión de metal.

40 Cuando el disolvente o agua está fuertemente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Cuando, no obstante, el disolvente o agua está débilmente unido, al igual que en los solvatos de canal y en compuestos higroscópicos, el contenido de agua o de disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En tales casos, por lo general se observará ausencia de estequiometría.

45 También pueden existir compuestos de Fórmula 1 como complejos de múltiples componentes (que no sean sales y solvatos) en los que el compuesto (fármaco) y al menos otro componente se encuentran presentes en unas cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión de fármaco-hospedador) y co-cristales. Estos últimos por lo general se definen como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se unen de forma conjunta a través de interacciones no covalentes, pero también podría ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los co-cristales pueden prepararse mediante cristalización de masa fundida, mediante recristalización a partir de disolventes, o al moler por medios físicos los componentes de forma conjunta. Véase, por ejemplo, O. Almarsson y M. J. Zaworotko, *Chem. Common.* (2004) 17 : 1889 - 1896. Para una revisión general de complejos de múltiples componentes, véase J. K. Halebian, *J. Pharm. Sci.* (1975) 64 (8) : 1269 - 88.

55 Cuando se someten a unas condiciones adecuadas, pueden existir compuestos de Fórmula 1 en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido). El estado mesomórfico se encuentra entre el verdadero estado cristalino y el verdadero estado líquido (o bien masa fundida o bien solución). El mesomorfismo que surge como el resultado de un cambio en la temperatura se describe como "termotrópico" y el mesomorfismo que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfífilicos" e incluyen moléculas que poseen un resto iónico polar (por ejemplo, -COO⁻Na⁺, -COO⁻K⁺, -SO₃⁻Na⁺) o un resto no iónico polar (tal como -N⁺N(CH₃)₃). Véase, por ejemplo, N. H. Hartshorne y A. Stuart, *Crystal and the Polarizing Microscopy* (4^a ed, 1970).

65 Todas las referencias a compuestos, incluyendo compuestos de Fórmula 1 y compuestos que se nombran en la memoria descriptiva, en general incluyen todos los hábitos cristalinos y polimorfos, profármacos, metabolitos,

estereoisómeros, y tautómeros de los mismos, así como todos los compuestos marcados de manera isotópica de los mismos.

5 “Metabolitos” hacen referencia a compuestos que se forman *in vivo* tras la administración de compuestos farmacológicamente activos. Los ejemplos incluyen derivados de hidroximetilo, de hidroxilo, de amino secundario, de amino primario, de fenol y de ácido carboxílico de compuestos de Fórmula 1 que tienen grupos metilo, alcoxi, amino terciario, amino secundario, fenilo y amida, respectivamente.

10 Determinados compuestos que se describen en el presente documento pueden tener estereoisómeros. Estos compuestos pueden existir como enantiómeros únicos (compuestos enantiopuros) o mezclas de enantiómeros (muestras enriquecidas y racémicas), que dependiendo del exceso relativo de un enantiómero con respecto a otro en una muestra, pueden mostrar una actividad óptica. Tales estereoisómeros, que son imágenes especulares no superponibles, poseen un eje estereogénico o uno o más centros estereogénicos (es decir, quiralidad). Otros compuestos pueden ser estereoisómeros que no son imágenes especulares. Tales estereoisómeros, que se conocen como diaestereoisómeros, pueden ser quirales o aquirales (no contienen centro estereogénico alguno).
15 Estos incluyen moléculas que contienen un grupo alqueno o cíclico, de tal modo que son posibles estereoisómeros *cis/trans* (o *Z/E*), o moléculas que contienen dos o más centros estereogénicos, en los que la inversión de un único centro estereogénico genera un diaestereoisómero correspondiente. A menos que se indique o que sea evidente de otro modo (por ejemplo, a través del uso de estereoenlaces, descriptores de estereocentros, etc.) el alcance de la invención y la divulgación en general incluye el compuesto de referencia y sus estereoisómeros, si cada uno de estos es puro (por ejemplo, enantiopuro) o mezclas (por ejemplo, racémico o enantioméricamente enriquecido).

20 Los isómeros geométricos (*cis/trans*) pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía y cristalización fraccional.

25 Pueden prepararse enantiómeros únicos de compuestos por medio de síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente adecuado puro o aislarse por medio de resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, HPLC quiral. Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto enantioméricamente puro adecuado (por ejemplo, ácido o base) para dar un par de diaestereoisómeros, cada uno compuesto por un único enantiómero, que se separan por medio de, póngase por caso, recristalización fraccional o cromatografía. El enantiómero deseado posteriormente se regenera a partir del diaestereoisómero apropiado. A menudo, el enantiómero deseado puede enriquecerse adicionalmente mediante recristalización en un disolvente adecuado (por ejemplo, ACN) cuando este se encuentra disponible en una cantidad suficiente (por ejemplo, por lo general no mucho menos de aproximadamente un 85 % de ee, y en algunos casos, no mucho menos de aproximadamente un 90 % de ee). Para un análisis adicional de técnicas para separar estereoisómeros, véase E. L. Eliel y S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds* (1994).

40 “Tautómeros” hacen referencia a isómeros estructurales que son interconvertibles por medio de una barrera de baja energía. La isomería tautomérica (tautomería) puede adoptar la forma de tautomería de protones en la que el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o tautomería de valencia en el que el compuesto contiene un resto aromático.

45 Los compuestos que se describen en el presente documento también incluyen todas las variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables, en las que al menos un átomo se sustituye por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se halla por lo general en la naturaleza. Los isótopos adecuados para su inclusión en compuestos de Fórmula 1 incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H ; isótopos de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C ; isótopos de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N ; isótopos de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O ; isótopos de azufre, tales como ^{35}S ; isótopos de flúor, tales como ^{18}F ; isótopos de cloro, tales como ^{36}Cl , e isótopos de yodo, tales como ^{125}I y ^{125}I . El uso de variaciones isotópicas (por ejemplo, deuterio, ^2H) puede ofrecer determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semi-vida *in vivo* aumentada o unos requisitos de dosificación reducidos. Adicionalmente, determinadas variaciones isotópicas de los compuestos divulgados pueden incorporar un isótopo radiactivo (por ejemplo, tritio, ^3H , o ^{14}C), que puede ser útil en los estudios de distribución de fármaco y / o de tejidos de sustrato. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores del sustrato. Pueden prepararse compuestos marcados de manera isotópica mediante procesos análogos a los que se describen en cualquier otra parte en la divulgación usando un reactivo marcado de manera isotópica apropiado en lugar de un reactivo no marcado.

60 Los compuestos de Fórmula 1 pueden prepararse usando las técnicas que se describen en lo sucesivo. Algunos de los esquemas y ejemplos pueden omitir detalles de reacciones comunes, incluyendo oxidaciones, reducciones, y así sucesivamente, técnicas de separación (extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización, y similares), y procedimientos analíticos, que son conocidos por los expertos en la materia de la química orgánica. Los detalles de tales reacciones y técnicas pueden hallarse en un número de tratados, incluyendo Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1999), y la serie en múltiples volúmenes editada por

Michael B. Smith y otros, *Compendium of organic Synthetic Methods* (1974 y siguientes). Los materiales de partida y reactivos pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse usando métodos de la literatura. Algunos de los esquemas de reacción pueden omitir productos minoritarios que resultan de transformaciones químicas (por ejemplo, un alcohol a partir de la hidrólisis de un éster, CO₂ a partir de la descarboxilación de un diácido, etc.). Además, en algunos casos, pueden usarse productos intermedios de reacción en etapas posteriores sin aislamiento o purificación (es decir, *in situ*).

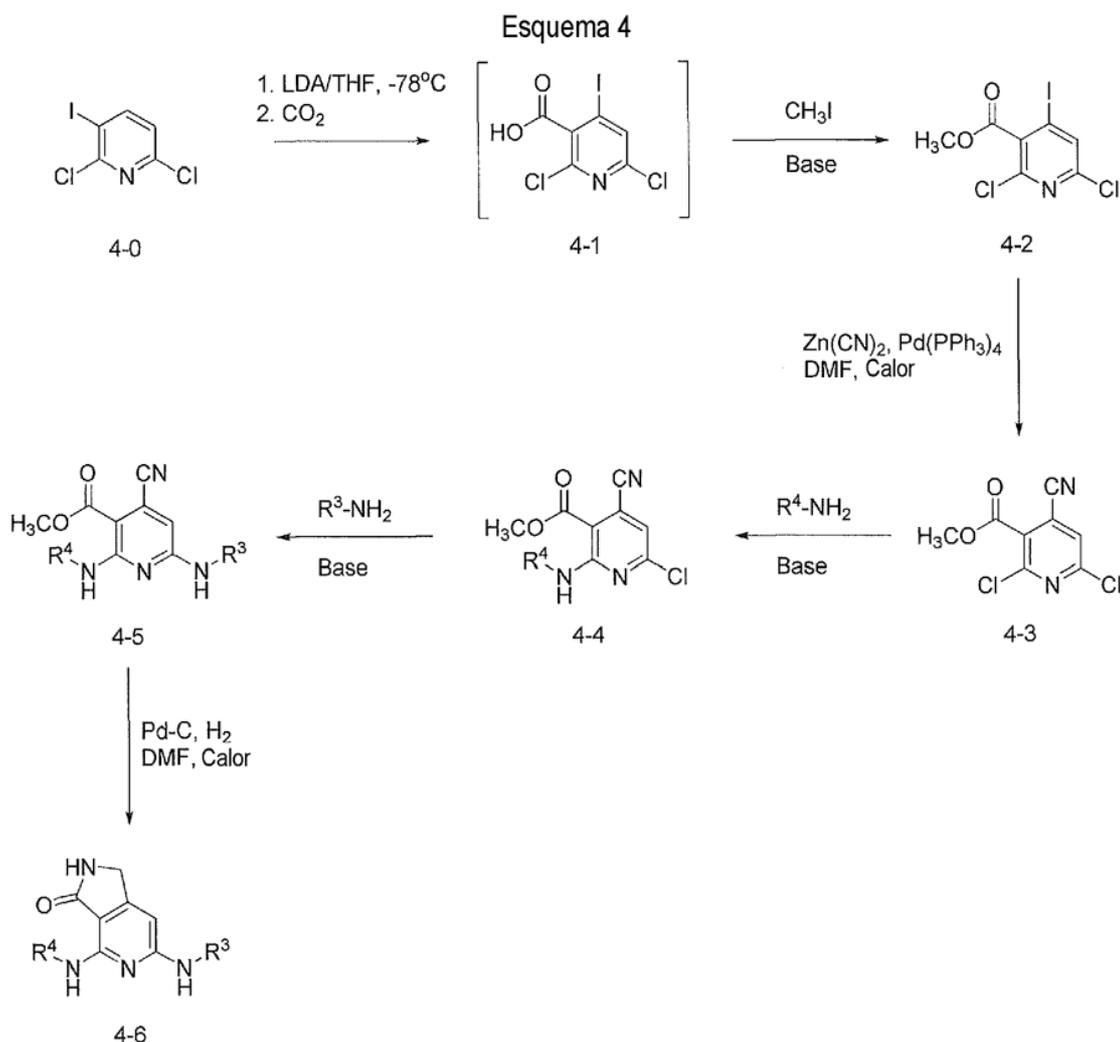
En algunos de los esquemas y ejemplos de reacción en lo sucesivo, determinados compuestos pueden prepararse usando grupos de protección, que evitan una reacción química no deseable en sitios de otro modo reactivos. También pueden usarse grupos de protección para potenciar la solubilidad o modificar de otro modo las propiedades físicas de un compuesto. Para un análisis de estrategias de grupos de protección, una descripción de materiales y métodos para instalar y retirar grupos de protección, y una recopilación de grupos de protección útiles para grupos funcionales comunes, incluyendo aminas, ácidos carboxílicos, alcoholes, cetonas, aldehídos, y así sucesivamente, véase T. W. Greene y P. G. Wuts, *Protecting Groups in Organic Chemistry* (1999) y P. Kocienski, *Protective Groups* (2000).

En general, las transformaciones químicas que se describen por la totalidad de la memoria descriptiva pueden llevarse a cabo usando unas cantidades sustancialmente estequiométricas de reactivos, a pesar de que determinadas reacciones pueden beneficiarse del uso de un exceso de uno o más de los reactivos. Adicionalmente, muchas de las reacciones que se divulgan por la totalidad de la memoria descriptiva pueden llevarse a cabo a aproximadamente temperatura ambiente (TA) y a presión ambiente, pero dependiendo de la cinética, los rendimientos, y así sucesivamente, de la reacción, algunas reacciones pueden ejecutarse a presiones elevadas o emplear unas temperaturas más altas (por ejemplo, condiciones de reflujo) o unas temperaturas más bajas (por ejemplo, de -78 °C a 0 °C). Cualquier referencia en la divulgación a un intervalo estequiométrico, un intervalo de temperaturas, un intervalo de pH, etc., ya se use o no de forma expresa la palabra "intervalo", también incluye los puntos de extremo indicados.

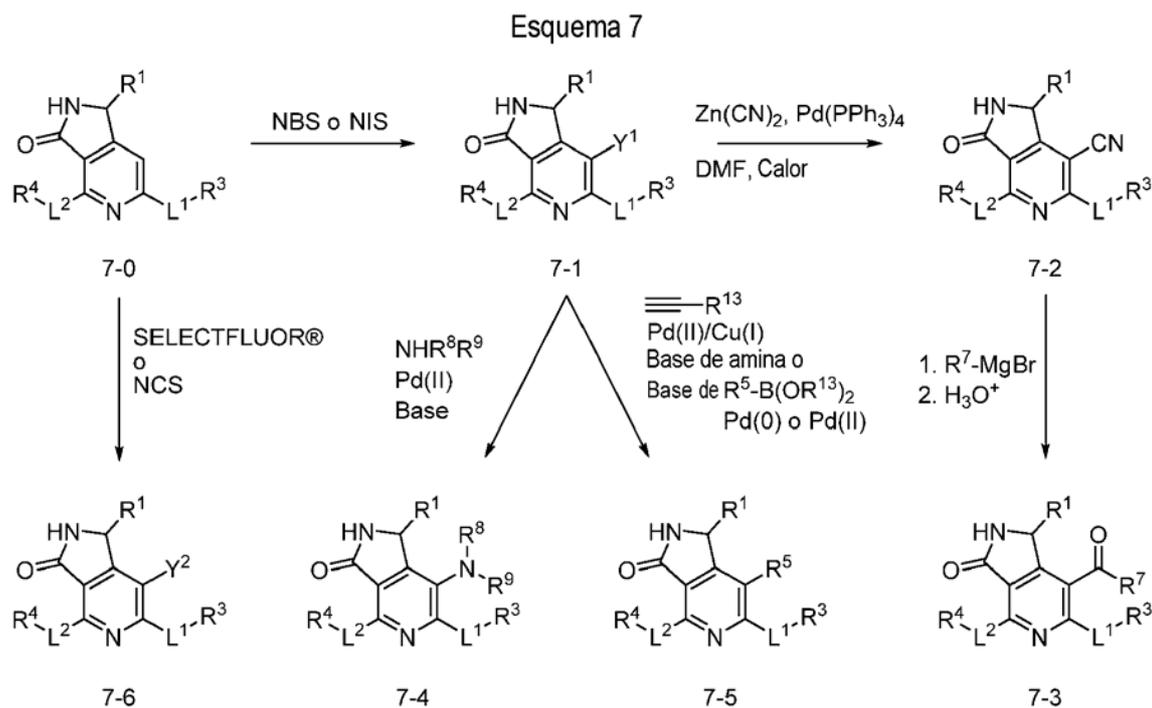
Muchas de las transformaciones químicas también pueden emplear uno o más disolventes compatibles, lo que puede tener influencia sobre la velocidad y el rendimiento de la reacción. Dependiendo de la naturaleza de los reactivos, los uno o más disolventes pueden ser disolventes próticos polares (incluyendo agua), disolventes apróticos polares, disolventes no polares, o alguna combinación. Los disolventes representativos incluyen hidrocarburos alifáticos saturados (por ejemplo, *n*-pentano, *n*-hexano, *n*-heptano, *n*-octano); hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xilenos); hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono); alcoholes alifáticos (por ejemplo, metanol, etanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, 2-metil-propan-1-ol, butan-2-ol, 2-metil-propan-2-ol, pentan-1-ol, 3-metil-butan-1-ol, hexan-1-ol, 2-metoxi-etanol, 2-etoxi-etanol, 2-butoxi-etanol, 2-(2-metoxi-etoxi)-etanol, 2-(2-etoxi-etoxi)-etanol, 2-(2-butoxi-etoxi)-etanol); éteres (por ejemplo, dietil éter, diisopropil éter, dibutil éter, 1,2-dimetoxi-etano, 1,2-dietoxi-etano, 1-metoxi-2-(2-metoxi-etoxi)-etano, 1-etoxi-2-(2-etoxi-etoxi)-etano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano); cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil acetona); ésteres (acetato de metilo, acetato de etilo); nitrógeno (por ejemplo, formamida, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, *N*-metil-pirrolidona, piridina, quinolina, nitrobenzeno); disolventes que contienen azufre (por ejemplo, disulfuro de carbono, dimetil sulfóxido, tetrahidro-tiofeno-1,1-dióxido); y disolventes que contienen fósforo (por ejemplo, triamida hexametilfosfórica).

En los esquemas, en lo sucesivo, los identificadores de sustituyente (por ejemplo, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, L¹ y L²) son tal como se ha definido en lo que antecede para la Fórmula 1. Tal como se ha mencionado anteriormente, no obstante, algunos de los materiales de partida y los productos intermedios pueden incluir grupos de protección, que se retiran antes del producto final. En tales casos, el identificador de sustituyente se refiere a restos que se definen en la Fórmula 1 y a aquellos restos con unos grupos de protección apropiados. Por ejemplo, un material de partida o un producto intermedio en los esquemas puede incluir un R³ que es un resto que tiene una amina potencialmente reactiva. En tales casos, R³ incluiría el resto con o sin, póngase por caso, un grupo Boc o Cbz unido a la amina.

El esquema 4 muestra un método para preparar el compuesto 4-6. La litiación del material de partida 4-0 (2,6-dihalo-3-yodopiridina) por medio de una orto-litiación dirigida mediante LDA en THF a -78 °C, seguido por una interrupción con hielo seco, da 4-1, que posteriormente se esterifica a TA usando Mel y una base (por ejemplo, carbonato de potasio). Al igual que en el esquema 3, el grupo yodo del producto intermedio 4-2 se convierte en un grupo nitrilo por medio de cianuración catalizada por paladio para dar 4-3. El desplazamiento por etapas de los dos grupos cloro con aminas sustituidas de forma apropiada (R⁴-NH₂ y R³-NH₂) da los productos intermedios 4-4 y 4-5. Al igual que en la etapa de cierre de anillo que se muestra en el esquema 3, una hidrogenación seguido por una ciclación da el compuesto 4-6.

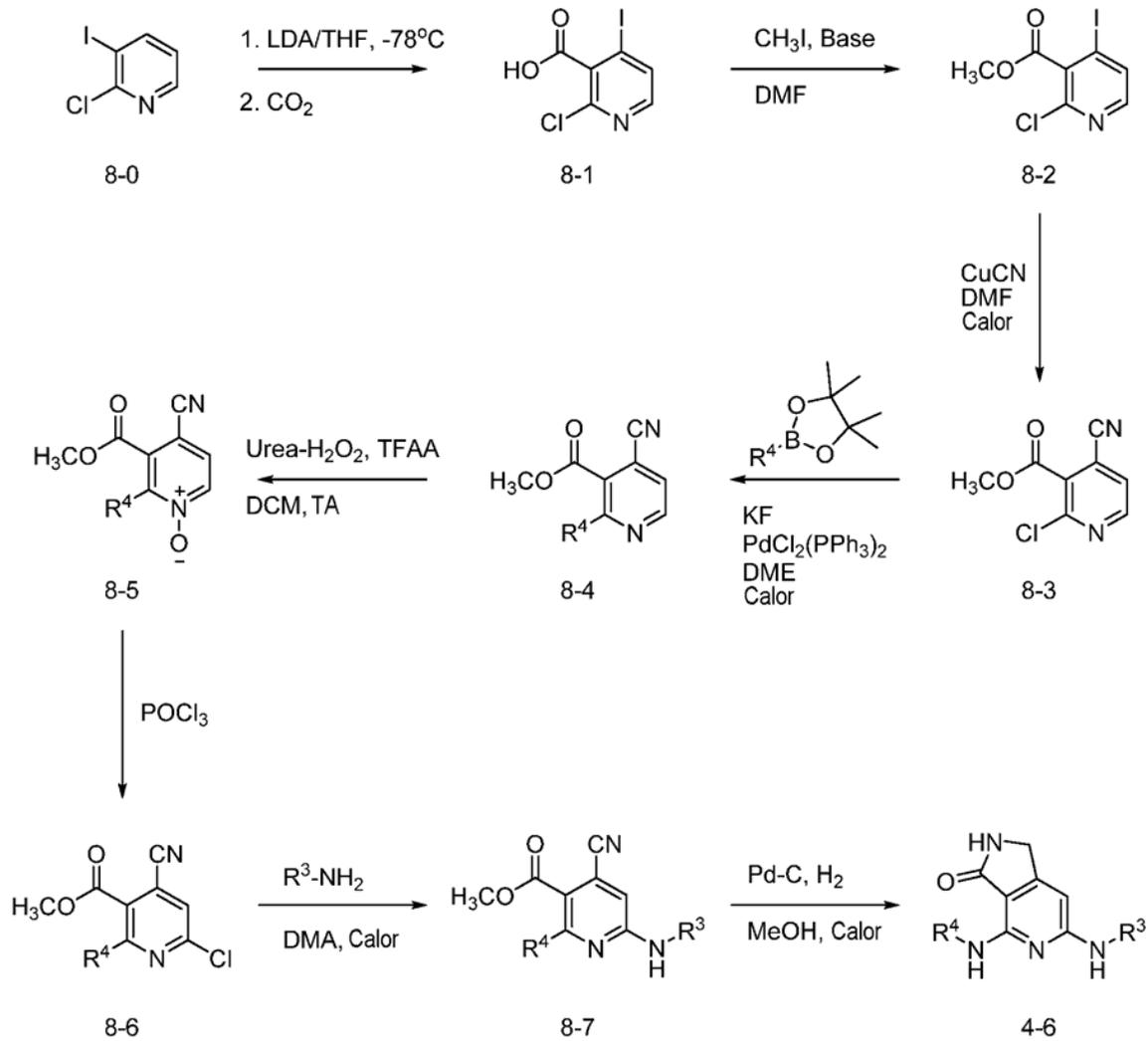


El esquema 7 ilustra métodos para preparar los compuestos 7-2, 7-3, 7-4, 7-5, y 7-6. El material de partida 7-0, que puede prepararse usando los métodos que se han descrito en lo que antecede, puede hacerse reaccionar con NBS o NIS para dar el producto intermedio de halo-piridina 7-1 (Y¹ es Br o I). Al igual que en el esquema 3, el grupo halo de 7-1 puede convertirse en un grupo nitrilo por medio de cianuración catalizada por paladio para dar 7-2. El compuesto 7-2 posteriormente se hace reaccionar con un reactivo de Grignard (R⁷-MgBr) para dar un producto intermedio de imina (que no se muestra), que tras una hidrólisis ácida, da el compuesto 7-3. Como alternativa, el producto intermedio de halo-piridina 7-1 puede hacerse reaccionar con NHR⁸R⁹ en presencia de catalizador de paladio (II) (por ejemplo, PdCl₂(dppf)), una cantidad estequiométrica de base (por ejemplo, NaOt-Bu), y un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano, tolueno, etc.), a una temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 100 °C). El acoplamiento de Buchwald-Hartwig da la heteroaril amina 7-4. Además, 7-1 puede hacerse reaccionar con un alquino terminal (HC=R¹³, por ejemplo, R¹³ es H o alquilo C₁₋₄) en presencia de catalizador de paladio (II) (por ejemplo, (PPh₃)₂PdCl₂), un co-catalizador de cobre (I) (por ejemplo, CuI), y una base de amina (por ejemplo, Et₃N), a TA. A continuación del acoplamiento de Sonogashira, la reducción del resto alquino da el compuesto 7-5 con R⁵ siendo, por ejemplo, alquilo C₁₋₅. El compuesto 7-1 puede hacerse reaccionar con un ácido borónico aromático o borato (por ejemplo, R⁵-B(OR¹³)₂, en el que R⁵ es heteroarilo C₁₋₉ y por ejemplo, R¹³ es H o alquilo C₁₋₄) en presencia de catalizador de paladio (por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, (PPh₃)₂PdCl₂, etc.), una base (por ejemplo, KF o Na₂CO₃), y un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano, DMF, etc.). El acoplamiento de tipo Suzuki se lleva a cabo a una temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 90 °C) y da el compuesto 7-5 con R⁵ siendo heteroarilo C₁₋₉.

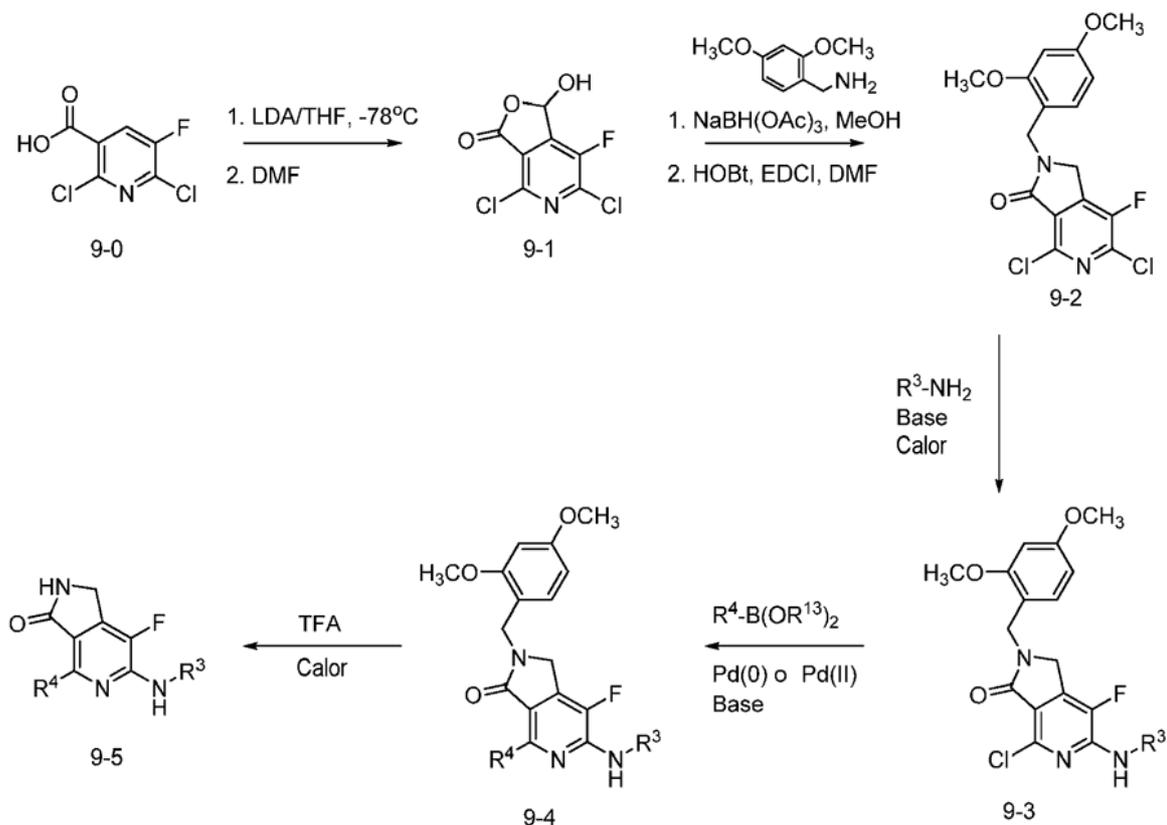


- 5 Tal como se muestra en el esquema 7, el compuesto 7-0 como alternativa puede tratarse con un agente de fluoración, tal como SELECTFLUOR® (1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano ditetrafluoroborato), en un disolvente orgánico (por ejemplo, DCM) o una mezcla de disolventes orgánicos (por ejemplo, DCM y MeOH), para dar un derivado de fluoro-piridina 7-6 (Y² es F). De forma similar, 7-0 puede tratarse con un agente de cloración, tal como NCS, en un disolvente aprótico (por ejemplo, DCM) para dar un derivado de cloro-piridina 7-6 (Y² es Cl).
- 10 El esquema 8 muestra un método alternativo para preparar el compuesto 4-6. El material de partida 8-0 (2-cloro-3-yodopiridina) experimenta una litiación orto-dirigida por medio de un tratamiento con LDA en THF a -78 °C. La interrupción con hielo seco da 8-1, que posteriormente se esterifica a TA usando yodometano y una base (por ejemplo, carbonato de potasio). Al igual que en el esquema 4, el grupo yodo del producto intermedio 8-2 se convierte en un grupo nitrilo por medio de cianuración catalizada por paladio o a través de un tratamiento con cianocobre o cianuro de zinc en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF, DMA, etc.) a una temperatura elevada.
- 15 El sustituyente R⁴ se instala en 8-3 usando una reacción de Suzuki, que da el producto intermedio 8-4. La N-oxidación del resto piridina por medio de un tratamiento con complejo de peróxido de hidrógeno / urea da un producto intermedio activado 8-5, que se clora a través de una reacción con oxiclورو de fósforo a una temperatura elevada (por ejemplo, 90 - 100 °C). El desplazamiento del grupo cloro en 8-6 por medio de una reacción con una amina sustituida de forma apropiada (R³-NH₂) da el producto intermedio 8-7. La reducción posterior a través de una
- 20 hidrogenación catalizada por paladio y una ciclación da el compuesto 4-6.

Esquema 8

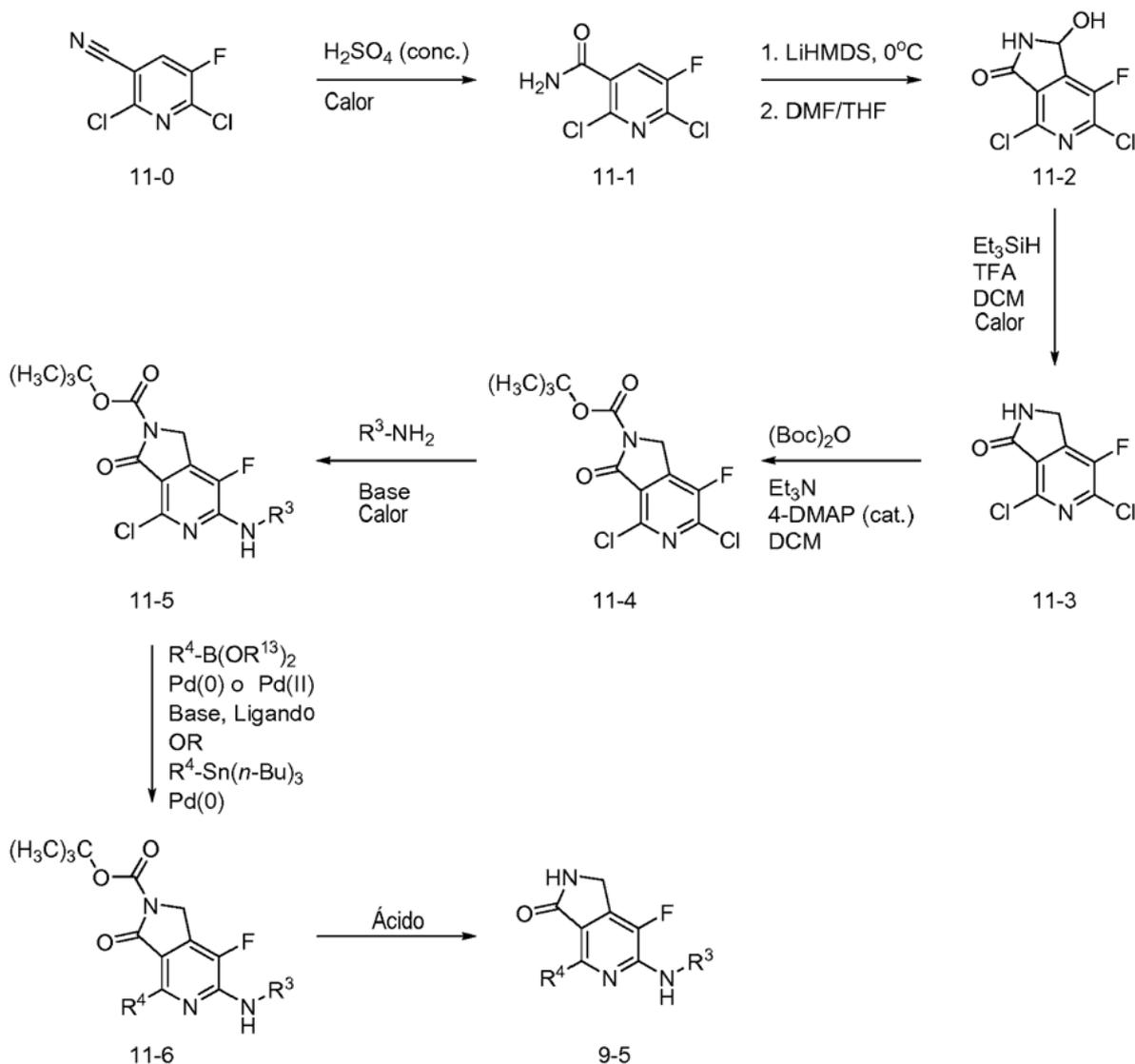


Esquema 9



El esquema 9 muestra la síntesis del compuesto 9-5. El material de partida 9-0 (ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico) se litia por medio de un tratamiento con LDA en THF a -78 °C. La interrupción con DMF da un producto intermedio de aldehído 9-1, que experimenta una aminación reductora a través de una reacción con una amina (por ejemplo, 2,4-dimetoxifenil)metanamina) y un agente reductor (por ejemplo, NaBH(OAc)₃). El aminoácido resultante (que no se muestra) se cicla por medio de un acoplamiento de amida, que emplea un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo, EDCI, DCC, etc.), catalizador (HOBt, DMAP, etc.), y un disolvente (por ejemplo, DMF, DMSO, ACN, THF, DCM, etc.). Al igual que en los esquemas previos, el desplazamiento del grupo cloro del compuesto 9-2 con una amina apropiada (R³-NH₂) da el producto intermedio 9-3, que posteriormente se hace reaccionar con un ácido borónico aromático o borato (por ejemplo, R⁴-B(OR¹³)₂ en presencia de catalizador de paladio (por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, (PPh₃)₂PdCl₂, etc.), una base (por ejemplo, KF o Na₂CO₃) y un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano, DMF, etc.) a una temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 90 °C) para dar 9-4. A continuación del acoplamiento de Suzuki, un tratamiento de 9-4 con TFA a una temperatura elevada (por ejemplo, 40 - 60 °C) genera 9-5.

Esquema 11



El esquema 11 muestra una síntesis alternativa del compuesto 9-5. El material de partida 11-0 (2,6-dicloro-5-fluoronicotinonitrilo) se hidroliza mediante el tratamiento con ácido sulfúrico concentrado a una temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 65 °C) para dar amida 11-1, que se litia por medio de un tratamiento con LiHMDS a aproximadamente 0 °C o una reacción con LDA en THF a -78 °C. La interrupción con DMF da el producto intermedio de aldehído 11-2, que se reduce para dar la lactama 11-3 mediante el tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, trietil silano) y un ácido (por ejemplo, TFA) en un disolvente orgánico (por ejemplo, DCM). A continuación de la instalación de un grupo de protección Boc en la lactama 11-3, el desplazamiento de un grupo cloro en el compuesto 11-4 por medio de una reacción con una amina apropiada ($\text{R}^3\text{-NH}_2$) da el producto intermedio 11-5. El producto intermedio posteriormente se hace reaccionar con un ácido borónico aromático o borato (por ejemplo, $\text{R}^4\text{-B(OR}^{13}\text{)}_2$) en presencia de catalizador de paladio (por ejemplo, $\text{Pd(PPh}_3\text{)}_4$, $\text{(PPh}_3\text{)}_2\text{PdCl}_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, etc.), un ligando opcional (por ejemplo, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo), una base (por ejemplo, KF o Na_2CO_3), y un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano, DMF, etc.) para dar el compuesto 11-6. La reacción de Suzuki se lleva a cabo a una temperatura elevada (por ejemplo, 90 - 160 °C), o bien mediante un calentamiento convencional o bien por medio de irradiación de microondas. Como alternativa, el compuesto 11-5 puede hacerse reaccionar con un reactivo de estaño aromático (por ejemplo, $\text{R}^4\text{-Sn}(n\text{-Bu)}_3$) en presencia de catalizador de paladio (por ejemplo, $\text{Pd(PPh}_3\text{)}_4$) y un disolvente orgánico (por ejemplo, tolueno) a una temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 100 °C). A continuación del acoplamiento de Suzuki o de Stille, un tratamiento de 11-6 con un ácido (por ejemplo, TFA o HCl) a TA o por encima (por ejemplo, aproximadamente 20 - 60 °C) genera 9-5.

Los compuestos de Fórmula 1, que incluyen los compuestos nombrados anteriormente, y sus complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, deben evaluarse con respecto a sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad en solución a través del pH, permeabilidad, y similares, para

seleccionar una forma de dosificación y vía de administración apropiadas. Los compuestos que están destinados al uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos, y pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, criodesecación, desecación por pulverización, desecación evaporativa, desecación por microondas o desecación por radiofrecuencia.

Los compuestos de Fórmula 1 pueden administrarse solos o en combinación con algún otro o con uno o más compuestos farmacológicamente activos que son distintos de los compuestos de Fórmula 1. Generalmente, uno o más de esos compuestos se administran como una composición farmacéutica (una formulación) en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La elección de los excipientes depende del modo de administración particular, del efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad y de la naturaleza de la forma de dosificación, entre otras cosas. Las composiciones farmacéuticas útiles y los métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en A. R. Gennaro (ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20ª ed., 2000).

Los compuestos de Fórmula 1 pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución en cuyo caso el compuesto entra en la corriente sanguínea a través del tracto gastrointestinal. Como alternativa o adicionalmente, la administración oral puede implicar la administración por vía mucosa (por ejemplo, administración bucal, sublingual, supralingual) de tal manera que el compuesto entra en la corriente sanguínea a través de la mucosa oral.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sistemas semi-sólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas de gelatina blanda o dura que contienen multi- o nano-partículas, líquidos, o polvos; pastillas para chupar que pueden estar rellenas de líquido; chicles; geles, formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; pulverizadores; y parches bucales o mucoadhesivos. Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras (fabricadas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y típicamente comprenden un transportador (por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado) y uno o más agentes emulsionantes, agentes de suspensión o ambos. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse por la reconstitución de un sólido (por ejemplo, de un sobre).

Los compuestos de Fórmula 1 también pueden usarse en formas de dosificación de disolución rápida, que se disgregan rápidamente, tales como las que se describen en Liang y Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents* (2001) 11(6):981-986.

Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el principio farmacéutico activo (API, por las siglas en inglés *Active Pharmaceutical Ingredient*) puede comprender de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 80 % en peso de la forma de dosificación o más típicamente de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del API, los comprimidos pueden incluir uno o más disgregantes, aglutinantes, diluyentes, tensioactivos, deslizantes, lubricantes, anti-oxidantes, colorantes, agentes saporíferos, conservantes y agentes enmascarantes del sabor. Los ejemplos de disgregantes incluyen el glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa con alquilo C₁₋₆ sustituido, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante puede comprender de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 25 % en peso o de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso de la forma de dosificación.

Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades cohesivas a una formulación en comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada desecada por pulverización, anhidra), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

Los comprimidos también pueden incluir agentes de superficie activos, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los ingredientes de superficie activos pueden comprender de aproximadamente el 0,2 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender de aproximadamente el 0,2 % en peso a aproximadamente el 1 % en peso del comprimido.

Los comprimidos también pueden contener lubricantes tales como estearato de magnesio, estereato de calcio, estereato de cinc, estearil fumarato de sodio y mezclas de estereato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes pueden comprender de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso o de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso del comprimido.

Las mezclas de comprimido pueden comprimirse directamente o mediante compactación en rodillos para formar comprimidos. Las mezclas o porciones de mezclas de comprimidos pueden ser, como alternativa, húmedas, desecadas, o de granulado fundido, congelado fundido o extruidas antes de la formación de los comprimidos. Si se desea, antes de mezclar puede ajustarse el tamaño de uno o más de los componentes mediante filtración o molienda o ambos. La forma de dosificación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta, no recubierta o encapsulada. Los comprimidos ejemplares pueden contener hasta aproximadamente el 80 % en peso del API, de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0 % en peso a aproximadamente el 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de disgregante, y de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de lubricante. Para una explicación de la mezcla, granulación, molienda, filtrado, formación de comprimidos, recubrimiento, así como una descripción de técnicas alternativas para preparar productos farmacológicos, véase A. R. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed., 2000); H. A. Lieberman *et al.* (ed.), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1-3 (2ª ed., 1990); y D. K. Parikh & C. K. Parikh, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. 81 (1997).

Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son formas de dosificación de películas finas flexibles, solubles en agua o hinchables en agua, que pueden disolverse rápidamente o ser mucoadhesivas. Además del API, una película típica incluye uno o más polímeros formadores de películas, aglutinantes, disolventes, humectantes, plastificantes, estabilizantes o emulsionantes, agentes modificadores de la viscosidad y disolventes. Otros ingredientes de las películas pueden incluir anti-oxidantes, colorantes, saporíferos y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes de saliva, agentes refrescantes, co-disolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes formadores de volumen, agentes antiespumantes, tensioactivos, y agentes enmascarantes del sabor. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

Además de los requerimientos de dosificación, la cantidad de API en la película puede depender de su solubilidad. Si son hidrosolubles, los API típicamente comprenderán de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 80 % en peso de los componentes no disolventes (solutos) en la película o de aproximadamente el 20 % en peso a aproximadamente el 50 % en peso de los solutos en la película. Un API menos soluble puede comprender una proporción mayor de la composición, típicamente hasta aproximadamente el 88 % en peso de los componentes no disolventes en la película.

El polímero formador de películas puede seleccionarse de polisacáridos naturales, proteínas, o hidrocoloides sintéticos y típicamente comprende de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 99 % en peso o de aproximadamente el 30 % en peso a aproximadamente el 80 % en peso de la película.

Las formas de dosificación en película típicamente se preparan por secado evaporativo de películas acuosas finas que recubren un soporte o papel de refuerzo despegable, que puede llevarse a cabo en un horno o túnel de secado (por ejemplo, en un aparato combinado de recubrimiento-secado), en un equipo de liofilización o en un horno de vacío.

Las formulaciones sólidas útiles para la administración oral pueden incluir formulaciones de liberación inmediata y formulaciones de liberación modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Para una descripción general de las formulaciones de liberación modificadas adecuadas, véase la Patente de EE.UU. Nº 6.106.864. Para detalles de otras tecnologías de liberación útiles, tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas recubiertas, véase Verma *et al.*, Pharmaceutical Technology On-line (2001)25(2):1-14.

Los compuestos de Fórmula 1 también pueden administrarse directamente en la corriente sanguínea, en músculos, o en un órgano interno del sujeto. Las técnicas adecuadas para la administración parenteral incluyen administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasnovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores con aguja, incluyendo inyectores con microaguja, inyectores sin aguja y dispositivos de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, hidratos de carbono y agentes tamponadores (por ejemplo, pH de desde aproximadamente 3 a aproximadamente 9). Sin embargo, para algunas aplicaciones, los compuestos de Fórmula pueden formularse más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o como una forma desecada para usarse junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril apirógena. La preparación de formulaciones parenterales en condiciones de esterilidad (por ejemplo, mediante liofilización) puede llevarse a cabo fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales.

La solubilidad de los compuestos que se usan en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse a través de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad. Las formulaciones para la administración parenteral pueden formularse para que sean de liberación inmediata o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula 1 pueden formularse como una

suspensión, un sólido, un semisólido, o un líquido tixotrópico para la administración como un depósito implantado que proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen estents recubiertos de fármacos y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(DL-láctico-co-glicólico) (PGLA) cargadas con fármacos.

5 Los compuestos de Fórmula 1 también pueden administrarse directamente por vía tópica, intradérmica o transdérmica a la piel o la mucosa. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos de uso externo, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los transportadores
10 típicos pueden incluir alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y polipropilenglicol. Las formulaciones tópicas también pueden incluir potenciadores de la penetración. Véase, por ejemplo, Finnin y Morgan, J. Pharm. Sci. 88(10):955-958 (1999).

15 Otros medios de administración tópica incluyen la administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™ y Bioject™). Las formulaciones para la administración tópica pueden formularse para que sean de liberación inmediata o modificada como se describe anteriormente.

20 Los compuestos de Fórmula 1 también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en la forma de un polvo seco, un pulverizador de aerosol o gotas nasales. Puede usarse un inhalador para administrar el polvo seco, que comprende solamente el API, una mezcla en polvo del API y un diluyente, tal como lactosa, o una partícula de componentes mixtos que incluye el API y un fosfolípido, tal como fosfatidilcolina. Para el uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina. Puede usarse un envase
25 presurizado, una bomba, un pulverizador, un atomizador, o un nebulizador, para generar la pulverización de aerosol a partir de una solución o suspensión que comprende el API, uno o más agentes para dispersar, solubilizar, o extender la liberación del API (por ejemplo, EtOH con o sin agua), uno o más disolventes (por ejemplo, 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) que sirven como un propulsor, y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oléico o un ácido oligoláctico. Puede usarse un atomizador que usa
30 electrohidrodinámica para producir una vaporización fina.

