

CASTELLANOS & CO LTDA
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-121953- -00004-0000

Fecha: 2013-07-03 15:13:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 239

Señor

Director de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. 12 121953

Solicitud de Patente de invención para: "PIRROLIDONONAS
HETEROAROMATICAS FUSIONADAS".

Solicitante: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

**RECONOCIMIENTO DEL EXAMEN DE PATENTABILIDAD REALIZADO EN
ESTADOS UNIDOS**

Yo, Margarita Castellanos Abondano, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante de la solicitud de Patente de Invención citada en la referencia, de conformidad con lo dispuesto en la resolución No. 54093 de 2012, atentamente me permito solicitar el reconocimiento del resultado del examen de patentabilidad proferido por la Oficina de Propiedad Industrial de los Estados Unidos de la siguiente manera:

- Presento el resultado de examen de fondo proferido por la USPTO junto con su traducción a Español.
- Presento copia de las reivindicaciones que han sido determinadas como patentables u otorgables en la USPTO junto con su traducción a español.
- Presento nuevo pliego reivindicatorio conformado por 28 reivindicaciones, correspondiente a las reivindicaciones otorgadas por la USPTO como Oficina de primera presentación (OPP).
- Presento formulario de modificaciones y comprobante de pago por \$125.000 por concepto de modificación del pliego reivindicatorio y descriptivo.

- Presento nuevo pliego descriptivo.
- Presento tabla de correspondencia de las reivindicaciones que han sido determinadas como patentables u otorgables en la USPTO, las presentadas originalmente ante la SIC y aquellas presentadas junto con el presente memorial como modificación voluntaria.

TABLA DE CORRESPONDENCIA		
Reivindicaciones originalmente presentadas ante SIC	Reivindicaciones presentadas ante SIC como OSP junto con el presente memorial	Reivindicaciones patentables u otorgables en la solicitud de la USPTO como OPP
1	1	1
2	2	2
3	No incluida	No incluida
4	No incluida	No incluida
5	3	3
6	No incluida	No incluida
7	No incluida	No incluida
8	4	4
9	5	5
10	No incluida	No incluida
11	6	6
12	No incluida	No incluida
13	No incluida	No incluida
14	No incluida	No incluida
15	No incluida	No incluida
16	7	7
17	No incluida	No incluida
18	8	8
19	No incluida	No incluida
20	No incluida	No incluida
21	No incluida	No incluida
22	9	9
23	10	10
24	11	11
25	12	12
26	13	13
27	14	14
28	15	15
29	No incluida	No incluida
30	16	16
31	17	17

CASTELLANOS & CO LTDA
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

32	18	18
33	No incluida	No incluida
34	No incluida	No incluida
35	No incluida	No incluida
36	No incluida	No incluida
37	No incluida	No incluida
38	No incluida	No incluida
39	No incluida	No incluida
40	No incluida	No incluida
41	No incluida	No incluida
42	No incluida	No incluida
43	No incluida	No incluida
32	20	20
32	21	21
32	22	22
32	23	23
32	24	24
33	25	25
41	26	26
42	27	27
43	28	28

Cumplido así con lo dispuesto para que una solicitud sea aceptada en el Procedimiento Acelerado de Estudio de Solicitudes de Patentes entre la USPTO como Oficina de Primera Presentación (OPP) y la SIC como Oficina de Segunda Presentación (OSP), atentamente solicito a Ud. se continúe con el trámite correspondiente a esta solicitud de Patente de Invención.

Del Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Bogotá
T.P.A. No. 70.819 de C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.
Tel.: 7560770

Bogotá, D.C. - 3 JUL. 2013



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

NOTICE OF ALLOWANCE AND FEE(S) DUE

32793 7590 01/22/2013
TAKEDA CALIFORNIA, INC.
10410 SCIENCE CENTER DRIVE
SAN DIEGO, CA 92121

EXAMINER

MOORE, SUSANNA

ART UNIT PAPER NUMBER

1624

DATE MAILED: 01/22/2013

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
12/972,333	12/17/2010	Yasuyoshi Arikawa	SYK-5002-US	9683

E OF INVENTION: FUSED HETEROAROMATIC PYRROLIDINONES

APPLN. TYPE	SMALL ENTITY	ISSUE FEE DUE	PUBLICATION FEE DUE	PREV. PAID ISSUE FEE	TOTAL FEE(S) DUE	DATE DUE
nonprovisional	NO	\$1770	\$300	\$0	\$2070	04/22/2013

THE APPLICATION IDENTIFIED ABOVE HAS BEEN EXAMINED AND IS ALLOWED FOR ISSUANCE AS A PATENT. PROSECUTION ON THE MERITS IS CLOSED. THIS NOTICE OF ALLOWANCE IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS. THIS APPLICATION IS SUBJECT TO WITHDRAWAL FROM ISSUE AT THE INITIATIVE OF THE OFFICE OR UPON PETITION BY THE APPLICANT. SEE 37 CFR 1.313 AND MPEP 1308.

THE ISSUE FEE AND PUBLICATION FEE (IF REQUIRED) MUST BE PAID WITHIN THREE MONTHS FROM THE MAILING DATE OF THIS NOTICE OR THIS APPLICATION SHALL BE REGARDED AS ABANDONED. THIS STATUTORY PERIOD CANNOT BE EXTENDED. SEE 35 U.S.C. 151. THE ISSUE FEE DUE INDICATED ABOVE DOES NOT REFLECT A CREDIT FOR ANY PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE IN THIS APPLICATION. IF AN ISSUE FEE HAS PREVIOUSLY BEEN PAID IN THIS APPLICATION (AS SHOWN ABOVE), THE RETURN OF PART B OF THIS FORM WILL BE CONSIDERED A REQUEST TO REAPPLY THE PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE TOWARD THE ISSUE FEE NOW DUE.

HOW TO REPLY TO THIS NOTICE:

I. Review the SMALL ENTITY status shown above.

If the SMALL ENTITY is shown as YES, verify your current SMALL ENTITY status:

A. If the status is the same, pay the TOTAL FEE(S) DUE shown above.

B. If the status above is to be removed, check box 5b on Part B - Fee(s) Transmittal and pay the PUBLICATION FEE (if required) and twice the amount of the ISSUE FEE shown above, or

If the SMALL ENTITY is shown as NO:

A. Pay TOTAL FEE(S) DUE shown above, or

B. If applicant claimed SMALL ENTITY status before, or is now claiming SMALL ENTITY status, check box 5a on Part B - Fee(s) Transmittal and pay the PUBLICATION FEE (if required) and 1/2 the ISSUE FEE shown above.

II. PART B - FEE(S) TRANSMITTAL, or its equivalent, must be completed and returned to the United States Patent and Trademark Office (USPTO) with your ISSUE FEE and PUBLICATION FEE (if required). If you are charging the fee(s) to your deposit account, section "4b" of Part B - Fee(s) Transmittal should be completed and an extra copy of the form should be submitted. If an equivalent of Part B is filed, a request to reapply a previously paid issue fee must be clearly made, and delays in processing may occur due to the difficulty in recognizing the paper as an equivalent of Part B.

III. All communications regarding this application must give the application number. Please direct all communications prior to issuance to Mail Stop ISSUE FEE unless advised to the contrary.

IMPORTANT REMINDER: Utility patents issuing on applications filed on or after Dec. 12, 1980 may require payment of maintenance fees. It is patentee's responsibility to ensure timely payment of maintenance fees when due.

PART B - FEE(S) TRANSMITTAL

Complete and send this form, together with applicable fee(s), to: **Mail** Mail Stop ISSUE FEE
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
or **Fax** (571)-273-2885

INSTRUCTIONS: This form should be used for transmitting the ISSUE FEE and PUBLICATION FEE (if required). Blocks 1 through 5 should be completed where appropriate. All further correspondence including the Patent, advance orders and notification of maintenance fees will be mailed to the current correspondence address as indicated unless corrected below or directed otherwise in Block 1, by (a) specifying a new correspondence address; and/or (b) indicating a separate "FEE ADDRESS" for maintenance fee notifications.

CURRENT CORRESPONDENCE ADDRESS (Note: Use Block 1 for any change of address)

32793 7590 01/22/2013
TAKEDA CALIFORNIA, INC.
10410 SCIENCE CENTER DRIVE
SAN DIEGO, CA 92121

Note: A certificate of mailing can only be used for domestic mailings of the Fee(s) Transmittal. This certificate cannot be used for any other accompanying papers. Each additional paper, such as an assignment or formal drawing, must have its own certificate of mailing or transmission.

Certificate of Mailing or Transmission

I hereby certify that this Fee(s) Transmittal is being deposited with the United States Postal Service with sufficient postage for first class mail in an envelope addressed to the Mail Stop ISSUE FEE address above, or being facsimile transmitted to the USPTO (571) 273-2885, on the date indicated below.

	(Depositor's name)
	(Signature)
	(Date)

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
12/972,333	12/17/2010	Yasuyoshi Arikawa	SYK-5002-US	9683

1. TITLE OF INVENTION: FUSED HETEROAROMATIC PYRROLIDINONES

APPLN. TYPE	SMALL ENTITY	ISSUE FEE DUE	PUBLICATION FEE DUE	PREV. PAID ISSUE FEE	TOTAL FEE(S) DUE	DATE DUE
nonprovisional	NO	\$1770	\$300	\$0	\$2070	04/22/2013

EXAMINER	ART UNIT	CLASS-SUBCLASS
MOORE, SUSANNA	1624	514-300000

1. Change of correspondence address or indication of "Fee Address" (37 CFR 1.363). ☐ Change of correspondence address (or Change of Correspondence Address form PTO/SB/122) attached. ☐ "Fee Address" indication (or "Fee Address" Indication form PTO/SB/47; Rev 03-02 or more recent) attached. Use of a Customer Number is required.	2. For printing on the patent front page, list (1) the names of up to 3 registered patent attorneys or agents OR, alternatively, (2) the name of a single firm (having as a member a registered attorney or agent) and the names of up to 2 registered patent attorneys or agents. If no name is listed, no name will be printed. 1 _____ 2 _____ 3 _____
---	--

3. ASSIGNEE NAME AND RESIDENCE DATA TO BE PRINTED ON THE PATENT (print or type)

PLEASE NOTE: Unless an assignee is identified below, no assignee data will appear on the patent. If an assignee is identified below, the document has been filed for recordation as set forth in 37 CFR 3.11. Completion of this form is NOT a substitute for filing an assignment.

(A) NAME OF ASSIGNEE (B) RESIDENCE: (CITY and STATE OR COUNTRY)

Please check the appropriate assignee category or categories (will not be printed on the patent) : ☐ Individual ☐ Corporation or other private group entity ☐ Government

4a. The following fee(s) are submitted: ☐ Issue Fee ☐ Publication Fee (No small entity discount permitted) ☐ Advance Order - # of Copies _____	4b. Payment of Fee(s): (Please first reapply any previously paid issue fee shown above) ☐ A check is enclosed. ☐ Payment by credit card. Form PTO-2038 is attached. ☐ The Director is hereby authorized to charge the required fee(s), any deficiency, or credit any overpayment, to Deposit Account Number _____ (enclose an extra copy of this form).
--	---

5. Change in Entity Status (from status indicated above)

☐ a. Applicant claims SMALL ENTITY status. See 37 CFR 1.27. ☐ b. Applicant is no longer claiming SMALL ENTITY status. See 37 CFR 1.27(g)(2).

NOTE: The Issue Fee and Publication Fee (if required) will not be accepted from anyone other than the applicant; a registered attorney or agent; or the assignee or other party in interest as shown by the records of the United States Patent and Trademark Office.

Authorized Signature _____	Date _____
Typed or printed name _____	Registration No. _____

This collection of information is required by 37 CFR 1.311. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 12 minutes to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450.

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
12/972,333	12/17/2010	Yasuyoshi Arikawa	SYK-5002-US	9683
32793 7590 01/22/2013 TAKEDA CALIFORNIA, INC. 10410 SCIENCE CENTER DRIVE SAN DIEGO, CA 92121			EXAMINER MOORE, SUSANNA	
			ART UNIT 1624	PAPER NUMBER

DATE MAILED: 01/22/2013

Determination of Patent Term Adjustment under 35 U.S.C. 154 (b)
(application filed on or after May 29, 2000)

The Patent Term Adjustment to date is 237 day(s). If the issue fee is paid on the date that is three months after the mailing date of this notice and the patent issues on the Tuesday before the date that is 28 weeks (six and a half months) after the mailing date of this notice, the Patent Term Adjustment will be 237 day(s).

If a Continued Prosecution Application (CPA) was filed in the above-identified application, the filing date that determines Patent Term Adjustment is the filing date of the most recent CPA.

Applicant will be able to obtain more detailed information by accessing the Patent Application Information Retrieval (PAIR) WEB site (<http://pair.uspto.gov>).

Any questions regarding the Patent Term Extension or Adjustment determination should be directed to the Office of Patent Legal Administration at (571)-272-7702. Questions relating to issue and publication fee payments should be directed to the Customer Service Center of the Office of Patent Publication at 1-(888)-786-0101 or (571)-272-4200.

Privacy Act Statement

The Privacy Act of 1974 (P.L. 93-579) requires that you be given certain information in connection with your submission of the attached form related to a patent application or patent. Accordingly, pursuant to the requirements of the Act, please be advised that: (1) the general authority for the collection of this information is 35 U.S.C. 2(b)(2); (2) furnishing of the information solicited is voluntary; and (3) the principal purpose for which the information is used by the U.S. Patent and Trademark Office is to process and/or examine your submission related to a patent application or patent. If you do not furnish the requested information, the U.S. Patent and Trademark Office may not be able to process and/or examine your submission, which may result in termination of proceedings or abandonment of the application or expiration of the patent.

The information provided by you in this form will be subject to the following routine uses:

1. The information on this form will be treated confidentially to the extent allowed under the Freedom of Information Act (5 U.S.C. 552) and the Privacy Act (5 U.S.C. 552a). Records from this system of records may be disclosed to the Department of Justice to determine whether disclosure of these records is required by the Freedom of Information Act.
2. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, in the course of presenting evidence to a court, magistrate, or administrative tribunal, including disclosures to opposing counsel in the course of settlement negotiations.
3. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to a Member of Congress submitting a request involving an individual, to whom the record pertains, when the individual has requested assistance from the Member with respect to the subject matter of the record.
4. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to a contractor of the Agency having need for the information in order to perform a contract. Recipients of information shall be required to comply with the requirements of the Privacy Act of 1974, as amended, pursuant to 5 U.S.C. 552a(m).
5. A record related to an International Application filed under the Patent Cooperation Treaty in this system of records may be disclosed, as a routine use, to the International Bureau of the World Intellectual Property Organization, pursuant to the Patent Cooperation Treaty.
6. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to another federal agency for purposes of National Security review (35 U.S.C. 181) and for review pursuant to the Atomic Energy Act (42 U.S.C. 218(c)).
7. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to the Administrator, General Services, or his/her designee, during an inspection of records conducted by GSA as part of that agency's responsibility to recommend improvements in records management practices and programs, under authority of 44 U.S.C. 2904 and 2906. Such disclosure shall be made in accordance with the GSA regulations governing inspection of records for this purpose, and any other relevant (i.e., GSA or Commerce) directive. Such disclosure shall not be used to make determinations about individuals.
8. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to the public after either publication of the application pursuant to 35 U.S.C. 122(b) or issuance of a patent pursuant to 35 U.S.C. 151. Further, a record may be disclosed, subject to the limitations of 37 CFR 1.14, as a routine use, to the public if the record was filed in an application which became abandoned or in which the proceedings were terminated and which application is referenced by either a published application, an application open to public inspection or an issued patent.
9. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to a Federal, State, or local law enforcement agency, if the USPTO becomes aware of a violation or potential violation of law or regulation.

Examiner-Initiated Interview Summary	Application No. 12/972,333	Applicant(s) ARIKAWA ET AL.	
	Examiner SUSANNA MOORE	Art Unit 1624	

All participants (applicant, applicant's representative, PTO personnel):

(1) SUSANNA MOORE. (3) ____.

(2) MATTHEW RUSSO. (4) ____.

Date of Interview: 14 January 2013.

Type: ☒ Telephonic ☐ Video Conference
 ☐ Personal [copy given to: ☐ applicant ☐ applicant's representative]

Exhibit shown or demonstration conducted: ☐ Yes ☒ No.
If Yes, brief description: ____.

Issues Discussed ☐101 ☐112 ☐102 ☐103 ☒Others
(For each of the checked box(es) above, please describe below the issue and detailed description of the discussion)

Claim(s) discussed: CLAIMS 24, 25 AND 52.

Identification of prior art discussed: ____.

Substance of Interview
(For each issue discussed, provide a detailed description and indicate if agreement was reached. Some topics may include: identification or clarification of a reference or a portion thereof, claim interpretation, proposed amendments, arguments of any applied references etc...)

APPLICANT AGREED TO THE AMENDMENTS DONE IN THE EXAMINER'S AMENDMENT.

Applicant recordation instructions: It is not necessary for applicant to provide a separate record of the substance of interview.

Examiner recordation instructions: Examiners must summarize the substance of any interview of record. A complete and proper recordation of the substance of an interview should include the items listed in MPEP 713.04 for complete and proper recordation including the identification of the general thrust of each argument or issue discussed, a general indication of any other pertinent matters discussed regarding patentability and the general results or outcome of the interview, to include an indication as to whether or not agreement was reached on the issues raised.

☐ Attachment

/Susanna Moore/ Primary Examiner, Art Unit 1624	
--	--

Notice of Allowability	Application No.	Applicant(s)	
	12/972,333	ARIKAWA ET AL.	
	Examiner	Art Unit	
	SUSANNA MOORE	1624	

-- The MAILING DATE of this communication appears on the cover sheet with the correspondence address--

All claims being allowable, PROSECUTION ON THE MERITS IS (OR REMAINS) CLOSED in this application. If not included herewith (or previously mailed), a Notice of Allowance (PTOL-85) or other appropriate communication will be mailed in due course. **THIS NOTICE OF ALLOWABILITY IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS.** This application is subject to withdrawal from issue at the initiative of the Office or upon petition by the applicant. See 37 CFR 1.313 and MPEP 1308.

1. ☒ This communication is responsive to 11/13/2012.

2. ☐ An election was made by the applicant in response to a restriction requirement set forth during the interview on _____; the restriction requirement and election have been incorporated into this action.

3. ☒ The allowed claim(s) is/are 1,2,5,8,9,11,16,18,22-28,30-32 and 44-53. As a result of the allowed claim(s), you may be eligible to benefit from the **Patent Prosecution Highway** program at a participating intellectual property office for the corresponding application. For more information, please see http://www.uspto.gov/patents/init_events/pph/index.jsp or send an inquiry to PPHfeedback@uspto.gov.

4. ☐ Acknowledgment is made of a claim for foreign priority under 35 U.S.C. § 119(a)-(d) or (f).

a) ☐ All b) ☐ Some* c) ☐ None of the:

1. ☐ Certified copies of the priority documents have been received.

2. ☐ Certified copies of the priority documents have been received in Application No. _____.

3. ☐ Copies of the certified copies of the priority documents have been received in this national stage application from the International Bureau (PCT Rule 17.2(a)).

* Certified copies not received: _____.

Applicant has **THREE MONTHS FROM THE "MAILING DATE"** of this communication to file a reply complying with the requirements noted below. Failure to timely comply will result in **ABANDONMENT** of this application.
THIS THREE-MONTH PERIOD IS NOT EXTENDABLE.

5. ☐ CORRECTED DRAWINGS (as "replacement sheets") must be submitted.

☐ including changes required by the attached Examiner's Amendment / Comment or in the Office action of Paper No./Mail Date _____.

Identifying indicia such as the application number (see 37 CFR 1.84(c)) should be written on the drawings in the front (not the back) of each sheet. Replacement sheet(s) should be labeled as such in the header according to 37 CFR 1.121(d).

6. ☐ DEPOSIT OF and/or INFORMATION about the deposit of BIOLOGICAL MATERIAL must be submitted. Note the attached Examiner's comment regarding REQUIREMENT FOR THE DEPOSIT OF BIOLOGICAL MATERIAL.

Attachment(s)

1. ☐ Notice of References Cited (PTO-892)

2. ☒ Information Disclosure Statements (PTO/SB/08), Paper No./Mail Date See Continuation Sheet

3. ☐ Examiner's Comment Regarding Requirement for Deposit of Biological Material

4. ☒ Interview Summary (PTO-413), Paper No./Mail Date 1.

5. ☒ Examiner's Amendment/Comment

6. ☐ Examiner's Statement of Reasons for Allowance

7. ☐ Other _____.

Continuation of Attachment(s) 2. Information Disclosure Statements (PTO/SB/08), Paper No./Mail Date: 6/19/12,6/19/12,6/19/12.

EXAMINER'S AMENDMENT

An examiner's amendment to the record appears below. Should the changes and/or additions be unacceptable to applicant, an amendment may be filed as provided by 37 CFR 1.312. To ensure consideration of such an amendment, it MUST be submitted no later than the payment of the issue fee.

Authorization for this examiner's amendment was given in a telephone interview with MATTHEW RUSSO on January 14, 2013.

In claims 24 and 25, the term "thiopheneyl" has been replaced with "thienyl" in line 2.

In claim 52, the term "DMARD" has been replaced with "disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD)" in line 2.

Conclusion

Any inquiry concerning this communication or earlier communications from the examiner should be directed to SUSANNA MOORE whose telephone number is (571)272-9046. The examiner can normally be reached on M-F 9:00-6:00 pm.

If attempts to reach the examiner by telephone are unsuccessful, the examiner's supervisor, Mr. James O. Wilson can be reached on (571) 272-0661. The fax phone number for the organization where this application or proceeding is assigned is 571-273-8300.

Application/Control Number: 12/972,333
Art Unit: 1624

Page 3

Information regarding the status of an application may be obtained from the Patent Application Information Retrieval (PAIR) system. Status information for published applications may be obtained from either Private PAIR or Public PAIR. Status information for unpublished applications is available through Private PAIR only. For more information about the PAIR system, see <http://pair-direct.uspto.gov>. Should you have questions on access to the Private PAIR system, contact the Electronic Business Center (EBC) at 866-217-9197 (toll-free). If you would like assistance from a USPTO Customer Service Representative or access to the automated information system, call 800-786-9199 (IN USA OR CANADA) or 571-272-1000.

/Susanna Moore/
Primary Examiner, Art Unit 1624

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re the Application of: Arikawa, et al.

Application No.: 12/972,333

Filed: 17 December 2010

For: Fused Heteroaromatic Pyrrolidinones

Group Art Unit: 1624

Examiner: Moore, Susanna

Confirmation No.: 9683

Mail Stop **Amendment**
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

SUPPLEMENTAL REPLY PURSUANT TO 37 CFR 1.111(a)(2)

Sir:

This paper is a supplemental reply to a restriction and election of species requirement, dated October 12, 2012. Applicant respectfully requests entry of this reply and reconsideration of the above-referenced application in view of the following amendments and remarks.

Amendments to the Claims are reflected in a listing of claims that begin on page 2.

Remarks begin on page 14.

CERTIFICATE OF ELECTRONIC TRANSMISSION

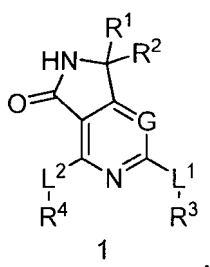
I hereby certify that this correspondence is being transmitted via the U.S. Patent and Trademark Office electronic filing system (EFS-Web) to the USPTO on November 13, 2012.

/Wendi Lou Rostan/
«Transmitter»

AMENDMENTS TO THE CLAIMS

This listing of claims replaces all prior versions and listings of claims in the application.

1. (Previously presented) A compound of Formula 1,



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

G is C(R⁵);

L¹ and L² are each independently selected from -NH- and a bond;

R¹ and R² are each independently selected from hydrogen, halo, C₁₋₃ alkyl, and C₁₋₃ haloalkyl, or

R¹ and R², together with the atom to which they are attached, form a C₃₋₆ cycloalkyl;

R³ is selected from C₂₋₆ alkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₂₋₅ heterocyclyl, and C₁₋₉ heteroaryl, each

optionally substituted with from one to five substituents independently selected from

halo, oxo, -NO₂, -CN, R⁶, and R⁷;

R⁴ is selected from C₃₋₈ cycloalkyl, C₂₋₅ heterocyclyl, C₆₋₁₄ aryl, and C₁₋₉ heteroaryl, each

optionally substituted with from one to five substituents independently selected from

halo, oxo, -CN, R⁶, and R⁷;

R⁵ is selected from hydrogen, halo, -CN, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₂₋₅ heterocyclyl,

C₁₋₅ heteroaryl, and R¹⁰, wherein the alkyl, alkenyl, alkynyl moieties are each optionally

substituted with from one to five substituents independently selected from halo, -CN,

oxo, and R¹⁰, and wherein the heterocyclyl moiety has 3 to 6 ring atoms and the

heteroaryl moiety has 5 or 6 ring atoms, and the heterocyclyl and heteroaryl moieties are

each optionally substituted with from one to four substituents independently selected

from halo, -NO₂, -CN, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₄ alkenyl, C₂₋₄ alkynyl, C₁₋₄ haloalkyl, and R¹⁰;

each R⁶ is independently selected from -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,

and -S(O)₂N(R⁸)R⁹;

each R^7 is independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl- $(CH_2)_m$ -, C_{6-14} aryl- $(CH_2)_m$ -, C_{2-5} heterocyclyl- $(CH_2)_m$ -, and C_{1-9} heteroaryl- $(CH_2)_m$ -, each optionally substituted with from one to five substituents independently selected from halo, oxo, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, and R^{10} ;

each R^8 and R^9 is independently selected from hydrogen or from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl- $(CH_2)_m$ -, C_{6-14} aryl- $(CH_2)_m$ -, C_{2-5} heterocyclyl- $(CH_2)_m$ -, and C_{1-9} heteroaryl- $(CH_2)_m$ -, each optionally substituted with from one to five substituents independently selected from halo, oxo, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, and R^{10} ;

each R^{10} is independently selected from $-OR^{11}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-C(O)N(R^{11})OR^{12}$, $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_nR^{11}$, and $-S(O)_2N(R^{11})R^{12}$;

each R^{11} and R^{12} is independently selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl;

each n is independently selected from 0, 1 and 2; and

each m is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4;

wherein each of the aforementioned heteroaryl moieties has one to four heteroatoms independently selected from N, O, and S, and each of the aforementioned heterocyclyl moieties is saturated or partially unsaturated and has one or two heteroatoms independently selected from N, O, and S.

2. (Original) A compound or pharmaceutically acceptable salt according to claim 1, wherein L^1 is $-NH-$.
- 3-4. (Canceled)
5. (Previously presented) A compound or pharmaceutically acceptable salt according to claim 1, wherein L^2 is a bond.
- 6-7. (Canceled)
8. (Previously presented) A compound or pharmaceutically acceptable salt according to claim 1, wherein R^1 and R^2 are both hydrogen.

9. (Previously presented) A compound or pharmaceutically acceptable salt according to claim 1, wherein R^3 is C_{3-8} cycloalkyl, optionally substituted with from one to five substituents independently selected from halo, oxo, $-NO_2$, $-CN$, R^6 , and R^7 .
10. (Canceled)
11. (Previously presented) A compound or pharmaceutically acceptable salt according to claim 9, wherein R^3 is 2-amino-cyclohex-1-yl optionally substituted with from one to four substituents independently selected from halo, oxo, $-NO_2$, $-CN$, R^6 , and R^7 .
- 12-15. (Canceled)
16. (Previously presented) A compound or pharmaceutically acceptable salt according to claim 1, wherein R^3 is C_{2-5} heterocyclyl optionally substituted with from one to five substituents independently selected from halo, oxo, $-NO_2$, $-CN$, R^6 , and R^7 .
17. (Canceled)
18. (Previously presented) A compound or pharmaceutically acceptable salt according to claim 16, wherein R^3 is 3-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl optionally substituted with from one to four substituents independently selected from halo, oxo, $-NO_2$, $-CN$, R^6 , and R^7 .
- 19-21. (Canceled)
22. (Previously presented) A compound or pharmaceutically acceptable salt according to claim 1, wherein R^4 is C_{1-9} heteroaryl optionally substituted with from one to five substituents independently selected from halo, oxo, $-CN$, R^6 , and R^7 .
23. (Original) A compound or pharmaceutically acceptable salt according to claim 22, wherein R^4 is a monocyclic C_{2-4} heteroaryl optionally substituted with from one to four substituents independently selected from halo, $-CN$, R^6 , and R^7 .
24. (Original) A compound or pharmaceutically acceptable salt according to claim 23, wherein R^4 is selected from pyrrolyl, furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl,

oxazolyl, isothiazolyl, and thiazolyl, each optionally substituted with from one to three substituents independently selected from halo, -CN, R⁶, and R⁷.

25. (Original) A compound or pharmaceutically acceptable salt according to claim 24, wherein R⁴ is selected from thiophenyl, pyrazolyl, isothiazolyl, and thiazolyl, each optionally substituted with from one to three substituents independently selected from halo, -CN, R⁶, and R⁷.

26. (Original) A compound or pharmaceutically acceptable salt according to claim 25, wherein R⁴ is pyrazolyl optionally substituted with from one to three substituents independently selected from halo, -CN, R⁶, and R⁷.

27. (Original) A compound or pharmaceutically acceptable salt according to claim 26, wherein R⁴ is pyrazol-4-yl optionally substituted with from one to three substituents independently selected from halo, -CN, R⁶, and R⁷.

28. (Previously presented) A compound or pharmaceutically acceptable salt according to claim 22, wherein R⁴ is substituted with methyl, ethyl, cyclopropyl or C₁₋₂ haloalkyl.

29. (Canceled).

30. (Previously presented) A compound or pharmaceutically acceptable salt according to claim 1, wherein R⁵ is selected from hydrogen and halo.

31. (Original) A compound or pharmaceutically acceptable salt according to claim 30, wherein R⁵ is selected from chloro and fluoro.

32. (Previously presented) A compound according to claim 1, which is selected from the following compounds:

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-4-(*m*-tolylamino)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

4-(1*H*-Indazol-6-ylamino)-6-((1*R*,2*S*)-2-aminocyclohexylamino)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-4-(4-fluoro-3-methylphenylamino)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-fluoro-4-(*m*-tolylamino)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-fluoro-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-chloro-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-fluoro-4-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-4-(3-(methylsulfonyl)phenylamino)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclopentylamino)-4-(3-(methylsulfonyl)phenylamino)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

(*R*)-4-Methyl-2-(4-(3-(methylsulfonyl)phenylamino)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-6-ylamino)pentanamide;

(*R*)-4-Methyl-2-(4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-6-ylamino)pentanamide;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-4-(benzofuran-3-yl)-7-fluoro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-aminocyclohexylamino)-7-fluoro-4-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-aminocyclohexylamino)-4-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)-7-fluoro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*S*,2*R*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-fluoro-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

(*R*)-6-(2-Amino-3-ethoxypropylamino)-4-(*m*-tolylamino)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

(*R*)-6-(2-Amino-3-ethoxypropylamino)-7-fluoro-4-(*m*-tolylamino)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;
6-(2-Amino-3,3,3-trifluoropropylamino)-4-(*m*-tolylamino)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;
(*R*)-4-Methyl-2-(3-oxo-4-(*m*-tolylamino)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-6-ylamino)pentanamide;
6-(*cis*-4-Aminotetrahydrofuran-3-ylamino)-4-(*m*-tolylamino)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;
6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-4-(1-ethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;
6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-4-(1-ethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-fluoro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;
6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-4-(1-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;
6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-4-(1-(difluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-fluoro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;
6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-4-(1-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-fluoro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;
cis-6-(2-Aminocyclohexylamino)-7-fluoro-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;
6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)-7-fluoro-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;
6-(*cis*-2-Amino-4,4-difluorocyclopentylamino)-7-fluoro-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;
6-(*cis*-2-Amino-3,3-difluorocyclohexylamino)-7-fluoro-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;
6-(*cis*-2-Amino-3,3-difluorocyclohexylamino)-4-(1-(difluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-fluoro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;
6-(*cis*-2-amino-3,3-difluorocyclohexylamino)-4-(1-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-fluoro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

(*R*)-2-(7-Fluoro-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-6-ylamino)-4-methylpentanamide;

(*R*)-2-(4-(1-(Difluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-6-ylamino)-4-methylpentanamide;

(*R*)-2-(4-(1-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-6-ylamino)-4-methylpentanamide;

(*R*)-2-(4-(Benzofuran-3-yl)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-6-ylamino)-4-methylpentanamide;

(*R*)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-6-ylamino)-4-methylpentanamide;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-chloro-4-(*m*-tolylamino)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-3-oxo-4-(*m*-tolylamino)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridine-7-carbonitrile;

(*R*)-6-(2-Amino-3-methoxypropylamino)-4-(*m*-tolylamino)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

(*R*)-6-(2-Amino-3-methoxypropylamino)-3-oxo-4-(*m*-tolylamino)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridine-7-carbonitrile;

(*R*)-6-(2-Amino-3-methoxypropylamino)-7-fluoro-4-(*m*-tolylamino)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

7-Acryloyl-6-((1*R*,2*S*)-2-aminocyclohexylamino)-4-(*m*-tolylamino)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-iodo-4-(*m*-tolylamino)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-(1*H*-pyrazol-4-yl)-4-(*m*-tolylamino)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-(*cis*-2-Amino-3,3-difluorocyclohexylamino)-4-(*m*-tolylamino)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-4-(*m*-tolylamino)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)-4-(*m*-tolylamino)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((3*R*,4*R*)-4-Aminotetrahydro-2*H*-pyran-3-ylamino)-4-(*m*-tolylamino)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

tert-Butyl (1*S*,2*R*)-2-(3-oxo-7-phenyl-4-(*m*-tolylamino)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-6-ylamino)cyclohexylcarbamate;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-methyl-4-(*m*-tolylamino)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)-7-fluoro-4-(*m*-tolylamino)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-methyl-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

(*R*)-6-(2-Amino-3-methoxypropylamino)-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)-7-fluoro-4-(pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)-4-(1-(difluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-fluoro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)-4-(benzofuran-3-yl)-7-fluoro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

(*S*)-6-(3-Aminopyrrolidin-1-yl)-7-fluoro-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

(*S*)-6-(3-Aminopiperidin-1-yl)-7-fluoro-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-fluoro-4-(1-isopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

7-Fluoro-4,6-bis(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-bromo-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

(*R*)-6-(2-Amino-3-methoxypropylamino)-7-fluoro-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)-7-fluoro-4-(thiophen-3-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)-7-fluoro-4-(4-methylthiophen-2-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-fluoro-4-(4-methylthiophen-2-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-fluoro-4-(thiophen-3-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

(*R*)-2-(7-Fluoro-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-6-ylamino)-*N*,4-dimethylpentanamide;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-fluoro-4-(5-methylthiophen-2-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

(*R*)-2-(7-Fluoro-4-(4-methylthiophen-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-6-ylamino)-4-methylpentanamide;

(*R*)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(thiophen-3-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-6-ylamino)-4-methylpentanamide;

(*R*)-2-(7-Fluoro-4-(5-methylthiophen-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-6-ylamino)-4-methylpentanamide;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-4-(2-aminothiazol-5-yl)-7-fluoro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

(*R*)-2-(7-Fluoro-4-(furan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-6-ylamino)-4-methylpentanamide;

(*R*)-2-(7-Fluoro-4-(furan-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-6-ylamino)-4-methylpentanamide;

(*R*)-2-(7-Fluoro-4-(5-methylfuran-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-6-ylamino)-4-methylpentanamide;

(*R*)-2-(4-(5-Cyanothiophen-2-yl)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-6-ylamino)-4-methylpentanamide;

(*R*)-2-(4-(4-Cyanothiophen-2-yl)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-6-ylamino)-4-methylpentanamide;

(*R*)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(thiazol-5-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-6-ylamino)-4-methylpentanamide;

(*R*)-2-(7-Fluoro-4-(isothiazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-6-ylamino)-4-methylpentanamide;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-fluoro-1,1-dimethyl-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-fluoro-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-fluoro-4-(2-methylthiazol-5-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)-7-fluoro-4-(5-methylthiophen-2-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-fluoro-1-methyl-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

(*R*)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(thiophen-2-yl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-6-ylamino)-4-methylpentanamide;

6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)-7-fluoro-4-(thiophen-2-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)-7-fluoro-4-(thiazol-5-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-fluoro-4-(thiophen-2-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)-7-fluoro-4-(4-(trifluoromethyl)-1*H*-imidazol-1-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-fluoro-4-(4-methyl-1*H*-imidazol-1-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)-7-fluoro-4-(3-methylisothiazol-5-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)-7-fluoro-4-(2-methylthiazol-5-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

(*R*)-2-(7-Fluoro-4-(2-methylthiazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-6-ylamino)-4-methylpentanamide;

6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)-4-(5-chlorothiophen-2-yl)-7-fluoro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)-4-(1-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-fluoro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one;

a stereoisomer of any of the aforementioned compounds; and

a pharmaceutically acceptable salt of any of the aforementioned compounds or stereoisomers.

33-43. (Canceled)

44. (New) A compound according to claim 1, which is 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-fluoro-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

45. (New) A compound according to claim 1, which is 6-((1*S*,2*R*)-2-Aminocyclohexylamino)-7-fluoro-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

46. (New) A compound according to claim 1, which is 6-((1*R*,2*S*)-2-Aminocyclohexylamino)-4-(1-(difluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-fluoro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

47. (New) A compound according to claim 1, which is *cis*-6-(2-Aminocyclohexylamino)-7-fluoro-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

48. (New) A compound according to claim 1, which is 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)-4-(1-(difluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-fluoro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

49. (New) A compound according to claim 1, which is 6-((3*R*,4*R*)-3-Aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)-7-fluoro-4-(3-methylisothiazol-5-yl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

50. (New) A pharmaceutical composition comprising:
a compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 1; and
a pharmaceutically acceptable excipient.
51. (New) A combination of an effective amount of a compound or pharmaceutically acceptable salt as defined in claim 1, and at least one additional pharmacologically active agent.
52. (New) A combination according to claim 51, wherein the additional pharmacologically active agent is a DMARD.
53. (New) A combination according to claim 52, wherein the DMARD is methotrexate.



OFICINA DE PATENTES Y MARCAS REGISTRADAS DE LOS ESTADOS UNIDOS

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos
Dirección: COMISIONADO DE PATENTES
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

32793 7590 01/22/2013
Takeda California, Inc
10410 Science Center Drive
San Diego, CA92121

EXAMINADOR

MOORE, SUSANNA

Unidad de Arte Número del Documento
1624

AVISO DE AUTORIZACIÓN Y TASAS ESTIPULADAS

SOLICITUD NO.	FECHA DE RADICACIÓN	PRIMER NOMBRE DEL INVENTOR	EXPEDIENTE NO.	CONFIRMACIÓN NO.
12/972,333	12/17/2010	Yasuyoshi Arikawa	SYK-5002-US	9683

TÍTULO DE LA INVENCION. PIRROLIDONONAS HETEROAROMATICAS FUSIONADAS

TIPO DE SOLICITUD	PEQUEÑA ENTIDAD	TASA ESTIPULADA DE EXPEDICIÓN	TASA ESTIPULADA DE PUBLICACIÓN	PAGO PREVIO DE TSASD EXPEDICIÓN	PAGO TOTAL DE TASAS ESTIPULADAS	FECHA DE VENCIMIENTO
NO PROVISIONAL	NO	\$1770	\$300	\$0	\$2070	04/22/2013

LA SOLICITUD IDENTIFICADA ANTERIORMENTE SE HA EXAMINADO Y SE PERMITE PARA SU EMISIÓN COMO UNA PATENTE. EL PROCESAMIENTO EN FUNDAMENTO ESTA CERRADO. ESTA NOTIFICACIÓN DE AUTORIZACIÓN NO ES UNA CONCESIÓN DE DERECHOS DE PATENTE. ESTA SOLICITUD ESTA SUJETA A LA RETIRADA DE EMISIÓN POR INICIATIVA DE LA OFICINA OPOR PETICIÓN DEL SOLICITANTE. VER 37 CFR 1.313 Y MPEP 1308.

LA TASA DE EMISIÓN Y LA TASA DE PUBLICACIÓN (SI PROCEDE) DEBE PAGARSE DENTRO DE LOS TRES MESES DESDE LAFECHA DE ENVÍO DEL PRESENTE AVISOO ESTA SOLICITUD SERÁ CONSIDERADA COMO ABANDONADA ESTE PLAZO LEGAL NO SE PUEDE EXTENDER. VER 35 USC 151. LA TASA DE EMISIÓNANTERIORMENTE CITADA NO REFLEJA UN CRÉDITO PARA NINGUNA TASA PAGADA PREVIAMENTE EN ESTA SOLICITUD. SI PREVIAMENTE SE HA PAGADO UNA TASA DE EMISIÓN EN ESTGA SOLICITUD (COMO SE MOSTRO ANTERIORMENTE), LA DEVOLUCIÓN DE LA PARTE B DE ESTA FORMA SERÁ CONSIDERADA UN REQUISITO PARA SOLICITAR DE NUEVO LA TASA DE EMISIÓN PREVIAMENTE PAGADA HACIA LA TASA DE EMISIÓN AHORA ESTIPULADA.

CÓMO RESPONDER A ESTE AVISO:

1. Revise el estado DE PEQUEÑA ENTIDAD mostrado arriba

Si la ENTIDAD PEQUEÑA se muestra como SI, verifique su estado actual de pequeña entidad:

A.Si el estado es el mismo, PAGUIE EL TORAL DE TASAS CAUSADA mostradas anteriormente

B .Si el estado anterior debe ser eliminado, compruebe la casilla 5b en la Parte B - Transmisión DE TASAS y pagar la cuota DE PUBLICACIÓN (si es necesario) y dos veces LA CANTIDAD de la tasa de emisión mostrada anteriormente, o

Si la ENTIDAD PEQUEÑA se muestra como NO:

A.Pague El total de tasas causada mostradas anteriormente, o

B.Si el solicitante reclamo el estado de de PEQUEÑA ENTIDAD antes, o ahora está reclamando el estado de PEQUEÑA ENTIDAD, verifique la casilla 5ª en la parte B-Tasas de transmisión y pague la TASA DE PUBLICACIÓN, (si se requiere) y ½ de las tasas de emisión mostradas anteriormente

II. PARTE B - TASA (S) DE TRANSMISIÓN, o su equivalente, se debe completar y devolver a la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos (USPTO) con su TASA DE EDICIÓN y TASA DE PUBLICACIÓN (si se requiere). Si está cargando la tasa (s) a su cuenta de depósito, la sección "4b"de la Parte B - Tasa (s) de transmisión se debe completar y se debe presentar una copia adicional del formulario. Si se presenta un equivalente de la parte B, se debe hacer claramente una petición para volver a solicitar la tasa de emisión pagada previamente, y pueden ocurrir retrasos en el procesamiento debido a la dificultad en el reconocimiento del documento como un equivalente de la Parte B.

III. Todas las comunicaciones con respecto a esta solicitud deben indicar el número de solicitud. Por favor, dirija todas las comunicaciones antes de la emisión a Mail Stop TASA DE EMISIÓN A menos que se indique en contrario.

RECORDATORIO IMPORTANTE: La utilidad de patentes que se emiten sobre solicitudes presentadas, en o después de diciembre, 12, 1980-puede necesitar pago de tasas de mantenimiento. Es responsabilidad del titular de la patente asegurar el pago puntual de las tasas de mantenimiento a su vencimiento.

PARTE B- TRANSMISIÓN DE TASA(S)
Complete y envíe esta forma junto con la tasa(s) aplicable(s) al Mail:

Mail Stop ISSUE FEE
Commissioner for Patents
P.O Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
O al Fax (571)-273-2885

INSTRUCCIONES: Esta forma se debe utilizar para la transmisión de LA TASA DE EMISIÓN Y LA TASA DE PUBLICACIÓN (si es necesario). Los bloques 1 a 5 se deben completar cuando sea apropiado. Toda la correspondencia adicional que incluye la Patente, los pedidos por adelantado y la notificación de las tasas de mantenimiento serán enviados por correo a la dirección de correspondencia actual como lo indica si no se corrige a continuación, a menos que indique lo contrario en el bloque 1, por (a) se especifique una dirección nueva de correspondencia, y / o (b) que indique por separado una "DIRECCIÓN DE TASA" para mantener las notificaciones de la tasas.	
Dirección actual de correspondencia (Nota: use el bloque 1 para cualquier cambio de dirección)	Nota: Un certificado de envío sólo se puede utilizar para los envíos nacionales de la tasa(s) de transmisión. Este certificado no se puede utilizar para adjuntar a ningún otro documento. Cada documento adicional, como la asignación de una cesión formal, debe tener su propio certificado de envío por correo o transmisión.
32793 7590 01/22/2013 TAKEDA CALIFORNIA, INC 10410 SCIENCE CENTER DRIVE SAN DIEGO, CA 92121	Certificación de envío o transmisión Yo por la presente certifico que esta tasa (s) de transmisión se depositará en el Servicio Postal de los Estados con suficiente franqueo para el correo de primera clase en un sobredirigido a la dirección Mail Stop ISSUE FEE anterior que será transmitido por facsímil a la USPTO (571) 273-2885, en la fecha indicada a continuación. (Nombre del depositante) (Firma) (Fecha)

SOLICITUD NO.	FECHA DE RADICACIÓN	PRIMER NOMBRE DEL INVENTOR	EXPEDIENTE NO.	CONFIRMACIÓN
12/972,333	12/17/2010	Yasuyoshi Arikawa	SYK-5002-US	9863

TÍTULO DE LA INVENCIÓN. PIRROLIDONONA HETEROAROMATICAS FUSIONADAS

TIPO DE SOLICITUD	PEQUEÑA ENTIDAD	TASA ESTIPULADA DE EXPEDICIÓN	TASA ESTIPULADA DE PUBLICACIÓN	PAGO PREVIO DE TSASD EXPEDICIÓN	PAGO TOTAL DE TASAS ESTIPULADAS	FECHA DE VENCIMIENTO
NO PROVISIONAL	NO	\$1770	\$300	\$0	\$2070	04/22/2013

EXAMINADOR	UNIDAD DEL ARTE	CLASE-SUBCLASE
MOORE, SUSANNA	1624	514-300000

1. Cambio de dirección de correspondencia o indicación de "Dirección de Tasa"(37 CFR 1.363 ☐ Cambio de dirección de correspondencia (o cambio de dirección de correspondencia PTO/DSB/122) adjuntada. ☐ Indicación de la "Dirección de tasa" (o forma de "Dirección de tasa" PTO/SB/47; Rev. 03 02 o más reciente) adjuntada. Uso de un número de cliente si se necesita	2. Para imprimir en la página del frente de la patente, lista (1) los nombres de hasta 3 abogados de patentes registrados 1 _____ (2) El nombre de juna firma única (que tiene como un miembro a un abogado o agente registrado) y los nombres de hasta 2 abogados o agentes de patentes registrados. Si no se lista ningún nombre , no se imprimirá ningún nombre 2 _____ 3 _____
---	--

- 3. NOMBRE DEL CESIONARIO Y DATOS DE RESIDENCIA PARA SER IMPRESO EN PATENTE (letra de imprenta)**
NOTA: A menos que el cesionario se identifique a continuación, no aparecerán datos del cesionario en la patente. Si un cesionario se identifica a continuación, el documento ha sido presentado por inscripción como se indica en 37 CFR 3,11. La realización de esta forma no es un sustituto para la presentación de una asignación.
(A)NOMBRE DEL CESIONARIO (B) RESIDENCIA: (CIUDAD y ESTADO O PAIS)

Por favor marque la categoría apropiada o categorías de cesionarios (no se imprimirá en la patente):
☐ Individual ☐ Corporación u otro grupo o entidad privada ☐ Gobierno

4a Se someten las siguientes tasa(s):	4b. Pago de Tasa(s)
T ☐ de emisión	S ☐ adjunta un cheque
☐ Tasa de publicación (No se permite descuento para pequeña entidad)	☐ Pago con tarjeta de crédito. Forma PTO 2038 se adjunta
☐ en de avance-# de Copias _____	☐ El Director es autorizado por este medio para cargar las tasa(s) requeridas, cualquier deficiencia, o abonar cualquier excedente a la Cuenta de Depósito Número _____ (Se adjunta una copia extra de esta forma)

5. Cambio en el estatus de la entidad (a partir del estado indicado anteriormente)

- ☐ a. El solicitante reclama el estatus de PEQUEÑA ENTIDAD. Ver 37 CFR 2.27
- ☐ b. El solicitante ya no está reclamando el estatus de PEQUEÑA ENTIDAD. Ver 37 CFR 2.27(g)(2)

NOTA:NOTA: La tasa de emisión y la tasa de publicación (si es necesario), no se aceptará a nadie que no sea el solicitante, un abogado o un agente registrado, o la parte cesionaria u otra parte interesada interés como muestran los registros de la Oficina de Patentes y Marcas.

Firma Autorizada _____	Fecha _____
Nombre mecanografiado o impreso _____	Registro No _____

Esta colección de información es requerida por 37 CFR 1.311. La información es necesaria para obtener o conservar un beneficio por parte del público que la ha presentado (y por la USPTO, para procesar) una solicitud. La confidencialidad se rige por 35 USC 122 y 37 CFR 1,14. Se estima que solo se toma 12 minutos completar esta colección, incluida la recogida, preparación y la presentación del formulario de solicitud completa a la USPTO. El tiempo puede variar dependiendo del caso individual. Cualquier comentario sobre la cantidad de tiempo que usted necesito para completar esta forma y/o sugerencias para reducir esta carga, se deben enviar al jefe de Información de la Oficina Patentes y marcas Registradas de EE.UU. del Departamento de Comercio de EEUU, P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450.

NO ENVIAR LAS TASAS O FORMASCOMPLETADAS A ESTA DIRECCIÓN. ENVIAR A:
Comisionado para Patentes P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450.

Según la Ley de Reducción de Trámites de 1995, ninguna persona está obligada a responder a una solicitud de información a menos que muestre un número de control válido.



OFICINA DE PATENTES Y MARCAS REGISTRADAS DE LOS ESTADOS UNIDOS.

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos
Dirección: COMISIONADO DE PATENTES
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

SOLICITUD NO.	FECHA DE RADICACIÓN	PRIMER NOMBRE DEL INVENTOR	EXPEDIENTE NO.	CONFIRMACIÓN
12/972,333	12/17/2010	Yasuyoshi Arikawa	SYK5002US	9683

23460 7590 08/21/2012

EXAMINADOR

TAKEDA CALIFORNIA, INC

Unidad de Arte
1624

MOORE, SUSANNA
Número del Documento

10410 SCIENCE CENTER DRIVE

Fecha del correo : 01/22/2013

SAN DIEGO, CA92121

Determinación del Término de Ajuste de la Patente bajo 35 U.S.C. 154 (b)

(Solicitud presentada en o después de mayo 29 de 2000)

El término de ajuste de la patente hasta la fecha es 237 día(s). Si la tasa de emisión se paga en la fecha que es de tres meses después de la fecha de envío por correo de este anuncio y los asuntos relacionados con la Patente el martes anterior a la fecha que son 28 semanas (seis meses y medio) después de la fecha de envío por correo de este anuncio, el término de ajuste de la patente de la patente será 237 día(s).