35 Antes del uso en una formulación de polvo seco o de suspensión, el producto farmacológico habitualmente se desmenuza hasta un tamaño de partícula adecuado para la administración por inhalación (teniendo típicamente el 90 % de las partículas, basándose en el volumen, un tamaño mayor inferior a 5 micras). Esto puede realizarse mediante cualquier método de reducción de tamaño apropiado, tal como molienda de chorro en espiral, molienda de chorro de lecho fluido, procesamiento supercrítico de fluido, homogeneización a alta presión o desecación por pulverización.

40 Las cápsulas, ampollas y cartuchos (fabricados, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla de polvo del compuesto activo, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón, y un modificador del rendimiento tal como L-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o monohidratada. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

45 Una formulación de solución adecuada para su uso en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una vaporización fina puede contener de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 20 mg del API por accionamiento y el volumen de accionamiento puede variar de aproximadamente 1 µl a aproximadamente 100 µl. Una formulación típica puede comprender uno o más compuestos de Fórmula 1, propilenglicol, agua estéril, EtOH, y NaCl. Los disolventes alternativos, que pueden usarse en lugar de propilenglicol, incluyen glicerol y polietilenglicol.

50 Las formulaciones para administración inhalada, administración Intranasal, o ambas, pueden formularse para que sean de liberación inmediata o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Pueden añadirse saporíferos adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes tales como sacarina o sacarina sódica a las formulaciones destinadas a la administración por inhalación/intranasal.

55 En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que administra una cantidad medida. Las unidades típicamente están dispuestas para administrar una dosis medida o "descarga" que contiene de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 1000 µg del API. Las dosis diarias totales variarán típicamente de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 10 mg que pueden administrarse en una sola dosis o, más habitualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

60 Los compuestos activos pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en la forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse diversas alternativas siempre que sea apropiado. Las formulaciones para la administración rectal o vaginal pueden formularse para que sean de liberación inmediata o modificada como se describe anteriormente.

65

Los compuestos de Fórmula 1 también pueden administrarse directamente al ojo o al oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril, isotónica, con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y ótica incluyen pomadas, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno), implantes no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y partículas o sistemas vesiculares, tales como niosomas o liposomas. La formulación puede incluir uno o más polímeros y un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Los polímeros típicos incluyen ácido poliacrílico, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, polímeros celulósicos (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa), y polímeros de heteropolisacáridos (por ejemplo, goma gelana) reticulados. Dichas formulaciones también pueden liberarse por iontoforesis. Las formulaciones para la administración ocular u ótica pueden formularse para que sean de liberación inmediata o modificada como se describe anteriormente.

Para mejorar su solubilidad, la tasa de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad o estabilidad, los compuestos de Fórmula 1 pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, incluyendo ciclodextrina y sus derivados y polímeros que contienen polietilenglicol. Por ejemplo, los complejos de API-ciclodextrina son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como una alternativa a la formación directa de complejos con el API, puede usarse la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, es decir, como un transportador, diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas alfa, beta y gamma se usan comúnmente para estos fines. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 91/11172, WO 94/02518, y WO 98/55148.

Teniendo en cuenta lo anterior, uno o más compuestos de Fórmula 1, incluyendo los compuestos específicamente nombrados anteriormente, y sus complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente activos, pueden combinarse entre sí o con uno o más de otros compuestos farmacéuticamente activos para tratar diversas enfermedades, afecciones y trastornos. En dichos casos, los compuestos activos pueden combinarse en una sola forma de dosificación, como se describe anteriormente, o pueden proporcionarse en forma de un kit que sea adecuado para la coadministración de las composiciones. El kit comprende (1) dos o más composiciones farmacéuticas distintas, conteniendo al menos una de ellas un compuesto de Fórmula 1; y (2) un dispositivo para guardar por separado las dos composiciones farmacéuticas, tal como un frasco dividido o un envase de aluminio dividido. Un ejemplo de dicho kit es el blíster conocido usado para el envasado de comprimidos o cápsulas. El kit es adecuado para la administración de distintos tipos de formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral) o para la administración de distintas composiciones farmacéuticas a intervalos de dosis separados, o para ajustar las dosis de las distintas composiciones farmacéuticas entre sí. Para ayudar con el cumplimiento por parte del paciente, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y puede estar provisto de un recordatorio.

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos reivindicados y divulgados está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3000 mg dependiendo de la vía de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3000 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir únicamente una dosis diaria total de desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 300 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una sola dosis o en dosis divididas y, a juicio del médico, puede estar fuera de los intervalos típicos dados anteriormente. Aunque estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio con un peso de aproximadamente 60 kg a aproximadamente 70 kg, el médico podrá determinar la dosis apropiada para un paciente (por ejemplo, un niño) cuya peso esté fuera de este intervalo.

Teniendo en cuenta lo anterior, los compuestos de Fórmula 1 pueden usarse para tratar trastornos, enfermedades y afecciones para los cuales se indica la inhibición de SYK. Dichos trastornos, enfermedades y afecciones generalmente se refieren a cualquier estado no saludable o anómalo en un sujeto para el cual la inhibición de SYK proporciona un beneficio terapéutico. Más en particular, dichos trastornos, enfermedades y afecciones pueden implicar al sistema inmunitario y a la inflamación, incluyendo las reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) de Tipo I (rinitis alérgica, asma alérgica y dermatitis atópica); enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y púrpura trombocitopénica inmunitaria); inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y trombosis. Los compuestos de Fórmula 1 también pueden usarse para tratar trastornos, enfermedades y afecciones relacionados con el crecimiento celular anómalo, incluyendo neoplasias hematológicas, tales como leucemia mielóide aguda, leucemia linfocítica crónica de células B, linfoma de células B (por ejemplo, linfoma de células del manto), y linfoma de células T (por ejemplo, linfoma periférico de células T), así como cánceres epiteliales (es decir, carcinomas), tales como cáncer de pulmón (cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico), cáncer pancreático y cáncer de colon.

Además de las neoplasias hematológicas y de los cánceres epiteliales tenidos en cuenta anteriormente, los compuestos de Fórmula 1 pueden usarse también para tratar otros tipos de cáncer, incluyendo leucemia (leucemia mielógena crónica y leucemia linfocítica crónica); cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de piel, cáncer de hueso, cáncer de próstata y cáncer hepático; cáncer cerebral; cáncer de la laringe, cáncer de vesícula biliar, de recto, paratiroideo, tiroideo, adrenal, de tejido neural, de vejiga, de cabeza, cuello, de estómago, de bronquios y de riñones; carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, carcinoma metastásico de piel, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células reticulares y sarcoma de Kaposi; mieloma, tumor de células gigantes, tumor de células de los islotes, tumores linfocíticos y granulocíticos agudos y crónicos, tumor de células

pilosas, adenoma, carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas mucosales, ganglioneuromas intestinales, tumor hiperplásico del nervio corneal, tumor de hábito marfanoide, tumor de Wilms, seminoma, tumor ovárico, tumor leiomiomatoso, displasia cervical, neuroblastoma, retinoblastoma, síndrome mielodisplásico, rabdomiosarcoma, astrocitoma, linfoma no Hodgkin, hipercalcemia neoplásica, policitemia vera, adenocarcinoma, glioblastoma multiforme, glioma, linfomas y melanomas neoplásicos, entre otros.

Además del cáncer, los compuestos de Fórmula 1 también pueden usarse para tratar otras enfermedades relacionadas con el crecimiento celular anómalo, incluyendo enfermedades proliferativas no neoplásicas tales como la hipertrofia prostática benigna, restinosis, hiperplasia, trastorno de proliferación sinovial, retinopatía u otros trastornos neovasculares oculares, entre otros.

Los compuestos de Fórmula 1 también pueden usarse para tratar trastornos autoinmunitarios además de los enumerados anteriormente. Dichos trastornos, enfermedades y afecciones incluyen enfermedad de Crohn, dermatomiositis, diabetes mellitus de tipo 1, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Hashimoto, daño mixto del tejido conjuntivo, miastenia grave, narcolepsia, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, polimiositis, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjögren, artritis temporal, colitis ulcerosa, vasculitis, y granulomatosis de Wegener, entre otros.

Además, los compuestos de Fórmula 1 pueden usarse para tratar trastornos inflamatorios que incluyen asma, inflamación crónica, prostatitis crónica, glomerulonefritis, hipersensibilidades, enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerosa además de enfermedad de Crohn), enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, rechazo de trasplante, vasculitis y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Los compuestos de Fórmula 1 también pueden usarse para tratar enfermedades específicas que pueden entrar dentro de uno o más de los trastornos generales descritos anteriormente, incluyendo la artritis. Además de para la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, el lupus eritematoso sistémico, LES en niños y adolescentes, los compuestos de Fórmula 1 también pueden usarse para tratar otras enfermedades artríticas, incluyendo la espondilitis anquilosante, necrosis avascular, enfermedad de Bechet, bursitis, enfermedad por depósitos de cristales de pirofosfato de calcio dihidratado (pseudogota), síndrome del túnel carpiano, síndrome de Ehlers-Danlos, fibromialgia, Quinta enfermedad, arteritis de células gigantes, gota, dermatomiositis juvenil, artritis reumatoide juvenil, espondiloartropatía juvenil, enfermedad de Lyme, síndrome de Marfan, miositis, osteoartritis, osteogénesis imperfecta, osteoporosis, enfermedad de Paget, artritis psoriásica, fenómeno de Raynaud, artritis reactiva, síndrome de la distrofia refleja simpática, escleroderma, estenosis espinal, enfermedad de Still y tendinitis entre otras.

Los compuestos reivindicados y divulgados pueden combinarse con uno o más otros compuestos farmacológicamente activos o terapias para el tratamiento de uno o más trastornos, enfermedades o afecciones para los cuales se indica SYK, incluyendo trastornos, enfermedades y afecciones que implican al sistema inmunitario y a la inflamación y al crecimiento celular anómalo. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula 1, que incluyen los compuestos específicamente nombrados anteriormente, y sus complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con uno o más compuestos o terapias para tratar la artritis, incluyendo la artritis reumatoide y la osteoartritis, o para tratar el cáncer, incluyendo neoplasias hematológicas, tales como leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica de células B, linfoma de células B, y linfoma de células T, y carcinomas, tales como el cáncer de pulmón, cáncer pancreático y cáncer de colon. Dichas combinaciones pueden ofrecer ventajas terapéuticas significativas, incluyendo menos efectos secundarios, capacidad mejorada para tratar poblaciones de pacientes marginados o actividad sinérgica.

Por ejemplo, cuando se usan para tratar la artritis, los compuestos de Fórmula 1 pueden combinarse con uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos, corticoesteroides, modificadores de la respuesta biológica y terapia de inmunoadsorción de proteína A. Como alternativa o adicionalmente, cuando se trata la artritis reumatoide, los compuestos de Fórmula 1 pueden combinarse con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), y cuando se trata la osteoartritis, los compuestos de Fórmula 1 pueden combinarse con uno o más agentes para la osteoporosis.

Los AINE representativos incluyen apazona, aspirina, celecoxib, diclofenaco (con y sin misoprostol), diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, meclofenamato sódico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, salicilato de colina y magnesio, salsalato y sulindac. Los analgésicos representativos incluyen acetaminofeno y sulfato de morfina, así como codeína, hidrocodona, oxicodona, propoxifeno y tramadol, todos con o sin acetaminofeno. Los corticoesteroides representativos incluyen betametasona, acetato de cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona y prednisona. Los modificadores de la respuesta biológica representativos incluyen inhibidores de TNF- α , tales como adalimumab, etanercept e infliximab; inhibidores selectivos de células B, tales como rituximab; inhibidores de IL-1, tales como anakinra, y moduladores selectivos de la coestimulación, tales como abatecept.

Los FARME representativos incluyen auranofina (oro oral), azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida, ciclosporina, tiomalato sódico de oro (oro inyectable), hidroxycloquina, leflunomida, metotrexato, minociclina, mofetil miofenolato, penicilamina y sulfasalazina. Los agentes representativos de la osteoporosis incluyen bisfosfonatos, tales como alendronato, ibandronato, risedronato y ácido zoledrónico; moduladores selectivos del receptor de estrógenos, tales como droloxifeno, lasofoxifeno y raloxifeno; hormonas, tales como calcitonina, estrógenos y hormona paratiroidea; y agentes inmunosupresores tales como azatioprina, ciclosporina y rapamicina.

Las combinaciones particularmente útiles para tratar la artritis reumatoide incluyen un compuesto de Fórmula 1 y metotrexato; un compuesto de Fórmula 1 y uno o más modificadores de la respuesta biológica, tales como leflunomida, etanercept adalimumab, e infliximab; o un compuesto de Fórmula 1, metotrexato, y uno o más modificadores de la respuesta biológica, tales como leflunomida, etanercept adalimumab e infliximab;

Para el tratamiento de la trombosis y la restenosis, los compuestos de Fórmula 1 pueden combinarse con uno o más agentes cardiovasculares tales como bloqueantes de los canales de calcio, estatinas, fibratos, beta-bloqueantes, inhibidores de ACE e inhibidores de la agregación plaquetaria.

Los compuestos de Fórmula 1 también pueden combinarse con uno o más compuestos o terapias para tratar el cáncer. Estos incluyen agentes quimioterapéuticos (es decir, agentes citotóxicos o antineoplásicos) tales como agentes alquilantes, antibióticos, agentes antimetabólicos, agentes de origen vegetal e inhibidores de topoisomerasa, así como fármacos molecularmente dirigidos que bloquean el crecimiento y la propagación del cáncer interfiriendo con moléculas específicas implicadas en el crecimiento y la progresión tumoral. Los fármacos molecularmente dirigidos incluyen tanto moléculas pequeñas como agentes biológicos.

Los agentes alquilantes representativos incluyen biscloretaminas (mostazas de nitrógeno, por ejemplo, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalán, y mostaza de uracilo); aziridinas (por ejemplo, tiotepa); sulfonatos de alquilalcona (por ejemplo, busulfán); nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina y estreptozocina); agentes alquilantes no clásicos (por ejemplo, altretamina, dacarbazina, y procarbazona); y compuestos de platino (por ejemplo, carboplatino, cisplatino, nedaplatino, oxiplatino, satraplatino y tetranitrato de triplatino).

Los agentes antibióticos representativos incluyen antraciclina (por ejemplo, aclarrubicina, amrrubicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, pirarrubicina, valrubicina y zorrubicina); antracenedionas (por ejemplo, mitoxantrona y pixantrona); y *Streptomyces* (por ejemplo, actinomicina, bleomicina, dactinomicina, mitomicina C y plicamicina).

Los agentes antimetabólicos representativos incluyen inhibidores de la dihidrofolato reductasa (por ejemplo, aminopterina, metotrexato y pemetrexed); inhibidores de la timidilato sintetasa (por ejemplo, raltitrexed y pemetrexed); ácido folínico (por ejemplo, leucovorina); inhibidores de adenosina desaminasa (por ejemplo, pentostatina); inhibidores halogenados de la ribonucleótido reductasa (por ejemplo, cladribina, clofarabina, y fludarabina); tiopurinas (por ejemplo, tioguanina y mercaptopurina); inhibidores de la timidilato sintetada (por ejemplo, fluorouracilo, capecitabina, tegafur, carmofur y floxuridina); inhibidores de la ADN polimerasa (por ejemplo, citarabina); inhibidores de la ribonucleótido reductasa (por ejemplo, gemcitabina); agentes hipometilantes (por ejemplo, azacitidina y decitabina); e inhibidor de la ribonucleótido reductasa (por ejemplo, hidroxiurea); y un empobrecedor de asparagina (por ejemplo, asparaginasa)

Los agentes de origen vegetal representativos incluyen alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vindesina, vinzolidina, y vinorelbina), podofilotoxinas (por ejemplo, etopósido y tenipósido), y taxanos (por ejemplo, docetaxel, larotaxel, ortataxel, paclitaxel, y tesetaxel).

Los inhibidores de la topoisomerasa de tipo I representativos incluyen camptotecinas, tales como belotecán, irinotecán, rubitecán y topotecán. Los inhibidores de la topoisomerasa de tipo II incluyen amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido y tenipósido, que son derivados de epipodofilotoxinas.

Las terapias molecularmente dirigidas incluyen agentes biológicos tales como citocinas y otros agentes inmunorrreguladores. Las citocinas útiles incluyen interleucina-2 (IL-2, aldesleucina), interleucina 4 (IL-4), interleucina 12 (IL-12), e interferón, que incluye más de 23 subtipos relacionados. Otras citocinas incluyen el factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (CSF) (filgrastim) y el CSF de granulocitos macrófagos (sargramostim). Otros agentes inmunomoduladores incluyen el bacilo de Calmette-Guerin, levamisol y octreótrido; anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales, tales como trastruzumab y rituximab; y vacunas de cáncer, que incluyen una respuesta inmunitaria contra tumores.

Además, los fármacos molecularmente dirigidos que interfieren con moléculas específicas implicadas en el crecimiento y la progresión tumoral incluyen inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante alfa (TGF_{α}), TGF_{β} , herregulina, factor de crecimiento insuínico (IGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), factor estimulante de colonias (CSF), eritropoyetina (EPO), interleucina-2 (IL-2), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento derivado de

plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), angiopoyetina, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), HER4, receptor del factor de crecimiento insulínico 1 (IGF1R), IGF2R, receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 1 (IGF1R), FGF2R, FGF3R, FGF4R, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), tirosina quinasa con dominios similares a la inmunoglobulina y dominios similares al factor de crecimiento epidérmico 1 (Tie-2), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), Abl, Bcr-Abl, Raf, tirosina quinasa similar a FMS 3 (FLT3), c-Kit, Src, proteína quinasa c (PKC), quinasa receptora de tropomiosina (Trk), Ret, diana de rapamicina de mamíferos (mTOR), Aurora quinasa, quinasa similar a polo (PLK), proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), factor de transición mesenquimal-epitelial (c-MET), quinasa dependiente de ciclinas (CDK), Akt, quinasa reguladas por señales extracelulares (ERK), poli (ADP) ribosa polimerasa (PARP), y similares.

Los fármacos específicos molecularmente dirigidos incluyen moduladores selectivos del receptor de estrógenos, tales como tamoxifeno, toremifeno, fulvenstrant y raloxifeno; antiandrógenos, tales como bicalutamida, nilutamida, megestrol y flutamida; e inhibidores de aromataasa, tales como exemestano, anastrozol y letrozol. Otros fármacos molecularmente dirigidos específicos incluyen agentes que inhiben la transducción de señales, tales como imatinib, dasatinib, nilotinib, trastuzumab, gefitinib, erlotinib, cetuximab, lapatinib, panitumumab y temsirolimus; agentes que inducen la apoptosis, tales como bortezomib; agentes que bloquean la angiogénesis, tales como bevacizumab, sorafenib y sunitinib; agentes que ayudan al sistema inmunitario a destruir a las células cancerosas, tales como rituximab y alemtuzumab; y anticuerpos monoclonales que administran moléculas tóxicas a las células cancerosas, tales como gemtuzumab ozogamicin, tositumomab, 131I-tositumomab, e ibritumomab tiuxetán.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA: INHIBICIÓN DE SYK

La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de SYK puede evaluarse usando una variedad de métodos, incluyendo ensayos *in vitro* e *in vivo*. El siguiente ensayo *in vitro* mide la capacidad de un compuesto de ensayo de inhibir la fosforilación mediada por SYK de un sustrato específico de SYK marcado con FAM (5FAM-KKKKEEIYFFFG-NH₂).

Se preparó la proteína SYK a partir de ADNc que codificaba la tirosina quinasa de bazo humano y se expresó en células de insecto usando un vector de expresión de baculovirus. El ADNc (IMAGEN: 3542895) se adquirió en Open Biosystems. El dominio quinasa de la SYK (restos de 356-635) se amplificó por PCR y se clonó en el plásmido pFastBac1 (Invitrogen) en los sitios BamHI/XbaI. El plásmido recombinante que codifica Met-Ala-Lys-SYK (356-635)-HHHHHH se secuenció y se transformó en la cepa DH10Bac de *E. Coli*. El bácmido de ADN recombinante se aisló y se transfectó en células Sf9 de insecto. El virus recombinante se recogió 72 h después de la transfección. La reserva viral de título alto se preparó infectando células Sf9 a una multiplicidad de infección (MOI) de aproximadamente 0,01. Se infectó una suspensión de células Sf9 (10 l) con virus recombinante (MOI=5) y se incubó en un Biorreactor de Ondas (GE-Healthcare) durante 48 h. Las células se recogieron y se conservaron a -80 °C.

Para purificar la proteína expresada, las células Sf9 congeladas (10 l) se rompieron en partículas pequeñas (< 1 cm) y se suspendieron en un tampón de lisis (300 ml) que contenía Tris 20 mM (pH 7,6), TCEP 0,25 mM, NaCl 100 mM, glicerol al 5 % y un inhibidor de proteasas. La suspensión se agitó a TA hasta que se descongeló completamente, se lisó durante 2-4 min más en un homogeneizador de cuchilla giratoria y después se centrifugó a 4200 g durante 1 h. Después de la centrifugación, se vertió el sobrenadante a través de una gasa y se combinó con una resina quelante de níquel (Probond Resin™, Invitrogen) que se pre-equilibró en un tampón de lavado que contenía Tris 10 mM (pH 7,6), TCEP 0,25 mM, NaCl 300 mM, glicerol al 5 % e imidazol 20 mM. Durante 3 h la mezcla se agitó en una cámara fría y después de centrifugó a 900 g durante 10 min. La resina se dispersó en tampón de lavado (50 ml), se centrifugó durante 10 min a 900 g, se redispensó en una cantidad pequeña de tampón de lavado (5 ml), y después de vertió en una columna cromatográfica desechable Poly-Prep, a través de la cual se pasó tampón de lavado por gravedad hasta que no se observó proteína en el azul de coomassie (aproximadamente 120 ml de tampón de lavado). Se usaron un tampón de elución (30 ml) que contenía HEPES 10 mM (pH 7,4), NaCl 150 mM, glicerol al 10% de DTT 5 mM, e imidazol 400 mM para eluir la proteína SYK de la resina. Se concentró el eluato (5 ml) y se purificó adicionalmente en una columna Superdex 200 (1,2 ml/ min durante 160 min, HEPES 10 mM (pH 7,4), NaCl 10 mM, MgCl 10 mM, EDTA 0,1 mM y TCEP 0,25 mM). Las fracciones sometidas a cromatografía se procesaron en una SDS-PAGE y se agruparon y se concentraron las fracciones necesarias. El tampón de administración final fue HEPES (pH 7.4) 10 mM, Metionina 10 mM, NaCl 150 mM, glicerol al 10 % de DTT 5 mM.

La inhibición de SYK se determinó usando un formato de placa negra de 384 pocillos que contenía HEPES 50 mM, NaCl 10 mM, MgCl₂ 10 mM, EDTA 0,2 mM EDA (Brij®35) al 0,01 %, DTT 1 mM, y BSA 0,1 mg/ ml a pH 7,3. Cada compuesto de ensayo se preparó en DMSO usando diluciones en serie con factor 2 para 11 puntos de datos, que se añadieron al tampón de modo que cada dilución contuviera DMSO al 3 %. Se añadieron 2 µl de 5FAM-KKKKEEIYFFFG-NH₂ 3 µM (en tampón) a cada pocillo, 2 µl de compuesto de ensayo (DMSO al 3 % en tampón) diluido, y 2 µl de SYK 2,4 nM y ATP 45 µM (en tampón). La mezcla de reacción se incubó a TA durante 60 min, y se desactivó añadiendo Hepes 50 mM, EDTA 30 mM Tritón X-100 al 0,1 % (pH 7,3). Para cuantificar el sustrato fluorescente marcado y el producto después de la reacción, la placa de ensayo se cargó en un Caliper LC-3000, que mide el porcentaje de conversión por separación basada en microfluidos. Los valores de Cl₅₀ se calcularon mediante

ajuste a una curva no lineal de las concentraciones del compuesto y del porcentaje de inhibición con respecto a la ecuación de la CI_{50} convencional y se notificó como pCI_{50} , es decir, $-\log(CI_{50})$, donde CI_{50} es concentración molar.

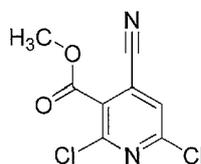
Ejemplos

5 Los siguientes ejemplos tienen como fin ser ilustrativos y no limitantes, y representan realizaciones específicas de la presente invención.

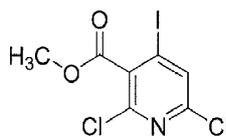
10 Se obtuvieron espectros de resonancia magnética nuclear de 1H (RMN) para muchos de los compuestos en los siguientes ejemplos. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón de desplazamiento a campo más bajo con respecto a tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para la designación de picos principales, incluyendo s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuartete), m (multiplete), spt (septete) y a (ancho). Los espectros de masas (m/z) se registraron usando o bien ionización por electropulverización (ESI) o bien ionización química a presión atmosférica (APCI). Las siguientes abreviaturas se usan para disolventes comunes: $CDCl_3$ (deuterocloroformo), $DMSO-d_6$ (deuterodimetilsulfóxido), CD_3OD (deuterometanol), y $THF-d_8$ (deuterotetrahidrofurano). "Amoniaco" hace referencia a una solución concentrada de amoniaco en agua que posee una densidad relativa de 0,88.

20 Cuando se indique, los productos de determinadas preparaciones y ejemplos se purifican mediante HPLC activada por masa (por ejemplo, Bomba: Waters™ 2525; EM: ZQ™; Soporte lógico: MassLinx™), cromatografía ultrarrápida o cromatografía de capa fina preparativa (CCF). La HPLC preparativa se lleva a cabo usando unas condiciones o bien ácidas o bien básicas. Las condiciones ácidas son por lo general gradientes en el disolvente A (agua con un 0,05 % de TFA) y el disolvente B (acetonitrilo con un 0,035 % de TFA); las condiciones básicas son por lo general gradientes en el disolvente A (NH_4HCO_3 10 mM en agua) y el disolvente B (NH_4HCO_3 10 mM en 20 / 80 (v / v) de agua / acetonitrilo). Las condiciones de HPLC preparativa que se mencionan usan unas condiciones ácidas a menos que se indiquen como básicas. Por lo general, la CCF preparativa se lleva a cabo sobre placas 60 F₂₅₄ de gel de sílice. Después del aislamiento mediante cromatografía, el disolvente se retira y el producto se obtiene mediante secado en un evaporador centrífugo (por ejemplo, GeneVac™), evaporador rotatorio, matraz evacuado, liofilizador, etc. Las reacciones en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno) o reactiva (por ejemplo, H_2) por lo general se llevan a cabo a una presión de aproximadamente 1 atmósfera (14,7 psi) o mayor.

Preparación 5: 2,6-dicloro-4-cianonicotinato de metilo



35 A. 2,6-dicloro-4-yodonicotinato de metilo



40 Una solución de *n*-butil-litio en hexano (1,6 M, 120 ml, 192 mmol) se añadió gota a gota a una solución de diisopropilamina (31,2 ml, 219 mmol) en THF (200 ml) a $-78^\circ C$ y la mezcla se agitó durante 30 min. Una solución de 2,6-dicloro-3-yodopiridina (50,0 g, 183 mmol) en THF (100 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a $-78^\circ C$ y la mezcla resultante se agitó a $-78^\circ C$ durante 2 h. Después de la adición de hielo seco a la mezcla de reacción, la mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se interrumpió con H_2O y la fase orgánica se lavó con H_2O . La fase acuosa combinada se acidificó con HCl y se extrajo con $CHCl_3$ (3 x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se evaporaron. Después de que el residuo se hubo disuelto en DMF (500 ml), se añadieron K_2CO_3 (39,2 g, 284 mmol) y CH_3I (17,73 ml, 284 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. A la mezcla resultante se añadió HCl 1 N y Et_2O . La fase acuosa se extrajo con Et_2O y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO_2 para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (7,24 g, 11 %). RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,99 (s, 3 H), 7,77 (s, 1 H). [M + H] calculado para $C_7H_4ClINO_2$, 332; hallado, 332.

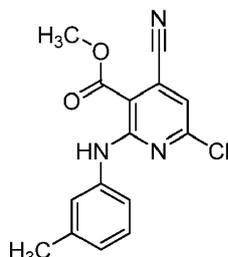
55 B. 2,6-dicloro-4-cianonicotinato de metilo

Una mezcla de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (34,8 mg, 0,03 mmol), 2,6-dicloro-4-yodonicotinato de metilo (100 mg, 0,301 mmol) y dicianozinc (38,9 mg, 0,331 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a $100^\circ C$ durante la noche bajo una

atmósfera de N₂. A la mezcla resultante se añadieron H₂O y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (28 mg, 40 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,99 (s, 3 H), 8,44 (s, 1 H).

5

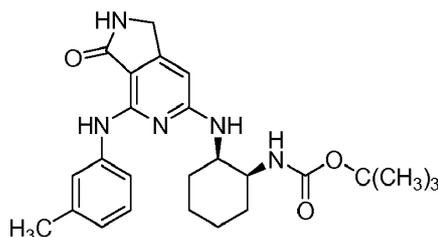
Preparación 6: 6-cloro-4-ciano-2-(*m*-tolilamino)nicotinato de metilo



- 10 Una solución de 2,6-dicloro-4-cianonicotinato de metilo (455 mg, 1,97 mmol), trietilamina (0,549 ml, 3,94 mmol) y *m*-toluidina (0,32 ml, 2,95 mmol) en THF (10 ml) se agitó a TA durante 3 días. Se añadió agua a la mezcla resultante, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (198 mg, 33,3 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,40 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 6,92 (s, 1 H), 7,05 - 7,14 (m, 4 H), 7,33 (t, *J* = 7,81 Hz, 1 H).

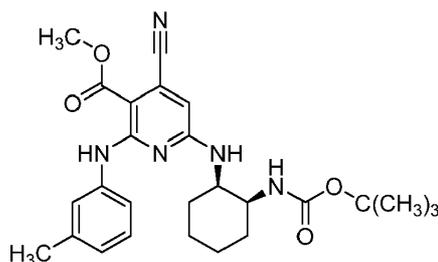
15

Preparación 7: (1*S*,2*R*)-2-(3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo



20

A. 6-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-ciano-2-(*m*-tolilamino)nicotinato de metilo



25

Una solución de 6-cloro-4-ciano-2-(*m*-tolilamino)nicotinato de metilo (198 mg, 0,656 mmol), (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (562 mg, 2,62 mmol) y Et₃N (0,402 ml, 2,89 mmol) se agitó a reflujo durante la noche. A la mezcla resultante se añadieron H₂O y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron. El residuo se trituró con EtOAc. El sólido resultante se filtró, se aclaró con EtOAc, y se secó para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (250 mg, 79 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,23 - 1,77 (m, 17 H), 2,34 (s, 3 H), 3,94 (s a, 3 H), 3,98 (s a, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,91 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 7,81 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 1 H), 10,64 (s a, 1 H).

30

35 B. (1*S*,2*R*)-2-(3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo

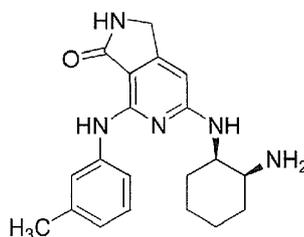
6-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-ciano-2-(*m*-tolilamino)nicotinato de metilo (100 mg, 0,209 mmol) se disolvió en DMF (5 ml). A la solución se añadió paladio sobre carbono (22,19 mg, 0,209 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante la noche bajo una atmósfera de H₂. La mezcla se filtró, el filtrado se evaporó, y el residuo se diluyó con H₂O y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron. El residuo se purificó mediante

40

recristalización (EtOH - Hexano) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (70 mg, 74,3 %). RMN de ^1H (500 MHz, EDCl_3) δ ppm 1,03 - 2,10 (m, 17 H), 2,34 (s, 3 H), 3,81 - 4,29 (m, 4 H), 5,03 (s, 1 H), 5,32 (s, 1 H), 5,81 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H). [M + H] calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$, 452; hallado, 452.

5

Ejemplo 13: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

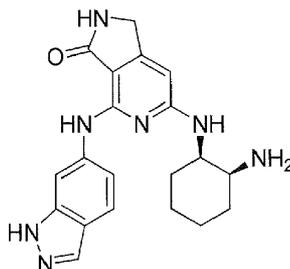


10 Una mezcla de (1*S*,2*R*)-2-(3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (50,0 mg, 0,111 mmol) y HCl 4 N en dioxano (2 ml, 8,00 mmol) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones se recogieron, se concentraron, se diluyeron con EtOAc, y se basificaron con una solución de NaHCO_3 ac. saturado. El extracto orgánico se secó y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (10 mg, 25,7 %). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,19 - 1,77 (m, 8 H), 2,29 (s, 3 H), 3,20 (s a, 1 H), 3,99 (s a, 1 H), 4,19 (s, 2 H), 6,06 (s, 1 H), 6,75 (d, $J = 7,32$ Hz, 2 H), 7,14 (t, $J = 7,81$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J = 7,32$ Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H). [M + H] calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$, 352; hallado, 352.

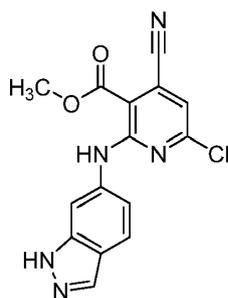
15

20

Ejemplo 23: 4-(1*H*-Indazol-6-ilamino)-6-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



A. 2-(1*H*-indazol-6-ilamino)-6-cloro-4-cianonicotinato de metilo

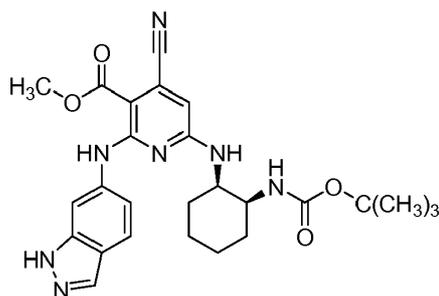


25

30

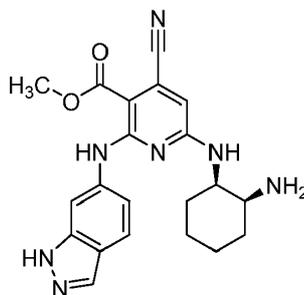
Una mezcla de 2,6-dicloro-4-cianonicotinato de metilo (250 mg, 1,082 mmol), 1*H*-indazol-6-amina (173 mg, 1,299 mmol) y Et_3N (0,226 ml, 1,623 mmol) en THF (10 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla. La fase orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO_2 (Hexano / EtOAc = 5 / 1) para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (120 mg, 38,5 %).

B. 2-(1*H*-indazol-6-ilamino)-6-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-cianonicotinato de metilo



Una solución de 2-(1*H*-indazol-6-ilamino)-6-cloro-4-cianonicotinato de metilo (115 mg, 0,351 mmol), (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilcarbamato de *terc*-butilo (90 mg, 0,421 mmol) y Et₃N (0,073 ml, 0,526 mmol) en THF (1 ml) se agitó a reflujo durante la noche. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron. El residuo se aclaró con EtOAc para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (110 mg, 62,0 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,00 - 1,86 (m, 17 H), 3,84 (s, 3 H), 3,91 (s a, 1 H), 4,12 (s a, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,63 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J* = 8,30 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,03 (s a, 1 H), 10,71 (s a, 1 H), 12,87 (s a, 1 H).

C. 2-(1*H*-indazol-6-ilamino)-6-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilamino)-4-cianonicotinato de metilo

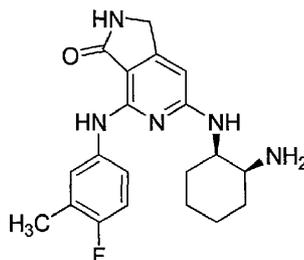


Una solución de 2-(1*H*-indazol-6-ilamino)-6-((1*R*,2*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-cianonicotinato de metilo (110 mg, 0,218 mmol) y TFA (2 ml, 26,9 mmol) en DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación de la reacción, la mezcla se concentró a vacío para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

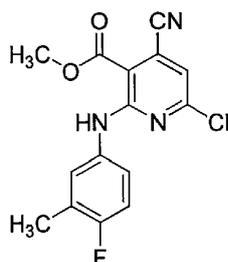
D. 4-(1*H*-Indazol-6-ilamino)-6-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

A una solución de 2-(1*H*-indazol-6-ilamino)-6-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilamino)-4-cianonicotinato de metilo (88 mg, 218 μmol) en MeOH (2 ml) se añadió paladio sobre carbono, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de H₂. La mezcla posteriormente se filtró para retirar el catalizador y el filtrado se evaporó. El residuo se diluyó con NaHCO₃ ac. saturado y MeOH, y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. La suspensión resultante se filtró y el precipitado se lavó con EtOAc y se secó para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (15 mg, 18,2 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 - 1,74 (m, 8 H), 3,13 (s a, 1 H), 3,94 - 4,07 (m, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 6,02 - 6,14 (m, 1 H), 6,70 (s a, 1 H), 7,13 (d, *J* = 8,30 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 8,30 Hz, 1 H), 7,94 (d, *J* = 2,93 Hz, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 12,84 (s a, 1 H). [M + H] calculado para C₂₀H₂₃N₇O, 378; hallado, 378.

Ejemplo 24: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

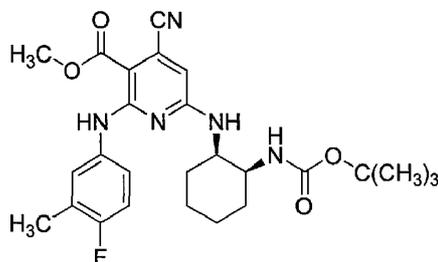


A. 6-cloro-4-ciano-2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)nicotinato de metilo



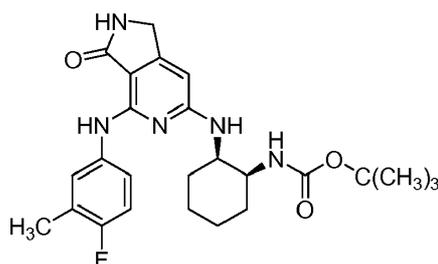
Una solución de 2,6-dicloro-4-cianonicotinato de metilo (500 mg, 2,164 mmol), 4-fluoro-3-metilfenilamina (325 mg, 2,60 mmol) y Et₃N (0,452 ml, 3,25 mmol) en ACN (5 ml) se agitó a 50 °C durante 24 h. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ para dar el compuesto del título, que contiene algo de material de partida y se usó sin purificación adicional (390 mg). [M + H] calculado para C₁₅H₁₁ClFN₃O₂, 320; hallado, 320.

10 B. 6-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-ciano-2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)nicotinato de metilo



Una mezcla de 6-cloro-4-ciano-2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)nicotinato de metilo (390 mg, 1,220 mmol), Et₃N (0,204 ml, 1,464 mmol) y (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (392 mg, 1,830 mmol) en THF (5 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. Posteriormente se añadieron agua y EtOAc a la mezcla y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron. El residuo se diluyó con EtOAc y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (75 mg, 12,36 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 - 1,71 (m, 17 H), 2,22 (d, *J* = 0,98 Hz, 3 H), 3,80 - 3,82 (m, 3 H), 3,83 (s a, 1 H), 4,01 - 4,09 (m, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 6,62 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H), 7,06 (t, *J* = 9,03, 1 H), 7,39 (d, *J* = 4,39 Hz, 1 H), 7,50 - 7,68 (m, 1 H), 10,41 (s a, 1 H).

25 C. (1*S*,2*R*)-2-(4-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo



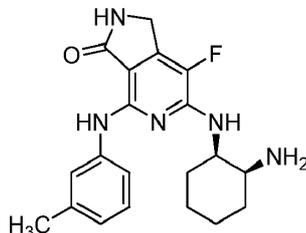
Una mezcla de 6-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-ciano-2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)nicotinato de metilo (75 mg, 0,151 mmol) y óxido de platino (34,2 mg, 0,151 mmol) en DCM (2 ml) y HOAc (0,5 ml) se agitó a TA bajo una atmósfera de H₂. La mezcla posteriormente se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (50 mg, 70,6 %). [M + H] calculado para C₂₅H₃₂FN₅O₃, 470; hallado, 470.

35 D. 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

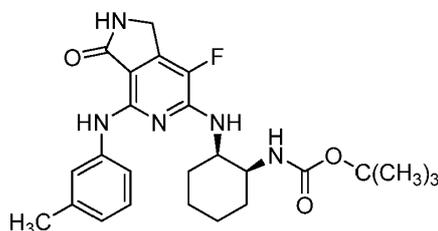
Una solución de (1*S*,2*R*)-2-(4-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (50,0 mg, 0,106 mmol) y TFA (1 ml, 12,98 mmol) en DCM (0,5 ml) se agitó a TA durante 1 h. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (1 mg, 2,54 %). RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,14 -

1,95 (m, 8 H), 2,28 (s, 3 H), 3,73 (s a, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 4,38 (s, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 7,00 (t, $J = 9,03$ Hz, 1 H), 7,41 - 7,54 (m, 2 H).

Ejemplo 25: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



A. (1*S*,2*R*)-2-(7-fluoro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo

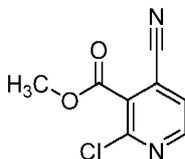


Una solución de (1*S*,2*R*)-2-(3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (94 mg, 0,208 mmol) y SELECTFLUOR® (73,7 mg, 0,208 mmol) se agitó a 0 °C durante 5 h y a TA durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se recogieron y se concentraron. El residuo se lavó con una solución de NaHCO₃ ac. saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (45 mg, 46,0 %). [M + H] calculado para C₂₅H₃₂FN₅O₃, 470; hallado, 470.

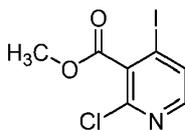
B. 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

Una solución de (1*S*,2*R*)-2-(7-fluoro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (40,0 mg, 0,085 mmol) y TFA (2 ml, 26,0 mmol) en DCM (1 ml) se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (20 mg, 63,5 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,36 - 1,97 (m, 8 H), 2,30 (s, 3 H), 3,70 (s a, 1 H), 4,27 (s a, 1 H), 4,33 - 4,46 (m, 2 H), 6,73 (d, $J = 6,35$ Hz, 1 H), 6,79 (d, $J = 7,32$ Hz, 1 H), 7,17 (t, $J = 7,57$ Hz, 1 H), 7,43 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,76 (s a, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₂₀H₂₄FN₅O, 370; hallado, 370.

Preparación 8: 2-cloro-4-cianonicotinato de metilo



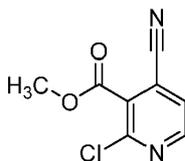
A. 2-cloro-4-ydonicotinato de metilo



Una solución de butil-litio en hexano (1,6 M, 13,70 ml, 21,93 mmol) se añadió gota a gota a una solución de diisopropilamina (3,57 ml, 25,06 mmol) en THF (100 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. Una solución de 2-cloro-3-ydopiridina (5,00 g, 20,88 mmol) en THF (50 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a -78 °C y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 h. Hielo seco se añadió a la mezcla de reacción, que se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se interrumpió con H₂O y la fase orgánica se lavó con H₂O. La fase acuosa combinada se acidificó con HCl concentrado y se extrajo con EtOAc.

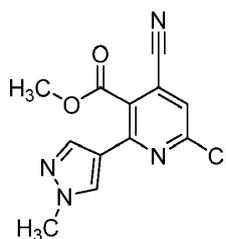
Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , y se evaporaron para dar ácido 2-cloro-4-yodonicotínico en bruto, que se combinó con carbonato de potasio (5,77 g, 41,8 mmol) y yodometano (1,567 ml, 25,06 mmol) en DMF (70 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, lo que estuvo seguido por la adición de Et_2O y H_2O . La fase orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO_2 para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (3,23 g, 52,0 %). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 4,01 (s, 3 H), 7,68 - 7,76 (m, 1 H), 7,97 - 8,11 (m, 1 H). [M + H] calculado para $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClINO}_2$, 298; hallado, 298.

B. 2-cloro-4-cianonicotinato de metilo

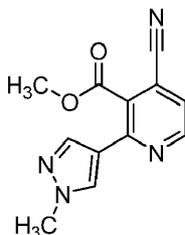


Una solución de 2-cloro-4-yodonicotinato de metilo (3,20 g, 10,76 mmol) y cianocobre (0,963 g, 10,76 mmol) en DMA (40 ml) se agitó a 140 °C durante la noche. A continuación de la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se diluyó con H_2O y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO_2 (Hexano / EtOAc = 10 / 1) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (730 mg, 34,5 %). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 4,07 (s, 3 H), 7,57 (d, $J = 5,37$ Hz, 1 H), 8,66 (d, $J = 4,88$ Hz, 1 H).

Preparación 9: 6-cloro-4-ciano-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de metilo



A. 4-ciano-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de metilo



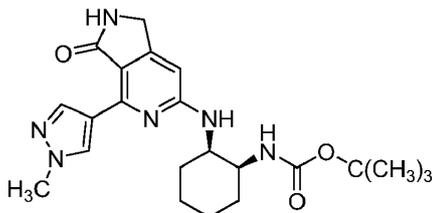
Una mezcla de 2-cloro-4-cianonicotinato de metilo (730 mg, 3,71 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (927 mg, 4,46 mmol), *trans*-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (261 mg, 0,371 mmol) y fluoruro de potasio (2697 mg, 14,85 mmol) en DME (15 ml) se agitó a 120 °C durante 1 h bajo una irradiación de microondas. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se diluyó con H_2O y EtOAc. La fase orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO_2 para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (470 mg, 52,3 %). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,97 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 7,41 (d, $J = 4,88$ Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,79 (d, $J = 4,88$ Hz, 1 H). [M + H] calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$, 243; hallado, 243.