Si se radicó una solicitud de continuación del procesamiento de esta solicitud (CPA) en la solicitud anteriormente identificada, la fecha de radicación que determina el término de Ajuste de la patente es la fecha de radicación de la más reciente CPA.

El solicitante podrá obtener información más detallada accediendo a la Solicitud de la Recuperación de Información de la patente (PAIR) Sitio Web (<http://pair.uspto.gov>).

Cualquier pregunta relacionada con la ampliación del plazo de Patentes o la determinación de del ajuste se debe dirigir a la Oficina de la Administración Legal

de Patentes (571)-272-7702. Las preguntas relativas para la emisión y publicación de los pagos de las tasas se deben dirigir al Centro de Servicio al Cliente de la Oficina de Publicación de Patentes al 1-(888)-786-0101 o al (571)-272-4200

DECLARACIÓN DE LEY DE PRIVACIDAD

La Ley de Privacidad de 1974 (P.L. 93-579) requiere que usted de cierta información en relación con la presentación del formulario adjunto relacionada con una solicitud de patente o con una patente. Por consiguiente, de conformidad con los requisitos de la Ley, se le informa que: (1) la autoridad general para la recolección de esta información es 35 U.S.C. 2(b) (2), (2) la entrega de la información solicitada es voluntaria, y (3) el motivo principal por el cual se utiliza la información en la Oficina de Patentes y Marcas de los EE.UU. es para procesar y/o examinar su presentación relacionada con una solicitud de patente o patente. Si usted no desea suministrar la información solicitada, la Oficina de Patentes y Marcas de los EE.UU. no puede ser capaz de procesar y/o examinar su presentación, lo que puede resultar en la terminación de los procedimientos o desistimiento de la solicitud o la caducidad de la patente.

La información proporcionada por usted en este formulario estará sujeta a los siguientes usos normales:

1. La información en este formulario será tratada de forma confidencial en la medida permitida por la Libertad de Información (5 U.S.C 552) y la Ley de Privacidad (5 U.S.C. 552a). Los registros de este sistema de registros se pueden divulgar al Departamento de Justicia para determinar si la divulgación de estos registros son requeridos por la Ley de Libertad de Información.
2. Un registro de este sistema de registros se puede divulgar, como un uso normal, en el transcurso de la presentación de pruebas ante un tribunal,

juez o tribunal administrativo, incluyendo las divulgaciones a los abogados de la contraparte en el curso de las negociaciones del acuerdo.

3. Un registro de este sistema de registros se puede divulgar, como un uso normal, a un miembro del Congreso con la presentación de una solicitud relacionada con un individuo, a quien corresponde el registro, cuando el individuo tiene solicitud de asistencia con respecto a la materia objeto del registro (expediente).
4. Un registro de este sistema de registros se puede divulgar, como un uso normal, a un contratista de la Agencia que necesite la información con el fin de realizar un contrato. Los destinatarios de la información serán obligados a cumplir con los requisitos de la Ley de Privacidad de 1974, según enmendada, de conformidad con 5 U.S.C.552a (m).
5. Un registro relacionado con una solicitud internacional presentada en virtud del Tratado de Cooperación de Patentes, en este sistema de registros se puede divulgar, como un uso normal, a la Oficina Internacional de la Organización Mundial de Propiedad Intelectual, de conformidad con el Tratado de Cooperación en materia de Patentes.
6. Un registro en este sistema de registros se puede divulgar, como un uso normal, a otra agencia federal para efectos de revisión de Seguridad Nacional (35 U.S.C. 181) y para revisión de acuerdo con la Ley de Energía Atómica. (42 U.S.C. 218 (c)).
7. Un registro de este sistema de registros se puede divulgar, como un uso normal, al Administrador de Servicios Generales o a su designado/designada, durante una inspección de los registros realizados por la GSA como parte de la responsabilidad de la Agencia para recomendar mejoras en las prácticas de gestión de registros y en los programas, de conformidad con la autoridad de 44 U.S.C. 2904 y 2906. Dicha divulgación se realizará de acuerdo con las regulaciones de GSA que

gobiernan la inspección de los registros para este propósito, y cualquier otra Directiva relevante (le, GSA o Comercio). Tal información no se utilizará para hacer determinaciones acerca de los individuos.

8. Un registro de este sistema de registros se puede divulgar, como un uso normal, al público ya sea después de publicación de la solicitud de conformidad con 35 U.S.C. 122 (b) o la emisión de una patente de conformidad a 35 U.S.C. 151. Además, se puede divulgar un registro, sujeto a las limitaciones de 37 CFR 1.14, como un uso normal, al público si el registro se presentó en una solicitud que fue abandonada o en la cual el proceso se terminó y en el cual la solicitud a la que se hace referencia está publicada ya sea por una solicitud publicada, o una solicitud abierta a la inspección pública o a una patente otorgada.

9. Un registro de este sistema de registros se puede divulgar, como un uso normal, a un organismo de aplicación de la ley Federal, Estatal o Local, si la USPTO llega a tener conocimiento de una violación o posible violación de la ley o de las Regulaciones.

Resumen de la entrevista del Examinador

Solicitud No. 12/972,333

Examinador Susanna Moore

Unidad del arte: 1624

Todos los participantes (solicitante, representante de solicitante, personal PTO):

SUSANNA MOORE

MATTHEW RUSSO

Día de la entrevista 14 de enero de 2013

Tipo:

☒ telefónico

☐ Video conferencia

Persona (copia entregada a: solicitante representante de solicitante)

Muestra de exhibición o demostración: ☐ Si ☒ No

Temas discutidos 101 112 102 103 x otros

Reivindicaciones discutidas Reivindicaciones 24, 25 y 52

Identificación de arte previo discutido

Entrevista

Por cada tema discutido, se proporciona una descripción detallada y una indicación si se llegó a un acuerdo. Algunos temas pueden incluir: identificación o clarificación de una referencia o parte de la misma, interpretación de las reivindicaciones, modificaciones sugeridas, argumentos de las referencias etc)

EL SOLICITANTE ESTUVO DEACUERDO CON LAS MODIFICACIONES DEL EXAMINADOR.

Notificación de Admisibilidad	Solicitud No. 12/972,333	Solicitante(s)
	Examinador SUSANNA MOORE	Unidad del Arte 1624

--LA FECHA DE ENVÍO de esta comunicación aparece en la portada con la dirección de correspondencia--

Todas las reivindicaciones que son admisibles, EL PROCESAMIENTO SOBRE EL FUNDAMENTO (O PERMANENCIA) CERRADOS, en esta aplicación. Si no se incluye adjunta (o previamente enviada por correo), una Notificación de Autorización (PTOL-85) u otra comunicación apropiada se enviará por correo a su debido tiempo. **ESTA NOTIFICACIÓN DE ADMISIBILIDAD NO ES UNA CONSECUENCIA DE LOS DERECHOS DE PATENTE** Esta solicitud está sujeta a la retirada de la emisión por iniciativa de la Oficina o por petición del solicitante. Véase 37 CFR 1.313 y MPEP 1308.

1. ☒ Esta comunicación responde a 11/03/2012
2. ☐ Se hizo una elección por el solicitante en respuesta a un requerimiento de restricción está establecido durante la entrevista en ____; el requerimiento de restricción y la elección se han incorporado en esta acción.
3. ☒ La reivindicación (es) autorizada es (son) 1,2,5,8,9,11,16,1822-28,30,32 Y 44-53
4. ☐ Se hace reconocimiento de una reivindicación de prioridad extranjera bajo 35 U.S.C. § 119(a)-(d) o (f).
- a) ☐ Todo b) ☐ Algo* c) ☐ Ninguno de
1. ☒ Copias certificadas de los documentos de prioridad han sido recibidas.
2. ☐ Copias certificadas de los documentos de prioridad han sido recibidas en la Solicitud No. ____.
3. ☐ Copias de las copias certificadas de los documentos de prioridad han sido recibidas en esta solicitud en etapa nacional de la Oficina Internacional (Regla 17.2(a) PCT)
- * Copias certificadas no recibidas: ____.

El solicitante tiene TRES MESES A PARTIR DE LA "FECHA DE CORREO" de esta comunicación para presentar una respuesta que cumpla con los requisitos se indican a continuación. La falta de oportuno cumplimiento resultará en el abandono de esta solicitud.
ESTE PERIODO DE TRES MESES NO ES EXTENDIBLE.

Se debe presentar UN JURAMENTO SUSTITUTO O DECLARACIÓN. Nota Observe que LAS MODIFICACIONES DEL EXAMINADOR o LA NOTIFICACIÓN DE SOLICITUD INFORMAL DE PATENTE-152) que da motivo (s) por qué el juramento o declaración es deficiente.

5. Se deben presentar DIBUJOS CORREGIDOS (como hojas de reemplazo)
- (a) Que incluyen los cambios requeridos por la Notificación de la Revisión de Dibujos de Patente del ponente. (PTO-948) adjunto.
- (1) Adjunto (2) al Documento No./Fecha correo electrónico ____
- (b) Que incluye los cambios requeridos por las modificaciones del Examinador adjuntas/comentarios o en el Documento de la Acción de oficina No./ Fecha correo electrónico ____

Los indicios de identificación tales como número de solicitud (ver 37 CFR 1.84(c)) se deben escribir sobre los dibujos en el frente (no al respaldo) de cada hoja. Las hojas de reemplazo se

deben etiquetar tal como en el encabezamiento de acuerdo con 37 CRF 1.121(d)

6 ☐ Se debe presentar EL DEPOSITO DE y/o LA INFORMACIÓN ACERCA DEL
DEPÓSITO DEL MATERIAL BIOLÓGICO

Adjunto(s)

1. ☐ Notificación de las Referencias citadas(PTO-892)

2 x Información sobre declaraciones
divulgadas(PTO/SB/08),
Documento No./Fecha de correo electrónico_____

3 ☐ Requerimientos en cuanto a comentarios del
examinador para Depósito de Material Biológico

4. X Resumen de la entrevista

5 x Comentarios/modificaciones
de Examinador.

6 Razones para otorgabilidad

7 Otros

Solicitud/Número de control: 12/972, 333

Unidad del Arte: 1624

ACCIÓN DETALLADA

1. Un record de modificaciones del Examinador aparecen a continuación. Las modificaciones o adiciones no son aceptables y se debe presentar una modificación de conformidad con 37 CFR 1.312. Para asegurar la consideración de tal modificación, no se debe presentar después del pago de la tasa.

La autorización para las modificaciones del Examinador se hicieron por medio de entrevista telefónica con Matthew Russo en enero 14, 2013.

En las reivindicaciones 24 y 25, el término "tiofeneil" ha sido reemplazado por "tienilo".

En la reivindicación 52, el término "DMARD" ha sido reemplazado por "Droga modificadora de enfermedades anti-reumaticas (DMARD)" en línea 2.

Conclusión

Cualquier consulta referente a esta comunicación o comunicaciones anteriores del examinador se debe dirigir Susanne Moore cuyo número de teléfono es (571) 272 9046. El examinador normalmente está de l-v de 9-6pm.

Si no tienen éxito los intentos de tener comunicación telefónica con el examinador, el supervisor del examinador, Sr. James O Wilson se puede contactar al teléfono 571-272-0661. El número de fax telefónico de la organización a la que se asigna esta solicitud o procedimiento es 571-273-8300.

La información con respecto al estado de una solicitud se puede obtener del Sistema de Solicitud de la Recuperación de Información de la patente (PAIR). El estado de la información para las solicitudes publicadas se puede obtener ya sea a partir de cualquier PAIR privada o PAIR pública. El estado de la información de solicitudes no publicadas está disponible solamente a través de PAIR Privado. Para más información sobre el sistema PAIR, consulte <http://pair-direct.uspto.gov>. Si usted tiene preguntas sobre el acceso al Sistema PAIR Privado, póngase en contacto con Electronic Business Center (EBC) en el teléfono 866-217-9197 (llamada gratuita).

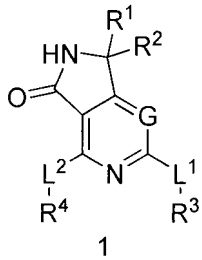
 Si desea ayuda de un representante de servicio al cliente de USPTO o llame al 800-786-9199 (en EE.UU. o Canadá) o al 571-272 -1000.

/ Susanna Moore/

Examinador de la Unidad de Arte 1624

REIVINDICACIONES OTORGADAS POR LA USPTO

1. (Presentada previamente) Un compuesto de fórmula 1,



5 o su sal aceptable para uso farmacéutico, donde:

G es C(R5);

L1 y L2 se seleccionan cada uno de ellos independientemente de NH y un enlace;

10 R1 y R2 se seleccionan cada uno de ellos independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C1-3, y haloalquilo C1-3, o R1 y R2, junto con el átomo al cual están unidos, forman un cicloalquilo C3-6;

15 R3 se selecciona de alquilo C2-6, cicloalquilo C3-8, heterocicloalquilo C2-5, y heteroarilo C1-9, cada uno opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, NO₂, -CN, R6, y R7;

R4 se selecciona de cicloalquilo C3-8, heterociclilo C2-5, arilo C6-14 y heteroarilo C1-9, cada uno opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, CN, R6, y R7;

20 R5 se selecciona de hidrógeno, halo, CN, alquilo C1-4, alquenilo C2-4, alquinilo C2-4, heterociclilo C2-5, heteroarilo C1-5, y R10, donde los restos alquilo, alquenilo, alquinilo están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -CN, oxo y R10, y donde el resto heterociclilo tiene 3 a 6 átomos del anillo y el resto heteroarilo tiene 5 o 6 átomos del anillo, y los restos heterociclilo y heteroarilo
25 están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halo, NO₂, -CN, alquilo C1-4, alquenilo C2-4, alquinilo C2-4, haloalquilo C1-4, y R10;

cada R6 se selecciona independientemente de 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 se selecciona independientemente de alquilo C1-6, alqueno C2-6, alquino C2-6, C3-6 cicloalquilo (CH2)m-, C6-14 aril-(CH2)m-, C2-5 heterociclilo (CH2)m-, y C1-9 heteroaril-(CH2)m-, cada uno de ellos
5 opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, NO2, -CN, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6 y R10;

cada R8 y R9 se selecciona independientemente de hidrogeno o de alquilo C1-6, alqueno C2-6, alquino C2-6, C3-6 cicloalquilo (CH2)m-, C6-14 aril-(CH2)m-, C2-5 heterociclilo (CH2)m-, y C1-9 heteroaril-(CH2)m-,
10 cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, NO2, -CN, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6 y R10; cada R10 se selecciona independientemente de 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
15 -S(O)2N(R11)R12;

cada R11 y R12 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C1-6;

cada n se selecciona independientemente de 0, 1 y 2; y

cada m se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3, y 4;

20 donde cada uno de los restos heteroarilo antes mencionados tiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, y cada uno de los restos heterociclilo antes mencionados está saturado o parcialmente insaturado y tiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S.

25

2. (original) Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, donde L1 es NH.

3-4 Canceladas

30

5. (presentada previamente) Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, donde L2 es un enlace.

6-7 Canceladas

8. (Presentada previamente) Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, donde R1 y R2 son ambos hidrógeno.

9. (Presentada previamente) compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, donde R3 es cicloalquilo C3-8, sustituido opcionalmente con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, -NO₂, -CN, R6, y R7.

10 Cancelada

11. Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 5, donde R3 es 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, -NO₂, -CN, R6, y R7.

12-15 Canceladas

20

16. Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, donde R3 es un heterociclilo C2-5, opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, -NO₂, -CN, R6, y R7.

25

17 Cancelada

18. (Presentada previamente) Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 7, donde R3 es 3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ilo, opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, -NO₂, -CN, R6, y R7.

19-21 Canceladas.

22. (Presentada previamente) Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, donde R4 es un heteroarilo C1-9 opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, -CN, R6, y R7.

23. (Original) Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 22, donde R4 es un heteroarilo C2-4 monocíclico opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -CN, R6, y R7.

24. (Original) Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 23, donde R4 se selecciona de pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, y tiazolilo, cada uno de ellos sustituido opcionalmente con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -CN, R6, y R7.

25. (Original) Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 24, donde R4 se selecciona de tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, y tiazolilo, cada uno de ellos sustituido opcionalmente con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -CN, R6, y R7.

26. (Original) Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 25, donde R4 es pirazolilo sustituido opcionalmente con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -CN, R6, y R7.

27. (Original) Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 26, donde R4 es pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -CN, R6, y R7.

28. (Presentada previamente) Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 22, donde R4 está sustituido con metilo, etilo, ciclopropilo o haloalquilo C1-2.

5 29 Cancelada

30. (Presentada previamente) Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, donde R5 se selecciona de hidrógeno y halo.

10

31. (Original) Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 30, donde R5 se selecciona de cloro y flúor.

15 32. (Presentada previamente) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual se selecciona de los siguientes compuestos:

6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

4-(1H-indazol-6-ilamino)-6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

20 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

25 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-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)-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-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

30 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

- 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(3-(metilsulfonil)fenilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((1R,2S)-2-aminociclopentilamino)-4-(3-(metilsulfonil)fenilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 5 (R)-4-metil-2-(4-(3-(metilsulfonil)fenilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)pentanamida;
- (R)-4-metil-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)pentanamida;
- 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(benzofuran-3-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 10 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(benzo[b]tiofen-3-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 15 6-((1S,2R)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- (R)-6-(2-amino-3-etoxipropilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- (R)-6-(2-amino-3-etoxipropilamino)-7-fluoro-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 20 6-(2-amino-3,3,3-trifluoropropilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- (R)-4-metil-2-(3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)pentanamida;
- 25 6-(cis-4-aminotetrahidrofuran-3-ilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 30 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-7-

- fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 cis-6-(2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 5 6-((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-(cis-2-amino-4,4-difluorociclopentilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 10 6-(cis-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-(cis-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-(cis-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 15 (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;
 (R)-2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 20 (R)-2-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-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;
 25 (R)-2-(7-fluoro-3-oxo-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 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]piridin-7-carbonitrilo;
 30 (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]piridin-7-carbonitrilo;

- (R)-6-(2-amino-3-metoxipropilamino)-7-fluoro-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 7-acrilolil-6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 5 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;
- 10 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 15 6-((3R,4R)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- ter-butilo (1S,2R)-2-(3-oxo-7-fenil-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ;
- 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-metil-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 20 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;
- 25 (R)-6-(2-amino-3-metoxipropilamino)-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-(pirazolo[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;
- 30 6-((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(benzofuran-3-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- (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-
 5 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;
 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)-
 10 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;
 15 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(4-metiltiofen-2-il)-1H-
 pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 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-
 20 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;
 25 (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-
 30 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-pirrololo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
- (R)-2-(7-Fluoro-4-(5-metilfuran-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
- 5 (R)-2-(4-(5-Cianotiofen-2-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
- (R)-2-(4-(4-Cianotiofen-2-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
- (R)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
- 10 (R)-2-(7-Fluoro-4-(isotiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
- 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-1,1-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 15 ((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(2-metiltiazol-5-il)-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(5-metiltiofen-2-il)-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 20 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-1-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- (R)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(tiofen-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
- 25 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-2-il)-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(tiazol-5-il)-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-2-il)-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 30 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-3(2H)-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;

5 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;

10 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;

un estereoisómero de cualquiera de los compuestos antes mencionados;

y

15 un sal aceptable para uso farmacéutico de cualquiera de los compuestos o estereoisómeros antes mencionados.

33-43 Canceladas

20 44. (Nueva) 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.

25 45. (Nueva) 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.

30 46. (Nueva) 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.

5 47. (Nueva) 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.

10 48. (Nueva) 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.

15 49. (Nueva) 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.

20 50. (Nueva) Una composición farmacéutica que comprende: un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

51. (Nueva) Una combinación de una cantidad efectiva de un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un agente activo adicional.

25 52. (Nueva) Una combinación de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el agente activo farmacológico adicional es una droga anti-reumática modificadora de enfermedad (DMARD).

53. (Nueva) Una combinación de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el DMARD es metotrexato.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio libre para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del solicitante

☐ Error Material	☒ Modificación a una solicitud
☒ Patente de Invención	
☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Registro de Diseño Industrial	
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados	

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre representante legal _____

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
JAPON	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi	Osaka 541-0045
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado

<u>MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO</u>	<u>39.779.654 de Bogotá</u>	<u>70.819 de C.S.J.</u>
Apellidos y Nombre	Documento de Identificación	Tarjeta Profesional

Dirección del representante	Ciudad	
Calle 94 A No. 7 A - 09	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
info@castellanosyco.co	7 550158	7 560770

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación.

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No. 12 121953Aparece _____
_____Debe ser _____

Modificación

☒

Modificación al capítulo reivindicatorio

Se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, conformado por 28 reivindicaciones, sobre el cual se solicita se efectúe el examen de patentabilidad☐Modificación al capítulo descriptivo

_____☐Modificación al resumen

_____☐Modificación a los dibujos

_____☐Modificación al solicitante

5. Anexos

☒

Comprobante de pago No. 13- _____ de Junio de 2013, correspondiente a la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.

☐

Poder, si fuere el caso

☒

Nuevo capítulo reivindicatorio

☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

6. Firma

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Nombre y ApellidosMargarita Castellanos
Firma39.779.654 de Bogotá - 70.819 C.S.J.

C.C.

T.P.

- 3 JUL. 2013

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0060844

Bogotá D.C., Junio 20 de 2013 - 15:45:20

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	504472452	20/06/2013	1.890.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00	125.000.00
				\$125.000.00

SON: **CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-121953- -00004-0000

Fecha: 2013-07-03 15:13:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 239

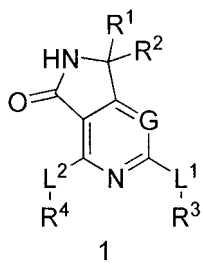
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Junio 20 de 2013 - 15:45:21

REIVINDICACIONES MODIFICACIONES EXPEDIENTE NO.12.121.953

1. Un compuesto de fórmula 1,



- 5 o su sal aceptable para uso farmacéutico, donde:

G es C(R5);

L1 y L2 se seleccionan cada uno de ellos independientemente de NH y un enlace;

- 10 R1 y R2 se seleccionan cada uno de ellos independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C1-3, y haloalquilo C1-3, o R1 y R2, junto con el átomo al cual están unidos, forman un cicloalquilo C3-6;

- 15 R3 se selecciona de alquilo C2-6, cicloalquilo C3-8, heterocicloalquilo C2-5, y heteroarilo C1-9, cada uno opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, NO₂, -CN, R6, y R7;

R4 se selecciona de cicloalquilo C3-8, heterociclilo C2-5, arilo C6-14 y heteroarilo C1-9, cada uno opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, CN, R6, y R7;

- 20 R5 se selecciona de hidrógeno, halo, CN, alquilo C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, heterociclilo C2-5, heteroarilo C1-5, y R10, donde los restos alquilo, alqueno, alquino están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -CN, oxo y R10, y donde el resto heterociclilo tiene 3 a 6 átomos del anillo y el resto heteroarilo tiene 5 o 6 átomos del anillo, y los restos heterociclilo y heteroarilo
25 están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halo, NO₂, -CN, alquilo C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, haloalquilo C1-4, y R10;

cada R6 se selecciona independientemente de OR8, -N(R8)R9, -NR8C(O)R9, -C(O)R8, -C(O)OR8, -C(O)N(R8)R9, -C(O)N(R8)OR8,

-C(O)N(R8)S(O)2R9, -N(R8)S(O)2R9, -S(O)nR8, y -S(O)2N(R8)R9;

cada R7 se selecciona independientemente de alquilo C1-6, alqueno C2-6, alquino C2-6, C3-6 cicloalquilo (CH2)m-, C6-14 aril-(CH2)m-, C2-5 heterociclilo (CH2)m-, y C1-9 heteroaril-(CH2)m-, cada uno de ellos
5 opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, NO2, -CN, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6 y R10;

cada R8 y R9 se selecciona independientemente de hidrogeno o de alquilo C1-6, alqueno C2-6, alquino C2-6, C3-6 cicloalquilo (CH2)m-, C6-14 aril-(CH2)m-, C2-5 heterociclilo (CH2)m-, y C1-9 heteroaril-(CH2)m-,
10 cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, NO2, -CN, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6 y R10; cada R10 se selecciona independientemente de 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
15 -S(O)2N(R11)R12;

cada R11 y R12 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C1-6;

cada n se selecciona independientemente de 0, 1 y 2; y

cada m se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3, y 4;

20 donde cada uno de los restos heteroarilo antes mencionados tiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, y cada uno de los restos heterociclilo antes mencionados está saturado o parcialmente insaturado y tiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S.

25

2. Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, donde L1 es NH.

3. Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo
30 con la reivindicación 1, donde L2 es un enlace.

4. Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, donde R1 y R2 son ambos hidrógeno.

5. Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, donde R3 es cicloalquilo C3-8, sustituido opcionalmente con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, -NO₂, -CN, R6, y R7.

5

6. Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 5, donde R3 es 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, -NO₂, -CN, R6, y R7.

10

7. Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, donde R3 es un heterociclilo C2-5, opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, -NO₂, -CN, R6, y R7.

15

8. Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 7, donde R3 es 3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ilo, opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, -NO₂, -CN, R6, y R7.

20

9. Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, donde R4 es un heteroarilo C1-9 opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, -CN, R6, y R7.

25

10. Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 9, donde R4 es un heteroarilo C2-4 monocíclico opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -CN, R6, y R7.

30

11. Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 10, donde R4 se selecciona de pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, y tiazolilo, cada uno de

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

5 12. Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 11, donde R4 se selecciona de tienilo, pirazolilo, isotiazolilo, y tiazolilo, cada uno de ellos sustituido opcionalmente con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -CN, R6, y R7.

10 13. Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 12, donde R4 es pirazolilo sustituido opcionalmente con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -CN, R6, y R7.

15 14. Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 13, donde R4 es pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -CN, R6, y R7.

20 15. Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 9, donde R4 está sustituido con metilo, etilo, ciclopropilo o haloalquilo C1-2.

25 16. Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, donde R5 se selecciona de hidrógeno y halo.

17. Un compuesto o sal aceptable para uso farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 16, donde R5 se selecciona de cloro y flúor.

30 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual se selecciona de los siguientes compuestos:

6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

- 4-(1H-indazol-6-ilamino)-6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 5 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((3R,4R)-3-aminotetraidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 10 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 15 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(3-(metilsulfonil)fenilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((1R,2S)-2-aminociclopentilamino)-4-(3-(metilsulfonil)fenilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 20 (R)-4-metil-2-(4-(3-(metilsulfonil)fenilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)pentanamida;
- (R)-4-metil-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)pentanamida;
- 25 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(benzofuran-3-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(benzo[b]tiofen-3-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 30 6-((1S,2R)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- (R)-6-(2-amino-3-etoxipropilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-

- c]piridin-3(2H)-ona;
 (R)-6-(2-amino-3-etoxipropilamino)-7-fluoro-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-(2-amino-3,3,3-trifluoropropilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 5 (R)-4-metil-2-(3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)pentanamida;
 6-(cis-4-aminotetrahidrofuran-3-ilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 10 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 15 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 20 cis-6-(2-aminociclohexilamino)-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-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-(cis-2-amino-4,4-difluorociclopentilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 25 6-(cis-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-(cis-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 30 6-(cis-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-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)-4-metilpentanamida;

- (R)-2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
- (R)-2-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
- 5 (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-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
- 10 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]piridin-7-carbonitrilo;
- (R)-6-(2-amino-3-metoxipropilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 15 (R)-6-(2-amino-3-metoxipropilamino)-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-7-carbonitrilo;
- (R)-6-(2-amino-3-metoxipropilamino)-7-fluoro-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 7-acriloil-6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 20 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;
- 25 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;
- 6-((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 30 6-((3R,4R)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- ter-butilo (1S,2R)-2-(3-oxo-7-fenil-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-

- pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ;
 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-
 5 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;
 10 6-((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(pirazolo[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-
 15 fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 (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;
 20 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;
 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-bromo-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-
 1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 25 (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-
 30 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;

- 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;
- 5 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;
- (R)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(tiofen-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
- 10 (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;
- 15 (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;
- (R)-2-(7-Fluoro-4-(5-metilfuran-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
- 20 (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;
- 25 (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;
- 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;
- 30 ((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-metiltiazol-5-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(5-metiltiofen-2-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 5 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-1-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- (R)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(tiofen-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
- 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-2-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 10 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(tiazol-5-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-2-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 15 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(3-metilisotiazol-5-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 20 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(2-metiltiazol-5-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- (R)-2-(7-Fluoro-4-(2-metiltiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
- 25 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(5-clorotiofen-2-il)-7-fluoro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- un estereoisómero de cualquiera de los compuestos antes mencionados;
- 30 y
- un sal aceptable para uso farmacéutico de cualquiera de los compuestos o estereoisómeros antes mencionados.

19. 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.

5

20. 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.

10

21. 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.

15

22. 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.

20

23. 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.

25

24. 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.

25. Una composición farmacéutica que comprende: un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 26. Una combinación de una cantidad efectiva de un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un agente activo adicional.

10 27. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el agente activo farmacológico adicional es una droga anti-reumática modificadora de enfermedad (DMARD).

15 28. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el DMARD es metotrexato.

PIRROLIDINONAS HETEROAROMÁTICAS FUSIONADAS

Campo de la invención

[0001] Esta invención se refiere a compuestos de pirrolidinona heteroaromáticos fusionados, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y al uso de los compuestos para tratar trastornos y afecciones que involucran el sistema inmune y la inflamación, que incluyen la artritis reumatoide. Las pirrolidinonas heteroaromáticas son inhibidores de la tirosina quinasa esplénica

Antecedentes de la invención

[0002] La tirosina quinasa esplénica (SYK) es una tirosina quinasa citoplásmica no receptora de 72 kDa. La SYK tiene una secuencia aminoácida primaria similar a la de la proteína de 70 kD asociada a la cadena zeta (ZAP-70) y está involucrada en la transducción de señal mediada por el receptor. El dominio N-terminal de la SYK contiene dos dominios Src-homología 2 (SH2), que se unen a los motivos de activación en inmunoreceptores difosforilados basados en tirosina (ITAMs) hallados en los dominios de señalización citoplásmica de muchos complejos inmunoreceptores. El C-terminal contiene el dominio catalítico, e incluye varios sitios de autorofosforilación de bucle catalítico que son responsables de la activación de la SYK inducida por el receptor y la posterior propagación de la señal corriente abajo. La SYK se expresa en muchos tipos celulares involucradas en la inmunidad adaptativa e innata, que incluyen 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 celulares, que incluyen el epitelio de las vías aéreas y los fibroplastos en el sistema respiratorio superior. Véase, por ej., 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.

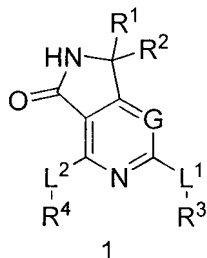
[0003] La función de la SYK en la señalización dependiente del ITAM y su expresión en muchos tipos celulares sugiere que los compuestos que inhiben la actividad de la SYK pueden ser útiles para tratar trastornos que involucran el sistema inmune y la inflamación. Estos trastornos incluyen las reacciones de hipersensibilidad tipo I (rinitis alérgica, asma alérgico, y dermatitis atópica; enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, soriasis, y púrpura trombocitopénica inmune; e inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Véase, por ej., 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 malignidades hematológicas, tales como leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica de células B, linfoma de células B (por ej., linfoma de células de la corteza cerebral), y linfoma de células T (por ej., linfoma de células T periféricas); como también cánceres epiteliales, tales como cáncer de pulmón, cáncer pancreático, y cáncer de colon. Véase por ej., Cynthia K. Hahn et al., *Cancer Cell* (2009) 16:281-294; D. H. Chu et al., *Immunol. 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.

[0004] Varios inhibidores de la SYK han sido descriptos en solicitudes de patentes publicadas. Véase por ej., 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 A2; WO 2009/026107 A1; WO2009136995 A2; y WO2009/145856 A1.

Síntesis de la invención

[0005] Esta invención provee derivados de pirrolidinona heteroaromáticos fusionados, que incluyen las 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona, 1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona, y sus complejos, sales, solvatos, e hidratos aceptables para uso farmacéutico. Esta invención además provee composiciones farmacéuticas que contienen los derivados de pirrolidinona heteroaromáticos, y los usos de los derivados de pirrolidinona heteroaromáticos para tratar trastornos y afecciones que involucran el sistema inmune y la inflamación, que incluyen la artritis reumatoide.

[0006] Un aspecto de la invención provee compuestos de Fórmula 1:



o sus sales aceptables para uso farmacéutico, donde:

G se selecciona de N y C(R5);

L1 y L2 se seleccionan cada uno de ellos independientemente de NH y un enlace;

R1 y R2 se seleccionan cada uno de ellos independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C1-3, y haloalquilo C1-3, o R1 y R2, junto con el átomo al-cual están unidos, forman un cicloalquilo C3-6;

R3 se selecciona de alquilo C2-6, cicloalquilo C3-8, heterocicloalquilo C2-5, y heteroarilo C1-9, cada uno opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, NO₂, -CN, R6, y R7;

R4 se selecciona de cicloalquilo C3-8, heterociclilo C2-5, arilo C6-14 y heteroarilo C1-9, cada uno opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, CN, R6, y R7;

R5 se selecciona de hidrógeno, halo, CN, alquilo C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, heterociclilo C2-5, heteroarilo C1-5, y R10, donde los restos alquilo, alqueno, alquino están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -CN, oxo, y R10, y donde el resto heterociclilo tiene 3 a 6 átomos del anillo y el resto heteroarilo tiene 5 o 6 átomos del anillo, y los restos heterociclilo y heteroarilo están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halo, NO₂, -CN, alquilo C1-4, alqueno C2-4, alquino C2-4, haloalquilo C1-4, y R10;

cada R6 se selecciona independientemente de 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 se selecciona independientemente de alquilo C1-6, alqueno C2-6, alquino C2-6, C3-6 cicloalquilo (CH₂)_m-, C6-14 aril-(CH₂)_m-, C2-5 heterociclilo (CH₂)_m-, y C1-9 heteroaril-(CH₂)_m-, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, NO₂, -CN, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6 y R10;

cada R8 y R9 se selecciona independientemente de alquilo C1-6, alqueno C2-6, alquino C2-6, C3-6 cicloalquilo (CH₂)_m-, C6-14 aril-(CH₂)_m-, C2-5 heterociclilo (CH₂)_m-, y C1-9 heteroaril-(CH₂)_m-, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, NO₂, -CN, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6 y R10;

cada R10 se selecciona independientemente de 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 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C1-6;

cada n se selecciona independientemente de 0, 1 y 2; y

cada m se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3, y 4;

donde cada uno de los restos heteroarilo antes mencionados tiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S, y cada uno de los restos heterociclilo antes mencionados está saturado o parcialmente insaturado y tiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S.

[0007] Otro aspecto de la invención provee un compuesto que se selecciona del siguiente grupo de compuestos y sus sales aceptables para uso farmacéutico:

2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;

2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(3-fluorofenilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;

2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(3-clorofenilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;

4-(1H-indazol-6-ilamino)-2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;

2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(3-trifluorometil)fenilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;

cis-2-(2-aminociclohexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;

2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;

2-(4-etilpiperazin-1-il)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;

2-(ciclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;

cis-2-(2-hidroxiciclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;

2-(3-aminopiperidin-1-il)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;

6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;

2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;

2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;

2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(benzo[b]tiofen-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;

2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;

2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;

2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;

2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;

2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;

4-(1H-indazol-6-ilamino)-6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

- 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 5 6-((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-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-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 10 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 2-(2-(aminometil)piperidin-1-il)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;
- 15 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(3-(metilsulfonil)fenilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((1R,2S)-2-aminociclopentilamino)-4-(3-(metilsulfonil)fenilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- (R)-4-metil-2-(4-(3-(metilsulfonil)fenilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)pentanamida;
- 20 (R)-4-metil-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)pentanamida;
- 2-((1R,2S)-2-(dimetilamino)ciclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;
- 25 2-((1R,2S)-2-(metilamino)ciclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;
- 2'-((1R,2S)-2-(aminociclohexilamino)-4'-(m-tolilamino)espiro[ciclopropano-1,7-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5'(6'H)-ona;
- 2-(2-aminoetilamino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;
- 30 2-(2-amino-2-metilpropilamino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;
- 2-(5-oxo-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)acetamida;
- 2-((2-aminoetil)(metil)amino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;
- 35 2-(pirrolidin-2-ilmetilamino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;
- 2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;
- 40 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;
- 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-propil-1H-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;
- 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1H-pirazol-5-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;
- 45 2-(3-aminopropil)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona;
- 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(benzofuran-3-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
- 50 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(benzo[b]tiofen-3-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

6-((1S,2R)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 (R)-6-(2-amino-3-etoxipropilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 5 (R)-6-(2-amino-3-etoxipropilamino)-7-fluoro-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-(2-amino-3,3,3-trifluoropropilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 (R)-4-metil-2-(3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)pentanamida;
 10 6-(cis-4-aminotetrahidrofuran-3-ilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 15 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 20 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 cis-6-(2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 25 6-((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-(cis-2-amino-4,4-difluorociclopentilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-(cis-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 30 6-(cis-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-(cis-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 35 (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;
 (R)-2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 (R)-2-(4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 40 (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-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;
 45 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]piridin-7-carbonitrilo;
 (R)-6-(2-amino-3-metoxipropilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 50 (R)-6-(2-amino-3-metoxipropilamino)-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-7-carbonitrilo;

- (R)-6-(2-amino-3-metoxipropilamino)-7-fluoro-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 7-acrilolil-6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 5 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;
 10 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 6-((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 15 6-((3R,4R)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 ter-butilo (1S,2R)-2-(3-oxo-7-fenil-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ;
 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-metil-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 20 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;
 25 (R)-6-(2-amino-3-metoxipropilamino)-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-(pirazolo[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;
 30 6-((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(benzofuran-3-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 (S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 35 (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;
 40 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-bromo-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;
 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-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;
 45 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;
 50 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(4-metiltiofen-2-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

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;

5 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;

10 (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;

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

20 (R)-2-(7-Fluoro-4-(5-metilfuran-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ylamino)-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;

25 (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;

30 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-metiltiazol-5-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

35 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;

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;

40 (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;

45 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-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-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

50 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-Aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(2-metiltiazol-5-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

(R)-2-(7-Fluoro-4-(2-metiltiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida;

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

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

un estereoisómero de cualquiera de los compuestos antes mencionados y sus sales aceptables para uso farmacéutico.

[0008] Otro aspecto de la invención provee una composición farmacéutica que incluye: un compuesto de fórmula 1, como se definió anteriormente, o su sal aceptable para uso farmacéutico, o un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que se definen en el párrafo precedente, o su sal aceptable para uso farmacéutico; y un excipiente aceptable para uso farmacéutico.

[0009] Un aspecto adicional de la invención provee el uso como medicamento de un compuesto de fórmula 1, como se definió anteriormente, o su sal aceptable para uso farmacéutico, o un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que se definieron anteriormente, o su sal aceptable para uso farmacéutico.

[0010] Otro aspecto de la invención provee el uso de un compuesto de fórmula 1, como se definió anteriormente, o su sal aceptable para uso farmacéutico, o un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que se definieron anteriormente, o su sal aceptable para uso farmacéutico, para la producción de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección para la cual se indica un inhibidor de SYK.

[0011] Otro aspecto de la invención provee un método para el tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto para la cual se indica un inhibidor de SYK, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1, como se definió anteriormente, o un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que se definió anteriormente, o su sal aceptable para uso farmacéutico.

[0012] Un aspecto adicional de la invención provee un método para el tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1, como se definió anteriormente, o su sal aceptable para uso farmacéutico, o un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que se definió anteriormente, o su sal aceptable para uso farmacéutico, donde la enfermedad o afección se selecciona de rinitis alérgica, asma alérgico, y dermatitis atópica, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, soriasis, púrpura trombocitopénica inmune, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trombosis.

[0013] Otro aspecto de la invención provee un método para el tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1, como se definió anteriormente, o su sal aceptable para uso farmacéutico, o un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que se definió anteriormente, o su sal aceptable para uso farmacéutico, donde la enfermedad o afección se selecciona de un malignidad hematológica o un cáncer epitelial.

[0014] Otro aspecto de la invención provee una combinación de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1, como se definió anteriormente, o su sal aceptable para uso farmacéutico, o un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que se definieron anteriormente, o su sal aceptable para uso farmacéutico, y al menos un agente farmacológicamente activo adicional.

Descripción detallada de la invención

[0015] A menos que se indique lo contrario, esta divulgación utiliza las definiciones

que se mencionan a continuación.

[0016] "Sustituido", cuando se utiliza con relación a un sustituyente o resto químico (por ej., un grupo alquilo), significa que uno o más átomos de hidrógeno del sustituyente o resto han sido reemplazados con uno o más átomos o grupos no hidrógeno, siempre que los requerimientos de valencia se reúnan y que un compuesto químicamente estable surja del a sustitución.

[0017] "Aproximadamente", cuando se utiliza con relación a una variable numérica medible, se refiere al valor indicado de la variable y a todos los valores de la variable que están dentro del error experimental del valor indicado o dentro ± 10 por ciento del valor indicado, cualquiera sea el mayor.

[0018] "Alquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados saturados de cadena recta y ramificada, que tienen en general un número específico de átomos de carbono (por ej., alquilo C1-3 se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, alquilo C1-6 se refiere a un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, etc.). 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.

[0019] "Alqu-1-ilo" se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, que se une a un grupo principal o sustrato a través de un átomo de carbono localizado en la posición 1 del grupo alquilo.

[0020] "Alquenilo" se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena recta y ramificada que tiene uno o más enlaces doble carbono-carbono, y en general tiene un número específico de átomos de carbono. 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.

[0021] "Alquinilo" se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena recta o ramificada que tiene uno o más enlaces triple carbono-carbono, y en general tiene un número específico de átomos de carbono. Ejemplo 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.

[0022] "Halo," y "halógeno" se pueden utilizar intercambiablemente y se refieren a flúor, cloro, bromo, y yodo.

[0023] "Haloalquilo", "haloalquenilo", y "haloalquinilo", se refieren, respectivamente, a grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos con uno o más átomos de halógeno, donde alquilo, alquenilo y alquinilo se definieron anteriormente, y en general tienen un número específico de átomos de carbono. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, y similares.

[0024] "Cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos o bicíclicos saturados, que tienen en general un número específico de átomos de carbono que comprenden el anillo o los anillos (por ej., cicloalquilo C3-8 se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono como miembros del anillo). Los grupos hidrocarbonados bicíclicos pueden incluir anillos aislados (dos anillos que no comparten átomos de carbono), anillos espiro (dos anillos que comparten un átomo de carbono), anillos fusionados (dos anillos que comparten dos átomos de carbono y el enlace entre los dos átomos de carbono comunes), y anillos puenteados (dos anillos que comparten dos átomos de carbono, pero no un enlace común). El grupo cicloalquilo puede estar unido a un grupo principal o a un sustrato en cualquier átomo del anillo a menos que dicha unión violase los requerimientos de valencia. Además, el grupo cicloalquilo puede incluir uno o más sustituyentes no hidrógeno a menos que dicha sustitución violase los requerimientos de valencia.

[0025] Ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares. Ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclico fusionado incluyen grupos biciclo[2.1.0]pentanilo (i.e., 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. Ejemplo de grupos cicloalquilo puenteados 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. Ejemplo de grupos espiro cicloalquilo incluyen espiro[3.3]heptanilo, espiro[2.4]heptanilo, espiro[3.4]octanilo, espiro[2.5]octanilo, espiro[3.5]nonanilo, y similares. Ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos aislados incluyen los que derivan de bi(ciclobutano), ciclobutanociclopentano, bi(ciclopentano), ciclobutanociclohexano, ciclopentanociclohexano, bi(ciclohexano), etc.

[0026] "Cicloalqu-1-ilo" se refiere a un grupo cicloalquilo, como se definió anteriormente, que se une a un grupo principal o sustrato a través de un átomo de carbono localizado en la posición 1 del grupo cicloalquilo.

[0027] "Cicloalquenilo" se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos y bicíclicos parcialmente insaturados, que tienen en general un número específico de átomos de carbono que comprenden el anillo o los anillos. Como con los grupos cicloalquilo, los grupos cicloalquenilo bicíclicos pueden incluir anillos espiro, fusionados, o puenteados aislados. De manera similar, el grupo cicloalquenilo puede estar unido a un grupo principal, o a un sustrato en cualquier átomo de anillo y puede incluir uno o más sustituyentes no hidrógeno a menos que dicha unión o sustitución violase los requerimientos de valencia. Ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen los análogos parcialmente insaturados de los grupos cicloalquilo que se describieron anteriormente, tales como ciclobutenilo (es decir, ciclobuten-1-il y ciclobuten-3-il), ciclopentenilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo, y similares.

[0028] "Ariilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos totalmente insaturados y a hidrocarburos policíclicos que tienen al menos un anillo aromático, ambos grupos ariilo monocíclicos y bicíclicos que tienen en general un número específico de átomos de carbono que comprenden sus miembros anulares (por ej., ariilo C6-14 se refiere a un grupo ariilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono como miembros del anillo). El grupo ariilo puede estar unido a un grupo principal, o a un sustrato en cualquier átomo de anillo y puede incluir uno o más sustituyentes no hidrógeno a menos que dicha unión o sustitución violase los requerimientos de valencia. Ejemplos de grupos ariilo incluyen grupos fenilo, bifenilo, ciclobutanbencenilo, indenilo, naftalenilo, benzocicloheptanilo, bifenilenilo, fluorenilo que derivan del catión cicloheptatrieno, y similares.

[0029] "Heterociclo" y "heterociclilo" se pueden utilizar intercambiabilmente y se refieren a grupos monocíclicos o bicíclicos saturados o parcialmente insaturados que tienen átomos del anillo compuestos de átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. Ambos grupos monocíclico y bicíclico tienen en general un número específico de átomos de carbono en su anillo o anillos (por ej., heterociclilo C2-5 se refiere a un grupo heterociclilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo). Como con los grupos cicloalquilo bicíclico, los grupos heterociclilo bicíclico pueden incluir anillos aislados, anillos espiro, anillos fusionados y anillos puenteados. El grupo heterociclilo puede estar unido a un grupo principal, o a un sustrato en cualquier átomo de anillo y puede incluir uno o más sustituyentes no hidrógeno a menos que dicha unión o sustitución violase los requerimientos de valencia o resultase en un compuesto químicamente inestable. Ejemplo de grupos heterociclilo monocíclico incluyen oxiranilo, tiananilo,

aziridinilo (por ej., aziridin-1-ilo y aziridin-2-ilo), oxetanilo, tiatanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-oxatianilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, piperazinilo, 1,4-azatianilo, oxepanilo, tiepanilo, azepanilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxaazepanilo, 1,4-ditiepanilo, 1,4-tiazepanilo, 1,4-diazepanilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 5,6-dihidro-2H-piranilo, 2H-piranilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, y 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo.

[0030] "Heteroarilo" se refiere a grupos aromáticos monocíclicos insaturados y a grupos policíclicos que tienen al menos un anillo aromático, cada uno de los grupos tiene átomos del anillo compuestos de átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ambos grupos monocíclicos y policíclicos tienen en general un número específico de átomos de carbono como miembros del anillo (por ej., heteroarilo C1-9 se refiere a un grupo heteroarilo que tiene 1 a 9 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo) y pueden incluir cualquier grupo bicíclico en el cual cualquiera de los heterociclos monocíclicos mencionados anteriormente están fusionados a un anillo benceno. El grupo heteroarilo puede estar unido a un grupo principal, o a un sustrato en cualquier átomo de anillo y puede incluir uno o más sustituyentes no hidrógeno a menos que dicha unión o sustitución violase los requerimientos de valencia o resultase en un compuesto químicamente inestable. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen grupos monocíclicos como pirrolilo (por ej. pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, y pirrol-3-ilo), furanilo, tiofenilo, 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.

[0031] Ejemplos de grupos heteroarilo además incluyen grupos bicíclicos como benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, benzo[c]tiofenilo, indolilo, 3H-indolilo, isoindolilo, 1H-isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, 1H-pirrol[2,3-c]piridinilo, 1H-pirrol[3,2-c]piridinilo, 1H-pirrol[3,2-b]piridinilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 3H-imidazo[4,5-c]piridinilo, 1H-pirazolo[4,3-b]piridinilo, 1H-pirazolo[4,3-c]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-c]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, 7H-purina, indolizinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[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.

[0032] "Oxo" se refiere a un oxígeno enlazado doble (=O).

[0033] "Grupo saliente" se refiere a cualquier grupo que sale de una molécula durante un proceso de fragmentación, que incluye las reacciones de sustitución, reacciones de eliminación, y reacciones de adición-eliminación. Los grupos salientes pueden nucleofugal, en el cual el grupo sale con un par de electrones que sirven inicialmente como enlace entre el grupo saliente y la molécula, o puede ser electrofugal, en el cual el grupo sale sin el par de electrones. La capacidad de un grupo saliente nucleofugal de salir depende de su resistencia base, siendo las bases más fuertes los grupos salientes más pobres. Los grupos salientes nucleofugales comunes incluyen nitrógeno (por ej., de sales de diazonio); sulfonatos, que incluyen alquilsulfonatos (por ej., mesilato), fluoroalquilsulfonatos (por ej., triflato, hexaflato, nonaflato, y tresilato), y arilsulfonatos (por ej., tosilado, brosilato, closilato, y nosilato). Otros incluyen carbonatos, iones de haluro, aniones de carboxilato, iones de fenolato, y alcóxidos. Algunas bases más fuertes, tales como NH₂⁻ y OH⁻ se pueden resultar mejores grupos salientes mediante el tratamiento con un ácido. Los grupos salientes electrofugales comunes

incluyen el protón, CO₂, y metales.

[0034] "Enantiómero opuesto" se refiere a una molécula que es una imagen refleja no superimponible de una molécula de referencia, que se puede obtener invirtiendo todos los centros estereogénicos de la molécula de referencia. Por ejemplo, si la molécula de referencia tiene configuración estereoquímica absoluta S, entonces el enantiómero opuesto tiene configuración estereoquímica absoluta R. De igual modo, si la molécula de referencia tiene configuración estereoquímica absoluta S,S, entonces el enantiómero opuesto tiene configuración estereoquímica R,R, etc.