B. 6-cloro-4-ciano-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de metilo

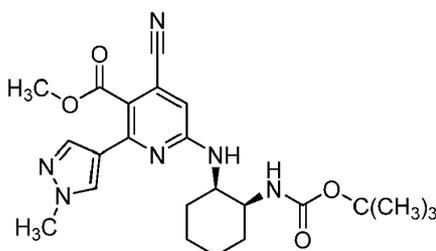
A una mezcla de 4-ciano-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de metilo (470 mg, 1,940 mmol) en DCM (10 ml) se añadió compuesto de urea - peróxido de hidrógeno (1 / 1, 913 mg, 9,70 mmol), y anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (1,370 ml, 9,70 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió más compuesto de urea - peróxido de hidrógeno (1 / 1, 400 mg) y la mezcla se agitó a TA durante 3 h más después de lo cual se añadió una solución de NaHCO_3 ac. saturado y CHCl_3 . La fase acuosa se extrajo con CHCl_3 (3 x), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , y se evaporaron para obtener 1-óxido de 4-ciano-3-(metoxycarbonil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina en bruto, que se combinó con oxiclورو de fósforo (2 ml, 21,46

mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 5 h y a continuación se concentró hasta dar un residuo, que se neutralizó con NaOH 2 N. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (Hexano / EtOAc = 1 / 1) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (155 mg, 41,3 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,96 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 7,41 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₂H₉ClN₄O₂, 277; hallado, 277.

Preparación 10: (1*S*,2*R*)-2-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo



A. 6-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-ciano-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)nicotinato de metilo

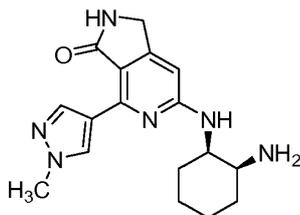


Una mezcla de 6-cloro-4-ciano-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)nicotinato de metilo (155 mg, 0,560 mmol) y (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (144 mg, 0,672 mmol) en DMA (2 ml) se agitó a 150 °C durante 1 h bajo una irradiación de microondas. A la mezcla resultante se añadieron H₂O y EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O (3 x) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (100 mg, 39,3 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,34 - 1,95 (m, 17 H), 3,92 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,87 (s a, 1 H), 5,66 (s a, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 7,78 - 7,83 (m, 2 H). [M + H] calculado para C₂₃H₃₀N₆O₄, 455; hallado, 455.

B. (1*S*,2*R*)-2-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo

Una solución de 6-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-ciano-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)nicotinato de metilo (110 mg, 0,242 mmol) y paladio sobre carbono (2,58 mg, 0,024 mmol) en MeOH (5 ml) y HOAc (1 ml) se agitó a TA durante la noche bajo una atmósfera de H₂. Después de la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite, el filtrado se evaporó, y el residuo se diluyó con MeOH y NaHCO₃ ac. sat. La mezcla se agitó a TA durante 30 min y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ y HPLC preparativa para dar el compuesto del título (60 mg, 58,1 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,26 - 1,87 (m, 17 H), 3,91 (s, 3 H), 4,25 (s a, 2 H), 5,16 - 5,49 (m 2 H), 6,23 (s a, 1 H), 6,75 (s a, 1 H), 8,18 - 8,44 (m, 1 H), 8,76 - 9,05 (m, 1 H).

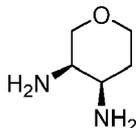
Ejemplo 26: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



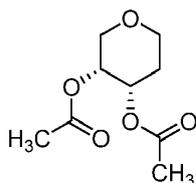
Una mezcla de (1*S*,2*R*)-2-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (94 mg, 0,22 mmol) y TFA (1 ml, 12,98 mmol) en DCM (1 ml) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla posteriormente se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (01 - 25; 5,45 min) y se basificó para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (10 mg, 14 %). RMN de ¹H (500

MHz, DMSO- d_6) δ ppm 122 - 1,61 (m, 8 H), 3,63 (s, 3 H), 4,19 (s, 2 H), 6,46 (s a, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H). [M + H] calculado para $C_{17}H_{22}N_6O$, 327; hallado, 327.

Preparación 11: (3*R*,4*R*)-Tetrahidro-2*H*-piran-3,4-diamina

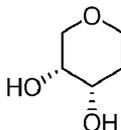


A. Diacetato de (3*R*,4*S*)-Tetrahidro-2*H*-piran-3,4-diilo



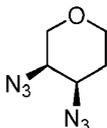
Una mezcla de diacetato de (3*R*,4*S*)-3,4-dihidro-2*H*-piran-3,4-diilo (8 g, 40 mmol) y Pd / C (10 %, 5,0 g) en MeOH se agitó a TA durante 12 h bajo una atmósfera de H_2 (50 psi). Después de la filtración, el residuo se concentró para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional (7,5 g). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,06 (s, 6 H), 3,95 - 4,03 (m, 2 H), 4,84 (t, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 5,15 - 5,20 (m, 1 H), 5,43 (t, $J = 4,0$ Hz, 1 H), 6,49 (d, $J = 4,0$ Hz, 1 H).

B. (3*R*,4*S*)-Tetrahidro-2*H*-piran-3,4-diol



Diacetato de (3*R*,4*S*)-Tetrahidro-2*H*-piran-3,4-diilo (7,5 g, 0,4 mmol) y metilato de sodio (8,64 g, 0,16 mol) en MeOH se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción posteriormente se interrumpió con HCl 6 N en un baño de hielo. La mezcla se concentró a sequedad. El residuo se trató con EtOAc (500 ml) y se agitó vigorosamente a 45 °C durante 30 min. Después de la filtración, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional (4,4 g). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,79 - 1,84 (m, 1 H), 2,00 (s, 6 H), 3,56 - 3,67 (m, 2 H), 3,88 - 3,97 (m, 2 H), 5,09 - 5,14 (m, 2 H).

C. (3*R*,4*R*)-3,4-Diazidotetrahidro-2*H*-pirano



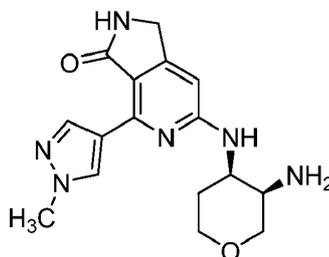
(3*R*,4*S*)-Tetrahidro-2*H*-piran-3,4-diol (5,0 g, 42,4 mmol) se disolvió en DCM (50 ml). A la mezcla se añadió piridina (2,5 eq), y en un baño de hielo, anhídrido trifluorometanosulfónico (21,5 g, 94,3 mmol). La reacción se completó en 15 min. A la mezcla se añadió DMF (50 ml) y hexametilfosforamida (1 ml), seguido por azida de sodio (25,0 g, 385,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. DCM se retiró a presión reducida. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional (1,88 g). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,85 - 1,90 (m, 1 H), 2,05 - 2,09 (m, 1 H), 3,54 - 3,60 (m, 1 H), 3,65 - 3,72 (m, 1 H), 3,81 - 3,89 (m, 1 H), 3,91 - 3,95 (m, 1 H).

D. (3*R*,4*R*)-Tetrahidro-2*H*-piran-3,4-diamina

Una mezcla de (3*R*,4*R*)-3,4-diazidotetrahidro-2*H*-pirano (1,0 g, 5,9 mmol), pirocarbonato de di-*tert*-butilo (2,8 g, 12,9 mmol) y Pd / C (10 %, 1,0 g) en MeOH se agitó a TA durante 12 h bajo una atmósfera de H_2 (50 psi). Después de la filtración, el residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con EtOAc y éter de petróleo (EtOAc / PE = 1 / 3) para dar el producto intermedio *N,N*-((3*R*,4*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3,4-diil)-biscarbamato de di-*tert*-butilo (1,2 g). El producto intermedio se disolvió en HCl 1 M - EtOAc y se agitó a TA durante la noche para dar el compuesto del título (400 mg, 58 %). RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,93 - 1,97 (m, 1 H), 2,12 - 2,22 (m,

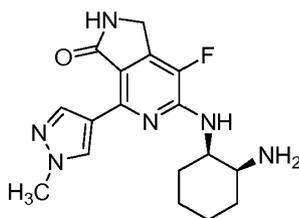
1 H), 3,60 - 3,66 (m, 1 H), 3,76 - 3,79 (m, 2 H), 3,86 - 3,92 (m, 1 H), 4,04 - 4,15 (m, 1 H). [M + H] calculado para C₅H₁₂N₂O, 117; hallado, 117.

5 Ejemplo 27: 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

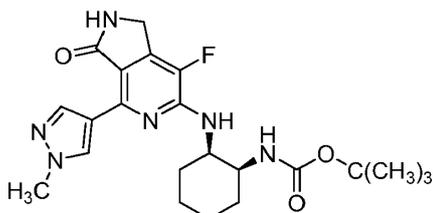


10 Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 26 usando (3*R*,4*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3,4-diamina en lugar de (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilcarbamato de *tert*-butilo. El estereoisómero deseado se aisló usando HPLC preparativa. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,52 (m, 2 H), 3,78 - 4,01 (m y s, 10 H), 4,21 - 4,42 (m y s, 3 H), 6,50 (s, 1 H), 7,91 (s a, 2 H), 8,29 - 8,39 (m, 1 H), 8,88 - 8,96 (m, 1 H). [M + H] calculado para C₁₆H₂₀N₆O₂, 329; hallado, 329.

15 Ejemplo 28: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



20 A. (1*S*,2*R*)-2-(7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo

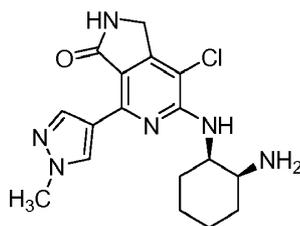


25 Una solución de (1*S*,2*R*)-2-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (150 mg, 0,352 mmol) y SELECTFLUOR® (150 mg, 0,422 mmol) en DCM (1 ml) y MeOH (1 ml) se agitó a TA durante la noche. Posteriormente se añadió agua y la mezcla se extrajo con CHCl₃ (3 x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (15 mg, 9,60 %). [M + H] calculado para C₂₂H₂₉FN₆O₃, 445; hallado, 445.

30 B. 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

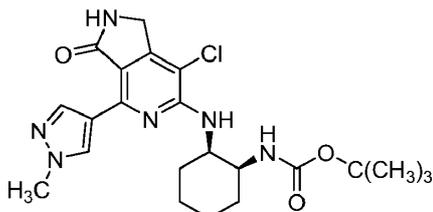
35 Una solución de (1*S*,2*R*)-2-(7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (15 mg, 0,034 mmol) y TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) en DCM (0,5 ml) se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar una sal de TFA del compuesto del título (7 mg, 60,2 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,37 - 2,01 (m, 8 H), 3,67 (s a, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 4,32 - 4,43 (m, 2 H), 4,45 (s a, 1 H), 6,77 (d, *J* = 6,35 Hz, 1 H), 7,93 (s a, 3 H), 8,30 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₇H₂₁FN₆O, 345; hallado, 345.

40 Ejemplo 29: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



A. (1S,2R)-2-(7-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo

5



Una solución de (1S,2R)-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (30 mg, 0,070 mmol) y *N*-clorosuccinimida (9,86 mg, 0,074 mmol) en DCM (1 ml) se agitó a TA durante la noche. Se añadió *N*-clorosuccinimida adicional (1 eq) y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. Agua y CHCl₃ se añadieron a la mezcla y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (20 mg, 61,7 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,18 - 2,09 (m, 17 H), 4,02 (s, 3 H), 4,28 - 4,45 (m, 2 H), 5,80 (s a, 1 H), 8,39 (s a, 1 H), 9,03 (s a, 1 H). [M + H] calculado para C₂₂H₂₉ClN₆O₃, 461; hallado, 461.

10

15

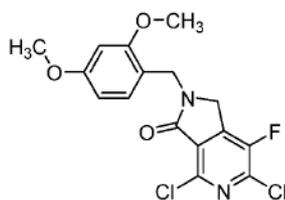
B. 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

Una solución de (1S,2R)-2-(7-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (10,00 mg, 0,022 mmol) en HCl (0,5 ml, 16,46 mmol) y HOAc (1 ml) se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se lavó con IPE para dar la sal de HCl del compuesto del título (5 mg, 63,9 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48 - 1,97 (m, 8 H), 3,72 - 3,78 (m, 1 H), 3,96 (s a, 3 H), 4,35 (d, *J* = 4,88 Hz, 2 H), 4,57 (s a, 1 H), 6,29 (d, *J* = 6,83 Hz, 1 H), 7,93 (s a, 2 H), 8,40 - 8,45 (m, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₇H₂₁ClN₆O, 361; hallado, 361.

20

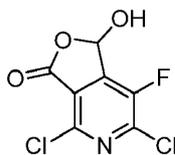
25

Preparación 12: 4,6-Dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



A. 4,6-Dicloro-7-fluoro-1-hidroxifuro[3,4-c]piridin-3(1H)-ona

30



A una solución de butil-litio - hexano (100 ml, 160 mmol) en THF (200 ml) se añadió lentamente diisopropilamina (27,4 ml, 192 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Una solución de ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (14,98 g, 71,4 mmol) en THF (15 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 2 h. A continuación, DMF (29,3 ml, 378 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió ácido clorhídrico (1 N, 400 ml) y la mezcla posteriormente se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). La fase orgánica se basificó con una solución de NaHCO₃ ac. saturado y la fase acuosa se separó. La fase acuosa se acidificó de nuevo con HCl 1 N (300 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO₄, y se evaporó. El residuo se lavó con Hexano / EtOAc (1 / 8) para dar el compuesto del título

35

40

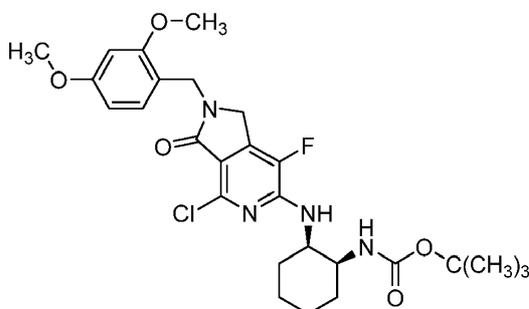
como un sólido de color blanco (11,5 g, 67,7 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,85 (s a, 1 H), 8,82 (s a, 1 H).

B. 4,6-Dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

5 Una mezcla de 4,6-dicloro-7-fluoro-1-hidroxifuro[3,4-c]piridin-3(1H)-ona (25,8 g, 108 mmol) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (34,2 ml, 228 mmol) en MeOH (400 ml) se agitó a TA durante 2 h. Se añadió triacetoxihidrobórato de sodio (22,98 g, 108 mmol) a la mezcla, que se agitó a TA durante 2 h. A continuación, se añadió HCl (2 N, 120 ml) y el sólido resultante (17,3 g) se aisló mediante filtración. Una mezcla del sólido, clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (10,35 g, 54 mmol) e hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (8,27 g, 54 mmol) en DMF (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de NaHCO_3 ac. saturado (300 ml), H_2O (300 ml), y salmuera (300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con EtOAc para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (6,7 g, 16,7 %). $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$, 371; hallado, 371.

Preparación 13: (1S,2R)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo

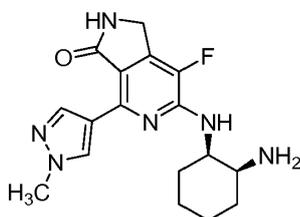
20



25 Una mezcla de 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (4,8 g, 12,93 mmol) y (1S,2R)-2-aminociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (4,16 g, 19,40 mmol) y diisopropiletilamina (3,39 ml, 19,40 mmol) en ACN (20 ml) se agitó a 100 °C durante 3 días. Se añadieron agua y EtOAc y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO_2 (Hexano / EtOAc = 1 / 1) para dar el compuesto del título como un sólido amorfo de color pardo (3,31 g, 46,6 %). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,35 - 2,02 (m, 17 H), 3,80 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 4,01 (s a, 1 H), 4,20 (s, 2 H), 4,23 (s a, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 4,91 (s a, 1 H), 6,40 - 6,52 (m, 2 H), 7,20 - 7,28 (m, 1 H). $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_5$, 549; hallado, 549.

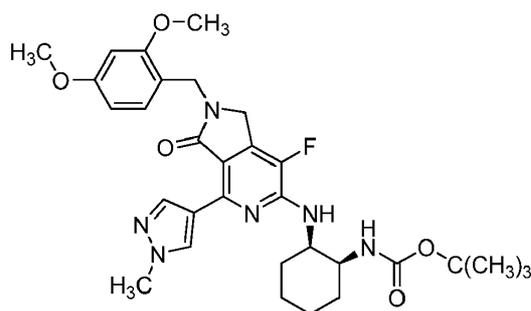
30

Ejemplo 30: 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (sal de HCl)



35

A. (1S,2R)-2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo



Una mezcla de (1*S*,2*R*)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,364 mmol), carbonato de sodio (77 mg, 0,729 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (91 mg, 0,437 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (25,6 mg, 0,036 mmol) en DME (2 ml) y H₂O (0,667 ml) se agitó a 85 °C durante 2 h. A la mezcla resultante se añadió EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ (Hexano / EtOAc = 2 / 3) para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (88 mg, 40,6 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,28 - 2,01 (m, 17 H), 3,80 (d, *J* = 2,93 Hz, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,91 - 4,01 (m, 4 H), 4,23 (s a, 2 H), 4,41 (s a, 1 H), 4,68 (d, *J* = 1,95 Hz, 2 H), 5,36 (s a, 1 H), 6,36 - 6,54 (m, 2 H), 7,15 - 7,21 (m, 1 H), 8,26 (s a, 1 H), 9,02 (s a, 1 H). [M + H] calculado para C₃₁H₃₉FN₆O₅, 595; hallado, 595.

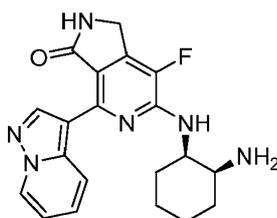
B. 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

Una solución de (1*S*,2*R*)-2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (2,4 g, 4,04 mmol) y TFA (5 ml, 64,9 mmol) se agitó a 80 °C durante 30 min. La suspensión resultante se diluyó con EtOAc (5 ml) y se filtró. El filtrado se evaporó a vacío. El residuo se diluyó con H₂O (300 ml) y EtOAc (100 ml) y se filtró. El precipitado se lavó con EtOAc y se secó para dar el compuesto del título como una sal de TFA (900 mg). El filtrado se extrajo con EtOAc (200 ml). La fase acuosa se neutralizó con una solución de NaHCO₃ ac. saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 400 ml) y THF (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron. El residuo se lavó con EtOAc para dar un primer cultivo (400 mg) del compuesto del título como la base libre. La sal de TFA que se obtuvo en lo que antecede se diluyó con una solución de NaHCO₃ ac. saturado (20 ml) y se agitó a TA durante la noche. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se lavaron con EtOAc para dar un segundo cultivo (700 mg) del compuesto del título como la base libre (1,1 g, 79 %).

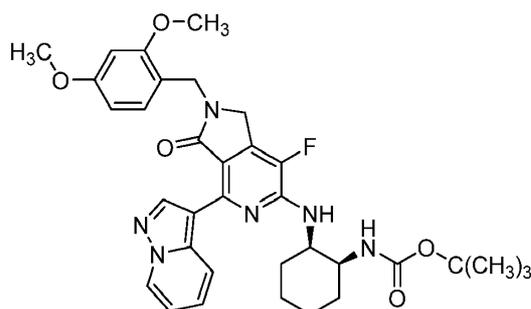
C. 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (sal de HCl)

A una solución de 6-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (2,300 g, 6,68 mmol) en THF (300 ml) se añadió HCl 1 N en EtOAc (20 ml, 20,0 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La suspensión resultante se filtró y el precipitado se recogió y se lavó con EtOAc (10 ml) para ofrecer sal de HCl en bruto del compuesto del título (2,55 g). El compuesto en bruto volvió a cristalizarse a partir de EtOH (60 ml) y H₂O (16 ml) para dar la sal de HCl del compuesto del título como un sólido de color blanco (1,5 g, 59,0 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,34 - 1,99 (m, 8 H), 3,67 (s a, 3 H), 3,89 (s a, 3 H), 4,32 - 4,43 (m, 2 H), 4,45 (s a, 1 H), 6,76 (d, *J* = 5,86 Hz, 1 H), 7,88 (s a, 3 H), 8,29 (d, *J* = 4,88 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₇H₂₁FN₆O, 345; hallado, 345.

Ejemplo 31: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(pirazol[1,5-*a*]piridin-3-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



A. (1*S*,2*R*)-2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-4-(pirazol[1,5-*a*]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo

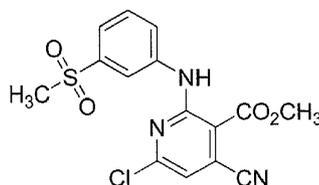


Una mezcla de (1*S*,2*R*)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,182 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol[1,5-*a*]piridina (53,4 mg, 0,219 mmol), carbonato de sodio (48,3 mg, 0,455 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (21,05 mg, 0,018 mmol) en DME (1 ml) y H₂O (0,333 ml) se agitó a 85 °C durante 3 h. A continuación de la reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con EtOAc y H₂O. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre SiO₂ para dar el compuesto del título (53 mg, 46,1 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,17 - 2,03 (m, 17 H), 3,74 - 3,81 (m, 3 H), 3,84 - 3,89 (m, 3 H), 4,04 (s a, 1 H), 4,26 (s a, 2 H), 4,46 (s a, 1 H), 4,71 (s a, 2 H), 6,36 - 6,55 (m, 2 H), 6,83 (d, *J* = 5,86 Hz, 1 H), 7,18 - 7,31 (m, 2 H), 8,42 (s a, 1 H), 8,47 - 8,57 (m, 1 H), 9,42 (s a, 1 H).

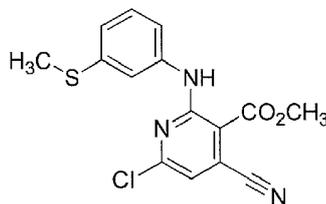
B. 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(pirazol[1,5-*a*]piridin-3-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

Una mezcla de (1*S*,2*R*)-2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-4-(pirazol[1,5-*a*]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (52 mg, 0,082 mmol) y TFA (1 ml, 12,98 mmol) se agitó a 65 °C durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (15 mg, 47,8 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 - 2,07 (m, 8 H), 3,31 (s a, 1 H), 4,18 - 4,26 (m, 1 H), 4,46 (s a, 2 H), 6,61 (s a, 1 H), 7,09 (d, *J* = 6,35 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J* = 7,32, 1 H), 8,36 (s a, 1 H), 8,59 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H), 8,83 (d, *J* = 6,83 Hz, 1 H), 9,56 (s a, 1 H). [M + H] calculado para C₂₀H₂₁FN₆O, 381; hallado, 381.

Preparación 14: 6-cloro-4-ciano-2-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)nicotinato de metilo



A. 6-cloro-4-ciano-2-(3-(metiltio)fenilamino)nicotinato de metilo

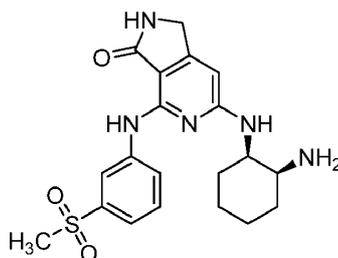


Una mezcla de 2,6-dicloro-4-cianonicotinato de metilo (340,8 mg, 1,475 mmol), DIPEA (0,3 ml, 1,718 mmol) y 3-(metiltio)anilina (234,8 mg, 1,687 mmol) en CH₃CN (5 ml) se agitó a 60 °C durante 2 días. Después de que la mezcla se hubo enfriado, se añadió NaHCO₃ ac. saturado (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ ac. saturado (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y a continuación se filtraron a través de SiO₂. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con IPE y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (157,8 mg). El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos / EtOAc = 8 / 1) para dar otro cultivo (135,5 mg) del compuesto del título como un aceite de color amarillo de (total 293 mg, 60 %). RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm 2,52 (s, 3 H), 4,05 (s, 3 H), 7,00 (s, 1 H), 7,03 - 7,05 (m, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 2 H), 7,66 - 7,67 (m, 1 H), 10,51 (s a, 1 H). [M + H] calculado para C₁₅H₁₃Cl₂N₃O₂S, 334; hallado, 334.

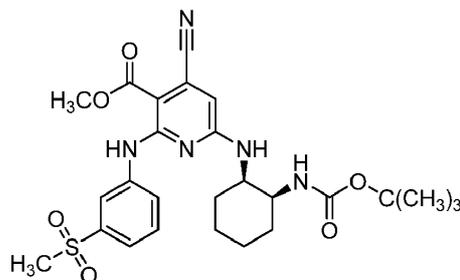
B. 6-cloro-4-ciano-2-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)nicotinato de metilo

A una solución de 6-cloro-4-ciano-2-(3-(metiltilio)fenilamino)nicotinato de metilo (291,1 mg, 0,872 mmol) en DMF (10 ml) se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (538,9 mg, 2,405 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 16 h. Se añadió Na₂S₂O₃ acuoso (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ ac. saturado (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y a continuación se filtraron (DM1020). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con IPE para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (158,2 mg, 50 %). RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm 3,11 (s, 3 H), 4,07 (s, 3 H), 7,10 (s, 1 H), 7,57 - 7,60 (m, 1 H), 7,70 - 7,72 (m, 1 H), 7,91 - 7,93 (m, 1 H), 8,25 - 8,26 (m, 1 H), 10,73 (s, 1 H).

Ejemplo 33: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(3-(metilsulfonil)fenilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

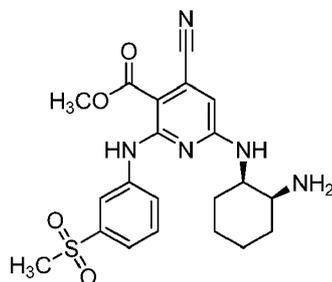


A. 6-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-ciano-2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)nicotinato de metilo



Una mezcla de 6-cloro-4-ciano-2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)nicotinato de metilo (162,8 mg, 0,445 mmol), (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (111,6 mg, 0,521 mmol) y Et₃N (0,1 ml, 0,717 mmol) en THF (6 ml) y DMF (6,00 ml) se agitó a 60 °C durante 12 h. Después de que la mezcla se hubo enfriado, se añadió NaHO₃ ac. saturado (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con NaHO₃ ac. saturado (15 ml), agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtraron a través de SiO₂. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con IPE para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (182,2 mg, 75 %). RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm 1,42 - 1,67 (m, 15 H), 1,84 - 1,91 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,95 - 3,97 (m, 4 H), 4,16 - 4,17 (m, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 7,48 - 7,51 (m, 1 H), 7,58 - 7,61 (m, 1 H), 7,77 - 7,78 (m, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 10,99 (s, 1 H), 1 H no detectado.

B. 6-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilamino)-4-ciano-2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)nicotinato de metilo



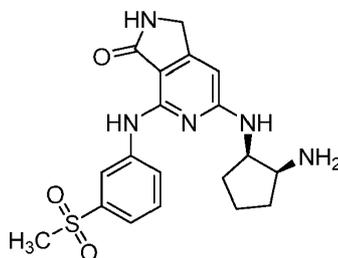
A una solución de 6-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-ciano-2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)nicotinato de metilo (178,3 mg, 0,328 mmol) en HOAc (4 ml) se añadió HCl (4 ml, 132 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 4 h y a continuación se concentró a presión reducida. Agua (15 ml) y HCl 1 M (15 ml) se añadieron al concentrado y la capa acuosa se lavó con EtOAc (10 ml). La capa acuosa lavada se basificó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ ac. saturado (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color pardo (123,2 mg, 85 %). RMN de ¹H (CDCl₃) δ ppm 1,45 - 16,4 (m, 6 H), 1,77 - 1,79 (m, 4 H), 3,06 (s,

3 H), 3,17 - 3,18 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 4,10 - 4,14 (m, 1 H), 6,03 - 6,05 (m, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 7,48 - 7,51 (m, 1 H), 7,58 - 7,60 (m, 1 H), 7,71 - 7,72 (m, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 11,01 (s, 1 H).

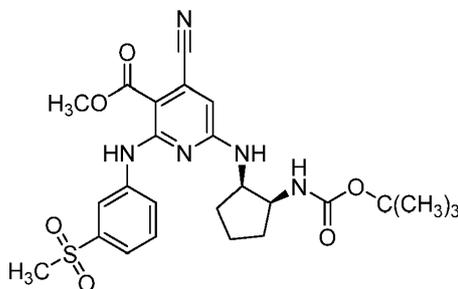
C. 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

5 Una mezcla de 6-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilamino)-4-ciano-2-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)nicotinato de metilo (117,3 mg, 0,264 mmol) y paladio sobre carbono (23,6 mg, 0,222 mmol) en MeOH (4 ml) y HCl 1 N (4 ml) se agitó a TA durante 16 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró para retirar el catalizador y el filtrado se trató con NaHCO₃ ac. saturado (20 ml) y se agitó a TA durante 20 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con EtOAc / THF (2 / 1, 2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ ac. saturado (15 ml), agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y a continuación se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DM1020, EtOAc / MeOH = 20 / 1) para dar el producto deseado (37,2 mg, 34 %). El producto volvió a cristalizarse a partir de EtOH para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (13,2 mg, 12 %). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31 - 1,41 (m, 4 H), 1,55 - 1,68 (m, 6 H), 3,05 (s, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 4,08 (s, 1 H), 4,23 (s, 2 H), 6,17 (s, 1 H), 6,78 - 6,79 (m, 1 H), 7,46 - 7,47 (m, 1 H), 7,53 - 7,56 (m, 1 H), 7,96 - 7,99 (m, 2 H), 8,49 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H).

Ejemplo 34: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (sal de HCl)

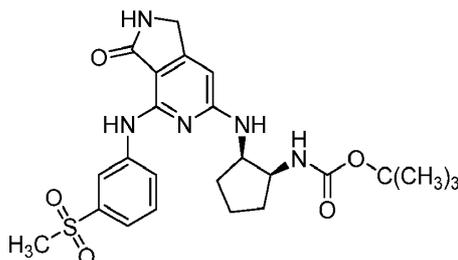


A. 6-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonilamino)ciclohexilamino)-4-ciano-2-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)nicotinato de metilo



25 Una mezcla de 6-cloro-4-ciano-2-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)nicotinato de metilo (165,0 mg, 0,451 mmol), Et₃N (0,15 ml, 1,076 mmol), y (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (142,0 mg, 0,709 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a 60 °C durante 12 h. Se añadió NaHCO₃ ac. saturado (20 ml) a la mezcla, que posteriormente se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ ac. saturado (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtraron (DM1020). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos / EtOAc = 1 / 1) y a continuación se trituró con IPE para proporcionar el compuesto del título (147 mg).

35 B. (1*S*,2*R*)-2-(4-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo

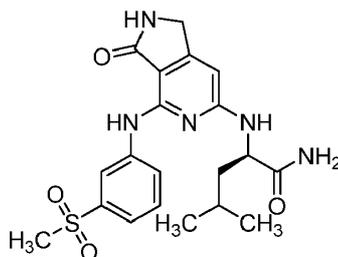


Una mezcla de 6-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentilamino)-4-ciano-2-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)nicotinato de metilo (141,1 mg, 0,266 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (43,2 mg, 0,308 mmol) en MeOH (10 ml) y HOAc (10 ml) se agitó a TA durante 12 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró para retirar el catalizador y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trató con NaHCO₃ ac. saturado (20 ml) y MeOH (20 ml). La mezcla se agitó a TA durante 6 h y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se trató con NaHCO₃ ac. saturado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ ac. saturado (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DM1020, EtOAc) para dar el producto deseado (46,5 mg). El producto se lavó con IPE / EtOAc para dar el compuesto del título como un sólido de color pardo pálido (34,7 mg, 26 %).

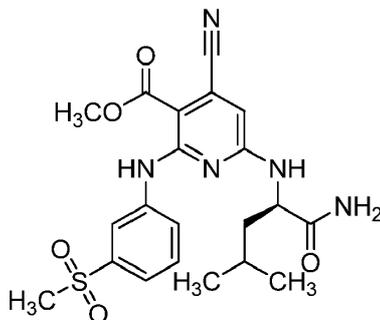
C. 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentilamino)-4-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (sal de HCl)

Una mezcla de (1*S*,2*R*)-2-(4-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclopentilcarbamato de *tert*-butilo (16,5 mg, 0,329 mmol) y HCl (1 ml, 32,9 mmol) en HOAc (2 ml) se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo volvió a cristalizarse a partir de EtOH - H₂O para dar el compuesto del título (9,6 mg, 67 %). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,63 - 1,79 (m, 4 H), 2,03 - 2,06 (m, 1 H), 2,19 - 2,20 (m, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 3,74 (s a, 1 H), 4,23 - 4,28 (m, 2 H), 4,45 (s a, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 7,34 - 7,35 (m, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 3 H), 7,73 (s a, 3 H), 8,13 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H).

Ejemplo 35: (*R*)-4-Metil-2-(4-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)pentanamida



A. 6-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-4-ciano-2-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)nicotinato de (*R*)-metilo



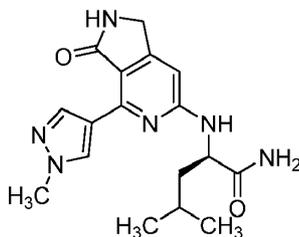
Una mezcla de 6-cloro-4-ciano-2-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)nicotinato de metilo (120,7 mg, 0,330 mmol), (*R*)-2-amino-4-metilpentanamida (67,1 mg, 0,515 mmol), y Et₃N (0,1 ml, 0,717 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 60 °C durante 14 h. Se añadió NaHCO₃ ac. saturado (20 ml) a la mezcla, que posteriormente se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ ac. saturado (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtraron (DM1020). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexanos / EtOAc = 1 / 2) y a continuación se trituró con IPE para dar el compuesto del título (76 mg, 50 %).

B. (*R*)-4-Metil-2-(4-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)pentanamida

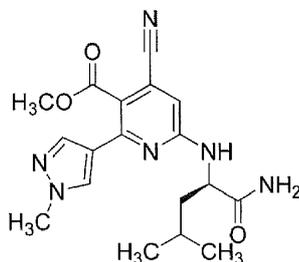
Una mezcla de 6-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-4-ciano-2-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)nicotinato de (*R*)-metilo (73,2 mg, 0,159 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (23,2 mg, 0,165 mmol) en MeOH (6 ml) y HOAc (3 ml) se agitó a TA durante 12 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró para retirar el catalizador y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trató con NaHCO₃ ac. saturado (20 ml) y MeOH (20 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se trató con NaHCO₃ ac. saturado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ ac. saturado (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo volvió a cristalizarse a partir de EtOH para dar el compuesto del título

como un sólido de color blanco (18,8 mg, 27 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 0,87 - 0,94 (m, 6 H), 1,54 - 1,63 (m, 2 H), 1,76 (s a, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 4,24 (s, 2 H), 4,50 (s a, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 7,00 - 7,04 (m, 2 H), 7,22 (s a, 1 H), 7,47 - 7,57 (m, 2 H), 8,01 (s a, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,45 (s a, 1 H), 9,23 (s, 1 H). [M + H] calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$, 432; hallado, 432,5.

5 Ejemplo 36: (*R*)-4-Metil-2-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)pentanamida



10 A. 6-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-4-ciano-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)nicotinato de (*R*)-metilo

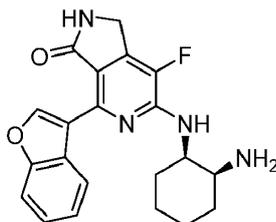


15 Una mezcla de 6-cloro-4-ciano-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)nicotinato de metilo (82,9 mg, 0,300 mmol) y (*R*)-2-amino-4-metilpentanamida (39,0 mg, 0,300 mmol) en DMA (2 ml) se agitó a 150 °C durante 12 h. Posteriormente se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO_3 ac. saturado, agua, y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc) para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (11,7 mg, 11 %).

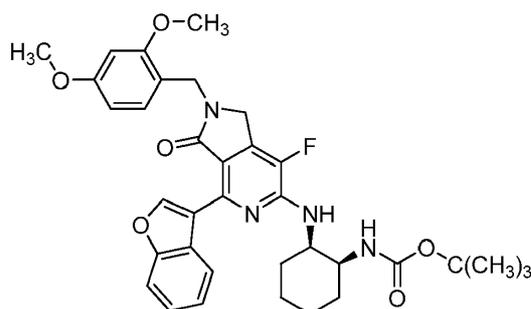
20 B. (*R*)-4-Metil-2-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)pentanamida

25 Una mezcla de 6-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-4-ciano-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)nicotinato de (*R*)-metilo (20,3 mg, 0,055 mmol) e hidróxido de paladio (10 mg, 0,094 mmol) en MeOH (2 ml) y HOAc (2 ml) se agitó a TA durante 3 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró para retirar el catalizador y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trató con NaHCO_3 ac. saturado (20 ml) y EtOAc (20 ml) durante 12 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO_3 ac. saturado (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DM1020, EtOAc / MeOH = 15 / 1 - 10 / 1) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (10,2 mg, 54 %). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 0,88 - 0,95 (m, 6 H), 1,52 - 1,60 (m, 2 H), 1,73 - 1,76 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 4,21 (s, 2 H), 4,48 (s a, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 7,03 (s a, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H). [M + H] calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_2$, 343; hallado, 343.

35 Ejemplo 50: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(benzofuran-3-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



40 A. (1*S*,2*R*)-2-(4-(benzofuran-3-il)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo

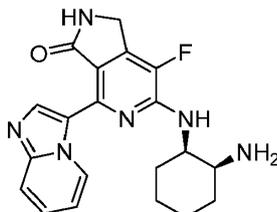


Una mezcla de (1*S*,2*R*)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (65 mg, 0,118 mmol), carbonato de sodio acuoso (2 N, 0,237 ml, 0,474 mmol), 2-(benzofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (43 mg, 0,178 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (17 mg, 0,024 mmol) en DME (2 ml) se colocó en un vial. El vial se purgó con nitrógeno, se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un tampón de Celite, que se aclaró con MeOH. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se diluyó con MeOH, se pasó a través de una frita de microfiltración, y se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones se recogieron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como un aceite de color castaño (36,3 mg, 48 %). [M + H] calculado para C₃₅H₃₉FN₄O₆, 632; hallado, 632.

B.6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(benzofuran-3-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

Una mezcla de (1*S*,2*R*)-2-(4-(benzofuran-3-il)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (75 mg, 0,119 mmol) y TFA (2 ml) se colocó en un vial y se calentó a 125 °C durante 3 h. El disolvente posteriormente se retiró a vacío para dar un residuo que se dispersó en DMSO y MeOH (1 / 1), se pasó a través de una frita de microfiltración, y se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones se recogieron y el disolvente se retiró a vacío para dar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color gris (9,2 mg, 20 %). RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,67 (s a, 3 H), 1,79 - 2,05 (m, 5 H), 3,98 (s a, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,69 (s a, 1 H), 7,28 - 7,47 (m, 2 H), 7,56 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H), 8,31 (d, *J* = 6,83 Hz, 1 H), 9,08 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₂₁H₂₁FN₄O₂, 381; hallado, 381.

Ejemplo 51: 6-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



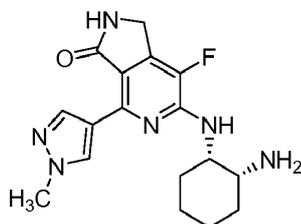
Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 50 usando ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilborónico en lugar de 2-(benzofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,50 - 1,75 (m, 3 H), 1,74 - 1,98 (m, 5 H), 3,78 (s a, 1 H), 4,58 (s a, 3 H), 7,57 (t, *J* = 6,35 Hz, 1 H), 7,93 - 8,21 (m, 2 H), 8,78 (s a, 1 H), 9,45 (d, *J* = 6,35 Hz, 1 H). [M + H] calculado para C₂₀H₂₁FN₆O, 381; hallado, 381.

Ejemplo 52: 6-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilamino)-4-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



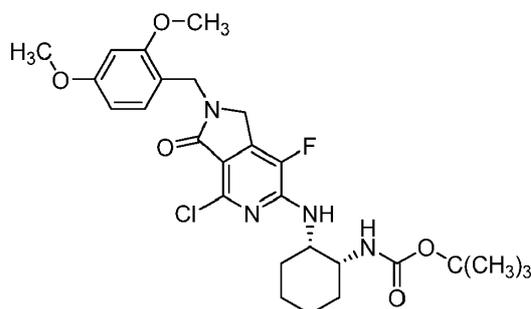
Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 50 usando ácido benzo[*b*]tiofen-3-ilborónico en lugar de 2-(benzofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,50 - 1,93 (m, 8 H), 3,80 (s a, 1 H), 4,42 - 4,68 (m, 3 H), 7,38 (m, *J* = 4,40 Hz, 2 H), 7,94 (s a, 1 H), 8,00 - 8,20 (m, 2 H). [M + H] calculado para C₂₁H₂₁FN₄OS, 397; hallado, 397.

Ejemplo 53: 6-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



5

A. (1*R*,2*S*)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo

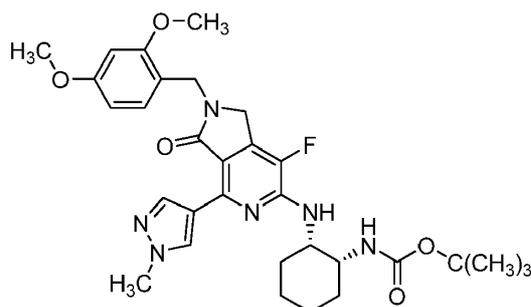


10

A una mezcla de 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (200 mg, 0,539 mmol) y (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (173 mg, 0,808 mmol) en ACN (5 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,141 ml, 0,808 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un vial sellado a 100 °C durante varias horas después de lo cual se añadió amina adicional (0,5 eq). La mezcla se calentó durante la noche y el disolvente posteriormente se retiró a vacío. El residuo se dispersó en DMSO y MeOH (1 / 1) y la mezcla resultante se filtró. El filtrado se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones se recogieron y se secaron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color castaño (60,7 mg, 21 %). [M + H] calculado para C₂₇H₃₄ClF₂N₄O₅, 550; hallado, 550.

15

20 B. (1*R*,2*S*)-2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo



25

Una mezcla de (1*R*,2*S*)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (60 mg, 0,109 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (34 mg, 0,164 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (15 mg, 0,022 mmol) en DME (1 ml) se colocó en un vial. El vial se purgó con nitrógeno y se añadió carbonato de sodio acuoso (2 N, 0,219 ml, 0,437 mmol). El vial se selló y la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 85 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tampón de Celite, que se aclaró con MeOH y DCM. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se diluyó con DMSO y MeOH (1 / 1). La mezcla resultante se filtró para recuperar un precipitado de color blanco (31,3 mg). Las aguas madre se purificaron por medio de HPLC preparativa. Las fracciones se recogieron y se secaron a vacío para recuperar un sólido de color blanco adicional (10,2 mg). Los dos cultivos se combinaron para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (41,5 mg, 64 %). [M + H] calculado para C₃₁H₃₉FN₆O₅, 595; hallado, 595.

30

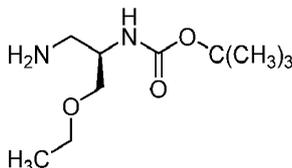
35

C. 6-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

Una mezcla de (1*R*,2*S*)-2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (41,5 mg, 0,070 mmol) y TFA (2 ml) se calentó a 65 °C durante

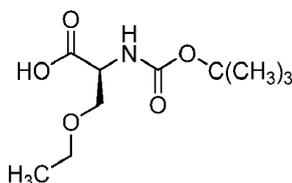
3 h. A continuación de la reacción, el disolvente se retiró a vacío. El residuo se diluyó con DMSO y MeOH (1 / 1), se pasó a través de una frita de microfiltración, y se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones se recogieron y se secaron a vacío para dar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color blanco (22 mg, 92 %). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,56 - 2,01 (m, 8 H), 3,85 (s a, 1 H), 3,94 (s a, 3 H), 4,45 (s a, 2 H), 4,67 (s a, 1 H), 8,31 (s a, 1 H), 8,81 (s a, 1 H). [M + H] calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}$, 345; hallado, 345.

Preparación 16: 1-amino-3-etoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo



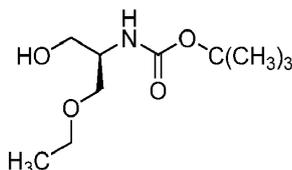
10

A. Ácido (*S*)-2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-3-etoxipropanoico



15 A una suspensión de hidruro de sodio (17,73 g, 702 mmol) en THF (600 ml) a 0 °C se añadió MeOH (18 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a TA durante 1 h para dar una solución de metanolato de sodio. Yodoetano (25,5 ml, 316 mmol) y una porción de la solución de metanolato de sodio (120 ml) se añadieron a una solución de ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxiopropanoico (18 g, 88 mmol) en THF (600 ml). Después de la agitación a TA durante 1 h, se añadió la solución de metanolato de sodio restante (480 ml), seguido por yodoetano adicional (9,9 ml, 123 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla posteriormente se concentró y el residuo se disolvió en agua. La capa acuosa se lavó con éter (250 ml), se acidificó hasta un pH 2 usando HCl 1 N, y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1 M (300 ml), se secaron, y se concentraron. El material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH, DCM y DMF (volumen total: 50 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones se recogieron y el ACN se retiró por medio de evaporación rotatoria. La solución ac. resultante se neutralizó con NaHCO_3 ac. saturado, se lavó con EtOAc (2 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y la fase orgánica se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título como un aceite claro (1,81 g, 9 %). [M + H] calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_5$, 234; hallado, 234.

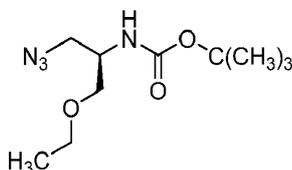
30 B. 1-etoxi-3-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo



35 A una solución de ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-etoxipropanoico (1,81 g, 7,76 mmol) en THF (20 ml) a -15 °C se añadió cloroformiato de isobutilo (1,015 ml, 7,76 mmol) en THF (5 ml) y 4-metilmorfolina (0,853 ml, 7,76 mmol) en THF (5 ml). Después de la agitación durante 10 min a -15 °C, la mezcla se añadió lentamente a una solución de borohidruro de sodio (0,881 g, 23,28 mmol) en H_2O (7 ml). La mezcla se agitó a -15 °C durante 30 min y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 ac. saturado y salmuera y se secó. El residuo se llevó hasta la siguiente etapa sin purificación adicional (1,6 g, 94 %). [M + H] calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_4$, 220; hallado, 220.