[0035] "Estereoisómero" y "estereoisómeros" de un compuesto con configuración estereoquímica dada se refiere al enantiómero opuesto del compuesto a cualquier diastereoisómero, que incluye isómeros geométricos (Z/E) del compuesto. Por ejemplo, si un compuesto tiene configuración estereoquímica S,R,Z, sus estereoisómeros incluirían su enantiómero opuesto que tiene configuración R,S,Z, y sus diastereómeros que tienen configuración S,S,Z, configuración R,R,Z, configuración S,R,E, configuración R,S,E, configuración S,S,E, y configuración R,R,E. Si la configuración estereoquímica de un compuesto no es específica, entonces el "estereoisómero" se refiere a cualquiera de las configuraciones estereoquímicas posibles del compuesto.

[0036] "Estereoisómero sustancialmente puro" y sus variantes se refieren a una muestra que contiene un compuesto que tiene una configuración estereoquímica específica y que comprende al menos aproximadamente 95% de la muestra.

[0037] "Estereoisómero puro" y sus variantes se refieren a una muestra que contiene un compuesto que tiene una configuración estereoquímica específica y que comprende al menos aproximadamente 99,5% de la muestra.

[0038] "Sujeto" se refiere a un mamífero, que incluye un ser humano.

[0039] Sustancias "aceptables para uso farmacéutico" se refiere a las sustancias que están dentro del alcance del criterio médico adecuado para su uso en contacto con los tejidos de los sujetos sin la indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, en proporción con una relación beneficio-riesgo razonable, y eficaz para el uso destinado.

[0040] "Que trata" se refiere a la inversión, alivio, inhibición del avance de, o a la prevención de un trastorno, enfermedad o afección a la cual se aplica dicho término, a la inversión, alivio, inhibición del avance de, o a la prevención de uno o más síntomas de dicho trastorno, enfermedad o afección.

[0041] "Tratamiento" se refiere al acto de "tratar", como se definió inmediatamente antes.

[0042] "Fármaco", "sustancia del fármaco", "principio farmacéutico activo", y similares, se refieren a un compuesto (por ej., compuestos de fórmula 1 y compuestos específicamente mencionados anteriormente) que se pueden utilizar para tratar a un sujeto que necesita el tratamiento.

[0043] "Cantidad eficaz para uso terapéutico" de un fármaco se refiere a la cantidad del fármaco que se puede utilizar para tratar a un sujeto y puede depender del peso y la edad del sujeto y la vía de administración, entre otras cosas.

[0044] "Excipiente" se refiere a cualquier sustancia que puede influir en la biodisponibilidad de un fármaco, pero de otro modo es farmacológicamente inactiva.

[0045] "Composición farmacéutica" se refiere a la combinación de una o más sustancias del fármaco y uno o más excipientes.

[0046] "Producto del fármaco", "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 necesita el tratamiento y en general puede tener la forma de comprimidos, cápsulas, saches que contienen polvo o gránulos, soluciones líquidas o suspensiones, parches, películas, y similares.

[0047] Las siguientes abreviaturas se utilizan a lo largo de la memoria descriptiva:

Ac (acetilo); ACN (acetonitrilo); AIBN (azo-bis-isobutironitrilo); API (principio farmacéutico activo); ac (acuoso); Boc (ter-butoxicarbonilo); BSA (albúmina suero bovino); Cbz (carbobenciloxi); dba (dibencilidenacetona); DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida)

DCM (diclorometano); DIPEA (N,N-diisopropiletilamina, base de Hünig); DMA (N,N-dimetilacetamida); DMAP (4-dimetilaminopiridina); DMARD (fármaco antirreumático que modifica la enfermedad); DME (1,2-dimetoxietano); DMF (N,N-dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno); DTT (ditiotreitolo); EDA dodecil alcohol etoxilado, Brj@35); EDCI (N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimide); EDTA (ácido etilendiaminatetraacético); ee (exceso enantiomérico); eq (equivalentes); Et (etilo); Et3N (triethylamina); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); FAM (5-carboxifluoresceína); HATU (hexafluorofosfato(V) de (2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio); HEPES (4-(ácido 2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico); HOAc (ácido acético); HOBt (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol); IC50 (concentración a 50% de inhibición); IPA (isopropanol); IPAc (acetato de isopropilo); IPE (isopropiléter); LDA (litio diisopropilamida); LiHMDS (bis(trimetilsilil)amida de litio); mCPBA (ácido m-cloroperoxibenzoico); Me (metilo); MeOH (metanol); MTBE (metil ter-butil éter); MOI (multiplicidad de infección); pf (punto de fusión); NaOt-Bu (ter-butoxido de sodio); NBS (N-bromosuccinimida); NCS (N-clorosuccinimida); NIS (N-yodosuccinimida); PE (éter petróleo); f (fenilo); pIC50 (-log10(IC50), donde IC50 se menciona en unidades molares (M)); Pr (propilo); i-Pr (isopropilo); PTFE (politetrafluoroetileno); RT (temperatura ambiente, aproximadamente 20°C a 25°C); (SyK (tirosina quinasa esplénica); TCEP (tris(2-carboxietil)fosfina); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (anhídrido 2,2,2-trifluoroacético); tF (tetrahidrofurano); y buffer Tris (buffer 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol).

[0048] Esta divulgación se refiere a compuestos de fórmula 1, que incluye los compuestos específicamente mencionados anteriormente, y sus complejos, sales, solvatos e hidrato aceptables para uso farmacéutico. La presente divulgación además se refiere a materiales y métodos para preparar los compuestos de fórmula 1, las composiciones farmacéuticas que los contienen, y su uso para tratar trastornos, enfermedades, y afecciones que involucran el sistema inmune y la inflamación, que incluyen artritis reumatoide, malignidades hematológicas, cánceres epiteliales (es decir, carcinomas), y otros trastornos, enfermedades, y afecciones para las cuales se indica la inhibición de la SYK.

[0049] Los compuestos de fórmula 1 incluyen aquéllos en los cuales L1 es un enlace y L2 es -Nº; L1 es -NH- y L2 es un enlace; L1 y L2 son ambos enlaces; o L1 y L2 son ambos -NH-.

[0050] Los compuestos de fórmula 1 incluyen además aquéllos en los cuales 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 cual están unidos, forman un grupo ciclopropilo; o R1 y R2 son ambos átomos de hidrógeno.

[0051] Los compuestos de fórmula 1 incluyen aquéllos en los cuales L1 es -NH- y L2 es -NH- o un enlace; G es N; R1 y R2 son ambos hidrógeno; y R3 es un 2-amino-C3-8 cicloalqu-1-ilo, o más en particular 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, NO2, -CN, R6, y R7.

[0052] Los compuestos de fórmula 1 incluyen aquéllos en los cuales L1 es -NH- y L2 es -NH- o un enlace; G es N; R1 y R2 son ambos hidrógeno; y R3 es un 2-amino-C26 alqu-1-ilo, o más en particular 2-aminoetan-1-ilo o 2-amino-2-oxoetan-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno a cinco, de uno a cuatro o de uno a dos sustituyentes, respectivamente, independientemente seleccionados de halo, oxo, NO2, -CN, R6, y R7.

[0053] Los compuestos de fórmula 1 además incluyen aquéllos en los cuales L1 es -NH- y L2 es -NH- o un enlace; G es N; R1 y R2 son ambos hidrógeno; y R3 es un

heterociclilo C2-5, o más en particular un amino heterociclilo C2-5 como 3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ilo, opcionalmente sustituido con uno a cinco o de uno a cuatro sustituyentes, respectivamente, independientemente seleccionados de halo, oxo, NO₂, -CN, R6, y R7, donde el resto heterociclilo tiene 5 o 6 átomos del anillo.

5 [0054] Los compuestos de fórmula 1 incluyen aquéllos en los cuales L1 es -NH- y L2 es -NH- o un enlace; G es N; R1 y R2 son ambos hidrógeno; y R4 es arilo C6-14, o más en particular fenilo, opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, CN, R6, y R7.

10 [0055] Los compuestos de fórmula 1 incluyen aquéllos en los cuales L1 es -NH- y L2 es -NH- o un enlace; G es N; R1 y R2 son ambos hidrógeno; y R4 es heteroarilo C1-9, o más en particular un heteroarilo C2-4 monocíclico, opcionalmente sustituido con uno a cinco o de uno a cuatro sustituyentes, respectivamente, independientemente seleccionados de halo, oxo, CN, R6, y R7.

15 [0056] Los compuestos de Fórmula 1 también incluyen aquellos en los que L1 es -NH- y L2 es -NH- o un enlace; G es N; R1 y R2 son ambos hidrógeno, y R4 es un heteroarilo C2-4 monocíclico seleccionado de pirrolilo, furanilo tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo y tiazolilo, o más particularmente de tiofenilo, pirazolilo, isotiazolilo y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -CN, R6 y R7.

20 [0057] Los compuestos de fórmula 1 incluyen aquéllos en los cuales L1 es -NH- y L2 es -NH- o un enlace; G es N; R1 y R2 son ambos hidrógeno; y R4 es un resto pirazol (por ejemplo, pirazol-4-ilo) opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, R6, y R7.

25 [0058] Los compuestos de fórmula 1 incluyen aquéllos en los cuales L1 es NH y L2 es NH o un enlace; G es C(R5); R1 y R2 son ambos hidrógeno; y R5 es un heteroarilo C1-5 opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, NO₂, -CN, alquilo C1-4, alquenilo C2-4, alquinilo C24, haloalquilo C14, y R10.

30 [0059] Los compuestos de fórmula 1 además incluyen aquéllos en los cuales L1 es NH y L2 es NH o un enlace; G es C(R5); R1 y R2 son ambos hidrógeno; y R5 es hidrógeno o halo, o más en particular, cloro o flúor.

35 [0060] Los compuestos de fórmula 1 incluyen aquéllos en los cuales L1 es -NH- y L2 es -NH- o un enlace; G es C(R5); R1 y R2 son ambos hidrógeno; y R3 es un 2-amino-C3-8 cicloalqu-1-ilo, o más en particular 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, NO₂, -CN, R6, y R7.

40 [0061] Los compuestos de fórmula 1 incluyen aquéllos en los cuales L1 es -NH- y L2 es -NH- o un enlace; G es C(R5); R1 y R2 son ambos hidrógeno; y R3 es un 2-amino-C26 alqu-1-ilo, o más en particular 2-aminoetan-1-ilo o 2-amino-2-oxoetan-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno a cinco, de uno a cuatro o de uno a dos sustituyentes, respectivamente independientemente seleccionados de halo, oxo, NO₂, -CN, R6, y R7.

45 [0062] Los compuestos de fórmula 1 además incluyen aquéllos en los cuales L1 es -NH- y L2 es -NH- o un enlace; G es C(R5); R1 y R2 son ambos hidrógeno; y R3 es un heterociclilo C2-5, o más en particular un amino heterociclilo C2-5 como 3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ilo, opcionalmente sustituido con uno a cinco o de uno a cuatro sustituyentes, respectivamente, independientemente seleccionados de halo, oxo, NO₂, -CN, R6, y R7, donde el resto heterociclilo tiene 5 o 6 átomos del anillo.

50 [0063] Los compuestos de fórmula 1 incluyen aquéllos en los cuales L1 es -NH- y L2 es -NH- o un enlace; G es C(R5); R1 y R2 son ambos hidrógeno; y R4 es arilo C6-14, o más en particular fenilo, opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, CN, R6, y R7.

[0064] Los compuestos de fórmula 1 incluyen aquéllos en los cuales L1 es -NH- y

L2 es -NH- o un enlace; G es C(R5); R1 y R2 son ambos hidrógeno; y R4 es arilo C1-9, o más en particular un heteroarilo C2-4, opcionalmente sustituido con uno a cinco o de uno a cuatro sustituyentes, respectivamente, independientemente seleccionados de halo, oxo, CN, R6, y R7.

5 [0065] Los compuestos de Fórmula 1 también incluyen aquellos en los que L1 es -NH- y L2 es -NH- o un enlace; G es C (R5); R1 y R2 son ambos hidrógeno, y R4 es un heteroarilo C2-4 monocíclico seleccionado de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, y tiazolilo, o más particularmente de tiofenilo, pirazolilo, isotiazolilo, y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres
10 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -CN, R6 y R7.

[0066] Los compuestos de fórmula 1 incluyen aquéllos en los cuales L1 es -NH- y L2 es -NH- o un enlace; G es C(R5); R1 y R2 son ambos hidrógeno; y R4 es un resto pirazol (por ejemplo, pirazol-4-ilo) opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, CN, R6, y R7.

15 [0067] Los compuestos de fórmula 1 incluyen aquéllos en los cuales L1 es -NH- y L2 es -NH- o un enlace; G es N; R1 y R2 son ambos hidrógeno; R3es un 2-amino-C3-8 cicloalqu-1-ilo, o más en particular 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, NO₂, CN, R6, y R7; y R4 es un arilo C6-14, o más en particular fenilo, opcionalmente sustituido con
20 uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, CN, R6, y R7.

[0068] Los compuestos de fórmula 1 incluyen aquéllos en los cuales L1 es -NH- y L2 es -NH- o un enlace; G es N; R1 y R2 son ambos hidrógeno; R3es un 2-amino-C3-8 cicloalqu-1-ilo, o más en particular 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de 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 uno a cinco o de uno a cuatro sustituyentes, respectivamente independientemente seleccionados de halo, oxo, CN, R6, y R7.

[0069] Los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales L1 es NH y L2 es NH o un enlace; G es N; R1 y R2 son ambos hidrógeno; R3 es un 2-amino-cicloalqu-1-ilo C3-8, o más particularmente 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, NO₂, CN, R6, R7; y R4 es un heteroarilo C2-4 monocíclico seleccionado de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, y tiazolilo, o más particularmente de tiofenilo, pirazolilo, isotiazolilo, y tiazolilo, cada uno opcionalmente
35 sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, R6, y R7.

[0070] Los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales L1 es NH y L2 es NH o un enlace; G es N; R1 y R2 son ambos hidrógeno; R3 es un 2-amino-cicloalqu-1-ilo C3-8, o más particularmente 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, NO₂, CN, R6, y R7; y R4 es un resto pirazol (por ejemplo, pirazol-4-ilo) sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, R6, y R7.

40 [0071] Los compuestos de fórmula 1 incluyen aquéllos en los cuales L1 es -NH- y L2 es -NH- o un enlace; G es C(R5); R1 y R2 son ambos hidrógeno; R3es un 2-amino-C3-8 cicloalqu-1-ilo, o más en particular 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, NO₂, CN, R6, y R7; y R4 es un arilo C6-14, o más en particular fenilo, opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, CN, R6, y R7.

45 [0072] Los compuestos de fórmula 1 además incluyen aquéllos en los cuales L1 es -NH- y L2 es -NH- o un enlace; G es C(R5); R1 y R2 son ambos hidrógeno; R3es un 2-amino-C3-8 cicloalqu-1-ilo, o más en particular 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo,
50

NO₂, CN, R₆, y R₇; y R₄ es un heteroarilo C₁₋₉, o más en particular un heteroarilo C₂₋₄ monocíclico, opcionalmente sustituido con uno a cinco o de uno a cuatro sustituyentes, respectivamente, independientemente seleccionados de halo, oxo, CN, R₆, y R₇.

[0073] Los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales L₁ es NH y L₂ es NH o un enlace; G es C(R₅); R₁ y R₂ son ambos hidrógeno; R₃ es un 2-amino-cicloalqu-1-ilo C₃₋₈, o más particularmente 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, NO₂, CN, R₆, y R₇; y R₄ es un heteroarilo C₂₋₄ monocíclico seleccionado de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, y tiazolilo, o más particularmente de tiofenilo, pirazolilo, isotiazolilo, y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, R₆, y R₇.

[0074] Los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales L₁ es NH y L₂ es NH o un enlace; G es C(R₅); R₁ y R₂ son ambos hidrógeno; R₃ es un 2-amino-cicloalqu-1-ilo C₃₋₈, o más particularmente 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, NO₂, CN, R₆, y R₇; y R₄ es un resto pirazol (por ejemplo, pirazol-4-ilo) sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, R₆, y R₇.

[0075] Los compuestos de fórmula 1 incluyen cualquiera de las realizaciones antes mencionadas en las cuales L₁ es -NH- y L₂ es un enlace.

[0076] De este modo, los compuestos de fórmula 1 incluyen aquéllos en los cuales L₁ es -NH; L₂ es -un enlace; G es C(R₅); R₁ y R₂ son ambos hidrógeno; R₅ es hidrógeno o halo, o más en particular, cloro o flúor; y R₃ es un 2-amino-C₃₋₈ cicloalqu-1-ilo, o más en particular 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, NO₂, -CN, R₆, y R₇.

[0077] Los compuestos de fórmula 1 incluyen aquéllos en los cuales L₁ es -NH; L₂ es -un enlace; G es C(R₅); R₁ y R₂ son ambos hidrógeno; R₅ es hidrógeno o halo, o más en particular, cloro o flúor; y R₃ es un 2-amino-C₂₋₆ alqu-1-ilo, o más en particular 2-aminoetan-1-ilo o 2-amino-2-oxoetan-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno a cinco, de uno a cuatro o de uno a dos sustituyentes, respectivamente, independientemente seleccionados de halo, oxo, NO₂, -CN, R₆, y R₇.

[0078] Los compuestos de fórmula 1 además incluyen aquéllos en los cuales L₁ es -NH-; L₂ es un enlace; G es C(R₅); 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 como 3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ilo, opcionalmente sustituido con uno a cinco o de uno a cuatro sustituyentes, respectivamente, independientemente seleccionados de halo, oxo, NO₂, -CN, R₆, y R₇, donde el resto heterociclilo tiene 5 o 6 átomos del anillo.

[0079] Los compuestos de fórmula 1 incluyen aquéllos en los cuales L₁ es -NH; L₂ es -un enlace; G es C(R₅); 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 uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, CN, R₆, y R₇.

[0080] Los compuestos de fórmula 1 también incluyen aquéllos en los cuales L₁ es -NH; L₂ es -un enlace; G es C(R₅); 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 uno a cinco sustituyentes o de uno a cuatro sustituyentes, respectivamente, independientemente seleccionados de halo, oxo, CN, R₆, y R₇.

[0081] Los compuestos de fórmula 1 incluyen aquéllos en los cuales L₁ es -NH; L₂ es -un enlace; G es C(R₅); 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

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

5 [0082] Los compuestos de fórmula 1 incluyen aquéllos en los cuales L1 es -NH; L2 es -un enlace; G es C(R5); 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 uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, CN, R6, y R7.

10 [0083] Los compuestos de fórmula 1 incluyen aquéllos en los cuales L1 es -NH; L2 es -un enlace; G es C(R5); R1 y R2 son ambos hidrógeno; R5 es hidrógeno o halo, o más en particular, cloro o flúor; R3 es un 2-amino-C3-8 cicloalqu-1-ilo, o más en particular 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, NO₂, CN, R6, y R7; y R4 es un arilo
15 C6-14, o más en particular fenilo, opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halo, oxo, CN, R6, y R7.

[0084] Los compuestos de fórmula 1 incluyen aquéllos en los cuales L1 es -NH; L2 es -un enlace; G es C(R5); R1 y R2 son ambos hidrógeno; R5 es hidrógeno o halo, o más en particular, cloro o flúor; R3 es un 2-amino-C3-8 cicloalqu-1-ilo, o más en particular 2-
20 amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de 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 uno a cinco o de uno a cuatro sustituyentes, respectivamente, independientemente seleccionados de halo, oxo, CN, R6, y R7.

25 [0085] Los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales L1 es NH y L2 es NH o un enlace; G es C(R5); R1 y R2 son ambos hidrógeno; R3 es un 2-amino-cicloalqu-1-ilo C3-8, o más particularmente 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, NO₂, CN, R6, R7; y R4 es un heteroarilo C2-4 monocíclico seleccionado de pirrolilo,
30 furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, y tiazolilo, o más particularmente de tiofenilo, pirazolilo, isotiazolilo, y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, R6, y R7.

[0086] Los compuestos de Fórmula 1 incluyen aquellos en los cuales L1 es NH y
35 L2 es NH o un enlace; G es N; R1 y R2 son ambos hidrógeno; R5 es hidrógeno o halo, o más particularmente, cloro o flúor; R3 es un 2-amino-cicloalqu-1-ilo C3-8, o más particularmente 2-amino-ciclohex-1-ilo, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halo, oxo, NO₂, CN, R6, y R7; y R4 es un resto pirazol (por ejemplo, pirazol-4-ilo) sustituido con de uno a tres sustituyentes
40 seleccionados independientemente de halo, CN, R6, y R7.

[0087] 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 sustituyentes opcionales.

45 [0088] Todas las referencias a los compuestos, incluyendo los compuestos de fórmula 1 y los compuestos mencionados en la memoria descriptiva, en general incluyen todos los complejos, sales, solvatos, hidratos y cristales líquidos de los compuestos. De igual modo, todas las referencias a los compuestos incluyen todos los complejos, solvatos, hidratos y cristales líquidos de las sales de los compuestos.

50 [0089] Los compuestos de fórmula 1, que incluye los compuestos específicamente mencionados anteriormente, y sus complejos, sales, solvatos e hidrato aceptables para uso farmacéutico. Estas sales incluyen sales de adición de ácido (que incluyen diácidos) y sales de base. Las sales de adición de ácido aceptables para uso

farmacéutico incluyen sales no tóxicas de ácido inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido hidrofluórico, y ácidos fosforosos, como también sales no tóxicas que derivan de ácidos orgánicos, tales como ácido alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxí alcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. Estas sales incluyen acetato adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato, carbonato, bisulfato, sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yohidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato, fosfato hidrógeno, fosfato dihidrógeno, piroglutamato, saccharato, estearato, succinato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y sales xinofoato.

[0090] Las sales base aceptables para uso farmacéutico incluyen sales no tóxicas que derivan de bases, que incluyen cationes metálicos, tales como catión de metal alcalino o alcalinotérreo, como también aminas. Ejemplos de cationes metálicos adecuados incluyen (Na⁺) de sodio, (K⁺) de potasio, (Mg²⁺) de magnesio, (Ca²⁺) de calcio, (Zn²⁺) de zinc, y (Al³⁺) de aluminio.. Ejemplos de aminas adecuadas incluyen arginina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietilamina, dietanolamina, dicitclohexilamina, etilendiamina, glicina, lisina, N-metilglucamina, olamina, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol, y procaína. Para una discusión de sales de base y adición de ácido útiles, véase S. M. Berge et al., J. Pharm. Sci. (1977) 66:1-19; véase además Stahl y Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (2002).

[0091] Las sales aceptables para uso farmacéutico se pueden preparar utilizando varios métodos. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1 con un ácido o base apropiada para dar la sal deseada. Además se puede hacer reaccionar un precursor del compuesto de fórmula 1 con un ácido o base para eliminar un grupo protector lábil de ácido o base o para abrir una lactona o grupo lactamo del precursor. Además, se puede convertir una sal del compuesto de fórmula 1 a otra sal a través del tratamiento con un ácido o base apropiada o a través del contacto con una resina de intercambio iónico. Siguiendo la reacción, a continuación se puede aislar la sal por filtración si precipita de la solución, o por evaporación para recuperar la sal. El grado de ionización de la sal puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

[0092] Los compuestos de fórmula 1 pueden existir en un continuum de estados sólidos que oscilan desde totalmente amorfos a completamente cristalinos. El término "amorfo" se refiere a un estado en el cual el material carece de orden de largo rango en el nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente estos materiales no dan patrones de difracción de rayos X distintivos y, mientras exhiben las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Al cabo del calentamiento, se produce un cambio de propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la cual el material tiene una estructura interna ordenada regular en el nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Estos materiales cuando se calientan lo suficiente exhibirán además las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ("punto de fusión").

[0093] Los compuestos de fórmula 1 pueden existir además en formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" describe un complejo molecular que comprende el compuesto y una o más moléculas de solvente aceptables para uso farmacéutico (por ej., EtOH). El término "hidrato" es un solvato en el cual el solvente es agua. Los solvatos

aceptables para uso farmacéutico incluyen aquéllos en los cuales el solvente puede ser sustituido isotópicamente (por ej., D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO).

[0094] Un sistema de clasificación normalmente aceptado para solvatos e hidratos de compuestos orgánicos es uno que distingue entre sitio aislado, canal, y solvatos e hidratos coordinados de metal-ion. Véase, por ej., K. R. Morris (H. G. Brittain ed.) Polymorphism in Pharmaceutical Solids (1995). Los solvatos e hidratos de sitio aislados son aquéllos en los cuales las moléculas de solvente (por ej., agua) se aíslan del contacto directo entre sí mediante moléculas intervinientes del compuesto orgánico. En los solvatos de canal, las moléculas de solvente se encuentran en canales de red cristalina donde están próximas a otras moléculas de solvente. En los solventes coordinados de metal-ion, las moléculas de solvente se unen al ion metálico.

[0095] Cuando el solvente o el agua se unen con firmeza, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Cuando, sin embargo, el solvente o el agua se unen débilmente, como en los solvatos de canales y en los compuestos higroscópicos, el contenido de agua o solvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En estos casos, la no-estoequiometría será típicamente observada.

[0096] Los compuestos de fórmula 1 además pueden existir como complejos de múltiples componentes (que no son sales ni solvatos) en los cuales el compuesto (fármaco) y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión de fármaco-hospedante) y co-cristales. Éstos últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se unen a través de interacciones no covalentes, pero además podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los co-cristales se pueden preparar por cristalización de fusión, por recristalización de solventes, o por molido físico de los componentes. Véase, por ej., O. Almarsson y M. J. Zaworotko, Chem. Commun. (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.

[0097] Cuando se someten a condiciones adecuadas, los compuestos de fórmula 1 pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido). El estado mesomórfico se encuentra entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (ya sea fusión o solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio en temperatura se describe como "termotrópico" y el mesomorfismo que surge de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro solvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial para formar mesofases liotrópicas se describen como "amfifílicos" e incluyen moléculas que poseen un resto iónico polar (por ej., COO⁻Na⁺, -COO⁻K⁺, -SO₃⁻Na⁺) o resto no iónico polar (tal como N⁺N⁺(CH₃)₃). Véase, por ej., N. H. Hartshorne y A. Stuart, Crystals and the Polarizing Microscope (4^o ed, 1970).

[0098] Todas las referencias a compuestos, que incluyen los compuestos de fórmula 1 y los compuestos mencionados en la memoria descriptiva, incluyen en general todos los polimorfos y hábitos cristalinos, profármacos, metabolitos, estereoisómeros, y tautómeros de los mismos, como también todos sus compuestos isotópicamente marcados.

[0099] "Profármacos" se refiere a compuestos que tienen poca o ninguna actividad farmacológica que pueden, cuando se metabolizan in vivo, someterse a conversión a compuestos que tiene la actividad farmacológica deseada. Los profármacos se pueden preparar reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos farmacológicamente activos con "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en H. Bundgaard, Design of Prodrugs (1985). Ejemplos de profármacos incluyen, derivados de éster, éter o amida de los compuestos de fórmula 1 que tienen grupos funcionales de

ácido carboxílico, hidroxilo, o amino, respectivamente. Para mayor discusión sobre los profármacos, véase por ej., T. Higuchi y V. Stella "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," ACS Symposium Series 14 (1975) and E. B. Roche ed., Bioreversible Carriers in Drug Design (1987).

5 **[00100]** "Metabolitos" se refieren a compuestos que se forman in vivo al cabo de la administración de compuestos farmacológicamente activos. Ejemplos incluyen hidroximetilo, hidroxilo, amino secundario, amino primario, fenol, y derivados de ácido carboxílico de los compuestos de fórmula 1 que tienen metilo, alcoxi, amino terciario, amino secundario, fenilo, y grupos amida, respectivamente.

10 **[00101]** Ciertos compuestos que se describen en la presente pueden tener estereoisómeros. Estos compuestos pueden existir como enantiómeros simples (compuestos enantiopuros) o mezclas de enantiómeros (muestras enriquecidas y racémicas), que dependen del exceso relativo de un enantiómero sobre otro en una muestra, pueden exhibir actividad óptica. Estos estereoisómeros, que son imágenes
15 reflejas superimponentes, poseen un eje estereogénico o uno o más centros estereogénicos (es decir, quiralidad). Otros compuestos pueden ser estereoisómeros que no son imágenes reflejas. Estos estereoisómeros, que son conocidos como diastereoisómeros, pueden ser quirales o aquirales (no contienen centros estereogénicos). Ellos incluyen moléculas que contienen un grupo alqueno o cíclico, de
20 modo que estereoisómeros cis/trans (o Z/E) son posibles, o moléculas que contienen dos o más centros estereogénicos, en los cuales la inversión de un centro estereogénico simple genera un diastereoisómero correspondiente. A menos que se establezca o se aclare de otro modo (por ej., a través del uso de estereoenlaces, descriptores estereocentrales, etc.) el alcance de la invención y la divulgación incluye en general el
25 compuesto de referencia, y sus estereoisómeros, ya sea que sean cada uno de ellos puros (por ej., enantiopuro) o mezclas (por ej., enantioméricamente enriquecidas o racémicas).

[00102] Los isómeros geométricos (cis/trans)) se pueden separar por técnicas convencionales tales como cromatografía y cristalización fraccional.

[00103] Los enantiómeros individuales de los compuestos se pueden preparar
30 mediante síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o aislarse mediante resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) utilizando, por ejemplo, HPLC quiral. En forma alternativa, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto enantioméricamente puro adecuado (por ej., ácido o base) para dar un par de diastereoisómeros, cada uno compuesto de un
35 enantiómero simple, que se separan mediante, digamos, recristalización fraccional o cromatografía. El enantiómero deseado se regenera a continuación a partir del diastereoisómero apropiado. A menudo, el enantiómero deseado puede enriquecerse posteriormente mediante recristalización en un solvente adecuado (por ej., ACN) cuando está disponible en cantidad suficiente (por ej., típicamente no menos de aproximadamente
40 85% ee, y en algunos casos, no menos de aproximadamente 90% ee). Para una posterior discusión de técnicas para separar estereoisómeros, véase E. L. Eliel y S. H. Wilen, Stereochemistry of Organic Compounds (1994).

[00104] "Tautómeros" se refiere a isómeros estructurales que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. El isomerismo tautomérico (tautomerismo) puede
45 tomar la forma de tautomerismo de protones en los cuales el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo imino, ceto, o oxima, o tautomerismo de valencia en el cual el compuesto contiene un resto aromático.

[00105] Los compuestos que se describen en la presente además incluyen todas las variantes isotópicas aceptables para uso farmacéutico, en las cuales al menos un
50 átomo se reemplaza con un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente hallada en la naturaleza. Los isótopos adecuados para su inclusión en los 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 and ^{15}N ; isótopos de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O ; isótopos de azufre, tal como ^{35}S ; isótopos de flúor, tal como ^{18}F ; isótopos de cloro, tal como ^{36}Cl , e isótopos de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I . El uso de variantes isotópicas (por ej., deuterismo, 2H) puede dar ciertas ventajas terapéuticas que surgen de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, tiempo de vida medio in vivo aumentado o requerimientos de dosificación reducidos. Además, ciertas variaciones isotópicas de los compuestos divulgados pueden incorporar un isótopo radioactivo (por ej., tritio, 3H , o ^{14}C), que puede ser útil en los estudios de distribución de tejido de sustrato y/o fármaco. La sustitución con isótopos de emisión de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , puede ser útil en los estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos isotópicamente marcados se pueden preparar mediante procesos análogos a los que se describen en cualquier parte en la divulgación utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar de un reactivo no marcado.

[00106] Los compuestos de fórmula 1 se pueden preparar utilizando las técnicas que se describen a continuación. Algunos de los esquemas y ejemplos pueden omitir detalles de reacciones comunes, que incluyen oxidaciones, reducciones, etc., técnicas de separación (extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización, y similares), y procedimientos analíticos, que son conocidos para los expertos en la técnica de la química orgánica. Los detalles de estas reacciones y técnicas se pueden hallar en un número de tratados, que incluyen Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1999), y la serie de múltiples volúmenes editada por Michael B. Smith y otros, *Compendium of Organic Synthetic Methods* (1974 et seq.). Los materiales de partida y los reactivos se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o se pueden preparar utilizando métodos de literatura. Algunos de los esquemas de reacción pueden omitir productos menores que surgen de transformaciones químicas (por ej., un alcohol a partir de la hidrólisis de un éster, CO_2 a partir de la decarboxilación de un diácido, etc.). Además, en algunos casos, los intermediarios de reacción se pueden utilizar en pasos subsiguientes sin el aislamiento o la purificación (es decir, in situ).

[00107] En algunos de los esquemas de reacción y en los ejemplos a continuación, ciertos compuestos se pueden preparar utilizando grupos protectores, que previenen la reacción química indeseable en cualquiera de los sitios reactivos. Los grupos protectores se pueden utilizar además para mejorar la solubilidad o modificar de otro modo las propiedades físicas de un compuesto. Para una discusión de las estrategias del grupo protector, una descripción de los materiales y métodos para instalar y eliminar los grupos protectores, y una compilación de grupos protectores útiles para los grupos funcionales comunes, que incluyen aminas, ácidos carboxílicos, alcoholes, cetonas, aldehídos, etc., véase T. W. Greene y P. G. Wuts, *Protecting Groups in Organic Chemistry* (1999) y P. Kocienski, *Protective Groups* (2000).

[00108] En general, las transformaciones químicas que se describen en la memoria descriptiva se pueden llevar a cabo utilizando cantidades sustancialmente estequiométricas de reactivos, si bien ciertas reacciones pueden beneficiarse a partir del uso de un exceso de uno o más de los reactivos. Además, muchos de las reacciones que se divulgan en la memoria descriptiva se pueden llevar a cabo a aproximadamente temperatura ambiente (TA) y presión ambiente, pero depende de la cinética de la reacción, los rendimientos, etc., algunas reacciones se pueden correr a presiones elevadas o emplear temperaturas más altas (por ej., condiciones de reflujo) o temperaturas más bajas (por ej., 78°C a 0°C). Cualquier referencia en la divulgación a un rango estequiométrico, un rango de temperatura, un rango de pH, etc., sea o no expresamente utilizando la palabra "rango", además incluye los puntos finales indicados.

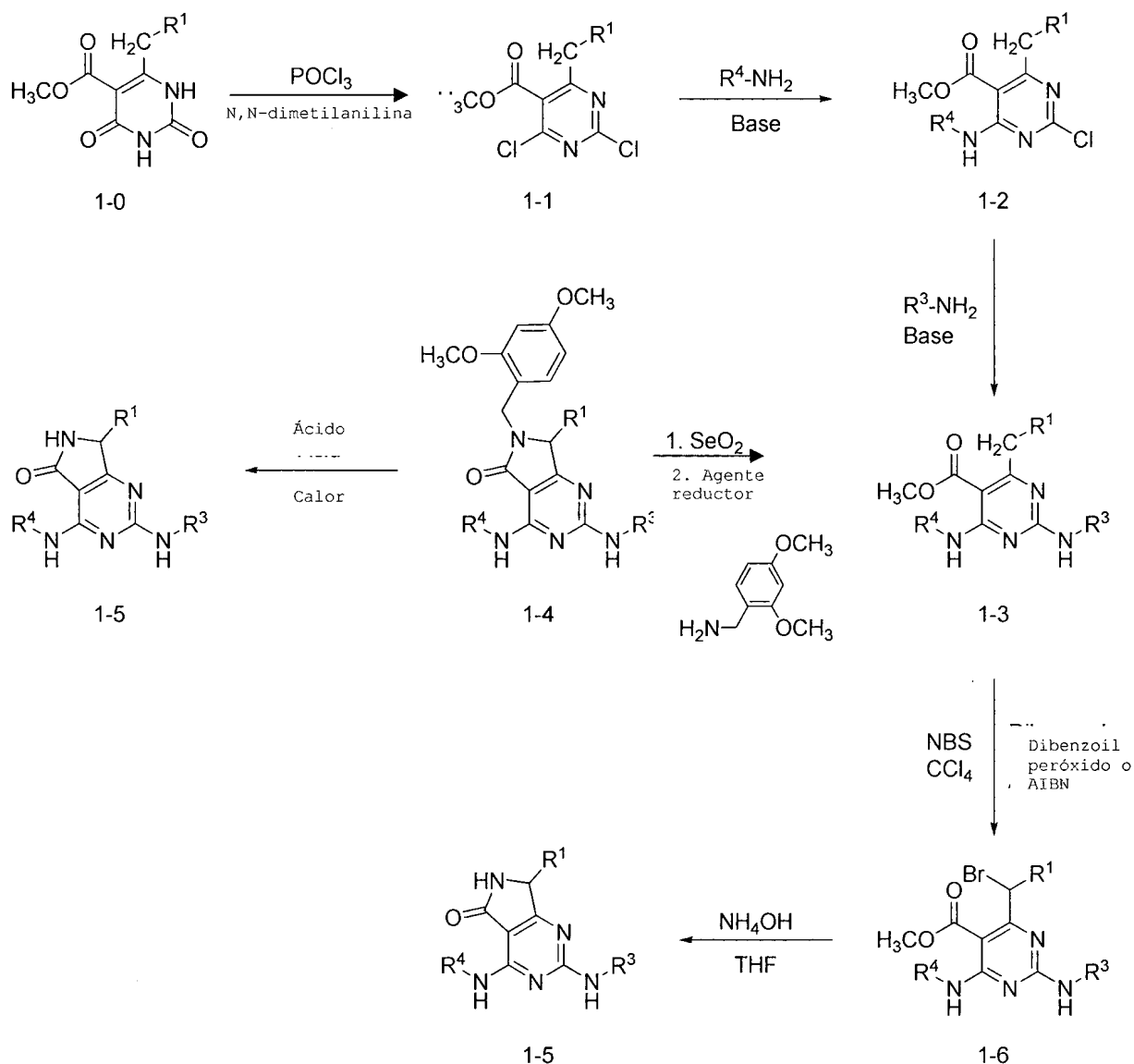
[0109] Muchas de las transformaciones químicas además pueden emplear uno o

más solventes compatibles, que pueden influenciar la velocidad de reacción y el rendimiento. Dependiendo de la naturaleza de los reactivos, uno o más solventes pueden ser solventes próticos polares (incluyendo el agua), solventes apróticos polares, solventes no polares, o alguna combinación. Los solventes representativos incluyen hidrocarburos alifáticos saturados (por ej., n-pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano); hidrocarburos aromáticos (por ej., benceno, tolueno, xilenos); hidrocarburos halogenados (por ej., metileno cloruro, cloroformo, tetracloruro de carbono); alcoholes alifáticos (por ej., 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 ej., éter dietílico, di-isopropil 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 ej., acetona, metil etil cetona); ésteres (acetato de metilo, acetato de etilo); solventes que contienen nitrógeno (por ej., formamida, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, N-metil-pirrolidona, piridina, quinolina, nitrobenceno); solventes que contienen azufre (por ej., disulfuro de carbono, dimetil sulfóxido, tetrahydro-tiofeno-1,1,-dióxido); y solventes que contienen fósforo (por ej., triamida hexametilfosfórica).

[0110] En los esquemas, a continuación, los identificadores sustituyentes (por ejemplo, R1, R3, R4, R5, R7, R8, L1 y L2) son como se definieron anteriormente para la fórmula 1. Como se mencionó anteriormente, sin embargo, algunos de los materiales de partida e intermediarios pueden incluir grupos protectores, que se eliminan antes del producto final. En estos casos, el identificador sustituyente se refiere a restos que se definen en la fórmula 1 y a aquellos restos con grupos protectores apropiados. Por ejemplo, un material de partida o intermediario en los esquemas puede incluir un R3 que es un resto que tiene una amina potencialmente reactiva. En estos casos, R3 incluiría el resto con o sin, digamos, un grupo Boc o Cbz unido al mismo.

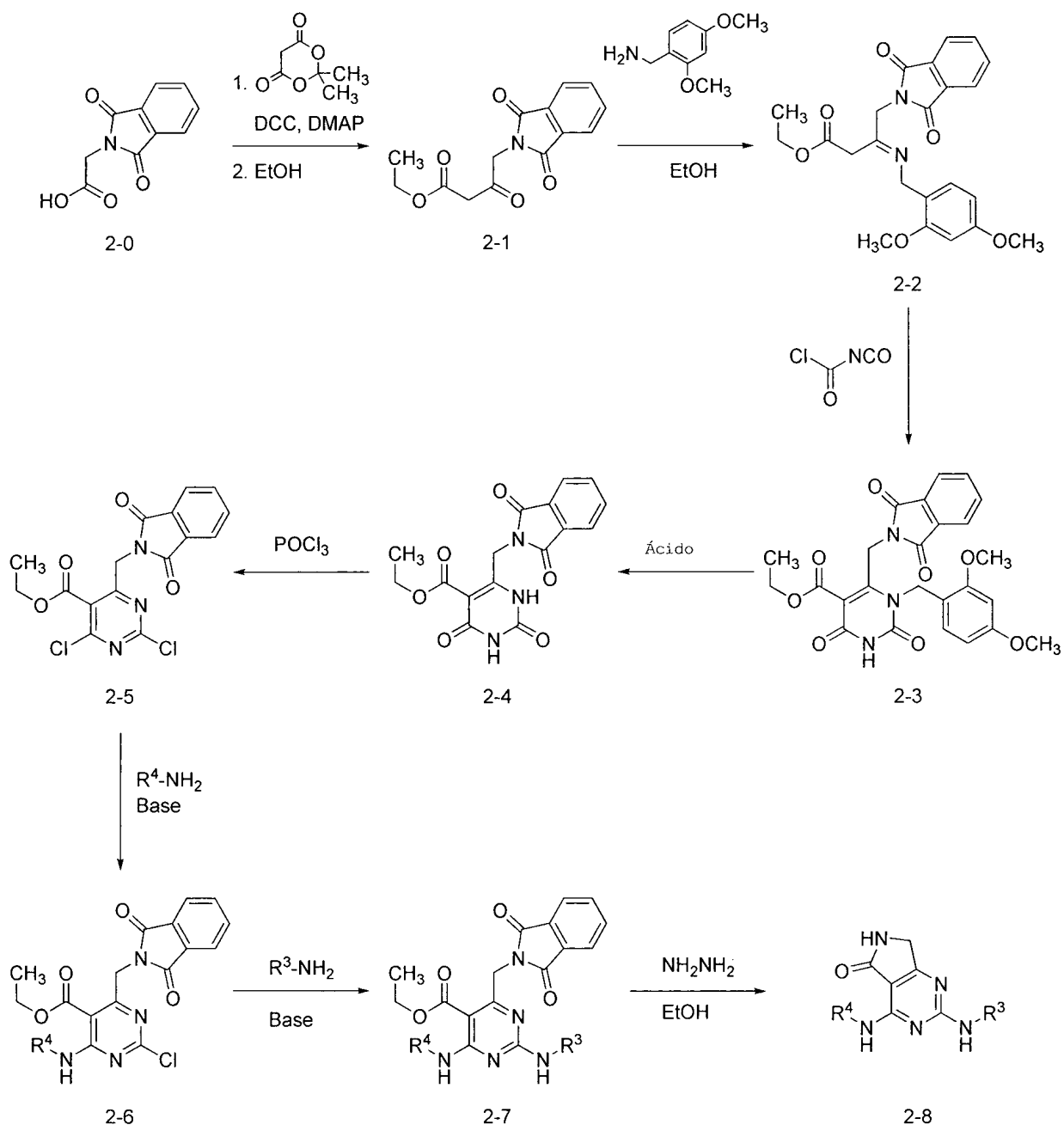
[0111] El esquema 1 ilustra un método para preparar el compuesto 1-5. El material de partida 1-0 (por ej., 6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de metilo) se clorina a temperatura elevada (por ej., 95-105oC) utilizando fosforil tricloruro como solvente reactivo, en presencia de una cantidad catalítica de N,N-dimetil anilina para dar un pirimidin carboxilato de metilo 1-1. Los grupos 2-cloro y 4-cloro del intermediario 1-1 se desplazan posteriormente mediante tratamiento con una mina sustituida en forma apropiada. Como se describe en el esquema 1, el grupo 2-cloro se hace reaccionar con R4-NH2 (por ej., anilina sustituida) en un solvente orgánico aprótico polar (por ej. ACN o THF) y en presencia de una base impedida tal como Et3N o DIPEA (2 eq) para dar el intermediario 1-2. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas elevadas (por ej., 90oC o condiciones de reflujo). De manera similar, el grupo 4-cloro se desplaza con R3-NH2 para dar el intermediario 1-3. El segundo desplazamiento se lleva a cabo a temperatura elevada (por ej., 90oC o condiciones de reflujo) en un solvente orgánico aprótico polar (por ej., DMA o DMF) en presencia de una base impedida (por ej., Et3N o DIPEA).

Esquema 1



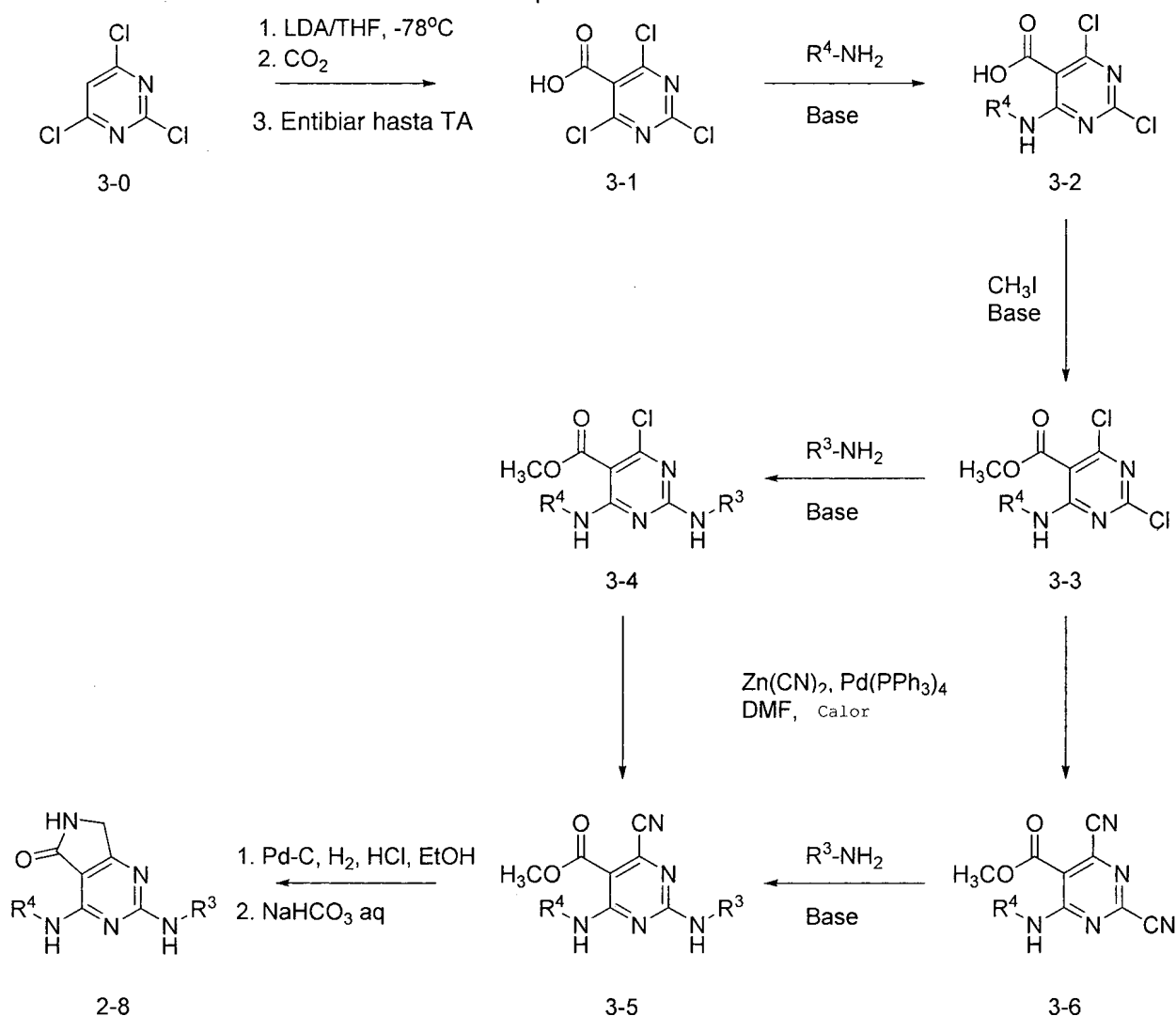
[0112] El esquema 1 muestra dos métodos para ciclar el intermediario 1-3. En un método, el intermediario 1-3 se oxida con SeO_2 (2-4 eq) en un solvente orgánico, tal como 1,4-dioxano, en condiciones de reflujo (por ej., aproximadamente 100°C) para dar un intermediario de cetona (o aldehído) (que no se muestra). La reacción subsiguiente con 2,4-dimetoxibencilamina en presencia de un agente reductor suave, tal como cianoborohidruro de sodio (1,5 eq) o triacetoxi-borohidruro de sodio en MeOH, da mediante aminación reductora, un intermediario amino que cicliza hasta 1-4, ya sea en forma inmediata o al cabo de calentamiento hasta aproximadamente 50°C. El grupo dimetoxibencilo puede ser eliminado mediante el tratamiento del intermediario 1-4 con un ácido (por ej., TFA) a aproximadamente 60°C, lo cual da el compuesto 1-5 deseado. En un segundo método, el intermediario 1-3 se trata con un reactivo de brominación tal como NBS en presencia de un iniciador (por ej., dibenzoil peróxido o AIBN) en CCl_4 . El reflujo de la mezcla de reacción da el intermediario 1-6, que se trata con una fuente de amoníaco (por ej., hidróxido de amonio) en THF para dar 1-5.

Esquema 2



[0113] El esquema 2 provee un método para preparar el compuesto 2-8. El material de partida 2-0 (ácido 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acético) se hace reaccionar con 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1-1,5 eq) y 4-dimetilaminopiridina (1-1,5 eq) en presencia de DCC (1-1,5 eq) y un solvente orgánico tal como diclorometano para dar el intermediario 2-1. El tratamiento posterior de 2-1 con 2,4-dimetoxibencilamina (1 eq) en EtOH a aproximadamente 50oC da una imina 2-2, la cual se aísla, se redisuelve en un solvente orgánico (por ej., THF) y se trata con un carbonilisocianato activado (por ej., cloruro carbonisocianatídico, 1 eq) a aproximadamente 80oC para dar el intermediario 2-3. El tratamiento de 2-3 con un ácido (por ej., TFA a TA hasta 60oC) elimina el grupo dimetoxibencilo para dar el intermediario 2-4, el cual se hace reaccionar posteriormente con un agente de cloración (por ej., POCl₃) en condiciones de reflujo (por ej., aproximadamente 100oC) para dar el intermediario 2-5. El desplazamiento en pasos de los dos grupos cloro con las aminas sustituidas en forma apropiada (R⁴-NH₂ y R³-NH₂) da los intermediarios 2-6 y 2-7. El tratamiento del intermediario 2-7 con hidrato hidrazina (4-5 eq) en EtOH con calentamiento (por ej, a aproximadamente 65oC) da el compuesto 2-8.