40

C. 1-azido-3-etoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo

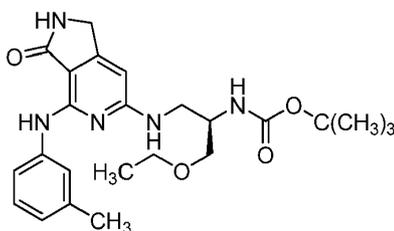


Cloruro de metanosulfonilo (0,851 ml, 10,95 mmol) en DCM (1 ml) se añadió a una solución de 1-etoxi-3-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo (1,6 g, 7,30 mmol) y Et₃N (1,538 ml, 10,95 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. Después de la agitación a TA durante 1 h, la mezcla se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ ac. saturado, se secó, y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DMF (10,00 ml). Se añadieron azida de sodio (2,372 g, 36,5 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,270 g, 0,730 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 4 h. Después del enfriamiento hasta TA, la mezcla se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. saturado, se secó, y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (1,2 g, 67 %). [M + H] calculado para C₁₀H₂₀N₄O₃, 245; hallado, 245.

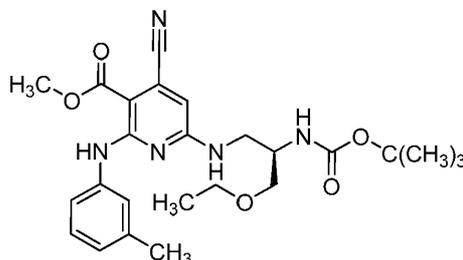
10 D. 1-amino-3-etoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo

Una mezcla de 1-azido-3-etoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo (1,2 g, 4,91 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió paladio sobre carbono (0,523 g, 4,91 mmol). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche a TA. El material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH (1,0 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones se recogieron y el disolvente se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título como un aceite claro (722 mg, 67 %). [M + H] calculado para C₁₀H₂₂N₂O₃, 219; hallado, 219.

20 Preparación 17: 1-etoxi-3-(3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo



25 A. 6-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-etoxipropilamino)-4-ciano-2-(*m*-tolilamino)nicotinato de (*R*)-metilo



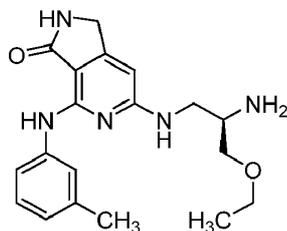
A una solución de 6-cloro-4-ciano-2-(*m*-tolilamino)nicotinato de metilo (200 mg, 0,663 mmol) en DMF (5 ml) se añadió DIPEA (0,232 ml, 1,326 mmol) y 1-amino-3-etoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo (174 mg, 0,795 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Se añadió 1-amino-3-etoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo adicional (231,25 mg, 1,061 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C durante 1 h. Después del enfriamiento hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta dar un aceite de color amarillo espeso. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (415 mg). [M + H] calculado para C₂₅H₃₃N₅O₅, 484; hallado, 484.

35 B. 1-etoxi-3-(3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo

40 En un matraz que contenía 6-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-etoxipropilamino)-4-ciano-2-(*m*-tolilamino)nicotinato de (*R*)-metilo (400 mg, 0,827 mmol) en HOAc (0,25 ml) y DCM (1 ml) se añadió óxido de platino (IV) (18,78 mg, 0,083 mmol). El matraz se evacuó y se cargó con H₂ tres veces, y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a TA bajo una atmósfera de H₂ durante 3 - 4 h. La mezcla posteriormente se filtró a través de Celite, y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se mantuvo a vacío durante la noche para retirar el HOAc en exceso. El residuo en bruto se disolvió en DCM anhidro (20 ml). Se añadió carbonato de potasio (572 mg, 4,14 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 8 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró a vacío. El residuo se reconstituyó en una solución de MeOH / DCM (1 / 1, 5 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones recogidas se concentraron a vacío para dar el compuesto del título como una sal de TFA (109 mg, 28,9 %). [M + H] calculado para C₂₄H₃₃N₅O₄, 456; hallado, 456.

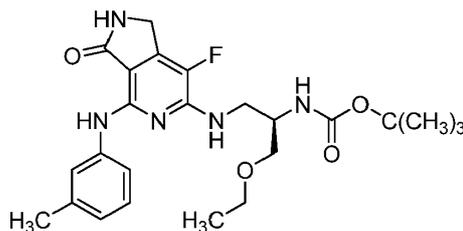
50

Ejemplo 54: (*R*)-6-(2-Amino-3-etoxipropilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



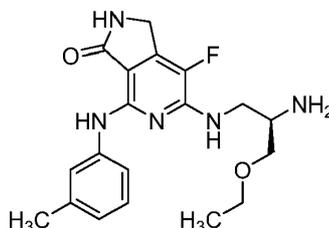
- 5 A una solución de 1-etoxi-3-(3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo (109 mg, 0,239 mmol) en DCM (1 ml) se añadió una solución de TFA / DCM (1 / 1, 10 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Después de la retirada del disolvente, el material en bruto resultante se reconstituyó en una solución de MeOH / DCM (1 / 1, 5 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones se recogieron, y el ACN se retiró por medio de evaporación rotatoria. La solución ac. resultante se neutralizó con NaHCO₃ ac. saturado, se lavó con EtOAc (2 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. La fase orgánica se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (11 mg, 13 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,08 - 1,18 (m, 3 H), 1,25 - 1,44 (m, 4 H), 2,26 - 2,32 (m, 3 H), 4,07 - 4,17 (m, 3 H), 4,19 - 4,29 (m, 2 H), 6,03 (s, 1 H), 6,78 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 7,06 (s a, 1 H), 7,12 - 7,22 (m, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,60 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 7,66 - 7,75 (m, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 8,83 - 8,97 (m, 1 H). [M + H] calculado para C₁₉H₂₅N₅O₂, 356; hallado, 356.
- 10
- 15

Preparación 18: 1-etoxi-3-(7-fluoro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo



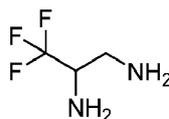
- 20 A una solución enfriada de 1-etoxi-3-(3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo (94,7 mg, 0,208 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0 °C se añadió SELECTFLUOR® (73,6 mg, 0,208 mmol). La mezcla se dejó en agitación en un baño de hielo y se calentó lentamente hasta TA durante 6 h. Posteriormente, la mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (5 ml) seguido por agua (5 ml) y salmuera (5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron hasta dar un residuo de color pardo. El material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH / DCM (5 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones recogidas se recogieron y el ACN se retiró por medio de evaporación rotatoria. La solución ac. resultante se neutralizó con NaHCO₃ ac. saturado y se lavó con EtOAc (2 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y la fase orgánica se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título. [M + H] calculado para C₂₄H₃₂FN₅O₄, 474; hallado, 474.
- 25
- 30

Ejemplo 55: (*R*)-6-(2-Amino-3-etoxipropilamino)-7-fluoro-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



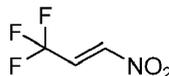
- 35 Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 54 usando 1-etoxi-3-(7-fluoro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo en lugar de 1-etoxi-3-(3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,08 - 1,19 (m, 3 H), 2,25 - 2,36 (m, 3 H), 3,38 - 3,77 (m, 7 H), 4,40 (s, 2 H), 6,80 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,07 - 7,25 (m, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 7,54 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,92 (s a, 2 H), 8,28 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₉H₂₄FN₅O₂, 374; hallado, 374.
- 40

Preparación 19: 3,3,3-Trifluoropropano-1,2-diamina



A. 3,3,3-Trifluoro-1-nitroprop-1-eno

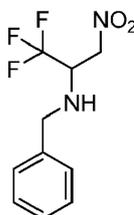
5



Una mezcla de 2,2,2-trifluoroetano-1,1-diol (75 % de solución ac., 20 g, 0,13 mol), CH_3NO_2 (24 g, 0,39 mol) y Na_2CO_3 (0,85 g, 8 mmol) se agitó durante la noche a TA. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con dietil éter (3 x 30 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración del extracto orgánico a baja temperatura y a presión reducida, se añadió P_2O_5 (20,0 g, 0,14 mol) al aceite de residuo, que se destiló a presión atmosférica para dar un aceite de color amarillo verdoso (4 g, 50 % de pureza, 10 % de rendimiento). Punto de ebullición 85 - 90 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,09 - 7,17 (m, 1 H), 7,50 (dd, $J = 2,0$ Hz, 12,0 Hz, 1 H).

B. *N*-Bencil-1,1,1-trifluoro-3-nitropropan-2-amina

15

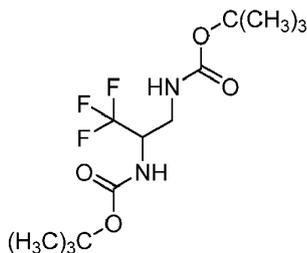


Una mezcla de 3,3,3-trifluoro-1-nitroprop-1-eno (4 g, 28,4 mmol) y bencilamina (3,2 g, 30,0 mmol) en tolueno (50 ml) se agitó para TA o durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc / PE = 1 / 10) para dar el compuesto del título (5,5 g, 78 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,91 - 3,95 (m, 1 H), 4,06 - 4,14 (m, 1 H), 4,45 - 4,51 (m, 1 H), 4,63 - 4,67 (m, 1 H), 7,30 - 7,39 (m, 5 H).

20

C. *N,N*-(3,3,3-trifluoropropano-1,2-diil)-biscarbamato de di-*tert*-butilo

25



Una mezcla de *N*-bencil-1,1,1-trifluoro-3-nitropropan-2-amina (5,5 g, 22,0 mmol) y Pd / C (3,0 g) en MeOH se agitó a TA durante la noche bajo una atmósfera de H_2 . La mezcla posteriormente se filtró y se concentró para ofrecer un aceite, que se combinó con pirocarbonato de di-*tert*-butilo (11,0 g, 50,0 mmol) y Et_3N (5,0 g, 50,0 mmol) en DCM (100 ml). La mezcla se agitó durante la noche y a continuación se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc / PE = 1 / 7) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (5,5 g).

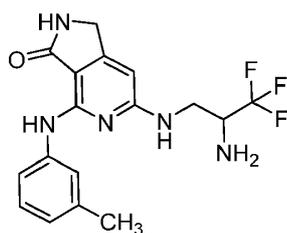
30

D. 3,3,3-Trifluoropropano-1,2-diamina

35

Una mezcla de *N,N*-(3,3,3-trifluoropropano-1,2-diil)-biscarbamato de di-*tert*-butilo y HCl 1,0 M - EtOAc se agitó a TA durante la noche para dar el compuesto del título (1,5 g, 54 %). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,50 - 3,55 (m, 1 H), 3,61 - 3,66 (m, 1 H), 4,58 - 4,63 (m, 1 H). $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_3\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2$, 129; hallado, 129.

40 Ejemplo 56: 6-(2-Amino-3,3,3-trifluoropropilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



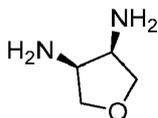
El compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 54 usando 3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina en lugar de 1-amino-3-etoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,12 - 1,39 (m, 2 H), 1,91 - 2,15 (m, 1 H), 2,22 - 2,40 (m, 3 H), 3,47 - 3,66 (m, 1 H), 3,66 - 3,86 (m, 1 H), 4,14 - 4,27 (m, 1 H), 4,33 - 4,46 (m, 1 H), 4,74 - 4,89 (m, 1 H), 5,96 - 6,13 (m, 1 H), 6,71 - 6,86 (m, 1 H), 7,08 - 7,26 (m, 1 H), 7,38 - 7,70 (m, 2 H), 8,79 - 9,07 (m, 1 H). $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$, 366; hallado, 366.

Ejemplo 57: (*R*)-4-Metil-2-(3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)pentanamida

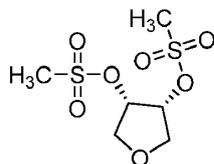


El compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 54 usando (*R*)-2-amino-4-metilpentanamida (64,7 mg, 0,497 mmol) en lugar de 1-amino-3-etoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,82 - 0,88 (m, 3 H), 0,91 - 0,96 (m, 3 H), 1,18 - 1,32 (m, 1 H), 1,61 (t, $J = 7,33$ Hz, 2 H), 1,69 - 1,83 (m, 1 H), 2,24 - 2,34 (m, 3 H), 4,21 (s, 1 H), 4,37 (s, 1 H), 6,00 - 6,17 (m, 1 H), 6,69 - 6,80 (m, 1 H), 6,96 (s a, 1 H), 7,04 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 7,10 - 7,26 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,58 (d, $J = 7,33$ Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,82 - 8,97 (m, 1 H). $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$, 368; hallado, 368.

Preparación 20: (3*R*,4*S*)-Tetrahidrofuran-3,4-diamina

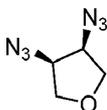


A. Dimetanosulfonato de (3*R*,4*S*)-tetrahidrofuran-3,4-diilo



Cloruro de metanosulfonilo (1,642 ml, 21,13 mmol) en DCM (5 ml) se añadió a una solución de (3*R*,4*S*)-tetrahidrofuran-3,4-diol (0,787 ml, 9,61 mmol) y Et_3N (4,05 ml, 28,8 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C . Después de la agitación a 0°C durante 1 h, la mezcla se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, se secó, y se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco amarillento (2,5 g, 100 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,09 - 3,20 (m, 6 H), 3,90 - 4,07 (m, 2 H), 4,10 - 4,22 (m, 2 H), 5,19 (ddd, $J = 5,31, 3,54, 1,77$ Hz, 2 H).

B. (3*R*,4*S*)-3,4-Diazidotetrahidrofurano



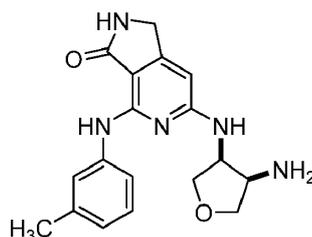
A una solución de dimetanosulfonato de (3*R*,4*S*)-tetrahidrofuran-3,4-diilo (2,5 g, 9,60 mmol) en DMF (50 ml) se añadió azida de sodio (3,75 g, 57,6 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,355 g, 0,960 mmol). La mezcla de

reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Después del enfriamiento hasta TA, la mezcla se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío. El residuo se dispersó en tolueno y la mezcla se evaporó a vacío para retirar el DMF en exceso y para dar el compuesto del título como un aceite de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (2,2 g). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,72 - 3,87 (m, 2 H), 3,94 - 4,46 (m, 4 H).

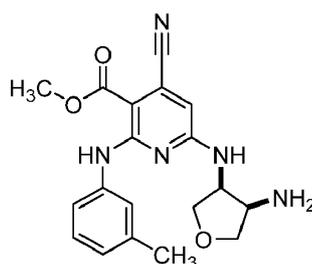
C. (3*R*,4*S*)-Tetrahidrofuran-3,4-diamina

A una mezcla de (3*R*,4*S*)-3,4-diazidotetrahidrofuran (2,2 g, 14,27 mmol) dispersado en MeOH (10 ml) y DCM (8 ml) se añadió paladio sobre carbono (1,519 g, 14,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante la noche. A continuación de la hidrogenación, la mezcla se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró a vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (1,54 g).

Ejemplo 58: 6-(*cis*-4-Aminotetrahidrofuran-3-ilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



A. 6-(*cis*-4-Aminotetrahidrofuran-3-ilamino)-4-ciano-2-(*m*-tolilamino)nicotinato de metilo

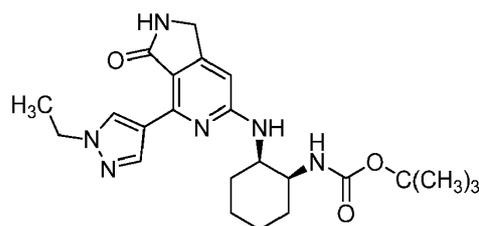
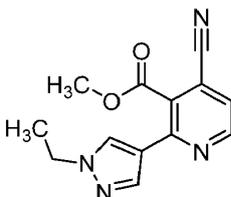


A una solución de 6-cloro-4-ciano-2-(*m*-tolilamino)nicotinato de metilo (40 mg, 0,133 mmol) en DMF (1 ml) se añadió DIPEA (0,046 ml, 0,265 mmol) y (3*R*,4*S*)-tetrahidrofuran-3,4-diamina (13,54 mg, 0,133 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche. Amina adicional se añadió y la mezcla de reacción se agitó a TA durante un día más. La mezcla de reacción se diluyó en MeOH (10 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones se recogieron y el ACN se retiró por medio de evaporación rotatoria. La solución ac. resultante se neutralizó con NaHCO₃ ac. saturado y se lavó con EtOAc (2 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. La fase orgánica se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (35,5 mg, 73 %). [M + H] calculado para C₁₉H₂₁N₅O₃, 368; hallado, 368.

B. 6-(*cis*-4-Aminotetrahidrofuran-3-ilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

A un recipiente que contenía 6-(*cis*-4-aminotetrahidrofuran-3-ilamino)-4-ciano-2-(*m*-tolilamino)nicotinato de metilo (35,5 mg, 0,097 mmol) en MeOH (5 ml) y HOAc (2,5 ml) se añadió paladio sobre carbono (1,028 mg, 9,66 μmol). El recipiente se evacuó y se cargó con H₂ tres veces, y la mezcla a continuación se agitó vigorosamente a TA bajo una atmósfera de H₂ durante la noche. La mezcla posteriormente se filtró a través de Celite, y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió MeOH (5 ml) y carbonato de potasio (26,7 mg, 0,193 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió carbonato de potasio adicional (40,1 mg, 0,290 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA, y a continuación se calentó a 50 °C durante 30 min. La mezcla se filtró para retirar el K₂CO₃ sólido y el filtrado se diluyó con MeOH (10 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones se recogieron y se concentraron a vacío para dar una sal de TFA del compuesto del título (4,5 mg, 13,7 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,30 (s, 3 H), 2,52 - 2,58 (m, 2 H), 3,67 - 3,83 (m, 2 H), 3,90 (s a, 1 H), 3,98 - 4,14 (m, 2 H), 4,20 - 4,30 (m, 2 H), 4,58 (s a, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,81 (d, *J* = 7,32 Hz, 1 H), 7,11 - 7,27 (m, 2 H), 7,46 (d, *J* = 7,32 Hz, 1 H), 7,59 (s a, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₈H₂₁N₅O₂, 340; hallado, 340.

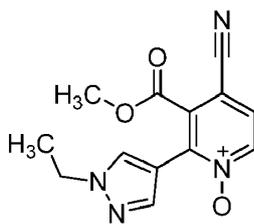
Preparación 21: (1*S*,2*R*)-2-(4-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo

A. 4-ciano-2-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)nicotinato de metilo

5

10

Una mezcla de 2-cloro-4-cianonicotinato de metilo (207 mg, 1,053 mmol), 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (201 mg, 0,905 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (122 mg, 0,105 mmol) en DME (2 ml), y Na₂CO₃ ac. saturado (2 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h bajo una atmósfera de N₂. Posteriormente se añadieron agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó para dar el compuesto del título (265,3 mg, 98 %). [M + H] calculado para C₁₃H₁₂N₄O₂, 257; hallado, 257.

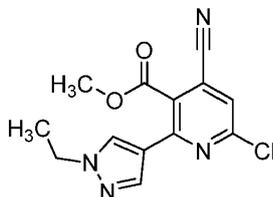
B. 1-Óxido de 4-ciano-2-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(metoxicarbonil)piridina

15

20

A una mezcla de 4-ciano-2-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)nicotinato de metilo (207 mg, 0,808 mmol) en ACN (2 ml) se añadió urea - peróxido de hidrógeno (380 mg, 4,04 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,456 ml, 3,23 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a TA durante la noche. A continuación, se añadieron una solución de NaHCO₃ ac. saturado y cloroformo. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (210 mg, 95 %). [M + H] calculado para C₁₃H₁₂N₄O₃, 273,5; hallado, 273,5.

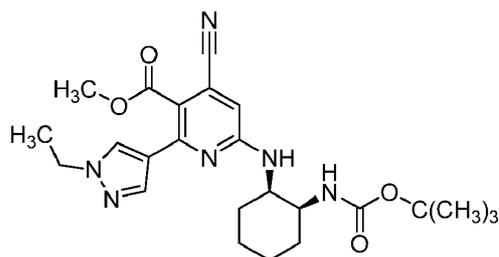
25

C. 6-cloro-4-ciano-2-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)nicotinato de metilo

30

Una solución de 1-óxido de 4-ciano-2-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(metoxicarbonil)piridina (210 mg, 0,771 mmol) en POCl₃ (2 ml) se calentó a 80 °C durante 3 - 4 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 10 - 100 % de EtOAc en Hexano). Las fracciones se recogieron y el disolvente se retiró a vacío para dar el compuesto del título (201 mg, 90 %).

D. 6-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-ciano-2-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)nicotinato de metilo

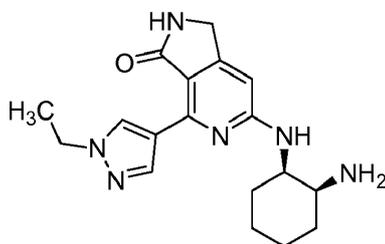


5 A una solución de 6-cloro-4-ciano-2-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)nicotinato de metilo (201 mg, 0,691 mmol) en DMF (1 ml) se añadió DIPEA (0,242 ml, 1,383 mmol) y (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (237 mg, 1,106 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche, después de lo cual el disolvente se retiró, y el material en bruto resultante se diluyó en MeOH (5,0 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones recogidas se recogieron y el ACN se retiró por medio de evaporación rotatoria. La solución ac. resultante se neutralizó con NaHCO₃ ac. saturado y se lavó con EtOAc (2 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. La fase orgánica se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (62 mg, 19 %). [M + H] calculado para C₂₄H₃₂N₆O₄, 469; hallado, 469.

E. (1*S*,2*R*)-2-(4-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo

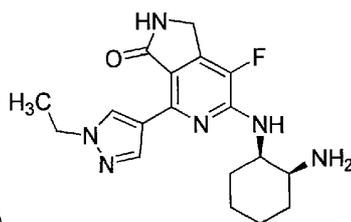
15 A un matraz que contenía 6-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-ciano-2-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)nicotinato de metilo (62 mg, 0,132 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió HOAc (1 ml) para dar una solución de color amarillo. Se añadió paladio sobre carbono (14,08 mg, 0,132 mmol). El matraz se evacuó y se cargó con H₂ tres veces, después de lo cual la mezcla se agitó vigorosamente a TA bajo una atmósfera de H₂ durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite, y el disolvente se retiró a vacío para dar un residuo, que se disolvió en DCM (10 ml) y MeOH (10 ml). Se añadió carbonato de potasio y la mezcla se agitó durante 5 h. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (50 mg, 86 %). [M + H] calculado para C₂₃H₃₂N₆O₃, 441; hallado, 441.

25 Ejemplo 59: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

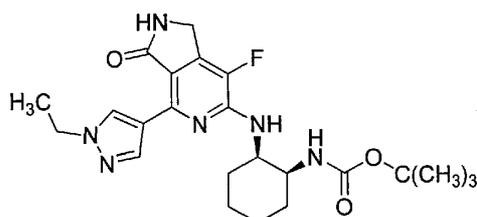


30 A una solución de (1*S*,2*R*)-2-(4-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (50 mg, 0,113 mmol) en DCM (1 ml) se añadió DCM / TFA (1 / 1, 2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Después de la retirada del disolvente, el material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH (5,0 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se recogieron y el disolvente se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título como una sal de TFA (10,5 mg, 27 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31 - 1,55 (m, 6 H), 1,58 - 1,86 (m, 8 H), 4,20 - 4,31 (m, 3 H), 6,56 (s, 1 H), 6,84 (d, *J* = 7,32 Hz, 1 H), 7,56 - 7,76 (m, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₈H₂₄N₆O, 341; hallado, 341.

40 Ejemplo 60: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



A. (1*S*,2*R*)-2-(4-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo

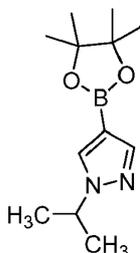


Una solución de (1S,2R)-2-(4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (69,7 mg, 0,158 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió SELECTFLUOR® (84 mg, 0,237 mmol). La mezcla se dejó en agitación en un baño de hielo y se dejó calentar lentamente hasta TA con agitación durante la noche. Se añadió SELECTFLUOR® adicional (2 eq) y la reacción se detuvo después de 2 h. Después de la retirada del disolvente, el residuo se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (5 ml), agua (5 ml), y salmuera (5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron hasta dar un residuo de color pardo. El material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH / DCM (6 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones se recogieron y el ACN se retiró por medio de evaporación rotatoria. La solución ac. resultante se neutralizó con NaHCO₃ ac. saturado, se lavó con EtOAc (2 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. La fase orgánica se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (20 mg, 28 %). [M + H] calculado para C₂₃H₃₁FN₆O₃, 459; hallado, 459.

15 B. 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

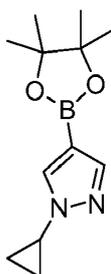
A una solución de (1S,2R)-2-(4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (20 mg, 0,044 mmol) en DCM (1 ml) se añadió DCM / TFA (1 / 1, 2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Después de la retirada del disolvente, el material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH (5,0 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se recogieron y el disolvente se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título como una sal de TFA (7 mg, 45 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 (t, *J* = 7,08 Hz, 4 H), 1,54 - 1,72 (m, 2 H), 1,75 - 1,97 (m, 2 H), 3,47 - 3,60 (m, 2 H), 3,69 (s a, 1 H), 4,18 (q, *J* = 7,32 Hz, 2 H), 4,33 - 4,52 (m, 3 H), 6,74 (d, *J* = 6,83 Hz, 1 H), 7,77 (s a, 3 H), 8,26 - 8,44 (m, 2 H), 8,88 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₈H₂₃FN₆O, 359; hallado, 359.

Preparación 22: 1-Isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



30 En un vial de microondas, una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1 g, 5,15 mmol) en DMF (10 ml) se añadió carbonato de cesio (5,04 g, 15,46 mmol) y 2-yodopropano (2,58 ml, 25,8 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. Después del enfriamiento hasta TA, se añadió H₂O (300 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAC (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el disolvente se retiró a vacío. El material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH (1,0 ml) y se purificó mediante HPLC. Las fracciones se recogieron y se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título. [M + H] calculado para C₁₂H₂₁BN₂O₂, 237; hallado 237.

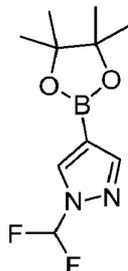
40 Preparación 23: 1-Ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



El compuesto del título se preparó de una forma similar a la de la preparación 22 usando bromociclopropano en lugar de yodopropano. [M + H] calculado para C₁₂H₁₉BN₂O₂, 234; hallado, 234.

Preparación 24: 1-(Difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

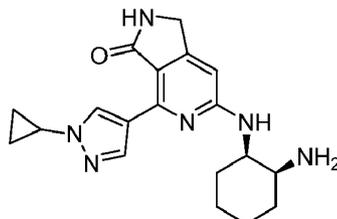
5



El compuesto del título se preparó de una forma similar a la de la preparación 22 usando difluoroyodometano en lugar de yodopropano y llevando a cabo la reacción a 90 °C. [M + H] calculado para C₁₀H₁₅BF₂N₂O₂, 245; hallado, 245.

10

Ejemplo 61: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

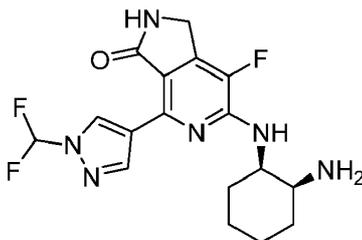


15

Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 59 usando 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol en lugar de 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,47 - 1,67 (m, 4 H), 1,69 - 1,95 (m, 8 H), 3,63 - 3,74 (m, 3 H), 4,35 (s, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₉H₂₄N₆O, 353; hallado, 353.

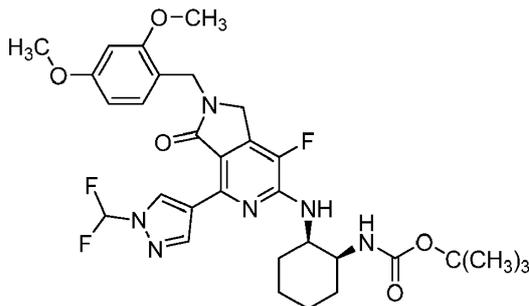
20

Ejemplo 62: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



25

A. (1*S*,2*R*)-2-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo



30

Una solución de (1*S*,2*R*)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (35 mg, 0,064 mmol), 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-1*H* pirazol (18,67 mg, 0,076 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (44,7 mg, 0,064 mmol) en dioxano (500 μ l) y Na₂CO₃ ac. saturado (500 μ l) se calentó a 85 °C durante 2 h. Después de eliminar por filtración los sólidos, el disolvente se retiró y el residuo se disolvió en MeOH y DCM y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se recogieron y el ACN se retiró por medio de evaporación rotatoria. La solución ac. resultante se neutralizó con NaHCO₃ ac. saturado, se lavó con EtOAc (2 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. La fase orgánica se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (36 mg, 90 %). [M + H] calculado para C₃₁H₃₇F₃N₆O₅, 631; hallado, 631.

B. 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

Una solución de (1*S*,2*R*)-2-(4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (36 mg, 0,057 mmol) en TFA (2 ml) se calentó a 60 °C durante 2 h. Después de la retirada del disolvente, el residuo se diluyó en MeOH (2 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se recogieron y se separaron a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título como una sal de TFA (18,7 mg, 86 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 - 1,52 (m, 2 H), 1,58 - 1,76 (m, 3 H), 1,75 - 1,94 (m, 3 H), 3,67 (s a, 1 H), 4,44 (d, *J* = 4,88 Hz, 2 H), 4,53 (s a, 1 H), 6,86 (d, *J* = 6,83 Hz, 1 H), 7,71 (s a, 2 H), 7,79 - 8,12 (m, 1 H), 8,53 (s, 2 H), 9,41 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₇H₁₉F₃N₆O, 381; hallado, 381.

Ejemplo 63: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

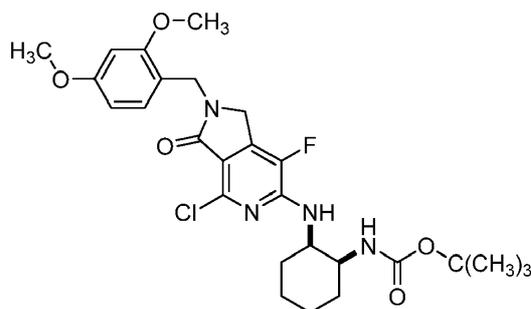


Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 62 usando 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol en lugar de 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,94 - 1,11 (m, 4 H), 1,47 (d, *J* = 6,35 Hz, 2 H), 1,56 - 1,97 (m, 6 H), 3,60 - 3,85 (m, 2 H), 4,28 - 4,53 (m, 3 H), 6,74 (d, *J* = 6,35 Hz, 1 H), 7,70 (s a, 2 H), 8,25 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₉H₂₃FN₆O, 371; hallado, 371.

Ejemplo 64: *cis*-6-(2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



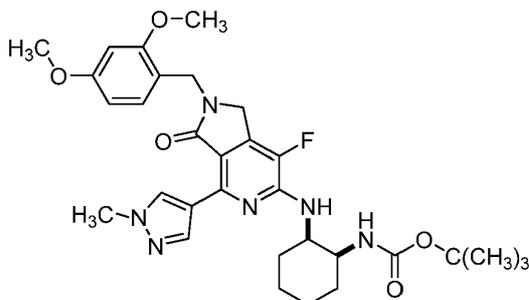
A. 2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *cis-tert*-butilo



Una mezcla de 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (316 mg, 0,851 mmol) y 2-aminociclohexilcarbamato de *cis-tert*-butilo (365 mg, 1,703 mmol) y DIPEA (0,743 ml, 4,26 mmol) en ACN (2 ml)

se agitó a 85 °C durante 3 d. El material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se recogieron y se separaron a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (161 mg, 34 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (s a, 10 H), 1,58 (s a, 2 H), 1,76 (s a, 2 H), 3,71 - 3,90 (m, 11 H), 4,33 (s a, 2 H), 4,51 (s a, 2 H), 6,43 - 6,72 (m, 3 H), 6,87 (s a, 1 H), 7,07 (s a, 1 H). [M + H] calculado para C₂₇H₃₄ClFN₄O₅, 549; hallado, 549.

B. 2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *cis-terc*-butilo

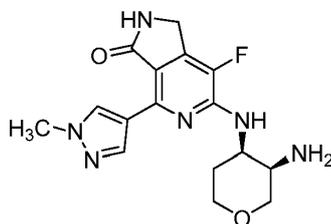


Una solución de 2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *cis-terc*-butilo (135,8 mg, 0,247 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazolo (154 mg, 0,742 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (174 mg, 0,247 mmol) en dioxano (2 ml) y Na₂CO₃ ac. saturado (2 ml) se calentó a 120 °C durante 30 min. Después de eliminar por filtración los sólidos, el disolvente se retiró y el residuo se disolvió en MeOH y DCM y la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se recogieron y el disolvente se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (109 mg, 74 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,97 - 1,98 (m, 10 H), 2,28 - 2,44 (m, 3 H), 2,56 - 2,72 (m, 4 H), 3,63 - 3,99 (m, 11 H), 4,36 (d, *J* = 18,06 Hz, 2 H), 4,56 (s a, 2 H), 6,50 (s a, 1 H), 6,61 (s a, 1 H), 6,65 - 6,81 (m, 1 H), 7,08 (s a, 1 H), 7,70 (s a, 1 H), 8,30 (s a, 1 H), 8,75 - 9,02 (m, 1 H). [M + H] calculado para C₃₁H₃₉FN₆O₅, 595; hallado, 595.

C. *cis*-6-(2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

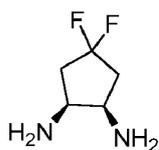
Una solución de 2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *cis-terc*-butilo (109 mg, 0,183 mmol) en TFA (5 ml) se calentó a 60 °C durante 2 h. Después de la retirada del disolvente, el residuo se diluyó en MeOH (2 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se recogieron y se separaron a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título como una sal de TFA. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 (s a, 2 H), 1,57 - 1,75 (m, 3 H), 1,84 (s a, 2 H), 3,12 - 3,23 (m, 2 H), 3,87 - 3,94 (m, 3 H), 4,35 - 4,50 (m, 3 H), 6,73 (s a, 1 H), 7,71 (s a, 2 H), 8,28 - 8,44 (m, 2 H), 8,84 (d, *J* = 3,91 Hz, 1 H). [M + H] calculado para C₁₇H₂₁FN₆O, 345; hallado, 345.

Ejemplo 65: 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 64 usando diclorhidrato de (3*R*,4*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3,4-diamina en lugar de 2-aminociclohexilcarbamato de *cis-terc*-butilo. El estereoisómero deseado se aisló usando HPLC preparativa. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,29 (s a, 2 H), 1,86 - 1,99 (m, 1 H), 3,84 - 3,99 (m, 4 H), 4,03 - 4,17 (m, 1 H), 4,45 (s a, 2 H), 8,29 (s a, 1 H), 8,79 (s a, 1 H). [M + H] calculado para C₁₆H₁₉FN₆O₂, 347; hallado, 347.

Preparación 25: *cis*-4,4-Difluorociclopentano-1,2-diamina



A. Ciclopenta-1,3-dieno

5

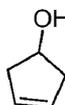


Un matraz que contenía dicitlopentadieno se lavó abundantemente con N₂ durante 1 min y a continuación se calentó mediante un baño de aceite a aproximadamente 180 °C. El ciclopentadieno se destiló lentamente a 40 - 45 °C. El compuesto del título (100 g) se recogió y se mantuvo a -70 °C bajo N₂. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,02 (t, J = 1,4 Hz, 2 H), 6,49 - 6,51 (m, 2 H), 6,61 - 6,62 (m, 2 H).

10

B. Ciclopent-3-enol

15

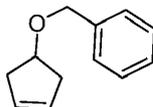


20

A alfa-pineno enfriado (225,0 g, 1,65 mol) a 0 °C se añadió gota a gota BH₃ - THF (1 M, 750 ml) a lo largo de un periodo de 30 min bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 h a 0 °C. Ciclopenta-1,3-dieno destilado (99,0 g, 1,50 mol) se añadió gota a gota a 0 °C a lo largo de un periodo de 40 min. La mezcla resultante se calentó lentamente hasta TA y se agitó durante 20 h. El hidruro en exceso se descompuso mediante la adición de agua (30 ml) a una temperatura por debajo de 10 °C. Se añadió NaOH acuoso (3 N, 300 ml) a una temperatura por debajo de 5 °C, seguido por H₂O₂ (30 %, 250 ml). La capa acuosa se sometió a precipitación salina con NaCl, y la capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El producto se destiló a 65 °C a una presión reducida de 20 mm Hg para dar el compuesto del título como un aceite (30,4 g, 24 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,29 (d, J = 17,6 Hz, 2 H), 2,61 (dd, J = 6,0, 16,4 Hz, 2 H), 4,82 (s, 1 H), 5,68 (s, 2 H).

25

C. ((Ciclopent-3-eniloxi)metil)benceno

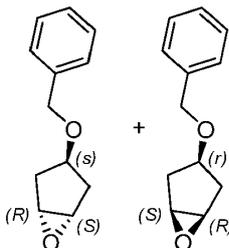


30

A una solución enfriada de ciclopent-3-enol (30,40 g, 0,36 mol) en THF (300 ml) a 0 °C se añadió NaH (18,82 g, 0,47 mol, 60 % en aceite mineral). Después de que la efervescencia hubo cesado, se añadió bromuro de bencilo (80,45 g, 0,47 mol) gota a gota a 0 °C a lo largo de un periodo de 45 min. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA a lo largo de un periodo de 6 h. El NaH en exceso se interrumpió con MeOH (120 ml) a una temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla se calentó hasta TA, se diluyó con H₂O, y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo y EtOAc (PE / EA = 40 / 1 a 30 / 1) para dar el compuesto del título como un aceite (45,28 g, 72 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,38 - 2,41 (m, 2 H), 2,49 - 2,54 (m, 2 H), 4,20 - 4,24 (m, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 5,62 (s, 2 H), 7,17 - 7,28 (m, 5 H).

35

40

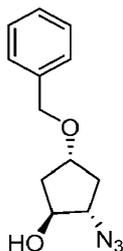
D. (1*R*,3*s*,5*S*)-3-(Benciloxi)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano y (1*R*,3*r*,5*S*)-3-(Benciloxi)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano

45

A una solución enfriada de ((ciclopent-3-eniloxi)metil)benceno (45,28 g, 260 mmol) en DCM (300 ml) a 0 °C se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (111,9 g, 520 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a una temperatura de 0 °C a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el ácido *m*-cloroperoxibenzoico en exceso se redujo

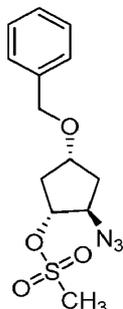
mediante la adición de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. saturado hasta que se observó una prueba de yoduro de almidón negativa. La mezcla se neutralizó con NaHCO_3 saturado hasta un pH 8 - 9 y se filtró. El filtrado se separó con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo y EtOAc (PE / EtOAc = 30 / 1, 20 / 1 a 10 / 1) para dar los compuestos del título como aceites ((1*R*,3*s*,5*S*): 14,41 g, 76 mmol; ((1*R*, 3*r*, 5*S*): 21,38 g, 113 mmol). RMN de ^1H de (1*R*, 3*s*, 5*S*) (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,69 (*dd*, $J = 6,8, 14,0$ Hz, 2 H), 2,49 (*dd*, $J = 7,2, 14,0$ Hz, 2 H), 3,49 (s, 2 H), 3,85 (quintete $J = 7,0$ Hz, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 7,25 - 7,34 (m, 5 H); RMN de ^1H de (1*R*,3*r*,5*S*) (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,99 (*dd*, $J = 7,6, 15,6$ Hz, 2 H), 2,23 (*d*, $J = 16,6$ Hz, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 4,08 (*t*, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 7,27 - 7,35 (m, 5 H).

10 E. (1*S*,2*S*,4*R*)-2-Azido-4-(benciloxi)ciclopentanol



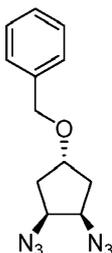
15 A una solución de (1*R*,3*s*,5*S*)-3-(benciloxi)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano (14,41 g, 76 mmol) en EtOH / H_2O (550 ml / 160 ml) se añadió NH_4Cl (15,06 g, 284 mmol) y azida de sodio (18,47 g, 284 mmol), La mezcla se sometió a reflujo durante la noche y a continuación se enfrió hasta TA. Después de la retirada del EtOH, se añadió agua y el residuo se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo y EtOAc (PE / EtOAc = 20 / 1, 10 / 1 a 6 / 1) para dar el compuesto del título como un aceite (18,24 g, 78,3 mmol). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,65 - 1,79 (m, 2 H), 2,01 - 2,07 (m, 1 H), 2,30 - 2,37 (m, 1 H), 3,49 - 3,54 (m 1 H), 3,97 - 4,06 (m, 2 H), 4,11 - 4,13 (a, 1 H), 4,33 - 4,40 (m, 2 H), 7,18 - 7,27 (m, 5 H).

20 F. Metanosulfonato de (1*R*,2*R*,4*R*)-2-Azido-4-(benciloxi)ciclopentilo



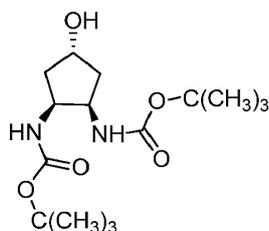
25 A una mezcla enfriada de Et_3N (9,49 g, 94,0 mmol) y (1*S*,2*S*,4*R*)-2-azido-4-(benciloxi)ciclopentanol (18,25 g, 78,3 mmol) en DCM (500 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (9,87 g, 86,2 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a una temperatura de 0 °C a TA. Después de la conversión completa, se añadió NaHCO_3 ac. (5 %, 300 ml). La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 para dar el compuesto del título como un aceite (23,58 g, 75,8 mmol). RMN de ^1H (400 MHz, EDCl_3) δ ppm 1,83 - 1,89 (m, 1 H), 2,06 - 2,13 (m, 1 H), 2,34 - 2,49 (m, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 3,94 - 3,99 (m, 1 H), 4,08 - 4,13 (m, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 4,93 - 4,98 (q, $J = 5,6 / 7,0$ Hz, 1 H), 7,25 - 7,36 (m, 5 H).

35 G. (((1*s*,3*R*,4*S*)-3,4-Diazidociclopentiloxi)metil)benceno



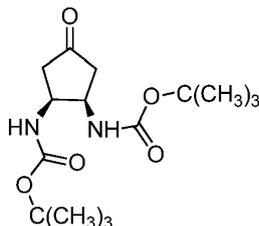
A una mezcla de metanosulfonato de (1*R*,2*R*,4*R*)-2-azido-4-(benciloxi)ciclopentilo (23,58 g 75,8 mmol), piridina (25 ml), agua (140 ml), y DMA (350 ml) se añadió NaN₃ (10,84 g, 166,8 mmol). La mezcla se calentó a 130 °C bajo una atmósfera de N₂ durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se interrumpió con agua fría (300 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con H₂O (varias veces) y con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo y EtOAc (PE / EA = 40 / 1 a 30 / 1) para dar el compuesto del título como un aceite (15,35 g, 59,5 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,99 - 2,08 (m, 2 H), 2,23 - 2,30 (m, 2 H), 3,75 - 3,80 (m, 2 H), 3,99 - 4,04 (m, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 7,26 - 7,35 (m, 5 H).

H. *N,N*-((1*R*,2*S*,4*S*)-4-hidroxiciclopentano-1,2-diil)-biscarbamato de di-*tert*-butilo



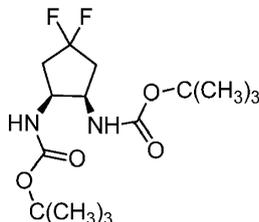
A una solución de (((1*S*,3*R*,4*S*)-3,4-diazidociclopentiloxi)metil)benzeno (15,35 g, 59,5 mmol) y pirocarbonato de di-*tert*-butilo (31,69 g, 145,4 mmol) en MeOH (200 ml) se añadió Pd / C (50 % húmedo, 8,0 g) en un autoclave. El autoclave se cargó con H₂ a 2,2 MPa. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Después de la conversión, la mezcla se filtró y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional (14,8 g, 46,8 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,45 (s, 18 H), 1,72 - 1,75 (m, 2 H), 2,20 (m, 2 H), 4,04 (a, 2 H), 4,34 - 4,37 (m, 1 H), 4,45 (a, 2 H), 5,21 (a, 1 H).

I. *N,N*-(*cis*-4-oxociclopentano-1,2-diil)-biscarbamato de di-*tert*-butilo



A una solución enfriada de *N,N*-((1*R*,2*S*,4*S*)-4-hidroxiciclopentano-1,2-diil)-biscarbamato de di-*tert*-butilo (5,35 g, 16,9 mmol) en DCM 90 (ml) a 0 °C se añadió reactivo de peryodinato de Dess-Martin (24,4 g, 57,6 mmol). La mezcla se agitó de 0 °C a TA durante 1,5 h. Después de que la reacción se hubo completado, la mezcla se filtró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo y EtOAc (PE / EtOAc = 6 / 1 a 2 / 1) para dar el compuesto del título como un sólido (5,03 g, 15,9 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, EDCl₃) δ ppm 1,38 (s, 18 H), 2,30 - 2,50 (m, 4 H), 4,29 (s, 2 H).