Esquema 3



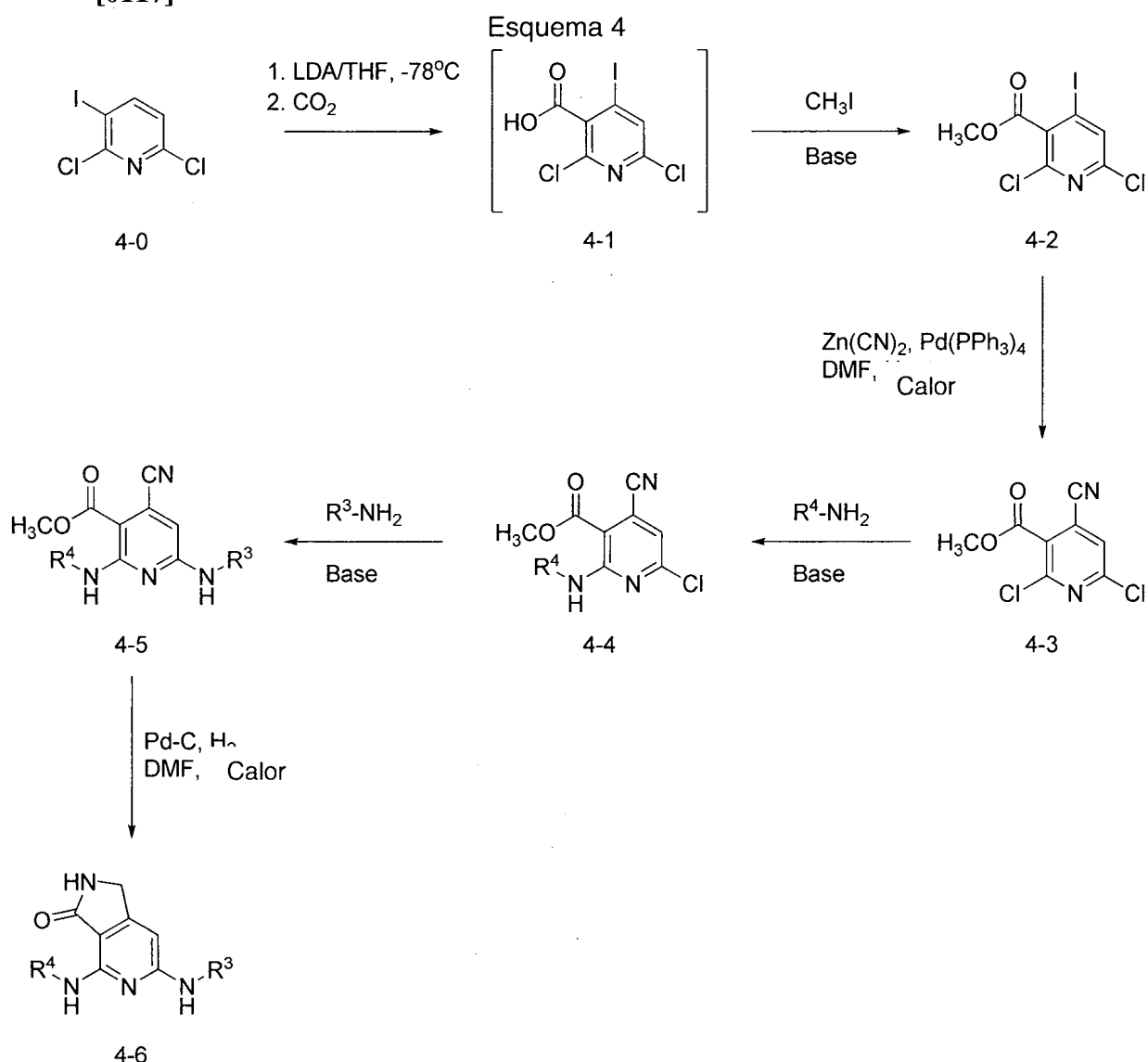
[0114] El esquema 3 provee otro método para preparar el compuesto 2-8. El material de partida 3-0 (2,4,6-tricloropirimidina) se trata con una base fuerte tal como LDA (recién preparada a partir de diisopropilamina y n-BuLi o adquirida) a -78°C en THF seco, seguido de templado con hielo seco. El calentamiento de la mezcla a temperatura ambiente y la agitación dan el intermediario 3-1. El desplazamiento de un grupo cloro mediante el tratamiento con una amina sustituida en forma apropiada (R⁴-NH₂, 1 eq) en presencia de una base impedida (por ej., Et₃N o DIPEA, 2 eq) y un solvente orgánico aprótico polar (por ej., DMF) da el intermediario 3-2. El tratamiento posterior de 3-2 con MeI (1-1,5 eq) y una base (por ej., bicarbonato de sodio, 1,5-3 eq) da un éster 3-3, que puede proceder al compuesto 2-8 a través de dos vías diferentes. En una ruta, el intermediario 3-3 se somete al tratamiento con una amina sustituida en forma apropiada (R³-NH₂, 1-1,1 eq) en presencia de una base impedida (por ej., DIPEA) y un solvente orgánico aprótico polar (por ej., THF) para dar el intermediario 3-4 y un isómero. A continuación del aislamiento, el intermediario 3-4 se hace reaccionar con cianuro de zinc (0,5-1 eq) y una cantidad catalítica (10%) de tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) en DMF a aproximadamente 90°C para dar nitrilo 3-5. La reducción del grupo nitrilo a una amina mediante hidrogenación utilizando Pd sobre carbono (5-10%) en EtOH y una cantidad catalítica de HCl da, al cabo del tratamiento con bicarbonato de sodio, 2-8.

[0115] En una vía alternativa, el intermediario 3-3 se convierte primero a nitrilo 3-6 mediante cianación catalizada con paladio calentando una mezcla de 3-3, cianuro de zinc (0,5-1 eq), tetrakis(trifenil fosfina)paladio (0) (0,1 eq), y un solvente aprótico polar (por ej., DMF) en un horno de microondas a aproximadamente 120°C durante aproximadamente 1

hora. A continuación del aislamiento, el intermediario 3-6 se convierte a temperatura ambiente hasta 3-5 mediante reacción con una amina sustituida en forma apropiada (R^3-NH_2 , 1-1,5 eq) en un solvente aprótico polar (por ej., DMF) y en presencia de una base impedida (por ej., DIPEA). Como se describió anteriormente, la reducción del grupo nitrilo de 3-5 y la posterior ciclización da el compuesto 2-8.

[0116] El esquema 4 muestra un método para preparar el compuesto 4-6. La litiación del material de partida 4-0 (2,6-di-halo-3-yodopiridina) mediante orto-litiación dirigida por LDA en THF a $-78^\circ C$, seguido del templado con hielo seco, da 4-1, que se esterifica posteriormente a temperatura ambiente utilizando MeI y una base (por ej., carbonato de potasio). Como en el esquema 3, el grupo yodo del intermediario 4-2 se convierte a un grupo nitrilo a través de la cianación catalizada con paladio para dar 4-3. El desplazamiento en pasos de los dos grupos cloro con las aminas sustituidas en forma apropiada (R^4-NH_2 y R^3-NH_2) da los intermediarios 4-4 y 4-5. Como en el paso de cierre del anillo descrito en el esquema 3, la hidrogenación seguida de ciclización da el compuesto 4-6.

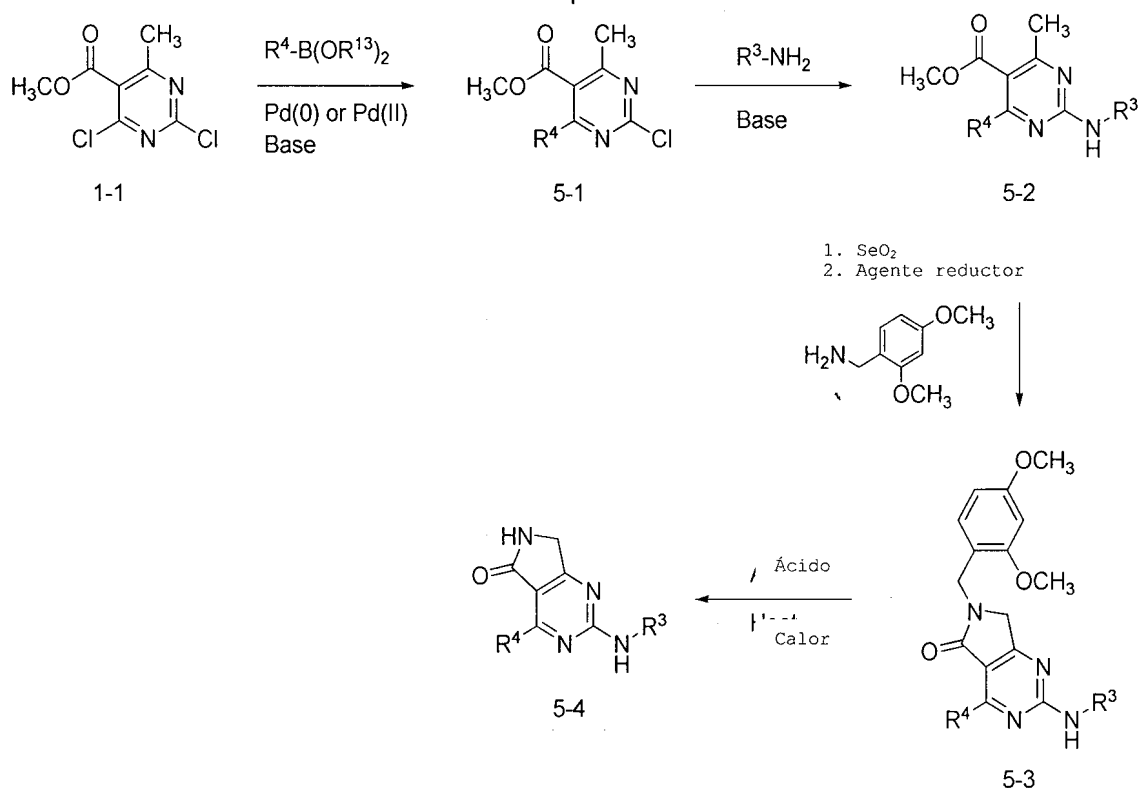
[0117]



[0118] El esquema 5 describe un método para preparar el compuesto 5-4. El material de partida 1-1 (2,4-dicloro-6-metilpirimidin-5-carboxilato de metilo) se hace reaccionar con un ácido borónico aromático o borato (por ej., $R^4-B(OR^{13})_2$, donde R^4 es arilo C6-14 o heteroarilo C1-9, y por ej., cada R^{13} es H o alquilo C1-4) en presencia de un catalizador de paladio (por ej., $Pd(PPh_3)_4$, $(PPh_3)_2PdCl_2$, etc.), una base (por ej., KF o

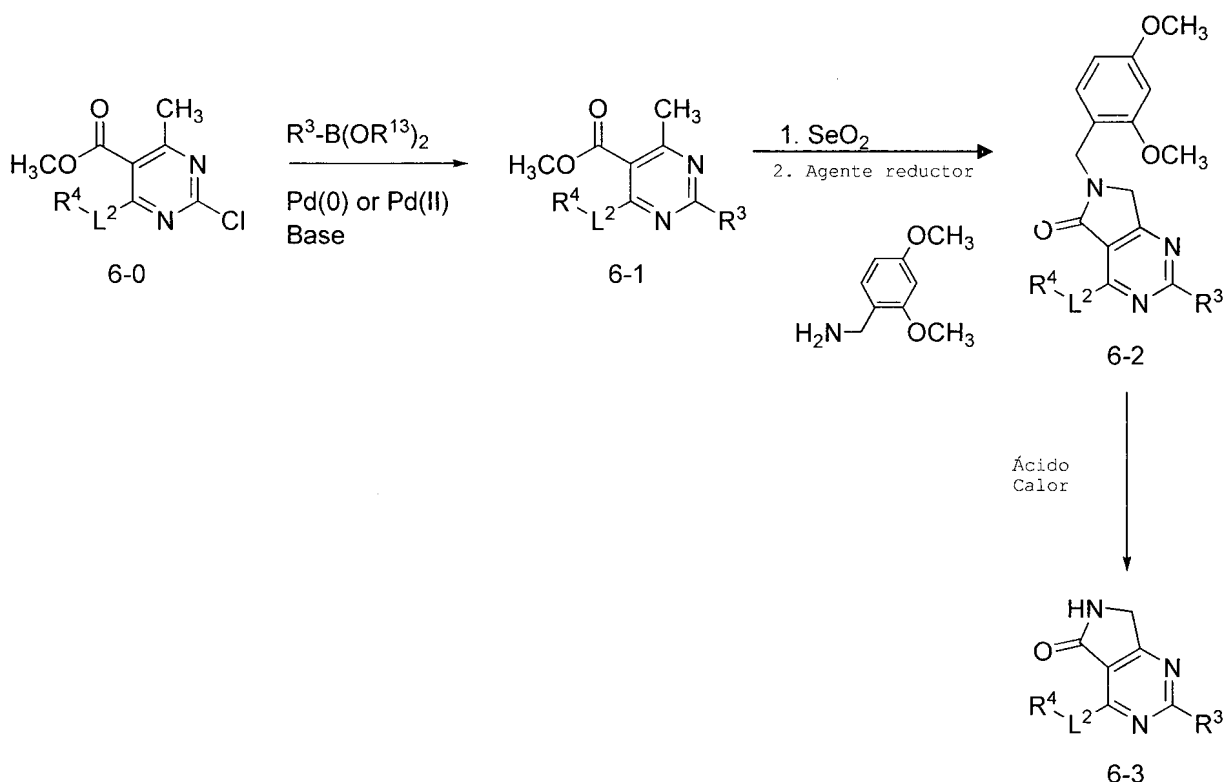
Na₂CO₃), y un solvente orgánico (por ej., dioxano, DMF, etc.). El acoplamiento del tipo Suzuki se lleva a cabo a temperatura elevada (por ej., aproximadamente 90oC) y da el intermediario 5-1. El desplazamiento del grupo cloro con una amina sustituida en forma apropiada (R³-NH₂) da el intermediario 5-2. Como en el esquema 1, el grupo metilo sobre pirimidina se oxida con SeO₂ (2-4 eq) en un solvente orgánico (por ej., 1,4-dioxano) en condiciones de reflujo para dar un intermediario aldehído, el cual se hace reaccionar posteriormente con 2,4-dimetoxibencilamina en presencia de un agente reductor suave (por ej., aproximadamente 1,5 eq de NaCNBH₃ o NaBH(OAc)₃ en MeOH, para dar, mediante aminación reductora, un intermediario amino que cicliza hasta 5-3, ya sea en forma inmediata o al cabo del calentamiento hasta aproximadamente 50oC. El tratamiento del intermediario 5-3 con un ácido (por ej., TFA) a aproximadamente 60oC da el compuesto 5-4.

Esquema 5



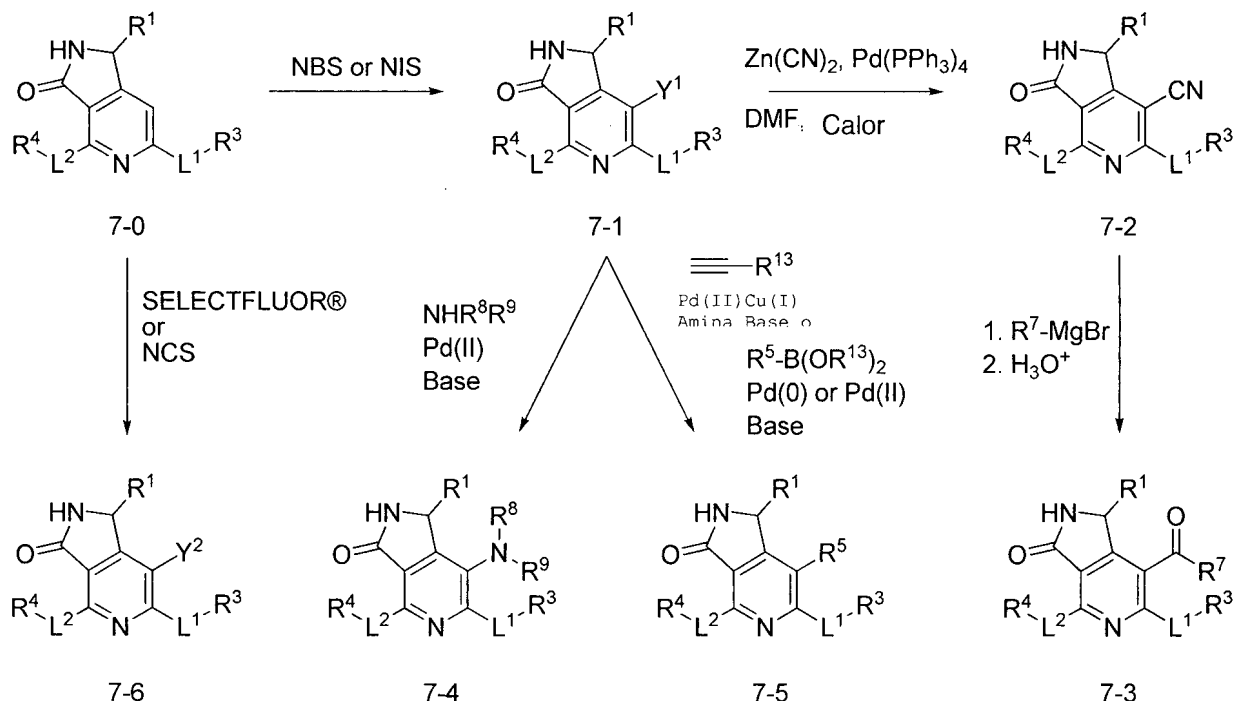
[0119] El esquema 6 describe un método para preparar el compuesto 6-3. El material de partida 6-0, el cual se puede preparar a partir de 2,4-dicloro-6-metilpirimidin-5-carboxilato de metilo utilizando los métodos que se describieron anteriormente, se hace reaccionar con un ácido borónico aromático o borato (por ej., R³-B(OR¹³)₂, donde R³ es arilo C₆-14 o heteroarilo C₁-9, y por ej., cada R¹³ es H o alquilo C₁-4) en presencia de un catalizador de paladio (por ej., Pd(PPh₃)₄, (PPh₃)₂PdCl₂, etc.), una base (por ej., KF o Na₂CO₃), y un solvente orgánico (por ej., dioxano, DMF, DME, etc.). El acoplamiento del tipo Suzuki se lleva a cabo a temperatura elevada (por ej., aproximadamente 90oC) y da el intermediario 6-1. El grupo metilo sobre pirimidina se oxida con SeO₂ (2-4 eq) en un solvente orgánico (por ej., 1,4-dioxano) en condiciones de reflujo para dar un intermediario aldehído, el cual se hace reaccionar posteriormente con 2,4-dimetoxibencilamina en presencia de un agente reductor suave (por ej., aproximadamente 1,5 eq de NaCNBH₃ o NaBH(OAc)₃ en MeOH, para dar el intermediario 6-2. El tratamiento de 6-2 con un ácido (por ej., TFA) a aproximadamente 60oC da el compuesto 6-3.

Esquema 6



[0120] El esquema 7 ilustra los métodos para preparar los compuestos 7-2, 7-3, 7-4, 7-5, y 7-6. El material de partida 7-0, el cual se puede preparar utilizando los métodos que se describieron anteriormente, se puede hacer reaccionar con NBS o NIS para dar el intermediario halo-piridina 7-1 (Y1 es Br o I). Como en el esquema 3, el grupo halo de 7-1 puede convertirse a un grupo nitrilo a través de cianación catalizada con paladio para dar 7-2. El compuesto 7-2 se hace reaccionar posteriormente con un reactivo Grignard (R7-MgBr) para dar un intermediario imina (que no se muestra), el cual al cabo de la hidrólisis ácida, da el compuesto 7-3. En forma alternativa, el intermediario halo-piridina 7-1 se puede hacer reaccionar con NHR8R9 en presencia de un catalizador de paladio (II) (por ej., PdCl₂(dppf)), una cantidad estequiométrica de base (por ej., NaOt-Bu), y un solvente orgánico (por ej., dioxano, tolueno, etc.), a temperatura elevada (por ej., aproximadamente 100oC). El acoplamiento Buchwald-Hartwig da heteroaril amina 7-4. Además, 7-1 se puede hacer reaccionar con un terminal alquino (HC≡R13, por ej., R13 es H o alquilo C1-4) en presencia de un catalizador de paladio (II) (por ej., (PPh₃)₂PdCl₂), un co-catalizador de cobre (I) (por ej., CuI), y una base amina (por ej., Et₃N), a TA. Siguiendo el acoplamiento Sonogashira, la reducción del resto alquino da el compuesto 7-5 siendo R5, por ej., alquilo C1-5. El compuesto 7-1 se puede hacer reaccionar con un ácido borónico aromático o borato (por ej., R5-B(OR13)₂, donde R5 es heteroarilo C1-9 y por ej., R13 es H o alquilo C1-4) en presencia de un catalizador de paladio (por ej., Pd(PPh₃)₄, (PPh₃)₂PdCl₂, etc.), una base (por ej., KF o Na₂CO₃), y un solvente orgánico (por ej., dioxano, DMF, etc.). El acoplamiento del tipo Suzuki se lleva a cabo a temperatura elevada (por ej., aproximadamente 90oC) y da el compuesto 7-5 siendo R5 heteroarilo C1-9.

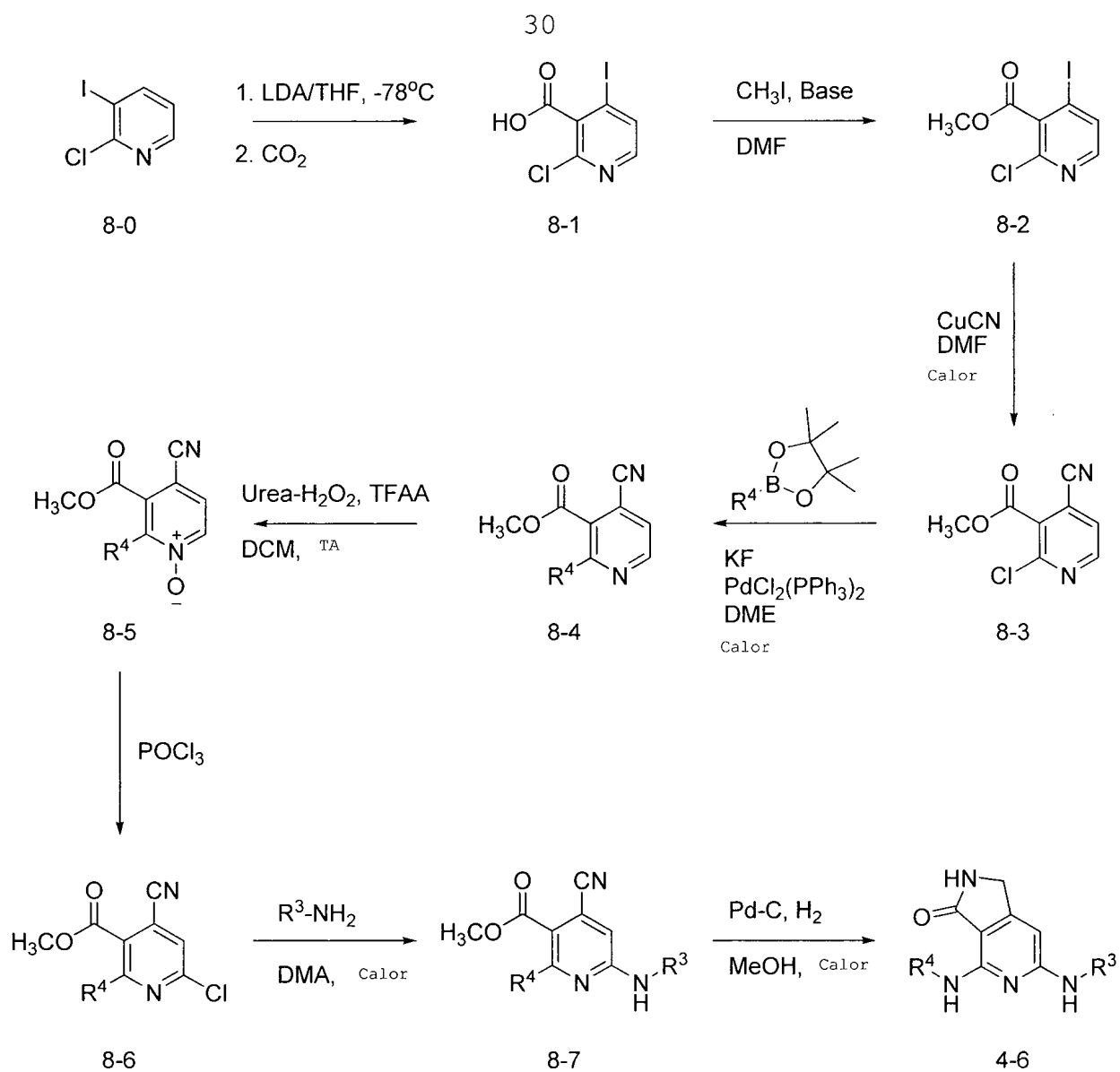
Esquema 7



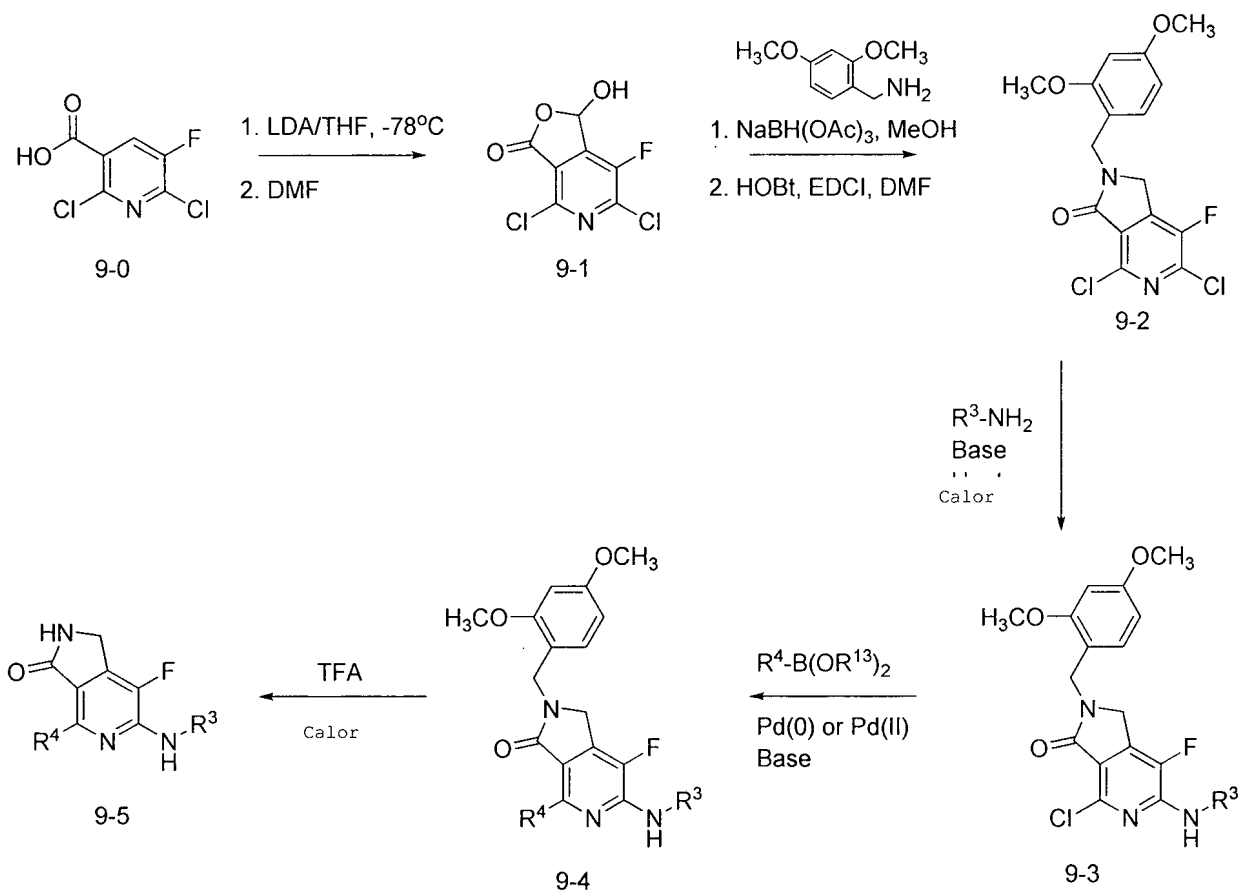
[0121] Como se muestra en el esquema 7, el compuesto 7-0 se puede tratar en forma alternativa con un agente de fluoración, tal como SELECTFLUOR® (1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano ditetrafluoroborato), en un solvente orgánico (por ej., DCM) o una mezcla de solventes orgánicos (por ej., DCM y MeOH), para dar un derivado fluoro-piridina 7-6 (Y2 es F). De manera similar, 7-0 se puede tratar con un agente de cloración, tal como NCS, en un solvente aprótico (por ej., DCM) para dar un derivado cloro-piridina 7-6 (Y2 es Cl).