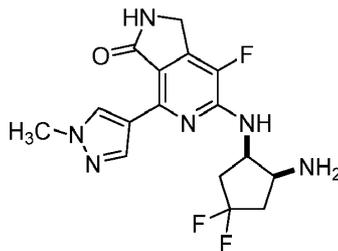
J. *N,N*-(*cis*-4,4-difluorociclopentano-1,2-diil)-biscarbamato de di-*tert*-butilo



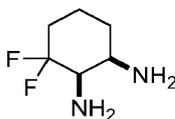
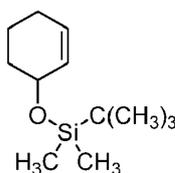
A una solución enfriada de *N,N*-(*cis*-4-oxociclopentano-1,2-diil)-biscarbamato de di-*tert*-butilo (5,00 g, 15,9 mmol) en DCM (100 ml) se añadió gota a gota una mezcla de trifluoruro de dietilaminoazufre (12,82 g, 79,6 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a una temperatura de 0 °C a TA durante la noche. La mezcla posteriormente se enfrió hasta 0 °C y su pH se ajustó hasta 9 - 10 con K₂CO₃ ac. saturado, a la vez que se mantenía la temperatura de la mezcla por debajo de 5 °C. Se añadió pirocarbonato de di-*tert*-butilo (7,60 g, 2,2 eq) y la mezcla se agitó a una temperatura de 0 °C a TA durante 3 h. Después de la retirada del DCM, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo y EtOAc (PE / EtOAc = 20 / 1 a 15 / 1 a 12 / 1) para dar el compuesto del título como un sólido (2,40 g, 7,10 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,45 (a, 18 H), 2,15 - 2,19 (m, 2 H), 2,47 - 2,52 (m, 2 H), 4,22 (a, 2 H), 4,87 (a, 2 H).

K. *cis*-4,4-Difluorociclopentano-1,2-diamina

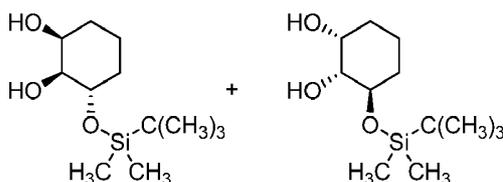
A una solución enfriada de *N,N*-(*cis*-4,4-difluorociclopentano-1,2-diil)-biscarbamato de di-*tert*-butilo (2,40 g, 7,10 mmol) en EtOAc (30 ml) a 0 °C se añadió HCl 1 N - EtOAc (10 ml) a la vez que se mantenía la temperatura de la mezcla por debajo de 5 °C. La mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla posteriormente se filtró, se lavó con EtOAc varias veces, y se secó a vacío para dar una sal de clorhidrato del compuesto del título como un sólido (0,98 g, 4,7 mmol). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD,) δ ppm 2,63 - 2,67 (m, 2 H), 2,76 - 2,86 (m, 2 H), 4,15 - 4,17 (m, 2 H). [M + H] calculado para C₅H₁₀F₂N₂, 137; hallado 137.

10 Ejemplo 66: 6-(*cis*-2-Amino-4,4-difluorociclopentilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

15 Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 64 usando *cis*-4,4-difluorociclopentano-1,2-diamina en lugar de 2-aminociclohexilcarbamato de *cis-tert*-butilo. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,62 - 2,69 (m, 2 H), 2,87 (td, *J* = 16,84, 8,79 Hz, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 4,14 (s a, 1 H), 4,32 - 4,48 (m, 2 H), 4,79 (d, *J* = 9,76 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H), 7,93 (s a, 2 H), 8,41 (d, *J* = 7,32 Hz, 2 H), 8,87 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₆H₁₇F₃N₆O, 367; hallado, 367.

20 Preparación 26: *cis*-3,3-Difluorociclohexano-1,2-diamina25 A. *tert*-Butil(ciclohex-2-eniloxi)dimetilsilano

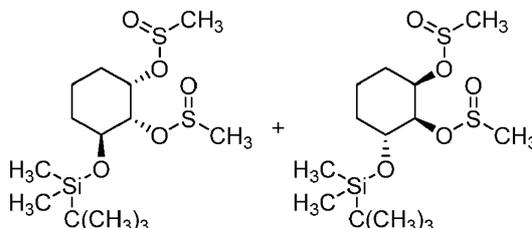
30 Piridina (4,74 g, 60 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (4,83 g, 32 mmol) se añadieron a una solución de ciclohex-2-enol (1,96 g, 20 mmol) en DCM (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se dispersó en EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice eluyendo con EtOAc y éter de petróleo (5 - 10 % de EtOAc) para dar el compuesto del título como un aceite (4,1 g, 97 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,06 - 0,09 (m, 6 H), 0,92 (s, 9 H), 1,50 - 1,57 (m, 2 H), 1,74 - 1,89 (m, 2 H), 1,93 - 2,03 (m, 2 H), 4,21 - 4,23 (m, 1 H), 5,61 - 5,64 (m, 1 H), 5,72 - 5,76 (m, 1 H).

35 B. (1*S*,2*S*,3*S*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)ciclohexano-1,2-diol y (1*R*,2*R*,3*R*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)ciclohexano-1,2-diol

40 *tert*-Butil(ciclohex-2-eniloxi)dimetilsilano (12,72 g, 60 mmol) se disolvió en CH₃CN (100 ml). Se añadió una solución de *N*-metilmorfolina-*N*-óxido (14 g, 120 mmol) en H₂O (20 ml) y OsO₄ (0,5 g) en acetona (5 ml), y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla a continuación se diluyó con EtOAc (800 ml), se lavó con salmuera y NaHCO₃ ac.

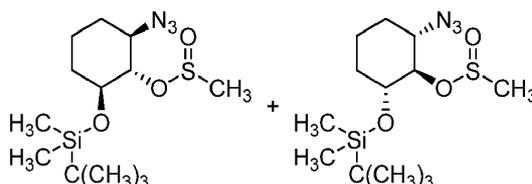
saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice eluyendo con EtOAc y éter de petróleo (20 - 40 % de EtOAc) para dar los compuestos del título como un aceite (12,8 g, 87 %). RMN de ^1H (400 MHz, EDCl_3) δ ppm 0,06 - 0,09 (m, 6 H), 0,90 (s, 9 H), 1,25 - 1,28 (m, 2 H), 1,44 - 1,62 (m, 2 H), 1,80 - 1,84 (m, 2 H), 2,28 (s, 1 H), 2,51 (s, 1 H), 3,40 - 3,44 (m, 1 H), 3,77 - 3,82 (m, 1 H), 4,08 - 4,11 (m, 1 H).

C. Dimetanosulfinato de (1*S*,2*R*,3*S*)-3-(*tert*-butildimetilsililo)ciclohexano-1,2-diilo y dimetanosulfinato de (1*R*,2*S*,3*R*)-3-(*tert*-butildimetilsililo)ciclohexano-1,2-diilo



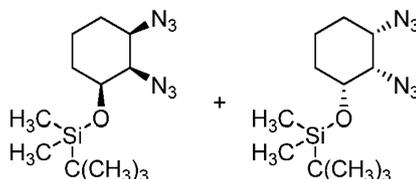
(1*S*,2*S*,3*S*) / (1*R*,2*R*,3*R*)-3-(*tert*-butildimetilsililo)ciclohexano-1,2-diol (1,9 g, 7,7 mmol) se disolvió en DCM (40 ml). La mezcla se colocó en un baño de hielo. Se añadieron piridina (3,1 ml, 38,5 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,44 ml, 18,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice eluyendo con EtOAc y éter de petróleo (20 - 30 % de EtOAc) para dar los compuestos del título como un aceite (2,6 g, 84 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,06 - 0,09 (m, 6 H), 0,90 (s, 9 H), 1,58 - 1,64 (m, 2 H), 1,70 - 1,78 (m, 2 H), 1,85 - 1,90 (m, 2 H), 3,12 (s, 6 H), 4,08 - 4,12 (m, 1 H), 4,51 - 4,55 (m, 1 H), 5,06 - 5,10 (m, 1 H).

D. Metanosulfonato de (1*S*,2*R*,6*S*)-2-Azido-6-(*tert*-butildimetilsililo)ciclohexilo y metanosulfonato de (1*R*,2*S*,6*R*)-2-Azido-6-(*tert*-butildimetilsililo)ciclohexilo



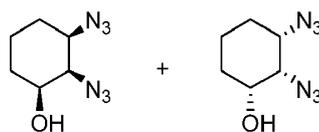
Dimetanosulfinato de (1*S*,2*R*,3*S*) / (1*R*,2*S*,3*R*)-3-(*tert*-butildimetilsililo)ciclohexano-1,2-diilo (12,0 g, 29,8 mmol) se disolvió en DMF (80 ml) y se añadió hexametilfosforamida (20 ml). Azida de sodio (10,0 g, 154 mmol) y la mezcla se agitó a 75 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró. El sólido se lavó con éter de petróleo y se secó a vacío para dar los compuestos del título (7 g, 68 %). RMN de ^1H (400 MHz, EDCl_3) δ ppm 0,06 - 0,09 (m, 6 H), 0,90 (s, 9 H), 1,32 - 1,47 (m, 3 H), 1,76 - 1,81 (m, 1 H), 1,97 - 2,01 (m, 1 H), 2,10 - 2,14 (m, 1 H), 3,14 (s, 3 H), 3,33 - 3,39 (m, 1 H), 3,55 - 3,61 (m, 1 H), 4,23 - 4,28 (m, 1 H).

E. *tert*-Butil((1*S*,2*R*,3*R*)-2,3-diazidociclohexiloxi)dimetilsilano y *tert*-butil((1*R*,2*S*,3*S*)-2,3-diazidociclohexiloxi)dimetilsilano



Metanosulfonato de (1*S*,2*R*,6*S*) / (1*R*,2*S*,6*R*)-2-Azido-6-(*tert*-butildimetilsililo)ciclohexilo (7 g, 20 mmol) se disolvió en DMF (80 ml) y hexametilfosforamida (20 ml). Se añadió azida de sodio (15,0 g, 230 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 24 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de sílice eluyendo con EtOAc y éter de petróleo (3 % de EtOAc) para dar los compuestos del título como un aceite (3,52 g, 60 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,06 - 0,09 (m, 6 H), 0,90 (s, 9 H), 1,66 - 1,70 (m, 2 H), 1,72 - 1,76 (m, 2 H), 1,80 - 1,85 (m, 2 H), 3,16 - 3,21 (m, 1 H), 3,71 - 3,76 (m, 1 H), 3,80 - 3,85 (m, 1 H).

F. (1*S*,2*R*,3*R*)-2,3-Diazidociclohexanol y (1*R*,2*S*,3*S*)-2,3-Diazidociclohexanol



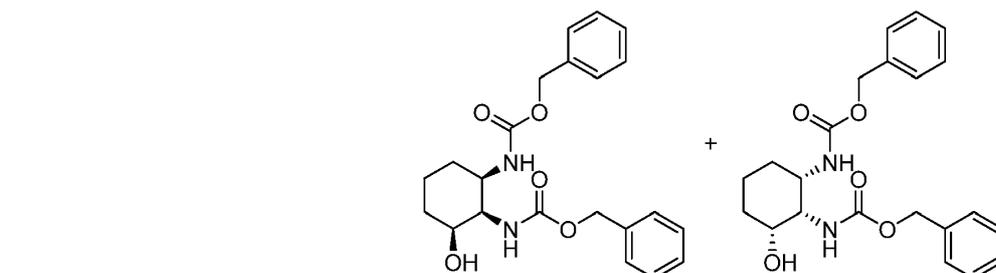
5 Fluoruro de tetrabutilamonio (16,0 g, 61,3 mmol) disuelto en THF se añadió a *terc*-butil((1*S*,2*R*,3*R*) / (1*R*,2*S*,3*S*)-2,3-diazidociclohexiloxi)dimetilsilano (12,0 g, 40,5 mmol) en THF (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h y a continuación se interrumpió con MeOH. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc / PE = 4 / 1) para dar los compuestos del título como un aceite (5 g, 68 %).

G. (1*S*,2*R*,3*R*)-2,3-Diaminociclohexanol y (1*R*,2*S*,3*S*)-2,3-Diaminociclohexanol



10 Una mezcla de (1*S*,2*R*,3*R*) / (1*R*,2*S*,3*S*)-2,3-diazidociclohexanol (5,0 g, 27,5 mmol) y Pd / C (2,0 g) en MeOH se agitó a TA durante la noche bajo una atmósfera de H₂. A continuación de la reacción, la mezcla se filtró y se concentró para dar los compuestos del título como un aceite, que se usó sin purificación adicional (3,18 g).

15 H. *N,N*-((1*R*,2*R*,3*S*)-3-hidroxiciclohexano-1,2-diil)-biscarbamato de dibencilo y *N,N*-((1*S*,2*S*,3*R*)-3-hidroxiciclohexano-1,2-diil)-biscarbamato de dibencilo



20 A una solución de (1*S*,2*R*,3*R*) / (1*R*,2*S*,3*S*)-2,3-diaminociclohexanol (3,1 g, 24,5 mmol) y Et₃N (7,4 g, 73,5 mmol) en DCM (50 ml) a -10 °C se añadió carbonocloridato de bencilo (9,6 g, 56,3 mmol). El progreso de la reacción se supervisó mediante CCF y CL-EM. A continuación de la compleción de la reacción, la mezcla se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc / PE = 2 / 1) para dar los compuestos del título como un aceite (2,2 g, 22 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,59 - 1,84 (m, 6 H), 3,80 (a, 1 H), 4,05 - 4,16 (m, 2 H), 5,12 (s, 4 H), 5,4 (s, 1 H), 6,4 (s, 1 H), 7,33 - 7,37 (m, 10 H).

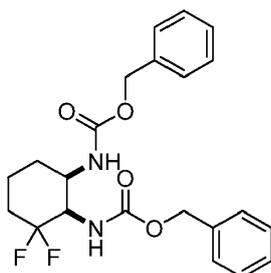
I. *N,N*-(*cis*-3-oxociclohexano-1,2-diil)-biscarbamato de Dibencilo



30 A una solución de *N,N*-((1*R*,2*R*,3*S*) / (1*S*,2*S*,3*R*)-3-hidroxiciclohexano-1,2-diil)-biscarbamato de dibencilo (2,2 g, 5,5 mmol) en DCM (30 ml) a -0 °C se añadió reactivo de peryodinano de Dess-Martin (5,9 g, 13,8 mmol). La suspensión se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc / PE = 2 / 1) para dar el compuesto del título como un sólido (2,0 g, 93 %). RMN de ¹H (400 MHz, EDCI₃) δ ppm 1,60 - 1,70 (m, 3 H), 2,00 - 2,04 (m, 1 H), 2,35 - 2,58 (m, 2 H), 4,27 - 4,31 (m, 1 H), 5,12 (s, 4 H), 5,82 - 5,92 (m, 1 H), 7,33 - 7,38 (m, 10 H).

J. *N,N*-(*cis*-3,3-difluorociclohexano-1,2-diil)-biscarbamato de Dibencilo

40

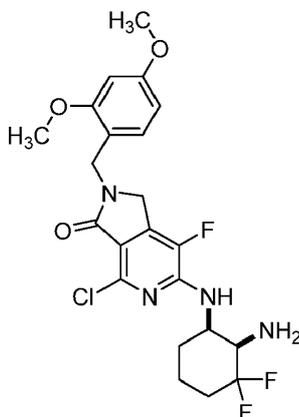


A una solución de *N,N*-(*cis*-3-oxociclohexano-1,2-diil)-biscarbamato de dibencilo (2,0 g, 5,1 mmol) en DCM (30 ml) a -0 °C se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (4 ml, 1,22 g / cm³). La mezcla de reacción se agitó a -0 °C durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio, se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc / PE = 2 / 1) para dar el compuesto del título como un sólido (1,0 g, 47 %). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD,) δ ppm 1,43 - 2,01 (m, 6 H), 3,83 - 3,84 (m, 1 H), 4,23 - 4,24 (m, 1 H), 4,97 (s, 4 H), 7,16 - 7,24 (m, 10 H).

10 K. *cis*-3,3-Difluorociclohexano-1,2-diamina

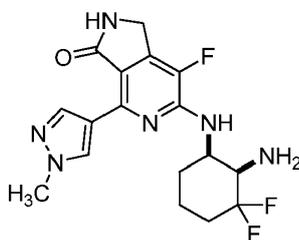
Una mezcla de *N,N*-(*cis*-3,3-difluorociclohexano-1,2-diil)-biscarbamato de dibencilo (1,0 g, 2,4 mmol) y Pd / C (0,9 g) en MeOH se agitó a TA durante la noche bajo una atmósfera de H₂. A continuación de la reacción, la mezcla se filtró y se concentró hasta dar un aceite, que se hizo reaccionar con EtOAc - HCl para dar una sal de clorhidrato del compuesto del título como un sólido de color blanco (280 mg, 77 %). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,84 - 2,31 (m, 6 H), 4,01 (m, 1 H), 4,20 - 4,26 (m, 1 H). [M + H] calculado para C₆H₁₂F₂N₂, 151; hallado, 151.

Preparación 27: 6-(*cis*-2-Amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

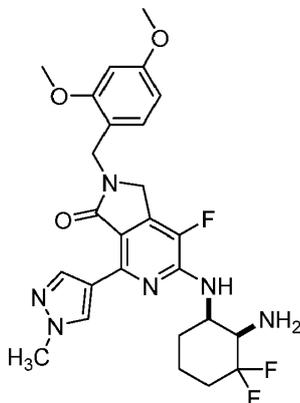


Una mezcla de 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (100 mg, 0,269 mmol) y clorhidrato de *cis*-3,3-difluorociclohexano-1,2-diamina (75 mg, 0,404 mmol) y DIPEA (118 μl, 0,674 mmol) en acetonitrilo (449 μl) se agitó a 100 °C durante 3 d. La mezcla de reacción se concentró hasta dar un aceite de color pardo y se reconstituyó en DMF (1 ml). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, la fracción apropiada se recogió, y el acetonitrilo en exceso se evaporó. El residuo se trató con carbonato de sodio ac. saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para dar el compuesto del título como un residuo incoloro (13,7 mg, 10 %). [M + H] calculado para C₂₂H₂₄ClF₃N₄O₃, 485; hallado, 485.

Ejemplo 67: 6-(*cis*-2-Amino-3,3-difluorociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



A. 6-(*cis*-2-Amino-3,3-difluorociclohexilamino)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



5

Un vial de microondas se cargó con 6-(*cis*-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (13,7 mg, 0,028 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (8,82 mg, 0,042 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (3,97 mg, 5,65 μmol) y se colocó en un entorno inerte. Se añadió DME (283 μl) a la mezcla y la suspensión de color amarillo resultante se desgasificó durante 5 min. Se añadió carbonato de sodio (56,5 μl, 0,113 mmol) y la suspensión se desgasificó durante 3 min más. El recipiente se tapó y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (5 ml), y se lavó con agua (3 ml) y salmuera (3 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar el compuesto del título como un residuo de color pardo oscuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (21 mg). [M + H] calculado para C₂₆H₂₉F₃N₆O₃, 531; hallado, 531.

10

15

B. 6-(*cis*-2-Amino-3,3-difluorociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

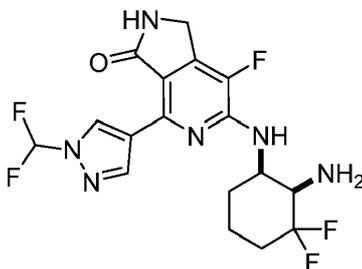
20

25

A una solución de 6-(*cis*-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (21 mg, 0,040 mmol) en DCM (300 μl) se añadió TFA (500 μl, 6,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h a continuación durante 3 h más a 50 °C. La mezcla posteriormente se concentró hasta dar un aceite oscuro y se diluyó con DMF (1 ml) que se purificó por medio de HPLC preparativa y se liofilizó para dar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color blanco esponjoso (3,6 mg, 19 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,89 (s, 1 H), 8,43 (s, 3 H), 8,16 (s, 1 H), 6,89 (s a, 1 H), 6,54 (s a, 1 H), 4,65 - 4,52 (m, 1 H), 4,49 - 4,32 (m, 2 H), 4,17 (s a, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 2,37 - 2,03 (m, 2 H), 1,84 (s a, 3 H), 1,63 (s a, 1 H). [M + H] calculado para C₁₇H₁₉F₃N₆O, 381; hallado, 381.

30

Ejemplo 68: 6-(*cis*-2-Amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

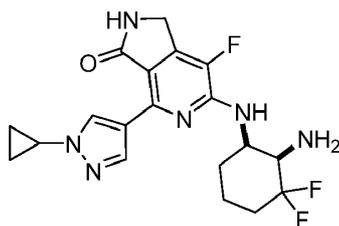


35

Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 67 usando 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,64 (s a, 1 H), 1,83 (s a, 3 H), 2,00 - 2,29 (m, 2 H), 2,33 (t, *J* = 1,77 Hz, 1 H), 2,63 - 2,72 (m, 1 H), 4,11 (s a, 1 H), 4,40 - 4,50 (m, 2 H), 4,62 (s a, 1 H), 6,93 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H), 7,74 - 8,14 (m, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₇H₁₇F₅N₆O, 417; hallado, 417.

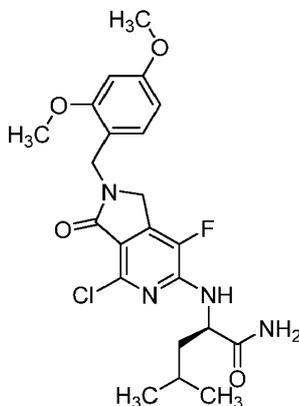
40

Ejemplo 69: 6-(*cis*-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



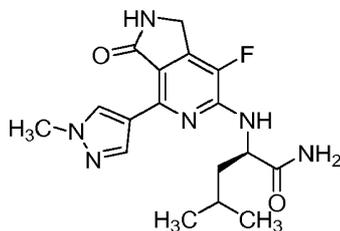
Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 67 usando 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,63 (s a, 1 H), 1,75 - 1,92 (m, 3 H), 2,00 - 2,29 (m, 2 H), 2,33 (dt, $J = 3,73, 1,80$ Hz, 1 H), 2,62 - 2,74 (m, 1 H), 4,34 - 4,46 (m, 2 H), 4,57 (s a, 1 H), 4,81 (d, $J = 5,56$ Hz, 2 H), 5,08 - 5,30 (m, 2 H), 5,93 - 6,10 (m, 1 H), 6,83 (d, $J = 6,06$ Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,39 (s, 2 H), 8,84 - 9,05 (m, 1 H). [M + H] calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$, 407; hallado, 407.

- 10 Preparación 28: (R)-2-(4-Cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida

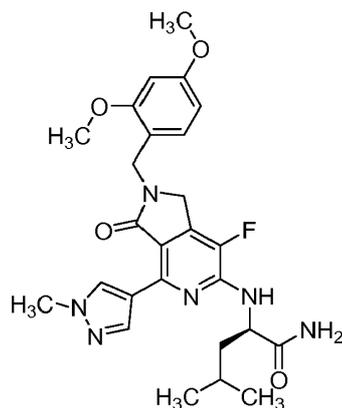


- 15 Una mezcla de 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (200 mg, 0,539 mmol), (R)-2-amino-4-metilpentanamida (140 mg, 1,078 mmol), y *N*-isopropil-*N*-metilpropan-2-amina (310 mg, 2,69 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a 85 °C durante 3 d. El material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH / DCM / DMF (10,0 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones se recogieron y se separaron a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (83 mg, 33 %). [M + H] calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_4$, 465; hallado, 465.

Ejemplo 70: (R)-2-(7-Fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



- 25 A. (R)-2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



Una solución de (*R*)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida (83 mg, 0,179 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (111 mg, 0,536 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (12,53 mg, 0,018 mmol) en dioxano (2 ml) y Na₂CO₃ ac. saturado (2 ml) se calentó a 120 °C durante 30 min. Después de la eliminación por filtración del sólido, el disolvente se retiró, y el residuo se disolvió en MeOH y DCM y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se recogieron y el disolvente se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (40 mg, 44 %). [M + H] calculado para C₂₆H₃₁FN₆O₄, 511; hallado, 511.

B. (*R*)-2-(7-Fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida

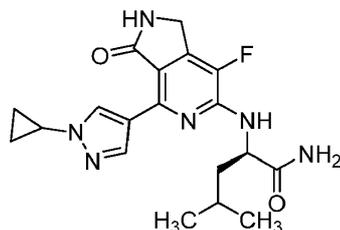
Una solución de (*R*)-2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida (39,8 mg, 0,078 mmol) en TFA (5 ml) se calentó a 60 °C durante 2 h. Después de la retirada del disolvente, el residuo se diluyó en MeOH (2 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se recogieron y el disolvente se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (12,8 mg, 46 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,82 - 1,00 (m, 6 H), 1,45 - 1,60 (m, 1 H), 1,67 - 1,83 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 4,36 (s, 2 H), 4,50 - 4,64 (m, 1 H), 6,88 - 7,02 (m, 2 H), 7,44 (s, 1 H), 8,28 (s, 2 H), 8,83 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₇H₂₁FN₆O₂, 361; hallado, 361.

Ejemplo 71: (*R*)-2-(4-(1-(Difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



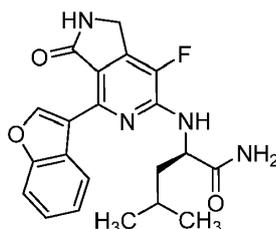
El compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 70 usando 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,63 (s, 1 H), 1,75 - 1,92 (m, 3 H), 2,00 - 2,29 (m, 2 H), 2,33 (dt, *J* = 3,73, 1,80 Hz, 1 H), 2,62 - 2,74 (m, 1 H), 4,34 - 4,46 (m, 2 H), 4,57 (s, 1 H), 4,81 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H), 5,08 - 5,30 (m, 2 H), 5,93 - 6,10 (m, 1 H), 6,83 (d, *J* = 6,06 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,39 (s, 2 H), 8,84 - 9,05 (m, 1 H). [M + H] calculado para C₁₇H₁₉F₃N₆O₂, 397; hallado, 397.

Ejemplo 72: (*R*)-2-(4-(1-(Ciclopropil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



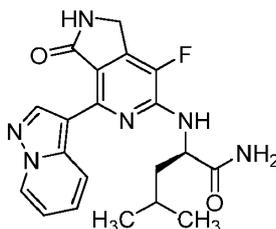
El compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 70 usando 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,70 - 1,07 (m, 7 H), 1,15 - 1,35 (m, 1 H), 1,48 - 1,64 (m, 1 H), 1,67 - 1,93 (m, 2 H), 4,25 - 4,43 (m, 2 H), 4,54 (d, *J* = 9,60 Hz, 1 H), 4,79 (d, *J* = 5,81 Hz, 1 H), 5,11 - 5,31 (m, 1 H), 5,91 - 6,16 (m, 1 H), 6,80 - 7,07 (m, 2 H), 7,42 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,34 - 8,43 (m, 1 H), 8,83 - 8,97 (m, 1 H). [M + H] calculado para C₁₉H₂₃FN₆O₂, 387; hallado, 387.

Ejemplo 73: (*R*)-2-(4-(Benzofuran-3-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



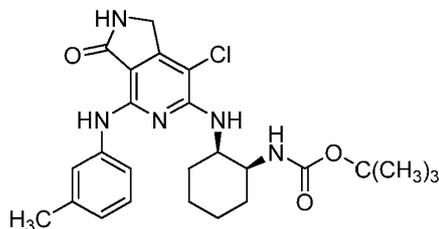
El compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 70 usando 2-(benzofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,73 - 0,96 (m, 6 H), 1,57 - 1,91 (m, 3 H), 4,42 (s, 2 H), 4,63 - 4,77 (m, 1 H), 6,99 - 7,17 (m, 2 H), 7,24 - 7,42 (m, 3 H), 7,62 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 8,32 - 8,48 (m, 2 H), 9,28 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₂₁H₂₁FN₄O₃, 397; hallado, 397.

Ejemplo 74: (*R*)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(pirazol[1,5-*a*]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



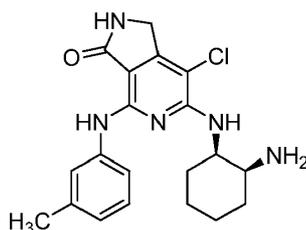
El compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 70 usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol[1,5-*a*]piridina en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,77 - 0,99 (m, 6 H), 1,57 - 1,70 (m, 1 H), 1,71 - 1,90 (m, 2 H), 4,33 - 4,45 (m, 2 H), 4,56 - 4,68 (m, 1 H), 6,93 - 7,12 (m, 3 H), 7,27 - 7,42 (m, 2 H), 8,27 (s, 1 H), 8,47 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H), 8,72 (d, *J* = 6,82 Hz, 1 H), 9,30 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₂₀H₂₁FN₆O₂, 397; hallado, 397.

Preparación 29: (1*S*,2*R*)-2-(7-cloro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo



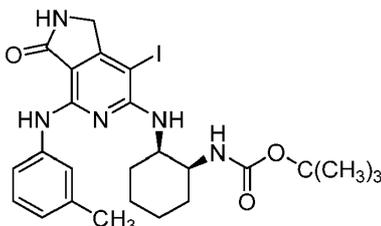
Un vial se cargó con (1*S*,2*R*)-2-(3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (63 mg, 0,140 mmol) y *N*-clorosuccinimida (18,63 mg, 0,140 mmol) en DCM (1,4 ml) para dar una solución de color amarillo. La solución se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (2 x 10 ml) seguido por agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron hasta dar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna. Las fracciones recogidas se concentraron hasta dar un residuo de color pardo para dar el compuesto del título como un sólido de color crema tras el secado (38,1 mg, 56 %). [M + H] calculado para C₂₅H₃₂ClN₅O₃, 486; hallado, 486.

Ejemplo 75: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-cloro-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



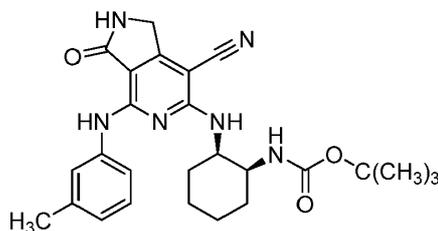
5 A una solución de (1S,2R)-2-(7-cloro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (20 mg, 0,041 mmol) en DCM (0,8 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,31 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, a continuación se concentró hasta dar un residuo de color pardo que se diluyó en MeOH (2 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa para dar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color blanco esponjoso (12,3 mg, 61,9 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,85 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,83 (s a, 3 H), 7,39 - 7,57 (m, 2 H), 7,12 - 7,32 (m, 1 H), 6,84 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,22 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 4,19 - 4,43 (m, 3 H), 3,71 (s a, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 1,37 - 1,99 (m, 8 H). [M + H] calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}$, 386; hallado, 386.

15 Preparación 30: (1S,2R)-2-(7-yodo-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo



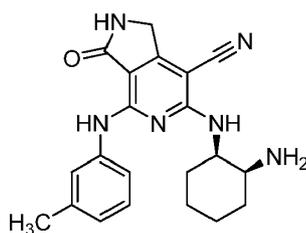
20 A un vial con cierre de rosca se añadió (1S,2R)-2-(3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (73 mg, 0,162 mmol) y 1-yodopirrolidina-2,5-diona (36,4 mg, 0,162 mmol) en DCM (1,6 ml) para dar una solución de color amarillo. La reacción se agitó 0,5 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con NaHCO_3 ac. saturado (10 ml), agua (10 ml), y salmuera (10 ml). Las capas orgánicas recogidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido de color pardo, que se usó sin purificación adicional (85,7 mg, 92 %). [M + H] calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{IN}_5\text{O}_3$, 578; hallado, 578.

25 Preparación 31: (1S,2R)-2-(7-ciano-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo



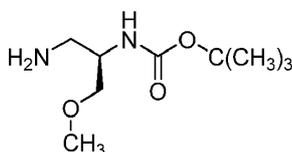
30 A un vial de microondas secado en horno se añadió (1S,2R)-2-(7-yodo-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (47,0 mg, 0,081 mmol), dicianozinc (5,74 mg, 0,049 mmol), polvo de zinc (0,532 mg, 8,14 μmol), dppf (0,451 mg, 0,814 μmol), y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,745 mg, 0,814 μmol). *N,N*-Dimetilacetamida (814 μl) se añadió y la solución de color pardo oscuro resultante se desgasificó con nitrógeno durante 3 min. El vial se tapó y se calentó a 80 °C con agitación durante 1 h. La temperatura se aumentó hasta 110 °C, y la mezcla se agitó durante 3 h más, a continuación se enfrió hasta TA, se diluyó con EtOAc (10 ml), y se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título como un residuo de color pardo, que se usó sin purificación adicional (40 mg, 103 %). [M + H] calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3$, 477; hallado, 477.

40 Ejemplo 76: 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-7-carbonitrilo

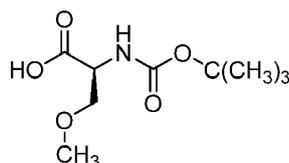


Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 75 usando (1*S*,2*R*)-2-(7-ciano-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo en lugar de (1*S*,2*R*)-2-(7-cloro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,22 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,80 (s a, 3 H), 7,40 - 7,59 (m, 2 H), 7,26 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 6,91 (dd, *J* = 13,0, 6,9 Hz, 2 H), 4,43 (s, 2 H), 4,26 - 4,38 (m, 1 H), 3,68 (s a, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 1,78 - 1,96 (m, 2 H), 1,35 - 1,79 (m, 6 H). [M + H] calculado para C₂₁H₂₄N₆O, 377; hallado, 377.

10 Preparación 32: 1-amino-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo

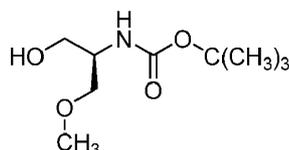


15 A. Ácido (*S*)-2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-3-metoxipropanoico



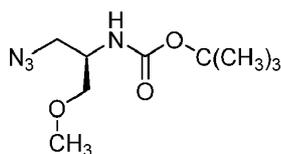
Una solución de metanolato de sodio (NaOMe) se preparó mediante la adición lenta de MeOH (50 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 28 g, 0,71 mol) en THF seco (1,2 l) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. Una porción de la solución de NaOMe (320 ml) se añadió a ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxiopropanoico (36 g, 175 mmol) en THF seco (1,6 l), y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. A continuación se añadió metil yodo (16 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió otra alícuota de solución de NaOMe (540 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se añadió metil yodo adicional (38 ml) en THF (200 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 36 h. A continuación de la reacción, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en agua y se lavó con dietil éter (2 x 100 ml). La capa acuosa se acidificó hasta un pH 2 mediante la adición de ácido cítrico sólido y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró, y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con DCM (4 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título como un aceite, que se usó sin purificación adicional (10,9 g, 28 %).

30 B. 1-hidroxi-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo



A una mezcla de ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metoxipropanoico (10,9 g) y *N*-metilmorfolina (5,6 g, 55 mmol) en THF (50 ml) se añadió cloroformiato de 2-metilpropilo (7,48 g, 55 mmol) en THF a -15 °C. La mezcla de reacción se agitó -15 °C durante 15 min, después de lo cual se añadió NaBH₄ (6,0 g, 159 mmol) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, a continuación se diluyó con EtOAc, y se neutralizó con HCl diluido. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc y éter de petróleo (EtOAc / PE = 1,5 / 1) para dar el compuesto del título (6,0 g, 58 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,23 (s, 1 H), 3,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 3,72 - 3,68 (m, 1 H), 3,60 - 3,52 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 2,85 (s, 1 H), 1,47 (s, 9 H).

45 C. 1-azido-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo

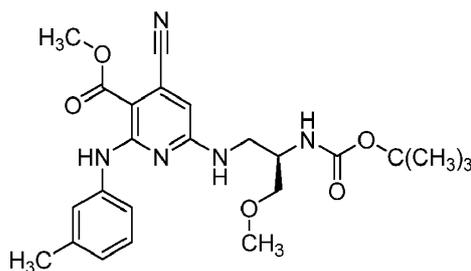


5 Cloruro de metanosulfonilo (4,0 g, 35 mmol) en DCM (50 ml) se añadió lentamente a una solución de 1-hidroxi-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo (6,0 g, 29 mmol) y Et₃N (3,64 g, 36 mmol) en DCM (150 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La fase orgánica se lavó con agua y NaHCO₃ ac. saturado, se concentró, y se disolvió en DMF. Se añadió azida de sodio (2,34 g, 36,0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó mediante EtOAc y se lavó con agua. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc y éter de petróleo (EtOAc / PE = 2 / 1) para dar el compuesto del título (4,3 g, 64 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,92 (s, 1 H), 3,91 (m, 1 H), 3,53 - 3,48 (m, 2 H), 3,45 - 3,40 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 1,47 (s, 9 H).

D. 1-amino-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo

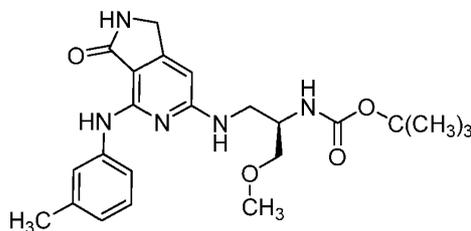
15 Una mezcla de 1-azido-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo (4,3 g, 18,7 mmol) y 10 % de Pd / C (1,5 g) en MeOH se agitó a TA bajo una atmósfera de H₂ durante la noche. Después de la filtración, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice protegida con amino eluyendo con EtOAc y éter de petróleo (EtOAc / PE = 1 / 1) para dar el compuesto del título (740 mg, 19,4 %). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 5,00 (s, 1 H), 3,67 - 3,66 (m, 1 H), 3,51 - 3,47 (m, 1 H), 3,42 - 3,38 (m, 1 H), 3,35 (s, 1 H), 2,82 - 2,78 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H). [M + H] calculado para C₉H₂₀N₂O₃, 205; hallado, 205.

20 Preparación 33: 6-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metoxipropilamino)-4-ciano-2-(*m*-tolilamino)nicotinato de (*R*)-metilo



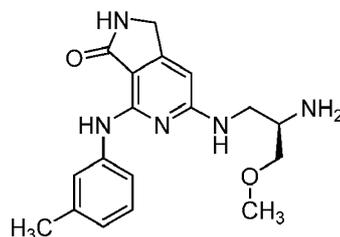
25 A un vial con cierre de rosca se añadió 6-cloro-4-ciano-2-(*m*-tolilamino)nicotinato de metilo (0,28 g, 0,928 mmol), 1-amino-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo (0,227 g, 1,114 mmol), y DIPEA (0,211 ml, 1,206 mmol) en DMF (3 ml). La solución de color amarillo resultante se agitó a TA durante 12 h, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo espeso, que se usó sin purificación adicional (470 mg). [M + H] calculado para C₂₄H₃₁N₅O₅, 470; hallado, 470.

30 Preparación 34: 1-metoxi-3-(3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo



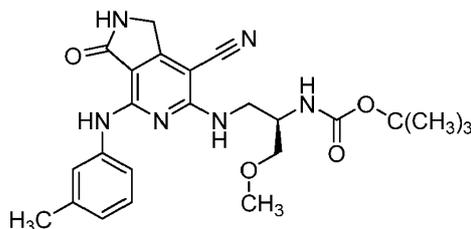
35 A un matraz de fondo redondo se añadió 6-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metoxipropilamino)-4-ciano-2-(*m*-tolilamino)nicotinato de (*R*)-metilo (84,5 mg, 0,180 mmol) en ácido acético (3 ml) y DCM (10 ml). A la solución de color amarillo resultante se añadió óxido de platino (IV) (4,09 mg, 0,018 mmol). El matraz se evacuó y se cargó de nuevo con hidrógeno (3 x 1 atm). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a TA durante 16 h, posteriormente se diluyó con DCM (10 ml), y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró hasta dar un aceite, que se diluyó con DCM (10 ml). Se añadió carbonato de potasio (24,87 mg, 0,180 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La reacción en bruto se diluyó con DCM (10 ml), se filtró a través de Celite, y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo espeso, que se usó sin purificación adicional (26,5 mg, 33,4 %). [M + H] calculado para C₂₃H₃₁N₅O₄, 442; hallado, 442.

Ejemplo 77: (*R*)-6-(2-Amino-3-metoxipropilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

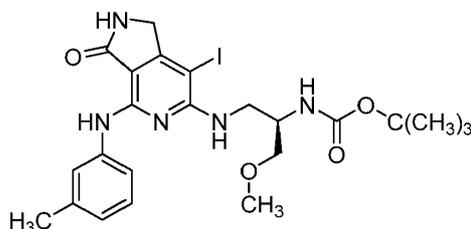


5 Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 75 usando 1-metoxi-3-(3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo en lugar de (1*S*,2*R*)-2-(7-cloro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,57 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,22 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,87 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 3,70 - 3,82 (m, 2 H), 3,50 - 3,65 (m, 3 H), 3,40 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H). [M + H] calculado para C₁₈H₂₃N₅O₂, 342; hallado, 342.

10 Preparación 35: 1-(7-ciano-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo



15 A. 1-(7-yodo-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo

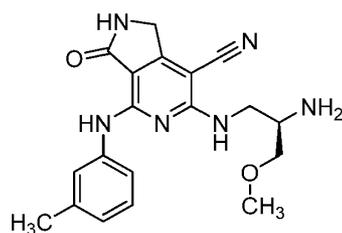


20 El compuesto del título se preparó de una forma similar a la de la preparación 30 usando 1-metoxi-3-(3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo en lugar de (1*S*,2*R*)-2-(3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo. [M + H] calculado para C₂₃H₃₀I_N₅O₄, 568; hallado, 568.

25 B. 1-(7-ciano-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo

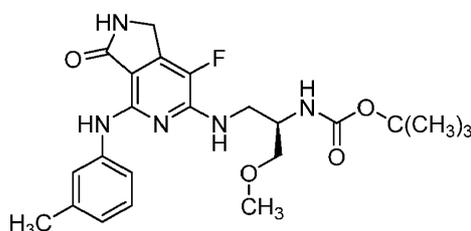
30 El compuesto del título se preparó de una forma similar a la de la preparación 31 usando 1-(7-yodo-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo en lugar de (1*S*,2*R*)-2-(7-yodo-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo. [M + H] calculado para C₂₄H₃₀N₆O₄, 467; hallado, 467.

35 Ejemplo 78: (*R*)-6-(2-Amino-3-metoxipropilamino)-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridina-7-carbonitrilo



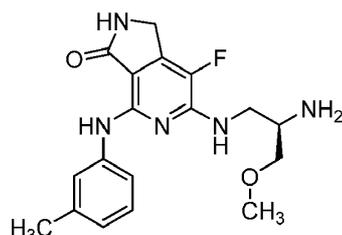
Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 75 usando 1-(7-ciano-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirroló[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo en lugar de (1*S*,2*R*)-2-(7-cloro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirroló[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,25 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,93 (s a, 3 H), 7,58 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,51 (t, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,27 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,93 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 3,71 - 3,80 (m, 1 H), 3,60 - 3,70 (m, 1 H), 3,44 - 3,60 (m, 3 H), 3,29 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H). [M + H] calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$, 367; hallado, 367.

Preparación 36: 1-(7-fluoro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirroló[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo



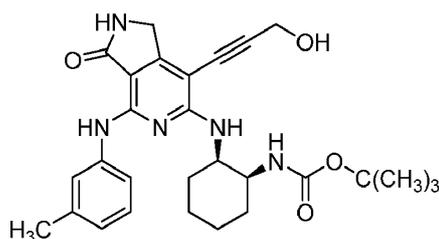
A un vial con cierre de rosca se añadió 1-metoxi-3-(3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirroló[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo (27 mg, 0,061 mmol) en una mezcla de DCM y MeOH (1 / 1, 1,2 ml). La solución incolora resultante se enfrió hasta 0 °C. SELECTFLUOR® (21,66 mg, 0,061 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio ac. saturado (5 ml), agua (5 ml), y salmuera (5 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar el compuesto del título como un residuo de color pardo, que se usó sin purificación adicional (32 mg, 114 %). [M + H] calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_4$, 460; hallado, 460.

Ejemplo 79: (*R*)-6-(2-Amino-3-metoxipropilamino)-7-fluoro-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirroló[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



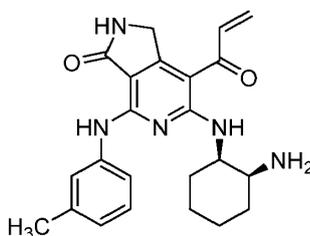
Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 75 usando 1-(7-fluoro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirroló[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo en lugar de (1*S*,2*R*)-2-(7-cloro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirroló[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,84 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,97 (s a, 3 H), 7,47 - 7,62 (m, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,11 - 7,29 (m, 2 H), 6,80 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 3,62 - 3,78 (m, 2 H), 3,46 - 3,61 (m, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H). [M + H] calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2$, 360; hallado, 360.

Preparación 37: (1*S*,2*R*)-2-(7-(3-hidroxi-1-*inil*)-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirroló[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo



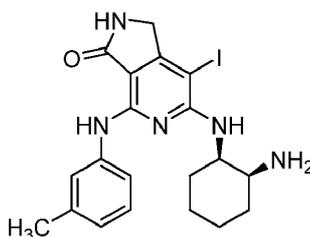
5 A un recipiente de presión de vidrio secado en horno se añadió (1*S*,2*R*)-2-(7-yodo-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (25 mg, 0,043 mmol), yoduro de cobre (I) (12,37 mg, 0,065 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (9,12 mg, 0,013 mmol), hidroxitolueno butilado (un gránulo), THF (866 μ l), y Et₃N (121 μ l, 0,866 mmol). La mezcla se desgasificó 3 min con nitrógeno. Se añadió alcohol propargílico (31 μ l, 0,520 mmol) y el recipiente se tapó y se calentó a 80 °C con agitación durante 2 h y a continuación a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se recogió, se secó con Na₂SO₄, y se concentró para dar el compuesto del título como un residuo de color pardo, que se usó sin purificación adicional (22 mg, 101 %). [M + H] calculado para C₂₈H₃₅N₅O₄, 506; hallado, 506.

Ejemplo 80: 7-Aciloil-6-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



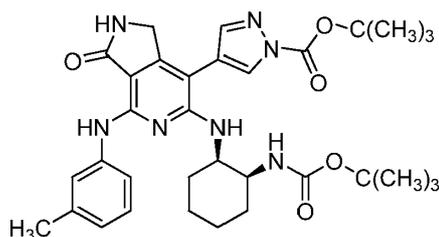
15 Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 75 usando (1*S*,2*R*)-2-(7-(3-hidroxi-prop-1-inil)-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo en lugar de (1*S*,2*R*)-2-(7-cloro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 7,85 (s a, 3 H), 7,60 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,27 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,08 (dd, *J* = 16,5, 10,5 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,19 (dd, *J* = 16,7, 2,0 Hz, 1 H), 5,68 - 5,90 (m, 1 H), 4,50 - 4,80 (m, 3 H), 3,65 (s a, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 1,78 - 2,01 (m, 2 H), 1,75 (s, 3 H), 1,43 - 1,58 (m, 3 H). [M + H] calculado para C₂₃H₂₇N₅O₂, 406; hallado, 406.

20 Ejemplo 81: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-yodo-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



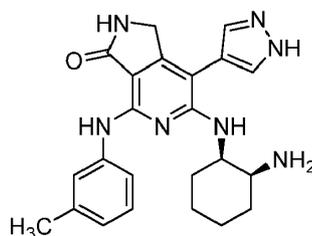
30 Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 75 usando (1*S*,2*R*)-2-(7-yodo-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo en lugar de (1*S*,2*R*)-2-(7-cloro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,23 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 4,47 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,18 (d, *J* = 3,0 Hz, 2 H), 3,80 - 3,87 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 1,87 (d, *J* = 5,6 Hz, 4 H), 1,66 (s a, 4 H). [M + H] calculado para C₂₀H₂₄I₁N₅O, 478; hallado, 478.

35 Preparación 38: 4-(6-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-7-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



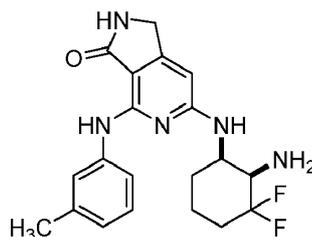
5 A un vial secado en horno se añadió (1*S*,2*R*)-2-(7-yodo-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (40 mg, 0,069 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (30,6 mg, 0,104 mmol), y carbonato de sodio (0,104 ml, 0,208 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de color castaño resultante se desgasificó 15 min. Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (4,86 mg, 6,93 μ mol) y la mezcla se desgasificó durante 5 min más. El vial se tapó y se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se recogió, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar un residuo de color pardo, que se usó sin purificación adicional (55 mg). La CL-EM indicó la masa deseada menos uno de los grupos de protección Boc. [M + H - Boc] calculado para C₃₃H₄₃N₇O₅, 518; hallado, 518.

10 Ejemplo 82: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-(1*H*-pirazol-4-il)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

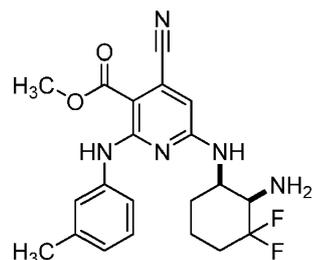


15 Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 75 usando 4-(6-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-7-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de (1*S*,2*R*)-2-(7-cloro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,13 (s a, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,06 (s a, 1 H), 7,75 (s a, 4 H), 7,42 - 7,58 (m, 2 H), 7,21 (t, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,81 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 5,55 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 4,25 (s, 3 H), 3,77 (s a, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 1,63 - 1,89 (m, 4 H), 1,36 - 1,63 (m, 4 H). [M + H] calculado para C₂₃H₂₇N₇O, 418; hallado, 418.

25 Ejemplo 83: 6-(*cis*-2-Amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



30 A. 6-(*cis*-2-Amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-ciano-2-(*m*-tolilamino)nicotinato de metilo



35 A un vial con tapón de rosca se añadió 6-cloro-4-ciano-2-(*m*-tolilamino)nicotinato de metilo (200 mg, 0,663 mmol), clorhidrato de *cis*-3,3-difluorociclohexano-1,2-diamina (148 mg, 0,795 mmol), y DIPEA (347 μ l, 1,989 mmol) en DMF (3,9 ml). La mezcla de color amarillo parduzco resultante se agitó a TA durante 2 h y a continuación a 60 °C durante

12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar un aceite de color pardo espeso, que incluía el compuesto del título e isómeros (328 mg, 119 %). El producto en bruto se usó sin purificación adicional. [M + H] calculado para C₂₁H₂₃F₂N₅O₂, 416; hallado, 416.

5

B. 6-(*cis*-2-Amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

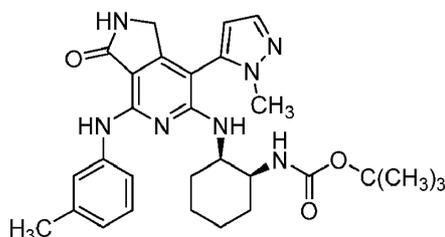
Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-(*cis*-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-ciano-2-(*m*-tolilamino)nicotinato de metilo (275 mg, 0,662 mmol) en HOAc (2,6 ml) y DCM (10,6 ml). A la solución de color pardo resultante se añadió óxido de platino (IV) (15,03 mg, 0,066 mmol). El matraz se evacuó y se cargó de nuevo con hidrógeno (3 x 1 atm). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de H₂ (1 atm) a TA durante 16 h y a continuación se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con DCM (20 ml) y se concentró hasta dar un residuo, que se diluyó en MeOH (3 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa para dar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color verde claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,97 (s, 1 H), 8,48 (s a, 3 H), 8,09 (s, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,14 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,87 (s a, 1 H), 6,79 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 4,45 (s a, 1 H), 4,24 (d, 2 H), 4,15 (s a, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,01 - 2,25 (m, 2 H), 1,74 - 1,89 (m, 3 H), 1,60 (d, *J* = 10 Hz, 1 H). [M + H] calculado para C₂₀H₂₃F₂N₅O, 388; hallado, 388.

10

15

Preparación 39: (1*S*,2*R*)-2-(7-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo

20

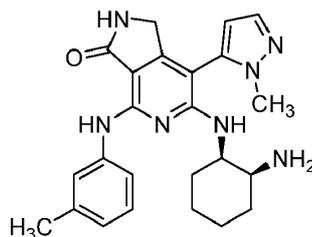


El compuesto del título se preparó de una forma similar a la de la preparación 36 usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol en lugar de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. [M + H] calculado para C₂₉H₃₇N₇O₃, 532; hallado, 532.

25

Ejemplo 84: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

30

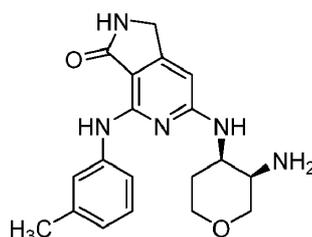


Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 75 usando (1*S*,2*R*)-2-(7-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo en lugar de (1*S*,2*R*)-2-(7-cloro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,33 (d, *J* = 1,26 Hz, 3 H), 3,64 (d, *J* = 14,15 Hz, 3 H), 3,89 - 4,00 (m, 1 H), 4,02 - 4,21 (m, 1 H), 5,23 - 5,58 (m, 1 H), 6,29 - 6,47 (m, 1 H), 6,85 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,23 (td, *J* = 7,77, 4,93 Hz, 1 H), 7,47 - 7,56 (m, 2 H), 7,58 (dd, *J* = 9,35, 1,77 Hz, 1 H), 7,64 - 7,83 (m, 2 H), 8,21 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H), 9,04 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₂₄H₂₉N₇O, 432; hallado, 432.

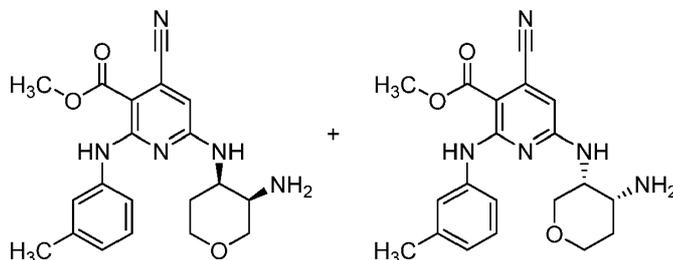
35

40

Ejemplo 85: 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-(*a*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



A. 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-ciano-2-(*m*-tolilamino)nicotinato de metilo y 6-((3*R*,4*R*)-4-Aminotetrahidro-2*H*-piran-3-ilamino)-4-ciano-2-(*m*-tolilamino)nicotinato de metilo

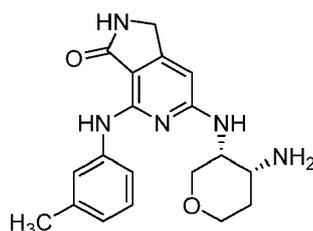


5
 10 A un vial con tapón de rosca se añadió 6-cloro-4-ciano-2-(*m*-tolilamino)nicotinato de metilo (500 mg, 1,657 mmol), clorhidrato de (3*R*,4*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3,4-diamina (303,0 mg, 1,989 mmol), y DIPEA (868 μ l, 4,97 mmol) en DMF (9748 μ l). La suspensión de color amarillo resultante, que se volvió una solución tras la adición de base, se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con EtOAc (30 ml), y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se recogió, se secó con Na₂SO₄, y se concentró para dar un aceite de color amarillo, que incluía los compuestos del título (350 mg, 55,4 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. [M + H] calculado para C₂₀H₂₃N₅O₃, 382; hallado, 382.

15 B. 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

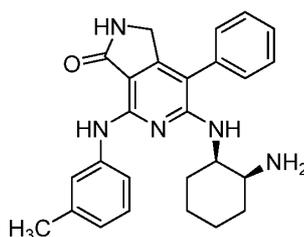
20 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió una mezcla de 6-((3*R*,4*R*)-3-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-ciano-2-(*m*-tolilamino)nicotinato de metilo y 6-((3*R*,4*R*)-4-aminotetrahidro-2*H*-piran-3-ilamino)-4-ciano-2-(*m*-tolilamino)nicotinato de metilo (100 mg, 0,262 mmol) y óxido de platino (IV) (11,91 mg, 0,052 mmol) en DCM (4195 μ l) y HOAc (1049 μ l). El recipiente se evacuó y se cargó de nuevo con hidrógeno (1 atm) y la mezcla se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y MeOH (20 ml), se filtró a través de Celite, y se concentró hasta dar un residuo, que se diluyó con DCM (50 ml). Se añadió carbonato de potasio (217 mg, 1,573 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se filtró a través de Celite, se concentró hasta dar un residuo, se diluyó con una mezcla de DMF y MeOH (1 / 1, 3 ml), y se purificó por medio de HPLC preparativa. El pico de isómero apropiado se recogió y se liofilizó para dar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color gris claro (20,3 mg, 21,9 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,92 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,95 (s a, 3 H), 7,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,21 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 6,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 4,20 - 4,32 (m, 3 H), 3,91 - 4,06 (m, 2 H), 3,76 (s a, 1 H), 3,53 - 3,72 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 1,99 (qd, *J* = 12,6, 4,7 Hz, 1 H), 1,70 - 1,80 (m, 1 H). [M + H] calculado para C₁₉H₂₃N₅O₂, 354; hallado, 354.

30 Ejemplo 86: 6-((3*R*,4*R*)-4-Aminotetrahidro-2*H*-piran-3-ilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



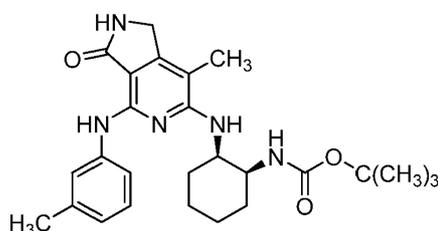
35 Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 85, recogiendo las fracciones que se corresponden con 6-((3*R*,4*R*)-4-aminotetrahidro-2*H*-piran-3-ilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona en lugar de 6-((3*R*,4*R*)-3-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,91 (s, 1 H), 7,94 - 8,15 (m, 4 H), 7,52 (s, 1 H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,18 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 4,44 (s a, 1 H), 4,20 - 4,30 (m, 2 H), 3,84 - 3,95 (m, 2 H), 3,67 - 3,81 (m, 1 H), 3,62 (dd, *J* = 11,6, 1,8 Hz, 1 H), 3,50 (td, *J* = 11,2, 2,4 Hz, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 1,98 - 2,13 (m, 1 H), 1,71 - 1,82 (m, 1 H). [M + H] calculado para C₁₉H₂₃N₅O₂, 354; hallado, 354.

45 Ejemplo 87: (1*S*,2*R*)-2-(3-oxo-7-fenil-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo



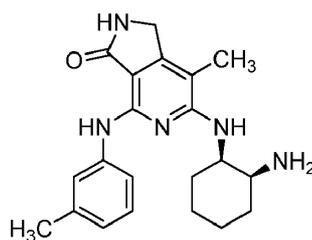
5 Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 82 usando ácido feniborónico en lugar de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9,03 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,72 (s a, 3 H), 7,51 (d, $J = 4,5$ Hz, 6 H), 7,35 - 7,45 (m, 1 H), 7,22 (dd, $J = 8,7, 7,5$ Hz, 1 H), 6,83 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 5,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 4,30 (s a, 1 H), 4,17 - 4,27 (m, 1 H), 4,04 (d, $J = 17,7$ Hz, 1 H), 3,76 (s a, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 1,59 - 1,85 (m, 4 H), 1,37 - 1,59 (m, 4 H). [M + H] calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$, 428; hallado, 428.

10 Preparación 40: (1*S*,2*R*)-2-(7-metil-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo



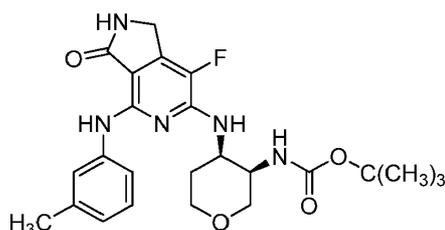
15 A un matraz secado en horno se añadió (1*S*,2*R*)-2-(7-bromo-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (40 mg, 0,075 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (20,99 μl , 0,151 mmol), y carbonato de potasio (31,3 mg, 0,226 mmol) en dioxano (1959 μl) y agua (196 μl). La solución de color castaño resultante se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió cloruro de paladio (dppf) (5,52 mg, 7,54 μmol) y la mezcla se desgasificó durante 2 min más. El recipiente se tapó y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C con agitación durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con EtOAc (5 ml), y se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite viscoso de color pardo, que se usó sin purificación (45 mg). [M + H] calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$, 466; hallado, 466.

25 Ejemplo 88: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-metil-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



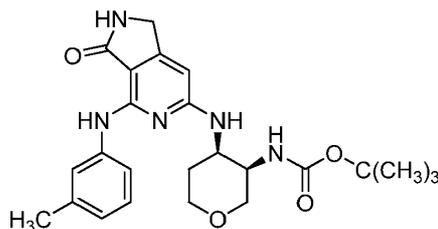
30 Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 75 usando (1*S*,2*R*)-2-(7-metil-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo en lugar de (1*S*,2*R*)-2-(7-cloro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8,79 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,73 (s a, 3 H), 7,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 2 H), 7,14 - 7,21 (m, 1 H), 6,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 5,69 (d, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 4,36 (s a, 1 H), 4,18 - 4,29 (m, 2 H), 3,72 (s a, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H), 1,88 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 1,55 - 1,79 (m, 4 H), 1,39 - 1,55 (m, 2 H). [M + H] calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$, 366; hallado, 366.

Preparación 41: (3*R*,4*R*)-4-(7-fluoro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)tetrahidro-2*H*-piran-3-ilcarbamato de *tert*-butilo



A. (3*R*,4*R*)-4-(3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)tetrahidro-2*H*-piran-3-ilcarbamato de *tert*-butilo

5



A una suspensión de 6-((3*R*,4*R*)-3-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (13,0 mg, 0,037 mmol) en DCM (368 μ l) se añadió Et₃N (6,05 μ l, 0,043 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (anhídrido de Boc) (39,0 μ l, 0,039 mmol). La suspensión se sonicó durante 5 min y a continuación se agitó a TA durante 12 h. La solución se diluyó con DCM (15 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título como un residuo de color amarillo claro, que se usó sin purificación adicional (15,2 mg, 91 %). [M + H] calculado para C₂₄H₃₁N₅O₄, 454; hallado, 454.

10

15

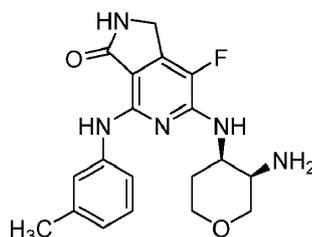
B. (3*R*,4*R*)-4-(7-fluoro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)tetrahidro-2*H*-piran-3-ilcarbamato de *tert*-butilo

A un vial con tapón de rosca se añadió (3*R*,4*R*)-4-(3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)tetrahidro-2*H*-piran-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (15,2 mg, 0,034 mmol) y SELECTFLUOR® (11,87 mg, 0,034 mmol) en DCM (335 μ l) y MeOH (335 μ l). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (5 ml), agua (5 ml), y salmuera (5 ml). La capa orgánica se recogió, se concentró hasta dar un residuo, y se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se recogieron y se concentraron para dar una sal de TFA del compuesto del título como un residuo incoloro (4,2 mg, 26,6 %). [M + H] calculado para C₂₄H₃₀FN₅O₄, 472; hallado, 472.

20

25

Ejemplo 89: 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



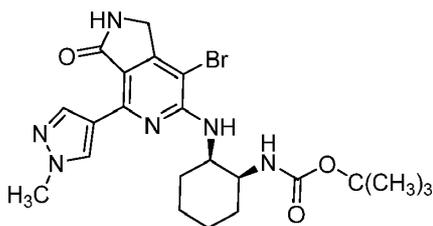
30

Una solución de (3*R*,4*R*)-4-(7-fluoro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)tetrahidro-2*H*-piran-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (4,5 mg, 9,54 μ mol) en HCl 4 M - dioxano (2 ml) se agitó durante 0,5 h a TA. La mezcla de reacción se concentró hasta dar un residuo, que se diluyó en DMF (1 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se recogieron y se liofilizaron para dar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color blanco (2,6 mg, 73 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,81 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,04 - 7,28 (m, 2 H), 6,79 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 6,62 - 6,76 (m, 2 H), 4,26 - 4,46 (m, 3 H), 3,85 - 3,96 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 1,94 - 2,13 (m, 1 H), 1,59 - 1,70 (m, 1 H), 1,07 - 1,28 (m, 4 H). [M + H] calculado para C₁₉H₂₂FN₅O₂, 372; hallado, 372.

35

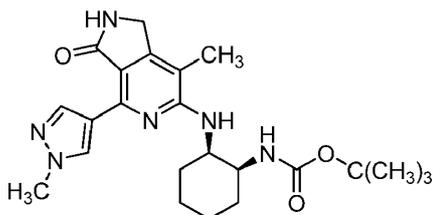
40

Preparación 42: (1*S*,2*R*)-2-(7-bromo-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo



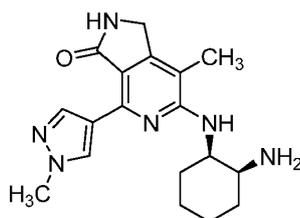
5 A un matraz de fondo redondo se añadió (1S,2R)-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-il)piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (124 mg, 0,291 mmol) en DCM (30 ml). La suspensión de color blanco resultante se calentó con una pistola de calentamiento a la vez que se agitaba hasta que la totalidad del material de partida se disolvió. La solución se enfrió hasta 0 °C, y a la vez que se agitaba, 1-bromopirrolidina-2,5-diona (51,7 mg, 0,291 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 30 min. La solución se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (20 ml), agua (20 ml), y salmuera (20 ml). La capa orgánica se recogió y se concentró hasta dar un sólido de color naranja, que se trató con Et₂O (5 ml).
 10 Comenzaron a precipitar sólidos después de que la solución se dejó reposar sin perturbación durante 5 min. La mezcla se dejó reposar durante 1 h y a continuación se filtró a través de papel. Los sólidos se lavaron con Et₂O (5 ml) y se recogieron para dar el compuesto del título como un sólido de color castaño (137,3 mg, 93 %). [M + H] calculado para C₂₂H₂₉BrN₆O₃, 505; hallado, 505.

15 Preparación 43: (1S,2R)-2-(7-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-il)piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo



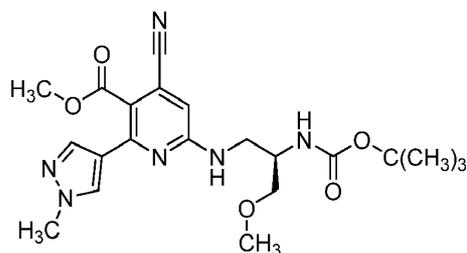
20 El compuesto del título se preparó de una forma similar a la de la preparación 40 usando (1S,2R)-2-(7-bromo-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-il)piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo en lugar de (1S,2R)-2-(7-bromo-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-il)piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo. [M + H] calculado para C₂₃H₃₂N₆O₃, 441; hallado, 441.

25 Ejemplo 90: 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-il)piridin-3(2H)-ona



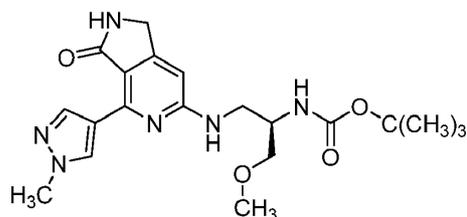
30 Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 89 usando (1S,2R)-2-(7-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-il)piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo en lugar de (3R,4R)-4-(7-fluoro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-il)piridin-6-ilamino)tetrahidro-2H-piran-3-ilcarbamato de *tert*-butilo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,87 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,71 (s a, 3 H), 5,71 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 4,49 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 3,91 (s a, 3 H), 3,71 (s a, 1 H), 2,08 (s, 3 H), 1,77 - 1,93 (m, 3 H), 1,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 3 H), 1,40 - 1,53 (m, 2 H). [M + H] calculado para C₁₈H₂₄N₆O, 341;
 35 hallado, 341.

Preparación 44: 6-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metoxipropilamino)-4-ciano-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de (*R*)-metilo



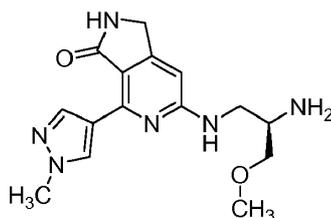
5 A un vial con cierre de rosca se añadió 6-cloro-4-ciano-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)nicotinato de metilo (115 mg, 0,416 mmol), 1-amino-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo (93 mg, 0,457 mmol), y DIPEA (87 μ l, 0,499 mmol) en DMF (308 μ l). La solución de color amarillo resultante se agitó durante 12 h a 45 °C y a continuación a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se recogió y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta dar un aceite de color amarillo. El concentrado se purificó por medio de cromatografía en columna de fase convencional eluyendo con EtOAc y hexanos (50 - 100 % de gradiente de EtOAc) para dar el compuesto del título como un residuo de color amarillo claro (36,5 mg, 20 %). [M + H] calculado para C₂₁H₂₈N₆O₅, 445; hallado, 445.

Preparación 45: 1-metoxi-3-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo



15 El compuesto del título se preparó de una forma similar a la de la preparación 34 usando 6-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metoxipropilamino)-4-ciano-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)nicotinato de (*R*)-metilo en lugar de 6-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metoxipropilamino)-4-ciano-2-(*m*-tolilamino)nicotinato de (*R*)-metilo (84,5 mg, 0,180 mmol). [M + H] calculado para C₂₀H₂₈N₆O₄, 417; hallado, 417.

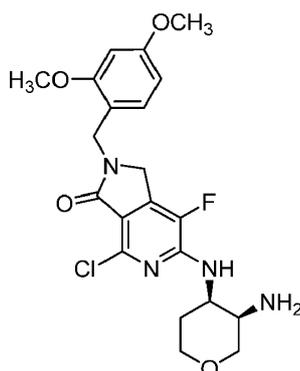
Ejemplo 91: (*R*)-6-(2-Amino-3-metoxipropilamino)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



25 Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 89 usando 1-metoxi-3-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo en lugar de (3*R*,4*R*)-4-(7-fluoro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)tetrahidro-2*H*-piran-3-ilcarbamato de *terc*-butilo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,97 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,00 (s a, 3 H), 7,17 - 7,26 (m, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,54 - 3,60 (m, 5 H), 3,33 (s, 3 H). [M + H] calculado para C₁₅H₂₀N₆O₂, 317; hallado, 317.

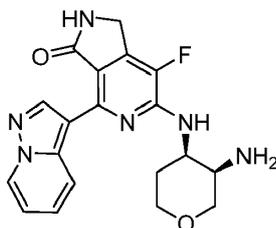
Preparación 46: 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

35

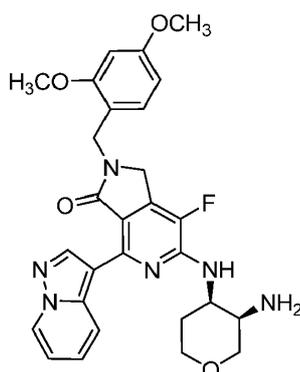


5 Una mezcla de 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (2,5 g, 6,74 mmol), (3R,4R)-tetrahidro-2H-piran-3,4-diamina (0,711 g, 6,12 mmol), y DIPEA (5,35 ml, 30,6 mmol) en ACN (30 ml) se agitó a 85 °C durante 3 d en un tubo sellado. (3R,4R)-tetrahidro-2H-piran-3,4-diamina adicional (0,356 g, 3,06 mmol) y DIPEA (2,14 ml, 12,2 mmol) se añadieron y la mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones que se corresponden con el regioisómero deseado se recogieron para dar el compuesto del título (265 mg, 9,60 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,64 - 1,65 (m, 1 H), 1,80 - 1,82 (s, 1 H), 3,40 (td, *J* = 11,47, 2,44 Hz, 1 H), 3,53 (dd, *J* = 11,23, 1,95 Hz, 1 H), 3,67 (dd, *J* = 11,47, 2,20 Hz, 1 H), 3,71 - 3,73 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,77 - 3,79 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,09 - 4,11 (m, 1 H), 4,33 (s, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 6,48 (dd, *J* = 8,30, 2,44 Hz, 1 H), 6,58 (d, *J* = 2,44, 1 H), 6,90 (s a, 1 H), 7,06 (d, *J* = 8,30 Hz, 1 H). [M + H] calculado para C₂₁H₂₄ClFN₄O₄, 451; hallado, 451.

15 Ejemplo 92: 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(pirazol[1,5-a]piridin-3-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



20 A. 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(pirazol[1,5-a]piridin-3-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



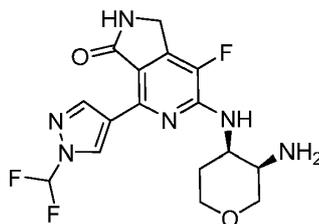
25 A un vial de microondas de 5 ml con una barra de agitación se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (11,68 mg, 0,017 mmol), 6-((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (75 mg, 0,166 mmol), ácido pirazol[1,5-a]piridin-3-ilborónico (135 mg, 0,832 mmol) en dioxano (2 ml), y NaHCO₃ ac. saturado (2 ml). La mezcla se calentó en un microondas Biotage Initiator a 120 °C durante 30 min. La mezcla se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa para dar el compuesto del título (89 mg, 100 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,82 - 1,84 (m, 1 H), 2,10 - 2,12 (m, 1 H), 3,68 - 3,72 (m, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,92 - 3,95 (m, 1 H), 4,01 - 4,02 (m, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 4,55 - 4,58 (m, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 6,50 (dd, *J* = 8,30, 1,95 Hz, 1 H), 6,60 (d, *J* = 2,44, 1 H), 7,04 - 7,08 (m, 2 H), 7,16 (d, *J* = 5,86 Hz, 1 H), 7,48 - 7,51 (m, 1 H), 7,93 (s a, 1 H), 8,37 (d, *J* = 9,27 Hz, 1 H), 8,79 (d, *J* = 6,83 Hz, 1 H), 9,36 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₂₈H₂₉FN₆O₄, 533; hallado, 533.

30

B. 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(pirazol[1,5-*a*]piridin-3-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

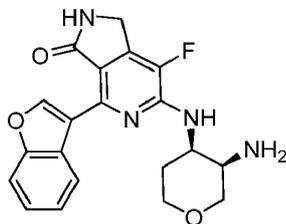
A un matraz de fondo redondo de 25 ml con una barra de agitación se añadió 6-((3*R*,4*R*)-3-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(pirazol[1,5-*a*]piridin-3-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (85 mg, 0,160 mmol) en TFA (5 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 1,5 h y a continuación se enfrió hasta TA. La mezcla se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa para dar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color blanco (27 mg, 44,2 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,83 - 1,85 (m, 1 H), 2,12 - 2,14 (m, 1 H), 3,65 - 3,73 (m, 2 H), 3,81 - 3,82 (m, 1 H), 3,93 - 3,95 (m, 1 H), 4,01 - 4,03 (m, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 4,53 - 4,55 (m, 1 H), 7,04 (t, *J* = 6,83 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J* = 4,88 Hz, 1 H), 7,49 (t, *J* = 8,05 Hz, 1 H), 7,94 (s a, 1 H), 8,36 - 8,42 (m, 2 H), 8,78 (d, *J* = 6,83 Hz, 1 H), 9,33 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₉H₁₉FN₆O₂, 383; hallado, 383.

Ejemplo 93: 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



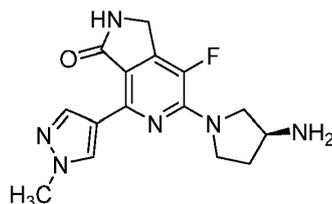
Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 92 usando ácido 1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-ilborónico en lugar de ácido pirazol[1,5-*a*]piridin-3-ilborónico. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,75 - 1,77 (m, 1 H), 2,09 - 2,12 (m, 1 H), 3,60 - 3,63 (m, 1 H), 3,76 - 3,77 (m, 1 H), 3,88 - 3,98 (m, 3 H), 4,44 (d, *J* = 6,35 Hz, 2 H), 4,54 - 4,55 (m, 1 H), 7,17 (d, *J* = 5,86 Hz, 1 H), 7,89 (s a, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₆H₁₇F₃N₆O₂, 383; hallado, 383.

Ejemplo 94: 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-(benzofuran-3-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

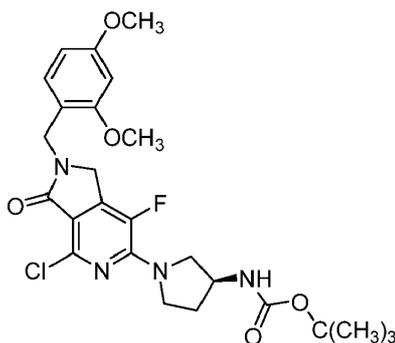


Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 92 usando ácido benzofuran-3-ilborónico en lugar de ácido pirazol[1,5-*a*]piridin-3-ilborónico. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,84 - 1,88 (m, 2 H), 3,68 - 3,73 (m, 1 H), 3,76 - 4,02 (m, 4 H), 4,47 (s, 2 H), 4,58 - 4,59 (m, 1 H), 7,25 (d, *J* = 6,35 Hz, 1 H), 7,40 - 7,42 (m, 2 H), 7,67 - 7,69 (m, 1 H), 7,93 (s a, 1 H), 8,33 (d, *J* = 9,76 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₂₀H₁₉FN₄O₃, 383; hallado, 383.

Ejemplo 95: (S)-6-(3-Aminopirrolidin-1-il)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



A. 1-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo

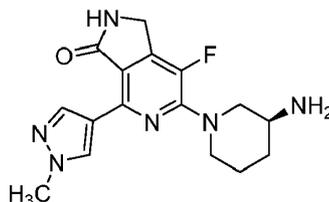


Un tubo que contenía 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (300 mg, 0,808 mmol) y pirrolidín-3-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (301 mg, 1,616 mmol) disuelto en ACN (4 ml) se selló y se calentó a 100 °C durante 2 d. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (10 ml) y salmuera (10 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar un producto en bruto, que se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron para dar el compuesto del título (235 mg, 55,8 %). [M + H] calculado para C₂₅H₃₀ClF₂N₄O₅, 521; hallado, 521.

B. (S)-6-(3-Aminopirrolidín-1-il)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

A un tubo de 30 ml cargado con 1-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-il)pirrolidín-3-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (225 mg, 0,43 mmol) 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (145 mg, 0,695 mmol), y PdCl₂(PPh₃) dispersado en dioxano (5 ml) se añadió Na₂CO₃ 2 N (0,5 ml). El tubo se selló y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo a EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para ofrecer un residuo, que se trató con TFA (1 ml) y se calentó a 85 °C durante 1 h para retirar los grupos de protección. TFA se evaporó y la mezcla se disolvió en DMSO (8 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones puras se recogieron, se evaporaron hasta dar un volumen mínimo, y se liofilizaron para dar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (46 mg, 27,2 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,05 - 2,39 (m, 3 H), 3,75 - 4,04 (m, 6 H), 3,89 (s, 3 H), 4,38 (s, 2 H), 8,02 (s a, 2 H), 8,26 (d, *J* = 0,51 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H);. [M + H] calculado para C₁₅H₁₇FN₆O, 317; hallado, 317.

Ejemplo 96: (S)-6-(3-Aminopiperidín-1-il)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 95 usando piperidín-3-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo en lugar de pirrolidín-3-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,61 (m, 2 H), 1,83 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 2,03 (s a, 1 H), 2,53 - 2,55 (m, 2 H), 3,16 - 3,35 (m, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 3,92 (m, 1 H), 4,33 (m, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 8,04 (s a, 3 H), 8,36 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₆H₁₉FN₆O, 331; hallado, 331.

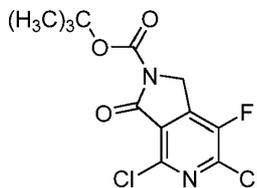
Ejemplo 97: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



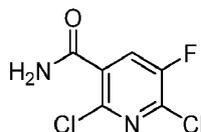
Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 62 usando 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,14 - 1,33 (m, 6 H), 1,47 - 1,64 (m, 8 H), 1,76 (s,

a., 2 H), 1,94 - 2,01 (m, 2 H), 3,86 (s. a., 1 H), 4,36 (s, 2 H), 4,53 (d, $J = 6,83$ Hz, 2 H), 8,15 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H). [M + H] calculado para $C_{19}H_{25}FN_6O$, 373; hallado, 373.

Preparación 47: 4,6-dicloro-7-fluoro-3-oxo-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridina-2(3*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

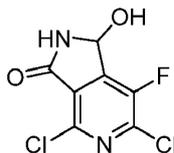


A. 2,6-Dicloro-5-fluoronicotinamida



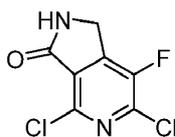
Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 12 l equipado con un agitador superior, un condensador de reflujo, y una entrada / salida de N_2 se cargó con 2,6-dicloro-5-fluoronicotinonitrilo (2,0 kg, 1,0 eq). Se añadió ácido sulfúrico concentrado (4,93 l) y la mezcla se agitó a TA hasta que la mayor parte de los sólidos de color pardo se hubo disuelto. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 1 h. La solución de color pardo oscuro se enfrió hasta una temperatura < 10 °C usando un baño de hielo. La mezcla de reacción se añadió a un matraz de fondo redondo de 50 l, que contenía agua desionizada (24,7 l) que se había calentado hasta una temperatura < 10 °C, usando una bomba peristáltica. La mezcla de reacción se añadió a la interrupción de agua a lo largo de un periodo de 2,3 h, lo que mantuvo la temperatura interna de la mezcla por debajo de 21 °C. La suspensión resultante se filtró a través de un embudo de Buchner equipado con un papel de filtro Sharkskin. El matraz de fondo redondo de 50 l se aclaró con agua (3 x 4 l) y los aclarados se usaron para lavar la torta de filtro. La torta de filtro se acondicionó durante 50 min, se transfirió a una bandeja de secado, y se secó a alto vacío a 40 - 50 °C durante 24 h y a continuación a 20 - 25 °C durante 18 h para dar el compuesto del título como un sólido de color beige (896,4 g, 82 %). RMN de 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,94 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,24 (d, 1 H). [M + H] calculado para $C_6H_3Cl_2FN_2O$, 209; hallado, 209.

B. 4,6-Dicloro-7-fluoro-1-hidroxi-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



Un matraz de fondo redondo de múltiples bocas de 22 l equipado con un agitador superior, sonda de temperatura, y una entrada / salida de N_2 se cargó con LiHMDS (10,65 l, 2,5 eq) mediante presión de N_2 . La solución de color naranja se enfrió hasta < 0 °C usando un baño de hielo / salmuera. Un matraz de fondo redondo de 12 l separado se cargó de forma secuencial con 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (890 g, 1,0 eq), THF anhidro (6,0 l), y DMF anhidro (1,0 l, 3,0 eq). La solución resultante se añadió a la solución de LiHMDS por medio de una bomba peristáltica a lo largo de un periodo de 1 h, lo que mantuvo la temperatura interna por debajo de 5 °C. El matraz de 12 l se aclaró con THF (1,6 l), y el aclarado se transfirió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a una temperatura < 5 °C durante 1 h, y la reacción se añadió a una solución de HCl ac. 2 N pre-enfriada por medio de una bomba peristáltica a una velocidad que mantuvo la temperatura de la mezcla por debajo de 22 °C. A continuación de la interrupción, se añadió IPAc (14 l) y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla bifásica se separó y la capa orgánica se almacenó en una bombona a TA durante la noche. La capa orgánica posteriormente se lavó con agua (8,9 l) y se concentró a presión reducida hasta dar un volumen de aproximadamente 4,5 l. La destilación se continuó el siguiente día. Se añadió acetato de isopropilo (16 l) a la suspensión y la destilación se continuó hasta que quedaron aproximadamente 4,5 l de material. La suspensión de color blanco apagado se transfirió a un matraz de fondo redondo de múltiples bocas de 50 l en el que se cargaron heptanos (18 l) por medio de una bomba peristáltica a lo largo de un periodo de 45 min. La suspensión resultante se agitó a TA durante la noche y a continuación se filtró a través de un embudo de Buchner con un papel de filtro Sharkskin. La torta de filtro se lavó con heptanos (2 x 4,5 l) y a continuación se secó a alto vacío a TA durante 24 h para ofrecer el compuesto del título (913,0 g, 90 %). RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 6,11 (dd, $J = 9,3$ Hz, 1,5 Hz, 1 H), 6,95 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 9,54 (s, 1 H). [M + H] calculado para $C_7H_3Cl_2FN_2O_2$, 237; hallado, 237.

C. 4,6-Dicloro-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

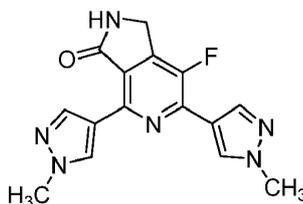


5 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 22 l equipado con un agitador superior, un condensador de reflujo, y una entrada / salida de N₂, y que tiene todo vidrio o partes revestidas de PTFE, se cargó de forma secuencial con 4,6-dicloro-7-fluoro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (908 g), DCM (4,55 l), y TFA (3,46 l, 11,76 eq). La agitación se comenzó y se añadió Et₃SiH (3,05 l, 4,97 eq). La mezcla turbia se calentó a reflujo, dando como resultado una solución transparente que se agitó en condiciones de reflujo durante 24 h. La mezcla se enfrió hasta TA y se agitó durante la noche. La solución de color naranja se enfrió hasta < 10 °C usando un baño de hielo. Se añadió metil *terc*-butil éter (14,0 l) por medio de una bomba peristáltica dentro de un periodo de 1 h. La suspensión resultante se agitó a < 10 °C durante 1 h y a continuación se filtró a través de un embudo de vidrio fritado basto. La torta de filtro se lavó con MTBE (2 x 4 l). El sólido se secó a alto vacío a TA durante 19 h para ofrecer el compuesto del título (802 g, 94 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,55 (s, 2 H), 9,15 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₇H₃Cl₂FN₂O, 221; hallado, 221.

15 D. 4,6-dicloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrol[3,4-c]piridina-2(3H)-carboxilato de *terc*-butilo

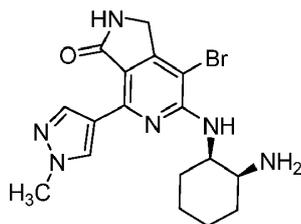
20 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 12 l se cargó con 4,6-dicloro-7-fluoro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (745,0 g, 1,0 eq), DCM (3,0 l), Et₃N (940 ml, 2,0 eq), y DMAP (20,59 g, 0,05 eq). A un matraz de 2 l separado que contenía dicarbonato de di-*terc*-butilo (882,8 g, 1,2 eq) se añadió DCM (0,75 l), y la solución transparente resultante se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a lo largo de un periodo de 20 min por medio de una bomba peristáltica. El matraz de 2 l se aclaró con DCM (0,75 l) y el aclarado se añadió a la mezcla de reacción, que se agitó a TA durante 28 min. Etanol (7,5 l) se añadió y la mezcla se concentró a presión reducida hasta dar un volumen de aproximadamente 4,5 l. Un segundo volumen de EtOH (7,5 l) se añadió a la mezcla y la destilación se continuó hasta que quedaron aproximadamente 4,5 l del material. La suspensión resultante se agitó a 15 - 20 °C durante 10 min y a continuación se filtró a través de un embudo de Buchner. La torta de filtro se lavó con EtOH (3 x 1,5 l) y se secó a alto vacío a TA durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido de color rosa (873 g, 81 % de rendimiento). ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,61 (s, 9 H), 4,82 (d, J = 0,9 Hz, 2 H), RMN de ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ ppm -128,36. [M - H] calculado para C₁₂H₁₁Cl₂FN₂O₃, 319; hallado, 319.

30 Ejemplo 98: 7-Fluoro-4,6-bis(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



35 Una mezcla de 4,6-dicloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrol[3,4-c]piridina-2(3H)-carboxilato de *terc*-butilo (30,0 mg, 0,093 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (19,4 mg, 0,093 mmol), tris(dibencilideno)acetona)dipaladio (3,42 mg, 0,003 mmol), triciclohexilfosfina (3,90 mg, 0,001 mmol) y fosfato de potasio (35,7 mg, 0,168 mmol) en dioxano (1 ml) y agua desionizada (0,3 ml) se calentaron a 120 °C en un microondas durante 20 min. La mezcla se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa para dar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (4,1 mg, 14 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,92 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 4,53 (s, 2 H), 8,17 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₅H₁₃FN₆O, 313; hallado, 313.

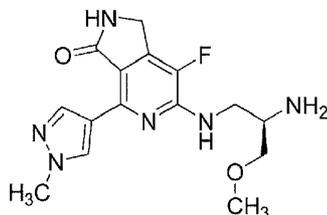
Ejemplo 99: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-bromo-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



45 Una solución de (1*S*,2*R*)-2-(7-bromo-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (10 mg, 0,020 mmol) en HCl - dioxano (999 μl, 4,00 mmol) se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró hasta dar un residuo, se diluyó con Et₂O (3 ml), y se sonicó para dar un

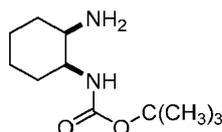
precipitado de color blanco, que se filtró y se secó durante la noche en un liofilizador para dar una sal de HCl del compuesto del título como un sólido de color blanco (1,8 mg, 21 %). [M + H] calculado para C₁₇H₂₁BrN₆O, 406; hallado, 406.

- 5 Ejemplo 101: (R)-6-(2-Amino-3-metoxipropilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

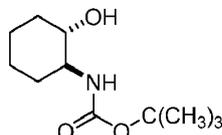


- 10 A un matraz de fondo redondo de 20 ml se añadió 1-metoxi-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (R)-*terc*-butilo (19,7 mg, 0,047 mmol) y SELECTFLUOR® (21,78 mg, 0,061 mmol) en DCM (473 µl) y MeOH (473 µl). La solución de color amarillo resultante se agitó a TA durante 3 h y se concentró hasta dar un residuo, que se disolvió en HCl 4 N - dioxano (2 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró, se disolvió en DMF (1 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa para dar una sal de TFA del compuesto del título. [M + H] calculado para C₁₅H₁₉FN₆O₂, 335; hallado, 335.

Preparación 48: 2-Aminociclohexilcarbamato de *cis-terc*-butilo

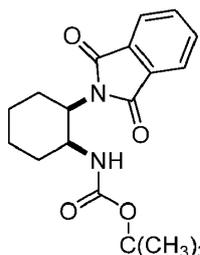


- 20 A. 2-Hidroxiciclohexilcarbamato de *trans-terc*-butilo



- 25 A una suspensión agitada de clorhidrato de *trans*-2-aminohexanol (15,0 g, 98,92 mmol) en EtOAc (75 ml) se añadió una solución de NaOH (9,1 g, 0,227 mol) en agua (150 ml). Una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (25,9 g, 118,70 mmol) en EtOAc (75 ml) se añadió en una porción y la mezcla se calentó hasta 45 °C y se agitó durante 16 h. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (45 ml) y se sometieron a separación de fases. La fase orgánica se destiló a presión atmosférica hasta que quedaron aproximadamente 75 ml de solución. Se añadió heptano (90 ml) y la solución se destiló hasta que quedaron aproximadamente 75 ml de solución. Se añadió heptano (150 ml) y la mezcla se calentó hasta 98 - 100 °C. El calor se apagó y la mezcla se dejó enfriar hasta TA. Se añadieron semillas de producto puro a 70 °C y la cristalización tuvo lugar a aproximadamente 65 °C. Una vez que la suspensión hubo alcanzado la TA, la mezcla se enfrió hasta aproximadamente 5 °C y se agitó durante 30 min. Los sólidos se filtraron, se lavaron con heptano (2 x 45 ml), y se secaron para dar el compuesto del título como un sólido cristalino de color blanco (19,6 g, 92 %).

B. 2-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)ciclohexilcarbamato de *cis-terc*-butilo



- 40 A una suspensión agitada de 2-hidroxiciclohexilcarbamato de *trans-terc*-butilo (1,00 g, 4,64 mmol), PPh₃ (1,34 g, 5,10 mmol) y ftalimida (1,50 g, 10,20 mmol) en una mezcla 2 : 1 de tolueno y THF (15 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,0 ml, 5,10 mmol) gota a gota a lo largo de un periodo de 1 h. Una vez que la adición se hubo

completado, la mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante 7 h y a continuación se calentó lentamente hasta 7 °C a lo largo de un periodo de 14 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (3,90 g). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

C. 2-aminociclohexilcarbamato de *cis-terc*-butilo

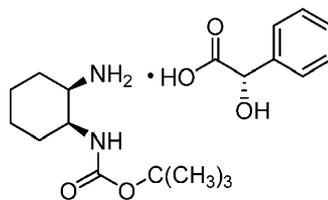
2-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)ciclohexilcarbamato de *cis-terc*-butilo en bruto (3,90 g) se disolvió en tolueno (20 ml) y se cargó en un matraz de fondo redondo. Hidrato de hidrazina (0,70 ml) se añadió y la mezcla se calentó hasta 80 °C durante 2 h después de lo cual el análisis de CCF indicó la reacción se había completado. La reacción se enfrió hasta TA y los sólidos se filtraron y se lavaron con tolueno (2 x 5 ml). Los filtrados se lavaron con NaOH 2 N ac. (10 ml) y se sometieron a separación de fases. La fase acuosa se extrajo con tolueno (2 x 5 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con HOAc ac al 10 %. (2 x 10 ml). Los lavados acuosos combinados se basificaron con NaOH 2 N ac. (13 ml). El producto se extrajo con IPAc (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5 ml). La fase orgánica se concentró a sequedad para dar 0,78 g de producto en bruto. El aceite se disolvió de nuevo en IPAc (12 ml), se calentó hasta aproximadamente 75 °C, y se añadió ácido maleico (423 mg). Una precipitación de sólidos tuvo lugar inmediatamente y la mezcla espesa se diluyó con IPAc (5 ml). La suspensión se enfrió hasta TA y se dejó reposar durante 20 min. Los sólidos se filtraron, se lavaron con IPAc (10 ml), y se secaron para dar una sal de ácido maleico del compuesto del título como un sólido cristalino de color blanco (730 mg, 44 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,34 - 1,42 (m, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 1,50 - 1,64 (m, 6 H), 3,22 (m, 1 H), 3,83 (s a, 1 H), 6,02 (s, 2 H), 6,86 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,68 (s a, 3 H).

10

15

20

Preparación 49: (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilcarbamato de *terc*-butilo, sal de ácido (*S*)-mandélico



25

A. *cis-N*-(2-Aminociclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida



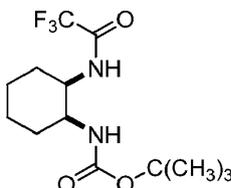
30

cis-Ciclohexano-1,2-diamina (5,00 g, 43,9 mmol, 1,00 eq) se cargó en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un agitador superior y un termopar. Se añadió etanol (50 ml) y la solución se enfrió hasta < 0 °C usando un baño de hielo - salmuera. Una solución de trifluoroacetato de etilo (6,23 g, 1,00 eq) en EtOH (25 ml) se añadió por medio de una bomba de jeringa a lo largo de un periodo de una hora. Una vez que la adición se hubo completado, el baño de enfriamiento se retiró y la solución se calentó lentamente hasta TA y se agitó durante 3,5 horas para ofrecer el compuesto del título en EtOH. La mitad (41 ml, aproximadamente 21,9 mmol) de la solución total (aproximadamente 82 ml) se llevó hasta la siguiente etapa.

35

40

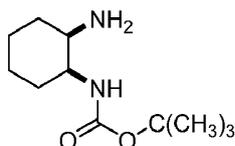
B. 2-(2,2,2-trifluoroacetamido)ciclohexilcarbamato de *cis-terc*-butilo



45

Se añadió trietilamina (3,1 ml, 22,05 mmol, 1,0 eq) a una solución de *cis-N*-(2-aminociclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida en EtOH (41 ml, 21,9 mmol). dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,74 g, 26,3 mmol, 1,2 eq) se añadió en una porción a TA. Un baño de hielo se usó para controlar una modesta exoterma y la temperatura de reacción interna se mantuvo a < 25 °C. Una vez que la exoterma remitió, el baño de hielo se retiró, y la mezcla se agitó a TA durante 16 h para dar el compuesto del título en EtOH.

C. 2-Aminociclohexilcarbamato de *cis-terc*-butilo



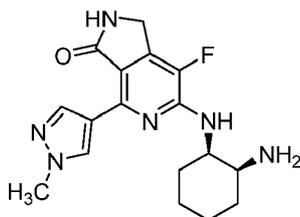
5 Se añadió hidróxido de sodio acuoso (50 %, 10 g, 0,125 mole, 5,7 eq) a una solución de 2-(2,2,2-trifluoroacetamido)ciclohexilcarbamato de *cis-terc*-butilo en EtOH (aproximadamente 21,9 mmol). Se observó una exoterma de 20 a 37 °C y se formó una suspensión de color blanco fina. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, durante lo cual precipitaron sólidos adicionales fuera de la solución. El volumen de disolvente se concentró a presión reducida hasta dar aproximadamente de 10 a 15 ml y a continuación se añadieron IPAc (40 ml) y agua (30 ml) para formar una solución bifásica limpia. A continuación de la separación de fases la fase acuosa se extrajo con IPAc (15 ml) y los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (15 ml) para dar el compuesto del título como un producto racémico en bruto en IPAc.

D. (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilcarbamato de *terc*-butilo

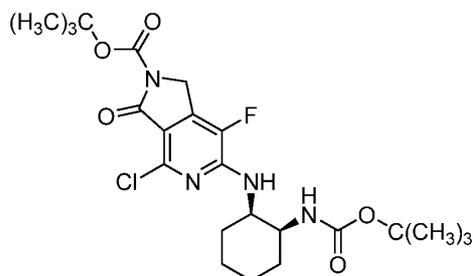
15 2-Aminociclohexilcarbamato de *cis-terc*-butilo en bruto en IPAc (70 ml, aproximadamente 21,9 mmol) se cargó en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml equipado con una unidad de destilación de trayecto corto, un termopar, y una barra de agitación. Se aplicó vacío y la solución se calentó y el volumen de disolvente se destiló a 43 - 44 °C hasta que el volumen hubo alcanzado aproximadamente 45 ml (10 volúmenes en relación con el rendimiento en bruto teórico de producto racémico). El análisis de Karl Fisher indicó un contenido de agua de 4,9 %.

20 El vacío se liberó y la solución se calentó hasta 60 °C. La solución a continuación se enfrió lentamente hasta TA y se añadieron semillas de (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilcarbamato de *terc*-butilo, sal de ácido (*S*)-mandélico (a partir de experimentos de resolución a pequeña escala) a intervalos de 5 °C. La totalidad de las semillas se disolvieron a la vez que se enfriaba, pero quedaron cuando se alcanzó la TA. La solución se enfrió en un baño de hielo - salmuera (-15 °C) durante 30 min. La solución volvió a calentarse, y a continuación de la adición de IPAc (40 ml), volvió a destilarse a vacío a 45 - 46 °C hasta dar aproximadamente 45 ml de volumen. La reacción se enfrió hasta TA y se agitó durante la noche. Los sólidos se filtraron, se lavaron con IPAc (2 x 12,5 ml) y se secaron para ofrecer una sal de ácido (*S*)-mandélico del compuesto del título como un sólido de color blanco (2,21 g, 28 %, 98 % de ee). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24 - 1,30 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H), 1,35 - 1,64 (m, 6 H), 3,15 (m, 1 H), 3,71 (s a, 1 H), 4,55 (s, 1 H), 6,85 - 7,11 (s a, 3 H), 6,95 (d a, 1 H, *J* = 7,5 Hz), 7,15 (m 1 H), 7,23 (m, 2 H), 7,37 (m, 2 H).

30 Ejemplo 102: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (sal de HCl)



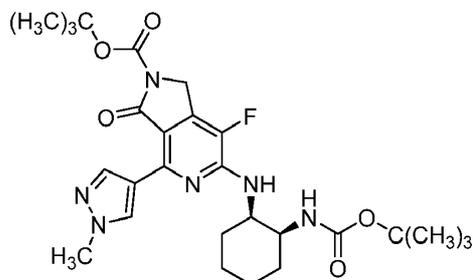
35 A. 6-((1*R*,2*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-cloro-7-fluoro-3-oxo-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridina-2(3*H*)-carboxilato de *terc*-butilo



40 A una suspensión agitada de 4,6-dicloro-7-fluoro-3-oxo-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridina-2(3*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (12,5 g, 38,9 mmol) en 2-propanol (72 ml) se añadió una solución de (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilcarbamato de *terc*-butilo (10,01 g, 46,7 mmol) en DMSO (12,00 ml) y DIPEA (8,84 ml, 50,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 16 h punto en el que esta se enfrió hasta 50 °C y se añadió agua (50 ml) gota a gota para dar un precipitado. La suspensión se agitó a 50 °C durante 1 h a continuación se enfrió hasta TA. La suspensión volvió a calentarse hasta 50 °C durante 15 min y se enfrió hasta TA durante dos ciclos más. Los sólidos posteriormente se

filtraron y se lavaron con isopropanol (20 ml) y se secaron sobre un filtro para dar el compuesto del título (9,538 g, 49 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 - 1,76 (m a, 26 H), 3,83 (s a, 1 H), 4,12 (s a, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 6,71 (d, $J = 7,58$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J = 6,32$ Hz, 1 H).

- 5 B. 6-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridina-2(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

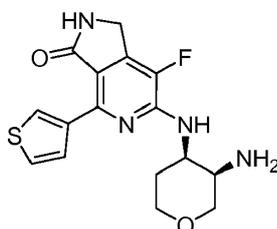


- 10 Un matraz de fondo redondo de 2 bocas y de 50 ml se cargó con 6-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-cloro-7-fluoro-3-oxo-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridina-2(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (520 mg, 1,042 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (282 mg, 1,355 mmol), carbonato de potasio (504 mg, 3,65 mmol), y DMA (3 ml). El matraz de reacción se desgasificó seguido por la adición de cloruro de 1,1-bis (di-*tert*-butilfosfino)ferroceno paladio (21 mg, 0,032 mmol). Bajo una atmósfera de N_2 , la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 80 °C durante 2,5 h y a continuación se dejó enfriar hasta TA.
- 15 En un matraz de recuperación de 50 ml separado se añadió H_2O desionizada (12 ml) y el recipiente se enfrió en un baño de hielo / agua. Cuando la temperatura interna del agua hubo alcanzado 2 °C, la mezcla de reacción se transfirió al matraz de recuperación a una velocidad que mantuvo la temperatura interna por debajo de 10 °C. A continuación de la adición, el recipiente de reacción se aclaró con DMA (1 ml). El aclarado se añadió al matraz de recuperación y la suspensión acuosa resultante se agitó en un baño de hielo durante 10 min y a continuación se dejó enfriar hasta TA con agitación. Cuando la temperatura interna hubo alcanzado 22 °C, la mezcla se filtró. La torta de filtro se aclaró con H_2O desionizada (2 x 5 ml) y se secó con aire bajo succión. Los sólidos volvieron a suspenderse en ácido acético glacial (3 ml) y se agitaron a TA durante 1 h. Se añadió isopropanol (1 ml) y la mezcla se agitó a TA. Se añadió agua desionizada (3,4 ml) para inducir la cristalización. Una precipitación tuvo lugar, pero algunos sólidos eran pegajosos, por lo tanto la mezcla se calentó en un baño de aceite a 40 °C, con agitación, durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar hasta TA con agitación y a continuación se filtró. La torta de filtro se aclaró con una mezcla 3 : 3 : 1 de HOAc / H_2O / IPA (2,1 ml), se secó con aire brevemente bajo succión, y a continuación se secó en un horno de vacío a 60 °C para dar el compuesto del título como un sólido de color castaño (352 mg, 62 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,35 (s, 9 H), 1,53 (s, 9 H), 1,65 (m, 3 H), 1,76 (m, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 4,03 (s a, 1 H), 4,38 (s a, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 5,12 (s a, 1 H), 5,77 (s a, 1 H), 8,25 (s a, 1 H), 8,96 (s a, 1 H). [M + H] calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{FN}_6\text{O}_5$, 545; hallado, 545.
- 20
- 25
- 30

C. 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

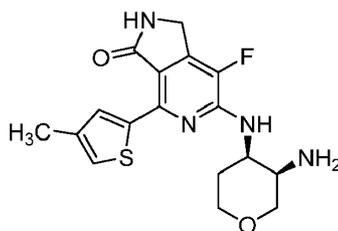
- 35 Una suspensión de 6-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridina-2(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (2,148 g, 3,94 mmol) en IPA (21 ml) se calentó hasta 70 °C punto en el que se añadió HCl 2 M ac. (9,86 ml, 19,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C para aproximadamente 3 h, se enfrió en un baño de agua helada durante 1 h, y a continuación se filtró. Los sólidos se aclararon con IPA frío (15 ml) y a continuación se secaron en un horno de vacío de 50 °C durante la noche para dar una sal de HCl del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (1,404 g, 3,37 mmol) que tenía 1,5 - 2 eq de agua asociada (mediante RMN de ^1H). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,46 (d, $J = 7,07$ Hz, 2 H), 1,57 - 1,76 (m, 3 H), 1,76 - 2,04 (m, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 3,67 (s a, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 4,39 (d, $J = 2,53$ Hz, 2 H), 4,41 - 4,60 (m, 1 H), 6,75 (d, $J = 6,57$ Hz, 1 H), 7,96 (s a, 3 H), 8,22 - 8,31 (m, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H). [M + H] calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}$, 345; hallado 345.
- 40
- 45

Ejemplo 103: 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-3-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



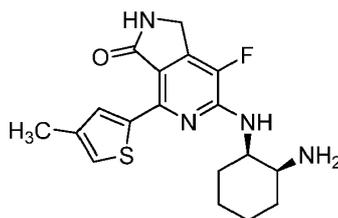
Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 92 usando ácido tiofeno-3-borónico en lugar de ácido pirazol[1,5-a]piridin-3-ilborónico. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3,16 - 3,17 (m, 2 H), 3,61 - 3,63 (m, 1 H), 3,77 - 3,79 (m, 2 H), 3,81 - 3,83 (m, 2 H), 4,41 - 4,43 (m, 2 H), 4,49 - 5,10 (m, 1 H), 7,12 - 7,13 (m, 1 H), 7,52 - 7,54 (m, 1 H), 7,90 - 7,97 (m, 3 H), 8,48 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H). [M + H] calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$, 349; hallado, 349.

Ejemplo 104: 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(4-metiltiofen-2-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 92 usando ácido 4-metiltiofeno-2-borónico en lugar de ácido pirazol[1,5-a]piridin-3-ilborónico. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,24 (s, 3 H), 3,17 (d, $J = 4,04$ Hz, 2 H), 3,35 - 3,39 (m, 1 H), 3,62 - 3,64 (m, 1 H), 3,74 - 3,75 (m, 2 H), 4,00 - 4,03 (m, 2 H), 4,42 (d, $J = 11,62$ Hz, 2 H), 6,46 (s, 1 H), 7,20 - 7,22 (m, 3 H), 8,46 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H). [M + H] calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$, 363; hallado, 363.

Ejemplo 105: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(4-metiltiofen-2-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



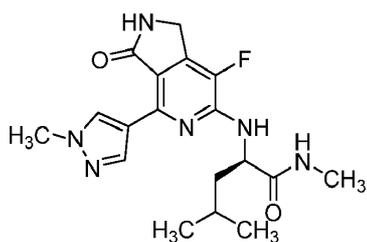
Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 62 usando 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metiltiofen-2-il)-1,3,2-dioxaborolano en lugar de 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,31 - 2,04 (m, 8 H), 2,24 (s, 3 H), 3,83 (s a, 1 H), 4,22 (s a, 1 H), 4,36 - 4,49 (m, 2 H), 6,98 (d, $J = 5,37$ Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,75 (s a, 2 H), 8,47 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H). [M + H] calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{OS}$, 361; hallado, 361.

Ejemplo 106: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-3-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

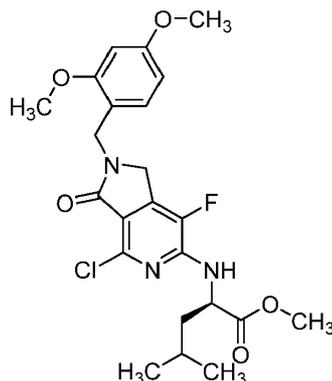


Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 62 usando 4,4,5,5-tetrametil-2-(tiofen-3-il)-1,3,2-dioxaborolano en lugar de 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,31 - 2,05 (m, 8 H), 3,84 (s a, 1 H), 4,25 (d, $J = 3,42$ Hz, 1 H), 4,36 - 4,50 (m, 2 H), 7,01 (d, $J = 5,86$ Hz, 1 H), 7,15 (dd, $J = 5,37, 3,91$ Hz, 1 H), 7,64 (dd, $J = 4,88, 0,98$ Hz, 1 H), 7,75 (s a, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,95 - 9,07 (m, 1 H). [M + H] calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{OS}$, 347; hallado, 347.

Ejemplo 107: (*R*)-2-(7-Fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-*N*,4-dimetilpentanamida

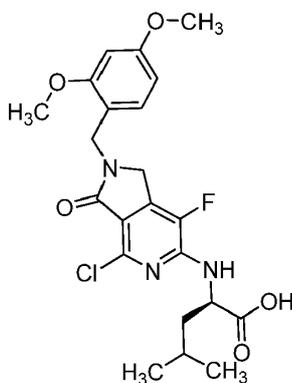


5 A. 2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanoato de (*R*)-metilo



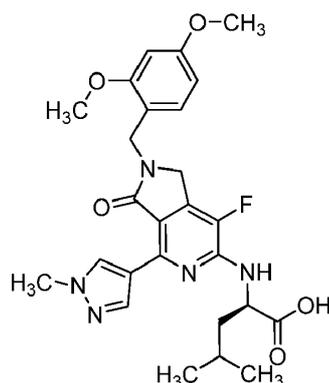
10 Una mezcla de 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (3 g, 8,08 mmol), clorhidrato de 2-amino-4-metilpentanoato de (*S*)-metilo (2,94 g, 16,16 mmol), y *N*-isopropil-*N*-metilpropan-2-amina (3,76 ml, 24,25 mmol) en ACN (50 ml) se agitó a 100 °C durante 3 d. El disolvente se retiró y el residuo resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. [M + H] calculado para C₂₃H₂₇ClFN₃O₅, 480; hallado, 480.

B. Ácido (*R*)-2-(4-Cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanoico



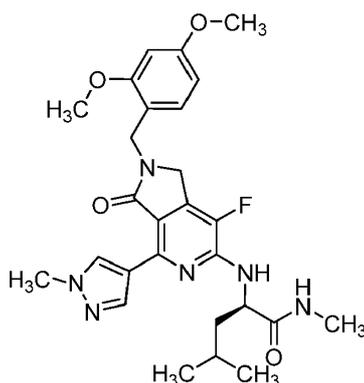
15 Una mezcla de 2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanoato de (*R*)-metilo (2,9 g, 6,04 mmol) en MeOH (10 ml) y NaOH 1 N (40,0 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. La UPLC mostró que quedó un 30 % de material de partida. Una solución de NaOH saturado adicional (5 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 50 °C. El disolvente se retiró y el residuo resultante se dispersó en H₂O (100 ml) y se acidificó hasta un pH 3 usando HCl. Después de la agitación a TA durante 2 h, el sólido se filtró para dar el compuesto del título. [M + H] calculado para C₂₂H₂₅ClFN₃O₅, 466; hallado, 466.

25 C. Ácido (*R*)-2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanoico



Una solución de ácido (*R*)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanoico (1,1 g, 2,361 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (2,456 g, 11,81 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (1,657 g, 2,361 mmol) en dioxano (10 ml) y Na₂CO₃ ac. saturado (10,00 ml) se calentó hasta 120 °C durante 30 min. Después de eliminar por filtración los sólidos, el disolvente se retiró del filtrado. El residuo resultante se disolvió en MeOH y DCM y se purificó por medio de HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05 % de TFA) y ACN (40 - 70 % de gradiente, 0,035 % de TFA). Las fracciones recogidas se combinaron y el disolvente se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título. [M + H] calculado para C₂₆H₃₀FN₅O₅, 512; hallado, 512.

D. (*R*)-2-(2-(2,4-Dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-*N*,4-dimetilpentanamida



Una solución de ácido (*R*)-2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanoico (48 mg, 0,094 mmol), clorhidrato de metilamina (31,7 mg, 0,469 mmol) y DIPEA (49,2 µl, 0,281 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a TA durante 10 min. Se añadió HATU (71,4 mg, 0,188 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h, después de lo cual la UPLC mostró que quedó aproximadamente un 80 % de material de partida. Se añadió metilamina adicional (58,4 µl, 0,469 mmol, 33 % en EtOH), lo que dio como resultado poca conversión del material de partida. El disolvente se eliminó mediante separación y el residuo se disolvió en DMF (1 ml). A esta solución se añadió clorhidrato de EDCI (54,0 mg, 0,281 mmol), HOBT monohidrato (43,1 mg, 0,281 mmol), y clorhidrato de metilamina (31,7 mg, 0,469 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 4 h. La UPLC posteriormente mostró que la mezcla de reacción contenía un 95 % del producto deseado. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el disolvente se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. [M + H] calculado para C₂₇H₃₃FN₆O₄, 525; hallado, 525.

E. (*R*)-2-(7-Fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-*N*,4-dimetilpentanamida

Una solución de (*R*)-2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-*N*,4-dimetilpentanamida (38 mg, 0,072 mmol) en TFA (5 ml) se calentó hasta 65 °C durante 4 h. Después de la retirada del disolvente, el residuo se diluyó en MeOH (2 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05 % de TFA) y ACN (25 - 30 %, gradiente, 0,035 % de TFA). Las fracciones recogidas se separaron a sequedad para dar el compuesto del título. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,84 - 0,93 (m, 6 H), 1,63 - 1,81 (m, 2 H), 2,57 (d, *J* = 4,39 Hz, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,04 - 4,19 (m, 2 H), 4,36 (s, 2 H), 6,99 (d, *J* = 7,32 Hz,

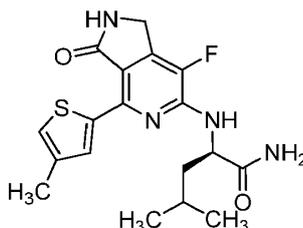
1 H), 7,61 - 7,76 (m, 1 H), 7,93 (d, $J = 4,39$ Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H). [M + H] calculado para $C_{18}H_{23}FN_6O_2$, 375; hallado, 375.

Ejemplo 108: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(5-metiltiofen-2-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



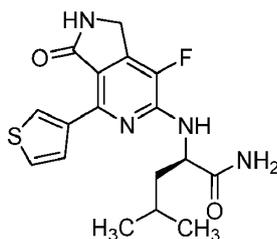
Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 62 usando 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metiltiofen-2-il)-1,3,2-dioxaborolano en lugar de 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,31 - 2,01 (m, 8 H), 2,46 (d, $J = 0,51$ Hz, 3 H), 3,80 (s a, 1 H), 4,25 (d, $J = 4,55$ Hz, 1 H), 4,36 - 4,50 (m, 2 H), 6,83 (dd, $J = 3,79, 1,01$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 6,06$ Hz, 1 H), 7,73 (s a, 2 H), 8,43 (s, 1 H), 8,82 (d, $J = 3,54$ Hz, 1 H). [M + H] calculado para $C_{18}H_{21}FN_4OS$, 361; hallado, 361.

Ejemplo 109: (*R*)-2-(7-Fluoro-4-(4-metiltiofen-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



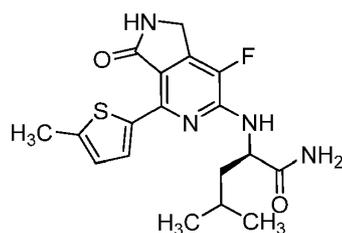
El compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 70 usando 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metiltiofen-2-il)-1,3,2-dioxaborolano en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,82 - 0,95 (m, 6 H), 1,20 - 1,32 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 4,38 (s, 2 H), 4,59 - 4,72 (m, 2 H), 6,94 - 6,99 (m, 1 H), 7,02 - 7,08 (m, 1 H), 7,15 - 7,23 (m, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,78 (d, $J = 1,26$ Hz, 1 H). [M + H] calculado para $C_{18}H_{21}FN_4O_2S$, 377; hallado, 377.

Ejemplo 110: (*R*)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(tiofen-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



El compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 70 usando 4,4,5,5-tetrametil-2-(tiofen-3-il)-1,3,2-dioxaborolano en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,75 - 1,00 (m, 6 H), 1,50 - 1,63 (m, 1 H), 1,69 - 1,83 (m, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 4,52 - 4,61 (m, 1 H), 6,93 (s a, 1 H), 7,01 (d, $J = 7,58$ Hz, 1 H), 7,38 (s a, 1 H), 7,49 (dd, $J = 5,05, 3,03$ Hz, 1 H), 8,04 (dd, $J = 5,05, 1,26$ Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,94 (dd, $J = 3,03, 1,01$ Hz, 1 H). [M + H] calculado para $C_{17}H_{19}FN_4O_2S$, 363; hallado, 363.

Ejemplo 111: (*R*)-2-(7-Fluoro-4-(5-metiltiofen-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida

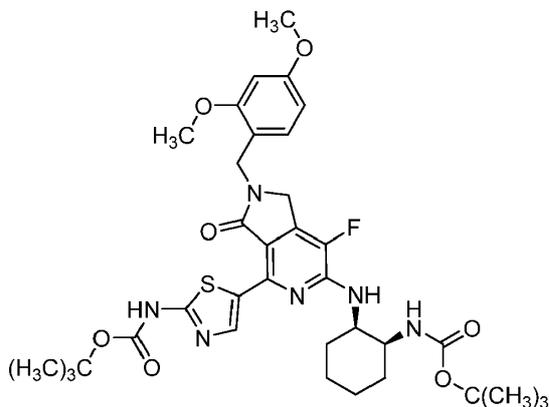


El compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 70 usando 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-1,3,2-dioxaborolano en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,71 - 0,96 (m, 6 H), 1,52 - 1,85 (m, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 4,38 (s, 2 H), 4,56 - 4,74 (m, 1 H), 6,80 (dd, *J* = 3,66, 1,14 Hz, 1 H), 6,93 - 7,10 (m, 2 H), 7,30 (s a, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,78 (d, *J* = 3,79 Hz, 1 H). [M + H] calculado para C₁₈H₂₁FN₄O₂S, 377; hallado, 377.

Ejemplo 112: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(2-aminotiazol-5-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



A. (5-(6-(((1*R*,2*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo

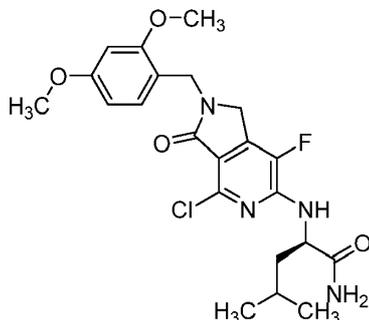


Una solución de (1*S*,2*R*)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (50 mg, 0,091 mmol), 5-(tributilestannil)tiazol-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (53,5 mg, 0,109 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (105 mg, 0,091 mmol) en tolueno (1 ml) se calentó hasta 102 °C durante 24 h. Después de la retirada del disolvente, el material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH / DMF (6,0 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05 % de TFA) y ACN (70 - 75 % de gradiente, 0,035 % de TFA). Las fracciones recogidas se separaron a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (42 mg, 64 %). [M + H] calculado para C₃₅H₄₅FN₆O₇S, 713; hallado, 713.

B. 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(2-aminotiazol-5-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

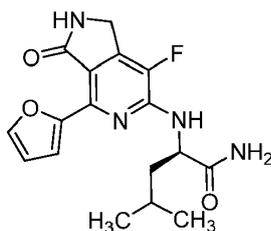
Una solución de (5-(6-(((1*R*,2*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (41,5 mg, 0,058 mmol) en TFA (5 ml) se calentó hasta 65 °C durante 3 h. Después de la retirada del disolvente, el material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH / DMF (6,0 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05 % de TFA) y ACN (10 - 20 % de gradiente, 0,035 % de TFA). Las fracciones recogidas se separaron a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título como una sal de TFA (6,7 mg, 32 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,12 - 2,11 (m, 9 H), 3,73 (s a, 2 H), 4,19 (d, *J* = 3,79 Hz, 1 H), 4,41 (d, *J* = 3,03 Hz, 2 H), 6,95 (d, *J* = 3,03 Hz, 1 H), 7,77 (s a, 2 H), 8,44 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₆H₁₉FN₆OS, 363; hallado, 363.

Preparación 50. (*R*)-2-(4-Cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida

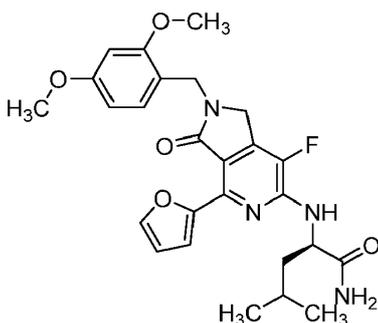


5 Una mezcla de 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (7 g, 18,86 mmol), *N*-isopropil-*N*-metilpropan-2-amina (14,64 ml, 94 mmol), y *N*-isopropil-*N*-metilpropan-2-amina (14,64 ml, 94 mmol) en ACN (100 ml) se agitó a 100 °C durante 3 d. La UPLC mostró que quedó aproximadamente un 10 % de material de partida. La reacción se detuvo, el disolvente se retiró, y el producto en bruto se reconstituyó en MeOH / DCM y se dispersó sobre gel de sílice (10 g). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con 1 - 3 % de MeOH en DCM a lo largo de un periodo de 45 min. Las fracciones recogidas se combinaron y se separaron a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (5,3 g, 61 %). [M + H] calculado para C₂₂H₂₆ClFN₄O₄, 465; hallado 465.

15 Ejemplo 113: (*R*)-2-(7-Fluoro-4-(furan-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



20 A. (*R*)-2-(2-(2,4-Dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(furan-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



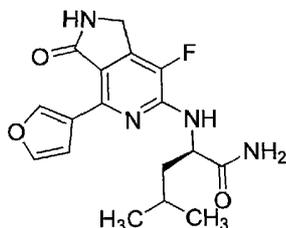
25 Una solución de (*R*)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida (150 mg, 0,323 mmol), tributil(furan-2-il)estannano (138 mg, 0,387 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (373 mg, 0,323 mmol) en tolueno (1 ml) se calentó hasta 102 °C durante la noche. Después de la retirada del disolvente, el residuo se diluyó en MeOH / DCM (10 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05 % de TFA) y ACN (45 - 60 % de gradiente, 0,035 % de TFA). Las fracciones recogidas se separaron a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (93,1 mg, 58 %). [M + H] calculado para C₂₆H₂₉FN₄O₅, 498; hallado 498.

B. (*R*)-2-(7-Fluoro-4-(furan-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida

35 Una solución de (*R*)-2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(furan-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida (93,1 mg, 0,188 mmol) en TFA (5 ml) se calentó hasta 65 °C durante 3 h. El disolvente se retiró y el residuo resultante se diluyó en MeOH / DCM (10 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05 % de TFA) y ACN (30 %, 0,035 % de TFA). Las fracciones recogidas se separaron a

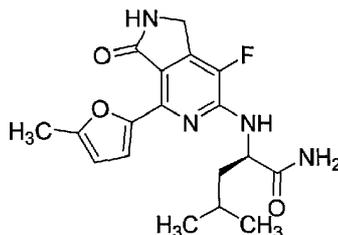
sequedad por medio de evaporación rotatoria para ofrecer el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,79 - 0,97 (m, 6 H), 1,52 - 1,87 (m, 3 H), 4,38 (s, 2 H), 4,66 - 4,85 (m, 1 H), 6,61 (dd, $J = 3,54, 1,77$ Hz, 1 H), 6,92 - 7,07 (m, 2 H), 7,36 (s a, 1 H), 7,79 (dd, $J = 1,64, 0,63$ Hz, 1 H), 8,04 (dd, $J = 3,54, 0,51$ Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H). [M + H] calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3$, 347; hallado, 347.

5 Ejemplo 114: (*R*)-2-(7-Fluoro-4-(furan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo [3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



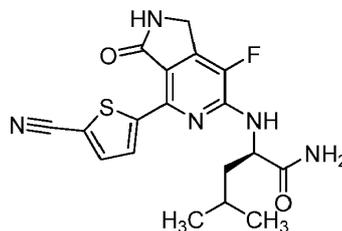
10 El compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 70 usando 2-(furan-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,80 - 0,99 (m, 6 H), 1,21 - 1,33 (m, 1 H), 1,50 - 1,60 (m, 1 H), 1,74 - 1,81 (m, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 4,47 - 4,61 (m, 1 H), 6,89 - 6,98 (m, 1 H), 7,03 (d, $J = 7,81$ Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H). [M + H] calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3$, 347; hallado, 347.

15 Ejemplo 115: (*R*)-2-(7-Fluoro-4-(5-metilfuran-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida

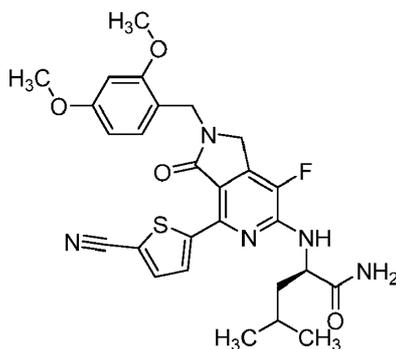


20 El compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 113 usando tributil(5-metilfuran-2-il)estannano en lugar de tributil(furan-2-il)estannano. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,84 - 0,97 (m, 6 H), 1,51 - 1,78 (m, 3 H), 2,29 - 2,36 (m, 3 H), 4,36 (s, 2 H), 4,64 - 4,86 (m, 1 H), 6,22 (dd, $J = 3,28, 1,01$ Hz, 1 H), 6,92 (d, $J = 8,08$ Hz, 1 H), 7,01 (s a, 1 H), 7,41 (s a, 1 H), 7,97 (d, $J = 3,03$ Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H). [M + H] calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3$, 361; hallado, 361.

25 Ejemplo 116: (*R*)-2-(4-(5-Cianotiofen-2-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



30 A. (*R*)-2-(4-(5-Cianotiofen-2-il)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida

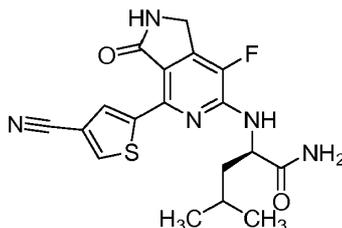


Una solución de (*R*)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida (114 mg, 0,245 mmol), ácido 5-cianotiofen-2-ilborónico (113 mg, 0,736 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (13,47 mg, 0,015 mmol), y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (5,16 mg, 0,015 mmol) en dioxano (2 ml) y DMF (0,5 ml) se calentó hasta 160 °C bajo una irradiación de microondas durante 45 min. La UPLC mostró un 50 % de conversión. La mezcla de reacción posteriormente se calentó a 160 °C bajo una irradiación de microondas durante 45 min. Se añadió ácido 5-cianotiofen-2-ilborónico adicional (113 mg, 0,736 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 160 °C bajo una irradiación de microondas durante 60 min. Después de la retirada del disolvente, el material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH / DMF (6,0 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05 % de TFA) y ACN (40 - 80 % de gradiente, 0,035 % de TFA). Las fracciones recogidas se separaron a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título. [M + H] calculado para C₂₇H₂₈FN₅O₄S, 538; hallado, 538.

B. (*R*)-2-(4-(5-Cianotiofen-2-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida

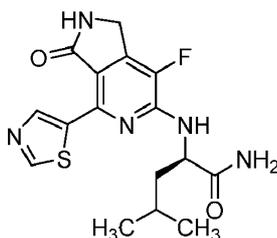
Una solución de (*R*)-2-(4-(5-cianotiofen-2-il)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida (68 mg, 0,126 mmol) en TFA (2 ml) se calentó hasta 65 °C durante 3 h. Después de la retirada del disolvente, el material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH / DCM (3,0 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05 % de TFA) y ACN (40 %, 0,035 % de TFA). Las fracciones recogidas se combinaron y el disolvente se retiró por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (8,3 mg, 17 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,86 - 0,96 (m, 6 H), 1,53 - 1,62 (m, 1 H), 1,67 - 1,88 (m, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 4,50 - 4,57 (m, 1 H), 6,96 - 7,06 (m, 1 H), 7,32 - 7,54 (m, 2 H), 7,86 - 8,02 (m, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 9,00 - 9,15 (m, 1 H). [M + H] calculado para C₁₈H₁₈FN₅O₂S, 388; hallado, 388.

Ejemplo 117: (*R*)-2-(4-(4-Cianotiofen-2-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



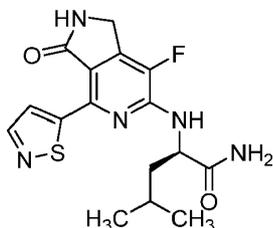
El compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 116 usando ácido 4-cianotiofen-2-ilborónico en lugar de ácido 5-cianotiofen-2-ilborónico. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,80 - 0,96 (m, 6 H), 1,55 - 1,66 (m, 1 H), 1,65 - 1,86 (m, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 4,51 - 4,64 (m, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 7,04 - 7,20 (m, 1 H), 7,32 (d, *J* = 8,30 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 8,53 - 8,68 (m, 1 H), 9,24 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₈H₁₈FN₅O₂S, 388; hallado, 388.

Ejemplo 118: (*R*)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



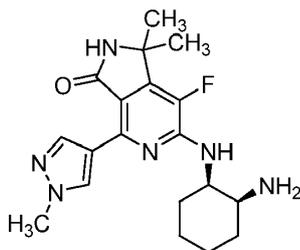
El compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 113 usando 5-(tributylestannil)tiazol en lugar de tributil(furan-2-il)estannano. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,77 - 0,98 (m, 6 H), 1,53 - 1,68 (m, 1 H), 1,71 - 1,84 (m, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 4,52 - 4,66 (m, 1 H), 6,95 (s a, 1 H), 7,18 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H), 7,34 (s a, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H). $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$, 364; hallado, 364.

5 Ejemplo 119: (*R*)-2-(7-Fluoro-4-(isotiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida

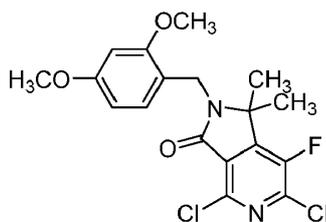


10 El compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 116 usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isotiazol en lugar de ácido 5-cianotiofen-2-ilborónico. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,77 - 0,97 (m, 6 H), 1,56 - 1,64 (m, 1 H), 1,67 - 1,86 (m, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 4,49 - 4,62 (m, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,33 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 8,53 - 8,65 (m, 2 H), 8,91 (d, $J = 1,46$ Hz, 1 H). $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$, 364; hallado, 364.

15 Ejemplo 120: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-1,1-dimetil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

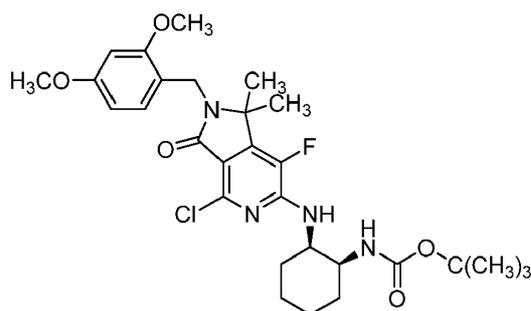


20 A. 4,6-Dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1,1-dimetil-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



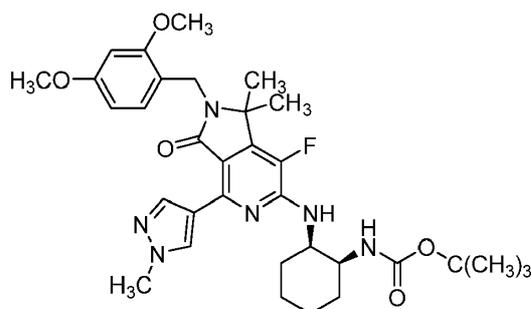
25 A una solución de 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (500 mg, 1,347 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (53,9 mg, 1,347 mmol) y yodometano (0,084 ml, 1,347 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación se diluyó en EtOAc (200 ml) y se lavó con salmuera (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se secó y se concentró hasta dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título como uno de los productos (50 mg, 9 %, se observó un producto mono-metilado). $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$, 400,2; hallado, 399,4.

30 B. (1*S*,2*R*)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1,1-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo



5 En un vial de vidrio con tapón sellado de 10 ml, 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1,1-dimetil-1*H*-pirrolo[3,4-
c]piridin-3(2*H*)-ona (50 mg, 0,125 mmol) y (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (53,2 mg, 0,250 mmol)
se disolvieron en ACN (2 ml). Se añadió *N*-etilidiisopropilamina (0,033 ml, 0,188 mmol), el tapón se selló, y la mezcla
de reacción se calentó a 95 °C durante 72 h. La mezcla de reacción posteriormente se purificó mediante HPLC
preparativa y se basificó para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (40 mg, 55 %).
[M + H] calculado para C₂₉H₃₈ClFN₄O₅, 578,1; hallado, 577,4.

10 C. (1*S*,2*R*)-2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1,1-dimetil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-
c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo

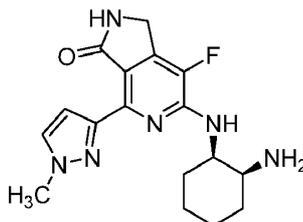


15 En un tubo sellado, una mezcla de (1*S*,2*R*)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1,1-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-
1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (30 mg, 0,052 mmol), Na₂CO₃ ac. (2 M, 0,065 ml,
0,130 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (12,98 mg, 0,062 mmol), cloruro de
bis(trifenilfosfina)paladio (3,65 mg, 5,20 μmol), y DMF (1 ml) se calentó a 160 °C durante 0,5 h en un horno
microondas. La mezcla de reacción a continuación se calentó a 160 °C durante 4 h más en un horno microondas y
posteriormente se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido de color
20 amarillo claro (5 mg, 18 %). [M + H] calculado para C₂₈H₃₅FN₆O₃, 524; hallado 524.

25 D. 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-1,1-dimetil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2*H*)-
ona

Una solución de (1*S*,2*R*)-2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1,1-dimetil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-
1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (5 mg, 9,57 μmol) en TFA (1 ml) se calentó a
60 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción posteriormente se purificó mediante HPLC preparativa y el producto se
30 liofilizó para dar el compuesto del título como una sal de TFA (2 mg, 56 %). [M + H] calculado para C₁₉H₂₅FN₆, 374;
hallado, 374.

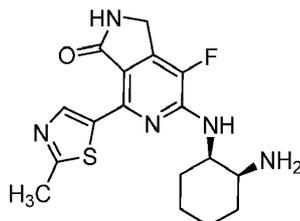
Ejemplo 121: ((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2*H*)-ona



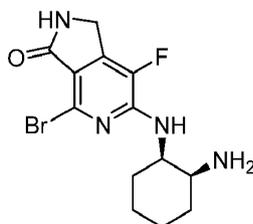
35 En un vial de vidrio con tapón sellado de 30 ml, (1*S*,2*R*)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-
1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (350 mg, 0,637 mmol), 1-metil-3-(4,4,5,5-
tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (172 mg, 0,829 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (44,7 mg, 0,064 mmol) se
disolvieron en dioxano (5 ml). Una solución acuosa de Na₂CO₃ (2 M, 0,5 ml) se añadió y el tapón se selló. La mezcla

de reacción se calentó a 85 °C durante 4 h, a continuación se diluyó con agua (5 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se trató con TFA (4 ml) y se calentó a 80 °C durante 1,5 h para retirar los grupos de protección. A continuación, TFA se evaporó y el producto se disolvió en DMSO (8 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones puras se combinaron, se concentraron, y se liofilizaron para dar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color blanco (52,3 mg, 24 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 - 1,95 (m, 8 H), 3,64 (s a, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 4,28 - 4,49 (m, 3 H), 6,76 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H), 7,98 (s a, 3 H), 8,39 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₇H₂₁FN₆O, 345; hallado, 345.

10 Ejemplo 122: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(2-metiltiazol-5-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



A. 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-bromo-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

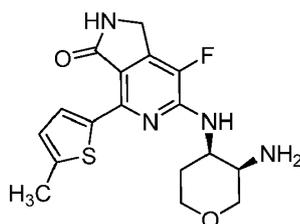


15 Una mezcla de (1*S*,2*R*)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,364 mmol) y ácido bromhídrico en HOAc (10 ml) se agitó a 90 °C durante 6 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH (1,0 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05 % de TFA) y ACN (15 - 30 % de gradiente, 0,035 % de TFA). Las fracciones recogidas se combinaron y el ACN se retiró por medio de evaporación rotatoria. La solución acuosa resultante se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con EtOAc (2 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. La fase orgánica se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (38 mg, 30 %). [M + H] calculado para C₁₃H₁₆BrFN₄O, 343; hallado, 343.

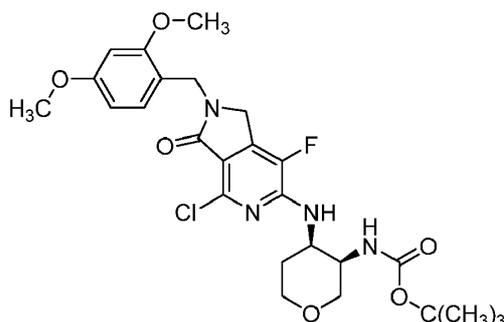
25 B. 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(2-metiltiazol-5-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

30 Una solución de 6-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilamino)-4-bromo-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (38 mg, 0,111 mmol), ácido 2-metiltiazol-5-carboxílico (15,85 mg, 0,111 mmol), acetato de plata (I) (18,48 mg, 0,111 mmol), y cloruro de cobre (II) (14,89 mg, 0,111 mmol) en tolueno (1,8 ml) y DMA (0,2 ml) se calentó hasta 135 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tampón de Celite y el disolvente se retiró a vacío. El material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH / DMF (10,0 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05 % de TFA) y ACN (50 - 90 % de gradiente, 0,035 % de TFA). Las fracciones recogidas se combinaron y el disolvente se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título como una sal de TFA (2,3 mg, 6 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,37 - 1,85 (m, 8 H) 2,93 (s, 2 H) 2,97 - 3,08 (m, 3 H) 4,22 - 4,42 (m, 2 H) 6,52 (s, 1 H) 7,53 (d, *J* = 4,39 Hz, 1 H) 7,72 (s a, 1 H) 8,08 (s a, 1 H) 8,27 (s, 1 H) [M + H] calculado para C₁₇H₂₀FN₅OS, 362; hallado, 362.

40 Ejemplo 123: 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(5-metiltiofen-2-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

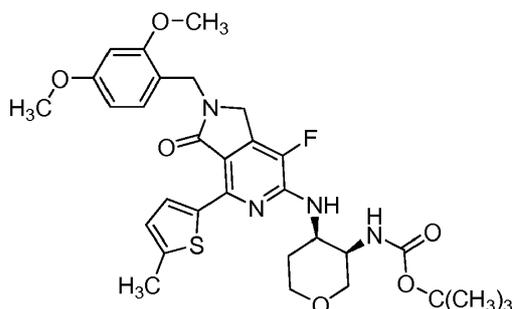


45 A. (3*R*,4*R*)-4-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)tetrahidro-2*H*-piran-3-ilcarbamato de *tert*-butilo



5 Una mezcla de 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (320 mg, 0,862 mmol), (3*R*,4*R*)-4-aminotetrahidro-2*H*-piran-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (280 mg, 1,293 mmol) y DIPEA (0,226 ml, 1,293 mmol) en ACN (5 ml) se agitó a 85 °C durante la noche. La UPLC indicó la presencia de material de partida, por lo tanto la mezcla se agitó a 85 °C durante la noche. La UPLC mostró aproximadamente un 50 % de conversión. Una agitación adicional a 85 °C durante 3 d y a 100 °C durante la noche no aumentó de manera apreciable la conversión, por lo tanto la reacción se detuvo y el disolvente se retiró. El material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH / DMF (10 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05 % de TFA) y ACN (50 %, 0,035 % de TFA). Las fracciones recogidas se combinaron y el ACN se retiró por medio de evaporación rotatoria. La solución acuosa resultante se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con EtOAc (2 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. La fase orgánica se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (51 mg, 11 %). [M + H] calculado para C₂₆H₃₂ClF₂N₄O₆, 552; hallado, 552.

15 B. (3*R*,4*R*)-4-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(5-metiltiofen-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)tetrahidro-2*H*-piran-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

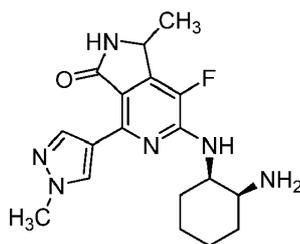


20 Una solución de (3*R*,4*R*)-4-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)tetrahidro-2*H*-piran-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (51 mg, 0,093 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metiltiofen-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (104 mg, 0,463 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (65,0 mg, 0,093 mmol) en dioxano (1 ml) y Na₂CO₃ ac. saturado (1 ml) se calentó hasta 140 °C durante 40 min. Después de eliminar por filtración los sólidos, el disolvente se retiró del filtrado. El residuo resultante se disolvió en MeOH y DCM (10 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05 % de TFA) y ACN (80 %, 0,035 % TFA). Las fracciones recogidas se combinaron y el disolvente se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (31 mg, 55 %). [M + H] calculado para C₃₁H₃₇FN₄O₆S, 613; hallado, 613.

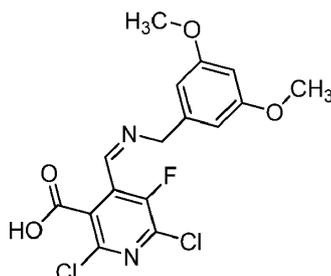
30 C. 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(5-metiltiofen-2-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona

35 Una solución de (3*R*,4*R*)-4-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(5-metiltiofen-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)tetrahidro-2*H*-piran-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (31 mg, 0,051 mmol) en TFA (10 ml) se calentó hasta 80 °C durante 1 h. Después de que el disolvente se hubo retirado, el residuo se disolvió en MeOH y DCM (8 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05 % de TFA) y ACN (15 - 30 % de gradiente, 0,035 % de TFA). Las fracciones recogidas se combinaron y el disolvente se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título como una sal de TFA (13,5 mg, 74 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,78 (d, *J* = 13,18 Hz, 1 H), 2,03 - 2,18 (m, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 3,17 (d, *J* = 4,88 Hz, 1 H), 3,55 - 3,65 (m, 1 H), 3,75 (d, *J* = 13,18 Hz, 1 H), 3,85 (s a, 1 H), 3,96 - 4,06 (m, 2 H), 4,41 (d, *J* = 7,81 Hz, 2 H), 6,84 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J* = 4,88 Hz, 1 H), 7,92 (s a, 2 H), 8,47 (s, 1 H), 8,83 (d, *J* = 3,42 Hz, 1 H). [M + H] calculado para C₁₇H₁₉FN₄O₂S, 363; hallado, 363.

45 Ejemplo 124: 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



A. Ácido 2,6-dicloro-4-((3,5-dimetoxibencilimino)metil)-5-fluoronicotínico

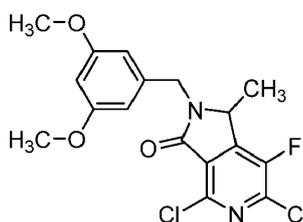


5

A. A una solución de (2,4-dimetoxifenil)metanamina (4,4 g, 26,6 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió 4,6-dicloro-7-fluoro-1-hidroxifuro[3,4-c]piridin-3(1H)-ona (6,0 g, 25,3 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5 h, se filtró, y se lavó con éter de petróleo para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (5,8 g, 60 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3,75 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,93 (s, 2 H), 6,30 (s, 1 H), 6,40 - 6,42 (m, 2 H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H).

10

B. 4,6-Dicloro-2-(3,5-dimetoxibencil)-7-fluoro-1-metil-1H-pirrol-3(2H)-ona



15

A una mezcla de ácido 2,6-dicloro-4-((3,5-dimetoxibencilimino)metil)-5-fluoronicotínico (5,8 g, 25,3 mmol) en THF (120 ml) se añadió metil-litio (60,0 ml, 126,6 mmol) gota a gota a -78 °C. Después de que la adición se hubo completado, la mezcla se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N hasta un pH 7 y THF se retiró a presión reducida. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con PE - EtOAc (5 : 1) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,93 g, 16 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,58 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 4,35 (d, $J = 14,4$ Hz, 1 H), 4,52 (q, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 5,07 (d, $J = 14,4$ Hz, 1 H), 6,43 - 6,45 (m, 2 H), 7,28 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H). $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$, 386; hallado, 385.

20

C. 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-1-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3(2H)-ona

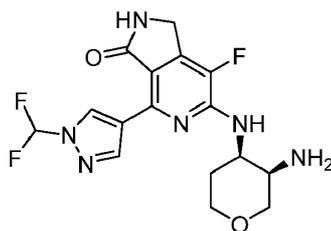
Una mezcla de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3(2H)-ona (20 mg, 0,039 mmol) y TFA (1 ml) se calentó a 60 °C durante 2 h. A continuación de la reacción, la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05 % de TFA) y ACN (15 - 25 % de gradiente, 0,035 % de TFA) para dar el compuesto del título como una sal de TFA (10 mg, 71 %). RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,41 (d, $J = 6,59$ Hz, 3 H), 1,46 (d, $J = 7,02$ Hz, 2 H), 1,60 - 1,84 (m, 5 H), 3,68 (s a, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,44 (s a, 1 H), 4,71 (q, $J = 6,65$ Hz, 1 H), 6,52 (s a, 1 H), 6,73 (d, $J = 6,53$ Hz, 1 H), 7,72 (s a, 2 H), 8,24 - 8,32 (m, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H). $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}$, 359; hallado, 359.

25

Ejemplo 125: 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrol-3(2H)-ona

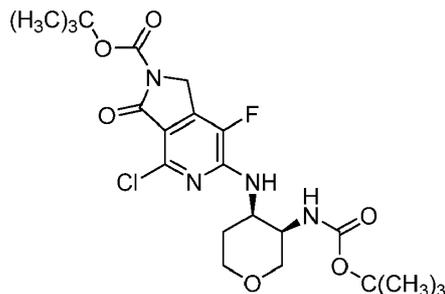
30

35



A. 6-((3R,4R)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-cloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrol[3,4-c]piridina-2(3H)-carboxilato de *tert*-butilo

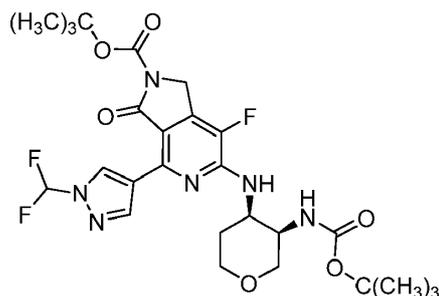
5



Una mezcla de 4,6-dicloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrol[3,4-c]piridina-2(3H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,42 g, 4,43 mmol), (3R,4R)-4-aminotetrahydro-2H-piran-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,15 g, 5,52 mmol), diisopropiletilamina (3,87 ml, 22,16 mmol) en DMSO (10 ml) y 2-propanol (40 ml) se calentaron hasta 100 °C en un baño de aceite durante 20 h. La solución a continuación se concentró y el aceite resultante se disolvió en agua (50 ml) y se calentó en un baño de aceite hasta 50 °C durante 1 h a continuación se dejó enfriar hasta TA. La solución posteriormente se calentó hasta 50 °C durante 15 min, se dejó enfriar hasta TA, de nuevo se calentó hasta 50 °C durante 15 min, y se dejó enfriar hasta TA. El precipitado resultante se filtró y se aclaró con agua para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco rosáceo pálido (1,90 g, 86 %, una mezcla 4 : 1 con regioisómero) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,36 (s, 9 H), 1,50 (s, 3 H), 1,59 - 1,61 (m, 1 H), 1,97 - 1,99 (m, 1 H), 1,97 - 1,99 (m, 1 H), 3,46 - 3,49 (m, 2 H), 3,80 - 3,83 (m, 3 H), 4,31 - 4,33 (m, 1 H), 4,73 (s, 1 H), 6,59 (d, *J* = 7,30 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 7,30 Hz, 1 H). [M + H] calculado para C₂₂H₃₀ClF₂N₄O₆, 501; hallado, 501.

20

B. 6-((3R,4R)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrol[3,4-c]piridina-2(3H)-carboxilato de *tert*-butilo



25

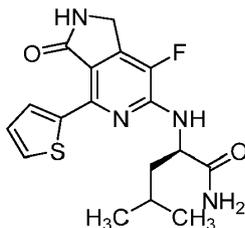
Una mezcla de 6-((3R,4R)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-cloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrol[3,4-c]piridina-2(3H)-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 0,998 mmol), ácido 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-ilborónico (808 mg, 4,99 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (70,1 mg, 0,100 mmol) en dioxano (15 ml) y carbonato de sodio saturado 2 M (2 ml) se calentaron hasta 100 °C en un microondas durante 30 min. La solución se concentró y se purificó mediante HPLC preparatoria eluyendo con agua (NH₄HCO₃ 10 mM) y ACN / agua (80 / 20 v / v, 15 - 30 % de gradiente, NH₄HCO₃ 10 mM) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (132 mg, 23 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35 (s, 9 H), 1,52 (s, 9 H), 1,55 - 1,56 (m, 1 H), 2,46 - 2,47 (m, 1 H), 3,57 - 3,59 (m, 2 H), 3,81 - 3,84 (m, 3 H), 4,61 - 4,62 (m, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 6,61 (d, *J* = 6,35 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J* = 6,83 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₂₆H₃₃F₃N₆O₆, 583; hallado, 583.

35

C. 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

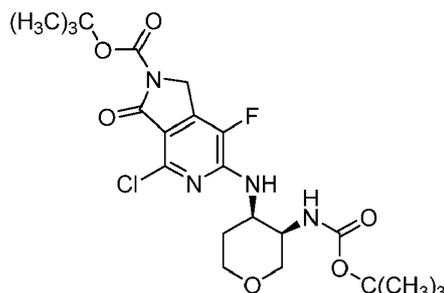
6-((3*R*,4*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-3-oxo-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridina-2(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (126 mg, 0,998 mmol) se disolvió en 2-propanol (5 ml) y la solución se calentó hasta 75 °C con un bloque de calentamiento. A continuación HCl 2 M (2,5 ml) se añadió, la temperatura se bajó hasta 65 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La solución se concentró y se purificó mediante HPLC preparatoria eluyendo con agua (NH₄HCO₃ 10 mM) y ACN / agua (80 / 20 v / v, 10 - 50 % de gradiente, NH₄HCO₃ 10 mM) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (79 mg, 96 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,75 - 1,77 (m, 1 H), 2,09 - 2,12 (m, 1 H), 3,60 - 3,63 (m, 1 H), 3,76 - 3,77 (m, 1 H), 3,88 - 3,98 (m, 3 H), 4,44 (d, *J* = 6,35 Hz, 2 H), 4,54 - 4,55 (m, 1 H), 7,17 (d, *J* = 5,86 Hz, 1 H), 7,89 (s a, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₆H₁₇F₃N₆O₂, 383; hallado, 383.

Ejemplo 126: (*R*)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(tiofen-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



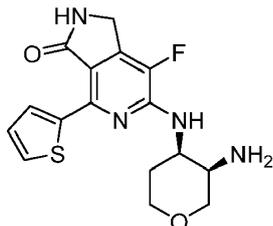
El compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 113 usando tributil(tiofen-2-il)estannano en lugar de tributil(furan-2-il)estannano. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,80 - 0,99 (m, 6 H), 1,51 - 1,84 (m, 3 H), 4,40 (s, 2 H), 4,59 - 4,76 (m, 1 H), 6,99 (s a, 1 H), 7,06 - 7,17 (m, 2 H), 7,34 (s a, 1 H), 7,61 (d, *J* = 4,88 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,93 - 9,05 (m, 1 H). [M + H] calculado para C₁₇H₁₉FN₄O₂S, 363; hallado, 363.

Preparación 51: 6-((3*R*,4*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-cloro-7-fluoro-3-oxo-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridina-2(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

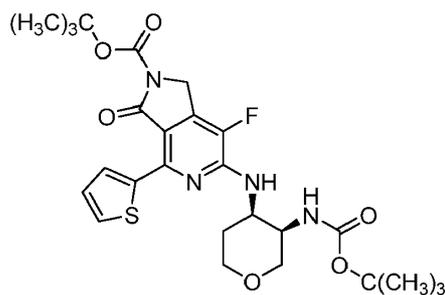


Una mezcla de 4,6-dicloro-7-fluoro-3-oxo-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridina-2(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (1,24 g, 3,85 mmol), (3*R*,4*R*)-4-aminotetrahidro-2*H*-piran-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,00 g, 4,62 mmol), diisopropiletilamina (3,36 ml, 19,27 mmol) en DMSO (10 ml) y 2-propanol (40 ml) se calentaron hasta 100 °C en un baño de aceite durante 20 h. La reacción se repitió a la misma escala y ambas soluciones de reacción se combinaron y se concentraron. La mezcla se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida de gel de sílice eluyendo con EtOAc y hexanos (10 - 50 % de gradiente de EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco rosáceo pálido (510 mg, 13 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,36 (s, 9 H), 1,50 (s, 3 H), 1,59 - 1,61 (m, 1 H), 1,97 - 1,99 (m, 1 H), 1,97 - 1,99 (m, 1 H), 3,46 - 3,49 (m, 2 H), 3,80 - 3,83 (m, 3 H), 4,31 - 4,33 (m, 1 H), 4,73 (s, 1 H), 6,59 (d, *J* = 7,30 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 7,30 Hz, 1 H). [M + H] calculado para C₂₂H₃₀ClFN₄O₆, 501; hallado, 501.

Ejemplo 127: 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-2-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



A. 6-((3*R*,4*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-3-oxo-4-(tiofen-2-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridina-2(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

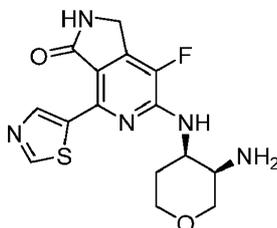


Una solución de 6-((3R,4R)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-cloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrollo[3,4-c]piridina-2(3H)-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,1 mmol), tributil(tiofen-2-il)estannano (44,7 mg, 0,12 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (115 mg, 0,1 mmol) en tolueno (3 ml) se calentó hasta 102 °C durante 24 h. El sólido se filtró a través de un tampón de Celite, y el material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH / DCM (20 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones recogidas se combinaron y se separaron a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (30 mg, 55 %).

B. 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-2-il)-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

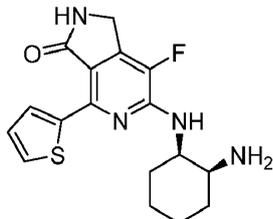
Una solución de 6-((3R,4R)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-3-oxo-4-(tiofen-2-il)-1H-pirrollo[3,4-c]piridina-2(3H)-carboxilato de *tert*-butilo (30 mg, 0,055 mmol) en TFA / DCM (1 : 1, 10 ml) se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se retiró y el material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH / DCM (20 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa. Las fracciones recogidas se combinaron y se separaron a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (16 mg, 85 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,79 (d, *J* = 9,76 Hz, 1 H), 2,12 (qd, *J* = 12,94, 5,13 Hz, 1 H), 3,56 - 3,68 (m, 1 H), 3,75 (d, *J* = 11,72 Hz, 1 H), 3,89 (s a, 1 H), 4,02 (d, *J* = 11,72 Hz, 2 H), 4,28 - 4,37 (m, 1 H), 4,38 - 4,49 (m, 2 H), 7,10 - 7,20 (m, 1 H), 7,28 (d, *J* = 4,88 Hz, 1 H), 7,59 - 7,70 (m, 1 H), 7,93 (s a, 2 H), 8,52 (s, 1 H), 9,02 (dd, *J* = 3,91, 0,98 Hz, 1 H). [M + H] calculado para C₁₆H₁₇FN₄O₂S, 349; hallado, 349.

Ejemplo 128: 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(tiazol-5-il)-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 127 usando 5-(tributilstannil)tiazol en lugar de tributil(tiofen-2-il)estannano. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,78 (dd, *J* = 13,67, 4,39 Hz, 1 H), 2,04 - 2,20 (m, 1 H), 3,53 - 3,66 (m, 1 H), 3,69 - 3,85 (m, 2 H), 4,01 (d, *J* = 11,72 Hz, 2 H), 4,25 - 4,38 (m, 1 H), 4,41 - 4,55 (m, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 7,94 (s a, 2 H), 8,62 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 9,52 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₅H₁₆FN₅O₂S, 350; hallado, 350.

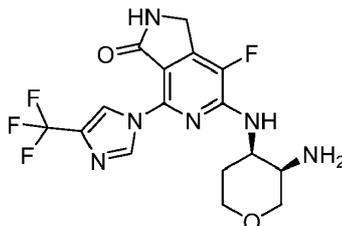
Ejemplo 129: 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-2-il)-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



En un vial de vidrio con tapón sellado de 30 ml, (1S,2R)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (300 mg, 0,546 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tiofen-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (172 mg, 0,820 mmol), y trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio II (38,4 mg, 0,055 mmol) se disolvieron en dioxano (5 ml). Una solución acuosa de Na₂CO₃ 2 N (0,5 ml) se añadió, el tapón se selló, y la mezcla se dejó reaccionar a 85 °C durante 3 h. La mezcla de reacción posteriormente se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo a EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo resultante se trató con TFA (4 ml) y se calentó a 80 °C durante 1 h para retirar los grupos de protección. A continuación, TFA se evaporó de

la mezcla de reacción. El producto se reconstituyó en DMSO (8 ml) y a continuación se purificó por medio de HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05 % de TFA) y ACN (15 - 45 % de gradiente, 0,035 % de TFA). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron hasta dar un volumen mínimo. Se añadió NaHCO₃ ac. saturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (83 mg, 44 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,16 - 1,80 (m, 8 H), 3,18 (s a, 1 H), 3,86 - 4,11 (m, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 6,60 (d, *J* = 6,57 Hz, 1 H), 7,13 (dd, *J* = 5,05, 3,79 Hz, 1 H), 7,60 (dd, *J* = 5,18, 1,14 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 9,00 (dd, *J* = 3,79, 1,01 Hz, 1 H). [M + H] calculado para C₁₇H₁₉FN₄OS, 347; hallado, 347.

10 Ejemplo 130: 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahydro-2H-pirano-4-ilamino)-7-fluoro-4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



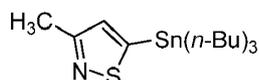
15 En un vial de vidrio con tapón sellado de 10 ml, 6-((3R,4R)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahydro-2H-pirano-4-ilamino)-4-cloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrol[3,4-c]piridina-2(3H)-carboxilato de *tert*-butilo (60 mg, 0,120 mmol), 4-(trifluorometil)-1H-imidazol (48,9 mg, 0,359 mmol) y K₂CO₃ (66,2 mg, 0,479 mmol) se disolvieron en ACN (2 ml). El tapón se selló y la mezcla se hizo reaccionar a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción posteriormente se filtró a través de un embudo de Buchner para retirar el K₂CO₃ no disuelto. Los sólidos se lavaron con ACN (2 x 5 ml) y el filtrado se evaporó para dar un residuo, que se trató con TFA (2 ml) a TA durante 20 min para retirar los grupos de protección. A continuación, TFA se evaporó de la mezcla de reacción. El producto se reconstituyó en DMSO (5 ml) y a continuación se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05 % de TFA) y ACN (15 - 45 % de gradiente, 0,035 % de TFA). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron hasta dar un volumen mínimo, y se liofilizaron para dar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color pardo (4,2 mg, 8,8 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,67 (m, 1 H), 2,05 (td, *J* = 12,88, 7,33 Hz, 1 H), 3,30 - 3,90 (m, 4 H), 3,78 - 3,99 (m, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 6,49 (s a, 2 H), 7,54 (d, *J* = 5,56 Hz, 1 H), 7,85 (s a, 2 H), 8,67 - 8,80 (m, 2 H). [M + H] calculado para C₁₆H₁₆F₄N₆O₂, 401; hallado, 401.

30 Ejemplo 131: 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



35 En un vial de vidrio con tapón sellado de 10 ml, (1S,2R)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (50 mg, 0,091 mmol), 4-metil-1H-imidazol (22,43 mg, 0,273 mmol) y K₂CO₃ (50,3 mg, 0,364 mmol) se disolvieron en ACN (2 ml). El tapón se selló y la mezcla se hizo reaccionar a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción posteriormente se filtró a través de un embudo de Buchner para retirar los sólidos no disueltos. Los sólidos se lavaron con ACN (2 x 5 ml) y el filtrado se evaporó para dar un residuo, que se trató con TFA (4 ml) y se calentó a 80 °C durante 1 h para retirar los grupos de protección. A continuación, TFA se evaporó de la mezcla de reacción. El residuo resultante se reconstituyó en DMSO (5 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05 % de TFA) y ACN (15 - 65 % de gradiente, 0,035 % de TFA). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron hasta dar un volumen mínimo, y se liofilizaron para dar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color blanco (7,2 mg, 23 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 - 1,65 (m., 8 H), 3,65 - 3,79 (m, 5 H), 4,15 (s, 2 H), 6,40 (d, 1 H), 6,51 (d, 1 H), 6,73 (m, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 8,68 (s a, 1 H). [M + H] calculado para C₁₇H₂₁FN₆O, 345; hallado, 345.

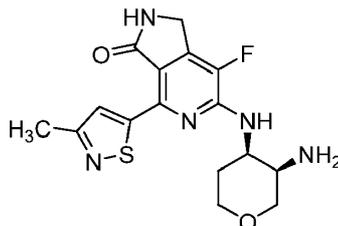
Preparación 52: 3-Metil-5-(tributilestannil)isotiazol



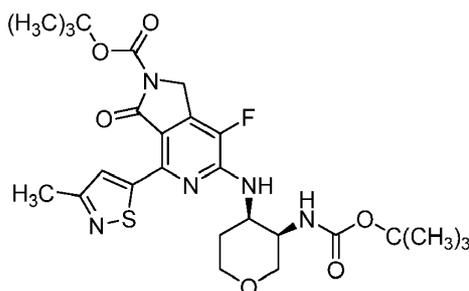
50

A una solución fría (-78 °C) de 3-metilisotiazol (100 mg, 1,0 mmol) en THF anhidro (2,0 ml) se añadió *n*-butil-litio (0,693 ml, 1,1 mmol) gota a gota. Después de la agitación durante 60 min a -78 °C, una solución de tributilcloroestannano (0,326 ml, 1,210 mmol) en THF anhidro (0,5 ml) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C y a continuación se dejó calentar hasta TA a lo largo de un periodo de 2 a 3 h. Se añadió NaHCO₃ ac. saturado y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (9 : 1 Hexano / EtOAc, columna ultrarrápida 60) para dar el compuesto del título. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,86 - 0,94 (m, 9 H), 1,05 - 1,21 (m, 6 H), 1,26 - 1,38 (m, 6 H), 1,44 - 1,65 (m, 6 H), 2,56 (s, 3 H), 6,97 - 7,04 (m, 1 H).

10 Ejemplo 132: 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(3-metilisotiazol-5-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



15 A. 6-((3R,4R)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(3-metilisotiazol-5-il)-3-oxo-1H-pirrol[3,4-c]piridina-2(3H)-carboxilato de *tert*-butilo

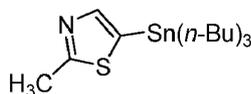


20 Una solución de 6-((3R,4R)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-cloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrol[3,4-c]piridina-2(3H)-carboxilato de *tert*-butilo (10 mg, 0,02 mmol), 3-metil-5-(tributilestannil)isotiazol (23,25 mg, 0,06 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,07 mg, 0,02 mmol) en tolueno (3 ml) se calentó hasta 120 °C durante 45 min bajo una irradiación de microondas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se evaporaron a vacío. Después de la retirada del disolvente, el material en bruto resultante se reconstituyó en DMF y se purificó por medio de HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05 % de TFA) y ACN (55 - 80 % de gradiente, 0,035 % de TFA). Las fracciones recogidas se combinaron y el ACN se retiró por medio de evaporación rotatoria. La solución ac. resultante se neutralizó con NaHCO₃ ac. saturado y se lavó con EtOAc (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y la fase orgánica se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título. [M + H] calculado para C₂₆H₃₄FN₅O₆S, 564; hallado, 564.

25 B. 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(3-metilisotiazol-5-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

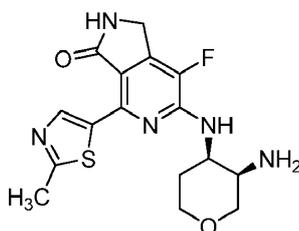
35 A una solución de 6-((3R,4R)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(3-metilisotiazol-5-il)-3-oxo-1H-pirrol[3,4-c]piridina-2(3H)-carboxilato de *tert*-butilo (5,5 mg, 9,76 μmol) en DCM (2,0 ml) se añadió TFA (2,0 ml, 26,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, y se concentró a vacío. El material en bruto resultante se reconstituyó en DMF y se purificó por medio de HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05 % de TFA) y ACN (55 - 80 % de gradiente, 0,035 % de TFA). Las fracciones recogidas se combinaron y el ACN se retiró por medio de evaporación rotatoria. La solución ac. resultante se neutralizó con NaHCO₃ ac. saturado, se lavó con EtOAc (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y la fase orgánica se separó a sequedad por medio de evaporación rotatoria. El residuo volvió a cristalizarse a partir de THF / hexano para dar una sal de TFA del compuesto del título. [M + H] calculado para C₁₆H₁₈FN₅O₂S, 364; hallado, 364.

45 Preparación 53: 1: 2-Metil-5-(tributilestannil)tiazol



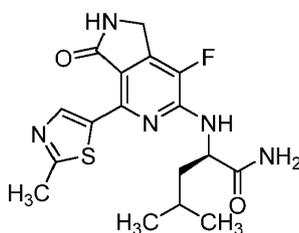
A una solución fría (-78 °C) de 2-metiltiazol (2,80 g, 28,2 mmol) en THF anhidro (100 ml) se añadió butil-litio (19,41 ml, 31,1 mmol) gota a gota. Después de la agitación durante 60 min a -78 °C, una solución de tributilcloroestannano (9,14 ml, 33,9 mmol) en THF anhidro se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C y a continuación se dejó calentar hasta TA a lo largo de un periodo de 2 a 3 h. Se añadió NaHCO₃ ac. saturado y la fase acuosa se extrajo con éter (3 x 200 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se evaporó a vacío. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con 10 - 50 % de EtOAc en Hexano a lo largo de un periodo de 60 min. Las fracciones se recogieron y el disolvente se retiró a vacío para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (72 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,71 - 0,92 (m, 9 H), 0,96 - 1,18 (m, 6 H), 1,23 - 1,38 (m, 6 H), 1,40 - 1,64 (m, 6 H), 2,69 (s, 3 H), 7,56 (d, *J* = 12,69 Hz, 1 H).

Ejemplo 133: 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(2-metiltiazol-5-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



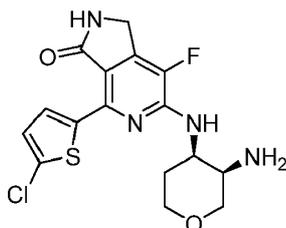
Una sal de TFA del compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 132 usando 2-metil-5-(tributilestannil)tiazol en lugar de 3-metil-5-(tributilestannil)isotiazol. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24 (s, 1 H), 1,73 (d, *J* = 12,69 Hz, 1 H), 1,93 - 2,03 (m, 1 H), 2,57 - 2,71 (m, 4 H), 3,38 - 3,44 (m, 1 H), 3,48 - 3,55 (m, 1 H), 3,67 (d, *J* = 11,72 Hz, 1 H), 3,82 - 3,97 (m, 2 H), 4,22 (s, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 7,06 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 9,21 - 9,34 (m, 1 H). [M + H] calculado para C₁₆H₁₈FN₅O₂S, 364; hallado, 364.

Ejemplo 134: (*R*)-2-(7-Fluoro-4-(2-metiltiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



El compuesto del título se preparó de una forma similar a la del ejemplo 113 usando 2-metil-5-(tributilestannil)tiazol en lugar de tributil(furan-2-il)estannano. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,74 - 0,98 (m, 6 H), 1,54 - 1,63 (m, 1 H), 1,64 - 1,83 (m, 2 H), 2,61 - 2,68 (m, 3 H), 4,41 (s, 2 H), 4,56 (ddd, *J* = 10,50, 8,30, 4,15 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,19 (d, *J* = 7,81 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 9,22 (s, 1 H). [M + H] calculado para C₁₇H₂₀FN₅O₂S, 378; hallado, 378.

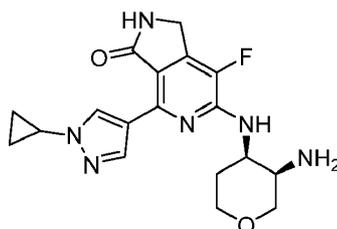
Ejemplo 135: 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-(5-clorotiofen-2-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



A una solución de 6-((3*R*,4*R*)-3-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-2-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona (12 mg, 0,034 mmol) en DCM (3 ml) se añadió piridina (8,17 mg, 0,103 mmol) y 1-cloropirrolidina-2,5-diona (4,60 mg, 0,034 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción posteriormente se diluyó con MeOH (3 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05 % de TFA) y ACN (45 - 70 % de gradiente, 0,035 % de TFA). Las fracciones recogidas se combinaron y el disolvente

se retiró por medio de evaporación rotatoria. El producto resultante se purificó una segunda vez usando un eluyente de gradiente de 15 - 45 % de ACN en 0,035 % de TFA (ac.). Las fracciones recogidas se combinaron y el disolvente se retiró por medio de evaporación rotatoria para dar una sal de TFA del compuesto del título (2 mg, 15 %). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,92 (d, $J = 13,18$ Hz, 1 H), 2,14 (dd, $J = 12,69, 4,88$ Hz, 1 H), 3,56 - 3,66 (m, 2 H), 3,65 - 3,78 (m, 1 H), 3,90 (d, $J = 12,20$ Hz, 1 H), 4,04 - 4,19 (m, 3 H), 4,37 - 4,47 (m, 1 H), 6,99 (d, $J = 3,91$ Hz, 1 H), 8,80 (d, $J = 3,91$ Hz, 1 H). $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClFN}_4\text{O}_2\text{S}$, 383; hallado, 383.

Ejemplo 136: 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona



Un vial de microondas de 2 ml se cargó con 6-((3*R*,4*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-cloro-7-fluoro-3-oxo-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridina-2(3*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (55 mg, 0,11 mmol), 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (77 mg, 0,329 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (15,41 mg, 0,022 mmol) y se colocó en un entorno inerte. Se añadió dioxano (1,1 ml) y la suspensión de color amarillo se desgasificó durante 5 min. A la suspensión a continuación se añadió Na_2CO_3 (220 μl , 0,439 mmol) lo que dio lugar a que la suspensión de reacción se volviera de color naranja. La mezcla se desgasificó durante 3 min más. El recipiente se tapó y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 $^\circ\text{C}$ durante 4 h. La mezcla de reacción posteriormente se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (8 ml) seguido por salmuera (8 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró hasta dar un aceite, que se diluyó con DCM (2 ml) y se trató con HCl (4 M en dioxano, 1 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a TA, y a continuación se concentró. El residuo se diluyó con MeOH (2 ml) y se purificó por medio de HPLC preparativa para dar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,75 (t, 1 H), 2,03 - 2,17 (m, 1 H), 3,57 - 3,67 (m, 1 H), 3,78 (s a, 1 H), 3,82 - 3,88 (m, 1 H), 3,93 - 4,02 (m, 2 H), 4,39 (d, $J = 5,3$ Hz, 2 H), 4,45 - 4,54 (m, 1 H), 4,82 (d, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 5,15 (dd, $J = 17,2, 1,5$ Hz, 1 H), 5,22 (dd, $J = 10,2, 1,4$ Hz, 1 H), 6,04 (dddd, $J = 16,8, 10,6, 5,8, 5,7$ Hz, 1 H), 7,09 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 7,93 (d, $J = 4,3$ Hz, 3 H), 8,32 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,85 - 9,03 (m, 1 H). $[\text{M} + \text{H}]$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_2$, 373; hallado, 373.

La TABLA 1 siguiente enumera los datos de inhibición de SYK para muchos de los compuestos descritos en los ejemplos, donde los valores de pCl_{50} más altos representan una fuerza más alta. Los compuestos se ensayaron de acuerdo con el ensayo descrito en la página 60 de la memoria descriptiva.

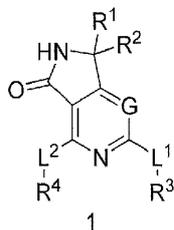
TABLA 1: inhibición de SYK (pCl_{50}) para los Compuestos Ejemplares (Ej)

Ej	pCl_{50}	Ej	pCl_{50}	Ej	pCl_{50}	Ej	pCl_{50}	Ej	pCl_{50}	Ej	pCl_{50}
				61	7,2	81	8,5	101	7,2	121	5,4
				62	8,0	82	9,2	102	8,4	122	6,2
		23	8,7	63	8,1	83	6,6	103	6,9	123	8,1
		24	7,6	64	8,0	84	7,7	104	8,7	124	7,6
		25	9,0	65	8,0	85	8,4	105	9,0	125	8,0
		26	7,5	66	6,3	86	5,6	106	8,6	126	8,1
		27	7,4	67	7,4	87	7,2	107	6,3	127	8,2
		28	8,6	68	7,0	88	8,5	108	8,6	128	7,7
		29	8,5	49	<4,7	69	6,8	89	8,4	109	8,5
		30	8,4	50	8,6	70	8,8	90	8,0	110	7,3
		31	8,6	51	7,2	71	8,1	91	6,6	111	8,1
				52	7,2	72	7,5	92	7,9	112	8,7
13	8,7	33	7,3	53	5,8	73	8,1	93	8,0	113	6,7
		34	6,5	54	6,6	74	8,3	94	8,5	114	6,6
		35	7,3	55	7,8	75	9,1	95	5,4	115	6,5
		36	7,6	56	5,6	76	9,3	96	6,7	116	8,1
				57	7,8	77	7,5	97	6,8	117	7,9
				58	5,8	78	8,4	98	5,7	118	7,9
				59	7,1	79	7,7	99	8,5	119	7,8
				60	7,8	80	5,5	120	6,6	120	6,6

5 Tal como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, los artículos en singular tales como “un”, “una”, “el” y “la” pueden referirse a un solo objeto o a una pluralidad de objetos a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a una composición que contiene un “compuesto” puede incluir un solo compuesto o dos o más compuestos. Se entenderá que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no restrictiva. Muchas realizaciones serán obvias para los expertos en la materia tras leer la descripción anterior. Por lo tanto, debe determinarse el alcance de la invención con referencia a las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula 1,



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

G es C(R⁵);

- 10 L¹ y L² están cada uno seleccionados independientemente de entre -NH- y un enlace;
 R¹ y R² están cada uno seleccionados independientemente de entre hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₃, y haloalquilo C₁₋₃, o R¹ y R², junto con el átomo al que estos están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₆;
 R³ está seleccionado de entre alquilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₂₋₅, y heteroarilo C₁₋₉, cada uno
 15 opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -NO₂, -CN, R⁶ y R⁷;
 R⁴ está seleccionado de entre cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₂₋₅, arilo C₆₋₁₄, y heteroarilo C₁₋₉, cada uno
 opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo,
 -CN, R⁶ y R⁷;
 R⁵ está seleccionado de entre hidrógeno, halo, -CN, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, heterociclilo C₂₋₅,
 20 heteroarilo C₁₋₅ y R¹⁰, en el que los restos alquilo, alqueno, alquino están, cada uno, opcionalmente sustituidos
 con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, -CN, oxo y R¹⁰, y en el que el
 resto heterociclilo tiene de 3 a 6 átomos de anillo y el resto heteroarilo tiene 5 o 6 átomos de anillo, y los restos
 heterociclilo y heteroarilo están, cada uno, opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro sustituyentes
 25 seleccionados independientemente de entre halo, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, haloalquilo
 C₁₋₄ y R¹⁰;
 cada R⁶ está seleccionado independientemente de entre -OR⁸, -N(R⁸)R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -
 C(O)N(R⁸)R⁹, -C(O)N(R⁸)OR⁹, -C(O)N(R⁸)S(O)₂R⁹, -N(R⁸)S(O)₂R⁹, -S(O)_nR⁸, y -S(O)₂N(R⁸)R⁹;
 cada R⁷ está seleccionado independientemente de entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-
 30 (CH₂)_m, arilo C₆₋₁₄-(CH₂)_m, heterociclilo C₂₋₅-(CH₂)_m, y heteroarilo C₁₋₉-(CH₂)_m, cada uno opcionalmente
 sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -NO₂, -CN,
 alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y R¹⁰;
 cada R⁸ y R⁹ está seleccionado independientemente de entre hidrógeno o de entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆,
 alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-(CH₂)_m, arilo C₆₋₁₄-(CH₂)_m, heterociclilo C₂₋₅-(CH₂)_m, y heteroarilo C₁₋₉-(CH₂)_m,
 cada uno opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de entre
 35 halo, oxo, -NO₂, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y R¹⁰;
 cada R¹⁰ está seleccionado independientemente de entre -OR¹¹, -N(R¹¹)R¹², -N(R¹¹)C(O)R¹², -C(O)R¹¹, -
 C(O)OR¹¹, -C(O)N(R¹¹)R¹², -C(O)N(R¹¹)OR¹², -C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹², -NR¹¹S(O)₂R¹², -S(O)_nR¹¹, y -S(O)₂N(R¹¹)R¹²;
 cada R¹¹ y R¹² está seleccionado independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
 cada n está seleccionado independientemente de entre 0, 1 y 2; y
 40 cada m está seleccionado independientemente de entre 0, 1, 2, 3 y 4;
 en el que cada uno de los restos heteroarilo que se han mencionado en lo que antecede tiene de uno a cuatro
 heteroátomos seleccionados independientemente de entre N, O y S, y cada uno de los restos heterociclilo que se
 han mencionado en lo que antecede está saturado o parcialmente insaturado y tiene uno o dos heteroátomos
 seleccionados independientemente de entre N, O y S.

45

2. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L¹ es -NH-.

3. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que L² es un enlace.

50

4. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ y R² son ambos hidrógeno.

5. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R³ es 2-amino-ciclohex-1-ilo opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -NO₂, -CN, R⁶ y R⁷.

55

6. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R³ es 3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ilo opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -NO₂, -CN, R⁶ y R⁷.
- 5 7. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁴ es heteroarilo C₁₋₉ opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, oxo, -CN, R⁶ y R⁷.
- 10 8. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R⁴ está seleccionado de entre pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, -CN, R⁶ y R⁷.
- 15 9. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R⁴ es pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, -CN, R⁶ y R⁷.
- 20 10. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que R⁴ está sustituido con metilo, etilo, ciclopropilo o haloalquilo C₁₋₂.
- 25 11. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁵ está seleccionado de entre hidrógeno y halo.
- 30 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que está seleccionado de entre los siguientes compuestos:
- 35 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 4-((1*H*-Indazol-6-ilamino)-6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo [3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(pirazol[1,5-*a*]piridin-3-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 35 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 (R)-4-Metil-2-(4-(3-(metilsulfonyl)fenilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)pentanamida;
 (R)-4-Metil-2-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)pentanamida;
 40 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(benzofuran-3-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 (R)-6-(2-Amino-3-etoxipropilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 (R)-6-(2-Amino-3-etoxipropilamino)-7-fluoro-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 45 6-(2-Amino-3,3,3-trifluoropropilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 (R)-4-Metil-2-(3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)pentanamida;
 6-(*cis*-4-Aminotetrahydrofuran-3-ilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 50 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo [3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
cis-6-(2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-
 55 3(2*H*)-ona;
 6-(*cis*-2-Amino-4,4-difluorociclopropilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-(*cis*-2-Amino-3,3-difluorociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;
 6-(*cis*-2-Amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-
 3(2*H*)-ona;
 60 6-(*cis*-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-
 ona;
 (R)-2-(7-Fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 (R)-2-(4-(1-(Difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-
 metilpentanamida;
 65 (R)-2-(4-(1-Ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)-4-
 metilpentanamida;

- (R)-2-(4-(Benzofuran-3-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 (R)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(pirazol[1,5-a]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
- 5 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-cloro-4-(*m*-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-7-carbonitrilo;
 (R)-6-(2-Amino-3-metoxipropilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 (R)-6-(2-Amino-3-metoxipropilamino)-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-7-carbonitrilo;
 (R)-6-(2-Amino-3-metoxipropilamino)-7-fluoro-4-(*m*-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 10 7-Aciloil-6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-yodo-4-(*m*-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-(1H-pirazol-4-il)-4-(*m*-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-(*cis*-2-Amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(*m*-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 15 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((3R,4R)-4-Aminotetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-4-(*m*-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-metil-4-(*m*-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(*m*-tolilamino)-1H-pirrolo [3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 (R)-6-(2-Amino-3-metoxipropilamino)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 20 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(pirazol[1,5-a]piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(benzofuran-3-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 25 (S)-6-(3-Aminopirrolidin-1-il)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 (S)-6-(3-Aminopiperidin-1-il)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 7-Fluoro-4,6-bis(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 30 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-bromo-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 (R)-6-(2-Amino-3-metoxipropilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-3-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(4-metiltiofen-2-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(4-metiltiofen-2-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 35 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-3-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 (R)-2-(7-Fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-N,4-dimetilpentanamida;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(5-metiltiofen-2-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 (R)-2-(7-Fluoro-4-(4-metiltiofen-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
- 40 (R)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(tiofen-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 (R)-2-(7-Fluoro-4-(5-metiltiofen-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(2-aminotiazol-5-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 (R)-2-(7-Fluoro-4-(furan-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 (R)-2-(7-Fluoro-4-(furan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
- 45 (R)-2-(7-Fluoro-4-(5-metilfuran-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 (R)-2-(4-(5-Cianotiofen-2-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 (R)-2-(4-(4-Cianotiofen-2-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 (R)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 (R)-2-(7-Fluoro-4-(isotiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
- 50 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-1,1-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 ((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(2-metiliazol-5-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(5-metiltiofen-2-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 55 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-1-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 (R)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(tiofen-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-2-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(tiazol-5-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-2-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 60 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(3-metilisotiazol-5-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(2-metiliazol-5-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 65 (R)-2-(7-Fluoro-4-(2-metiliazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(5-clorotiofen-2-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona;

- 5 un estereoisómero de cualquiera de los compuestos que se han mencionado en lo que antecede; y
una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos o estereoisómeros que se han mencionado en lo que antecede.
- 10 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 6-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexilamino)-4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es *cis*-6-(2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-4-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)-7-fluoro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(3-metilisotiazol-5-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 19. Una composición farmacéutica que comprende:
un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18; y
un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 45 20. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso como un medicamento.
- 50 21. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada de rinitis alérgica, asma alérgica, dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trombosis, neoplasia hematológica y cáncer epitelial.
22. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 21, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada de una neoplasia hematológica y un cáncer epitelial.
23. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 22, en el que la neoplasia hematológica se selecciona de leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica de células B, linfoma de células B y linfoma de células T.
24. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el cáncer epitelial se selecciona de cáncer de pulmón, cáncer pancreático y cáncer de colon.
25. Una combinación de una cantidad eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y al menos un agente adicional farmacológicamente activo.