[0122] El esquema 8 muestra un método alternativo para preparar el compuesto 4-6. El material de partida 8-0 (2-cloro-3-yodopiridina) se somete a orto-litiación dirigida mediante tratamiento con LDA en THF a -78°C . El templado con hielo seco da 8-1, que se esterifica posteriormente a temperatura ambiente utilizando yodometano y una base (por ej., carbonato de potasio). Como en el esquema 4, el grupo yodo del intermediario 8-2 se convierte a un grupo nitrilo por cianación catalizada por paladio o a través del tratamiento con cianocobre o cianuro de zinc en un solvente adecuado (por ej., DMF, DMA, etc.) a temperatura elevada. El sustituyente R^4 se instala en 8-3 utilizando una reacción Suzuki, la cual da el intermediario 8-4. La N-oxidación del resto piridina mediante tratamiento con peróxido de hidrógeno/complejo de urea da un intermediario activado 8-5, el cual se clorina a través de la reacción con oxiclورو de fósforo a una temperatura elevada (por ej., $90\text{--}100^\circ\text{C}$). El desplazamiento del grupo cloro sobre 8-6 mediante reacción con una amina sustituida en forma apropiada ($\text{R}^3\text{-NH}_2$) da el intermediario 8-7. La reducción posterior a través de hidrogenación catalizada con paladio y ciclización da el compuesto 4-6.

Esquema 8

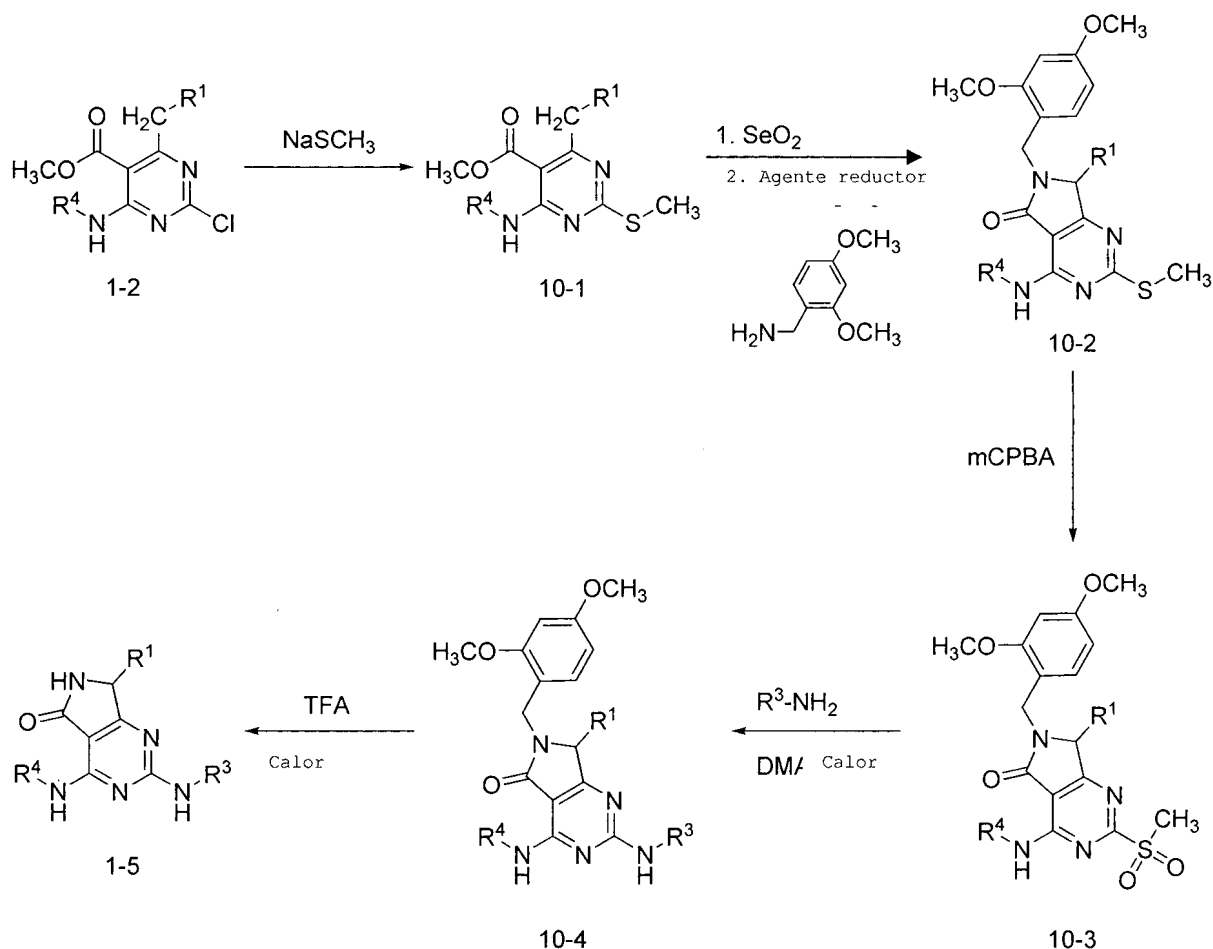


Esquema 9



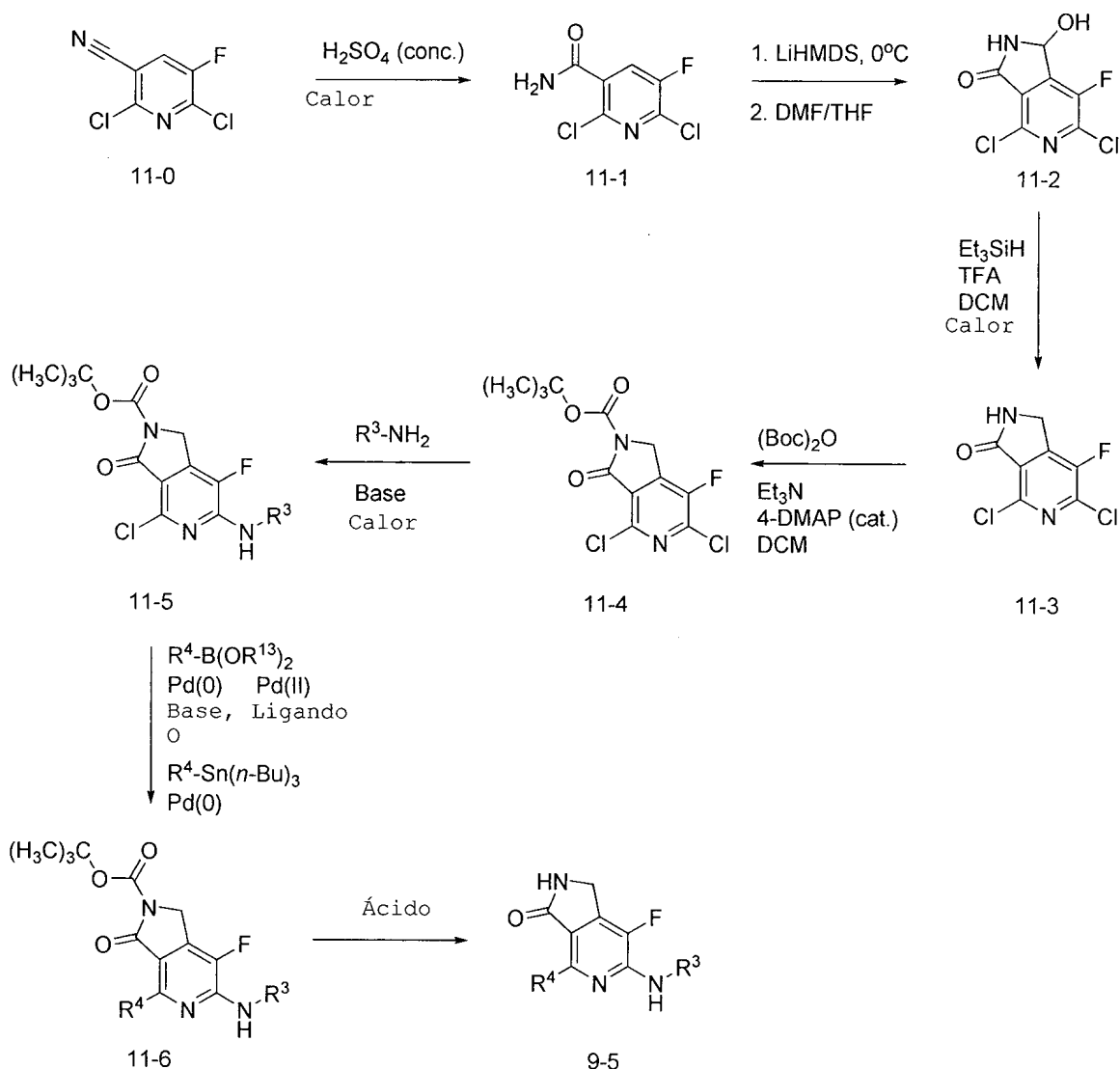
[0123] El esquema 9 describe la síntesis del compuesto 9-5. El material de partida 9-0 (ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico) se litia mediante tratamiento con LDA en THF a 78oC. El templado con DMF da un intermediario aldehído 9-1, que se somete a aminación reductora a través de la reacción con amina (por ej., 2,4-dimetoxifenil)metanamina) y el agente reductor (por ej., NaBH(OAc)₃). El aminoácido resultante (que no se muestra) se cicla mediante acoplamiento de amida, que emplea un agente de acoplamiento adecuado (por ej., EDCI, DCC, etc.) catalizador (HOBt, DMAP, etc.), y solvente (por ej., DMF, DMSO, ACN, THF, DCM, etc.). Como en los esquemas previos, el desplazamiento del grupo cloro del compuesto 9-2 con una amina apropiada (R³-NH₂) da el intermediario 9-3, que se hace reaccionar posteriormente con un ácido borónico aromático o borato (por ej., R⁴-B(OR¹³)₂ en presencia de un catalizador de paladio (por ej., Pd(PPh₃)₄, (PPh₃)₂PdCl₂, etc.), base (por ej., KF o Na₂CO₃), y solvente orgánico (por ej., dioxano, DMF, etc.) a temperatura elevada (por ej., aproximadamente 90oC) para dar 9-4. Siguiendo el acoplamiento Suzuki, el tratamiento de 9-4 con TFA a temperatura elevada (por ej., 40-60oC) genera 9-5.

Esquema 10



[0124] El esquema 10 muestra otro método para preparar el compuesto 1-5. El grupo cloro del compuesto 1-2 primero se desplaza con metanotiolato de sodio para dar 10-1. Como en el esquema 1, el intermediario 10-1 se oxida con SeO_2 para dar un intermediario cetona (o aldehído) (que no se muestra), el cual se hace reaccionar con 2,4-dimetoxibencilamino en presencia de un agente reductor para dar, mediante aminación reductora, un intermediario aminoácido que cicliza 10-2. El grupo metiltio se convierte a metilsulfonilo utilizando mCPBA (ácido m-cloroperoxibenzoico), el cual se desplaza con una amina apropiada ($\text{R}^3\text{-NH}_2$) para dar el intermediario 10-4. El tratamiento de 10-4 con un ácido (por ej. TFA) a temperatura elevada (por ej., 40-60°C) da el compuesto 1-5.

Esquema 11



[0125] El esquema 11 muestra una síntesis alternativa del compuesto 9-5. El material de partida 11-0 (2,6-dicloro-5-fluoronicotinonitrilo) se hidroliza por tratamiento con ácido sulfúrico concentrado a temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 65°C) para dar la amida 11-1, que se litia a través de tratamiento con LiHMDS a aproximadamente 0°C o reacción con LDA en THF a -78°C . La desactivación con DMF da el aldehído intermedio 11-2, que se reduce a lactama 11-3 por tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, trietil-silano) y un ácido (por ejemplo, TFA) en un disolvente orgánico (por ejemplo, DCM). Después de la instalación de un grupo protector Boc en la lactama 11-3, el desplazamiento de un grupo cloro en el compuesto 11-4 a través de la reacción con una amina apropiada ($\text{R}^3\text{-NH}_2$) da el intermediario 11-5. El intermedio se hace reaccionar posteriormente con un ácido borónico o borato aromático (por ejemplo, $\text{R}^4\text{-B(OR}^{13}\text{)}_2$ en presencia de un 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 temperatura elevada (por ejemplo, $90\text{--}160^\circ\text{C}$), ya sea por calentamiento convencional o mediante irradiación de microondas. Alternativamente, 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 un catalizador de paladio (por ejemplo, $\text{Pd(PPh}_3\text{)}_4$) y un disolvente orgánico (por ejemplo, tolueno) a temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 100°C). Luego del acoplamiento de Suzuki o de Stille, el

tratamiento de 11-6 con un ácido (por ejemplo, TFA o HCl) a temperatura ambiente o superior (por ejemplo, aproximadamente 20-60 °C) genera 9-5.

[0126] Los compuestos de fórmula 1, que incluyen los compuestos mencionados anteriormente, y sus complejos, sales, solvatos e hidratos aceptables para uso farmacéutico, deben ser evaluados por sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad de la solución a través del pH, permeabilidad, y similares, para seleccionar una forma de dosificación apropiada y la vía de administración. Los compuestos que están destinados para uso farmacéutico pueden ser administrados como productos cristalinos o amorfos, y se pueden obtener, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos, o películas mediante métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por aspersión, secado por evaporación, secado por microondas, o secado por radiofrecuencia.

[0127] Los compuestos de fórmula 1 se pueden administrar solos o en combinación con otro o con uno o más compuestos activos para uso farmacológico que son diferentes a los compuestos de fórmula 1. En general, uno o más de estos compuestos se administran en forma de una composición farmacéutica (una formulación) en asociación con uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico. La elección de excipientes depende del modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación, entre otras cosas. Las composiciones farmacéuticas útiles y los métodos para su preparación se pueden hallar, por ejemplo, en A. R. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20^o ed., 2000).

[0128] Los compuestos de fórmula 1 se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede involucrar la masticación en cuyo caso el compuesto ingresa a la corriente sanguínea a través del tracto gastrointestinal. En forma alternativa o además, la administración oral puede involucrar la administración mucosal (por ej., administración bucal, sublingual, supralingual) de modo que el compuesto ingresa al corriente sanguíneo a través de la mucosa oral.

[0129] Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras que contienen múltiples partículas o nano-partículas, líquidos, o polvos; pastillas que pueden estar rellenas con líquido; masticables; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; pulverizaciones; y parches bucales o mucoadhesivos. Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Estas formulaciones se pueden emplear como rellenos en cápsulas blandas o duras (producidas, por ej., a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y típicamente comprenden un vehículo (por ej., agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado) y uno o más agentes emulsionantes, agentes de suspensión o ambos. Las formulaciones líquidas se pueden preparar además mediante la reconstitución de un sólido (por ej., de un saché).

[0130] Los compuestos de fórmula 1 además se pueden utilizar en formas de dosificación de rápida desintegración y rápida disolución tales como los que se describen en Liang y Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents (2001) 11(6):981-986.

[0131] Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el principio farmacéutico activo (PFA) puede comprender desde aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 80% en peso de la forma de dosificación o más típicamente desde aproximadamente 5% en peso hasta aproximadamente 60% en peso de la forma de dosificación. Además del PFA, los comprimidos pueden incluir uno o más desintegrantes, aglutinantes, diluyentes, surfactantes, deslizantes, lubricantes, antioxidantes, colorantes, agentes saborizantes, conservantes, y agentes enmascaradores del sabor. Ejemplos de desintegrantes incluyen glicolato de almidón sódico, carboximetil celulosa sódica, carboximetil celulosa de calcio, croscarmelosa

sódica, croovidona, polivinilpirrolidona, metil celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo C1-6, almidón, almidón pregelatinizado, y alginato sódico. En general, el desintegrante comprenderá desde aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 25% en peso o desde aproximadamente 5% en peso hasta aproximadamente 20% en peso de la forma de dosificación.

[0132] Los aglutinantes se utilizan en general para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos además pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por aspersión, anhidro), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato fosfato de calcio dibásico.

[0133] Los comprimidos además pueden incluir agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender desde aproximadamente 0,2% en peso hasta aproximadamente 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender desde aproximadamente 0,2% en peso hasta aproximadamente 1% en peso del comprimido.

[0134] Los comprimidos además pueden contener lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearil fumarato de sodio, y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes pueden comprender desde aproximadamente 0,25% en peso hasta aproximadamente 10% en peso o desde aproximadamente 0,5% en peso hasta aproximadamente 3% en peso del comprimido.

[0135] Las mezclas de comprimidos pueden ser comprimidas directamente o por compactación por rodillo para formar los comprimidos. Las mezclas de comprimidos o las porciones de las mezclas pueden ser alternativamente granuladas por humedad, en seco o por fusión, congeladas por fusión, o extrudidas antes de la compresión. Si se desea, antes del mezclado uno o más de los componentes se pueden aprestar por cribaje o molido o ambos. La forma de dosificación final puede comprender una o más capas y pueden estar recubiertas, sin recubrimiento, o encapsuladas. Los ejemplos de comprimidos pueden contener hasta aproximadamente 80% en peso de PFA, desde aproximadamente 10% en peso hasta aproximadamente 90% en peso de aglutinante, desde aproximadamente 0% en peso hasta aproximadamente 85% en peso de diluyente, desde aproximadamente 2% en peso hasta aproximadamente 10% en peso de desintegrante, y desde aproximadamente 0,25% en peso hasta aproximadamente 10% en peso de lubricante. Para una discusión de mezclado, granulación, molienda, cribaje, compresión, recubrimiento como también una descripción de las técnicas alternativas para preparar los fármacos, véase A. R. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed., 2000); H. A. Lieberman et al. (ed.), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1-3 (2d ed., 1990); y D. K. Parikh & C. K. Parikh, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. 81 (1997).

[0136] Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son formas de dosificación de películas delgadas hidrosolubles flexibles o hinchables en agua que se pueden disolver rápidamente o mucoadhesivas. Además del PFA, una película típica incluye uno o más polímeros formadores de películas, aglutinantes, solventes, humectantes, plastificantes, estabilizantes o emulsionantes, agentes modificadores de la viscosidad, y solventes. Otros principios para películas pueden incluir antioxidantes, colorantes, saborizantes y mejoradores del sabor, conservantes, agentes estimulantes salivares, agentes de enfriamiento, cosolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos, y agentes enmascaradores del gusto.

Algunos componentes de la formulación pueden cumplir más de una función.

[0137] Además de los requerimientos de dosificación, la cantidad del PFA en la película puede depender de su solubilidad. Si son hidrosolubles, el PFA comprendería típicamente desde aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 80% en peso de los componentes no solventes (solutos) en la película o desde aproximadamente 20% en peso hasta aproximadamente 50% en peso de los solutos en la película. Un PFA menos soluble puede comprender una proporción mayor de la composición, típicamente hasta aproximadamente 88% en peso de los componentes no solventes en la película.

[0138] El polímero formador de películas puede seleccionarse a partir de polisacáridos naturales, proteínas, o hidrocoloides sintéticos y típicamente comprende desde aproximadamente 0,01% en peso hasta aproximadamente 99% en peso o desde aproximadamente 30% en peso hasta aproximadamente 80% en peso de la película.

[0139] Las formas de dosificación de la película se preparan típicamente por secado por evaporación de las películas acuosas delgadas recubiertas sobre un soporte de respaldo desprendible o papel, que puede llevarse a cabo en un horno o túnel de secado (por ej., en un aparato de secado por recubrimiento combinado), en un equipo de liofilización, o en un horno de vacío.

[0140] 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 liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, específica y programada. Para una descripción general de las formulaciones de liberación modificada, véase la patente estadounidense no. 6.106.864. Para detalles de otras tecnologías de liberación, útiles, tales como dispersiones de energía elevada y partículas osmóticas y recubiertas, véase Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line (2001) 25(2):1-14.

[0141] Los compuestos de fórmula 1 además se pueden administrar directamente en la corriente sanguínea, o un órgano interno del sujeto. Las técnicas adecuadas para administración parenteral incluyen administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraniana intramuscular, intrasinovial, y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de agujas, que incluyen inyectores de micro agujas, inyectores libres de agujas, y dispositivos de infusión.

[0142] Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes de buffer (por ej., pH desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 9). Para algunas aplicaciones, sin embargo, los compuestos de fórmula 1 pueden ser formulados en forma más adecuada como una solución no acuosa estéril o en forma seca para ser utilizada junto con un vehículo adecuado tales como agua libre de pirógeno estéril. La preparación de las formulaciones parenterales en condiciones estériles (por ej., por liofilización) puede lograrse fácilmente utilizando técnicas farmacéuticas estándares.

[0143] La solubilidad de los compuestos que se utilizan en la preparación de soluciones parenterales puede ser incrementada a través de las técnicas de formulación apropiada, tal como la incorporación de agentes mejoradores de la solubilidad. Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para una liberación inmediata o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, específica y programada. De este modo, los compuestos de fórmula 1 se pueden formular en forma de una suspensión, un sólido, un semisólido, o un líquido tixotrópico para administración en forma de una acumulación implantada que provee liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de estas formulaciones incluyen stents recubiertos con fármaco y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(DL-láctico-coglicólico) (PGLA).

[0144] Los compuestos de fórmula 1 además se pueden administrar por vía tópica,

intradérmica, o transdérmica a la piel o la mucosa. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. Además se pueden utilizar liposomas. Los vehículos típicos pueden

5 incluir alcohol, agua, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Las formulaciones típicas además pueden incluir mejoradores de la penetración. Véase, por ej., Finnin y Morgan, J. Pharm. Sci. 88(10):955-958 (1999).

[0145] Otros medios de administración tópica incluyen administración por

10 electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección por micro agujas o libres de agujas (por ej., Powderject™ y Bioject™). Las formulaciones para administración tópica se pueden formular para una liberación inmediata o modificada como se describió anteriormente.

[0146] Los compuestos de fórmula 1 se pueden administrar además por vía

15 intranasal o por inhalación, típicamente en la forma de un polvo seco, un aerosol, o gotas nasales. Un inhalador se puede utilizar para administrar el polvo seco, que comprende el PFA solo, una mezcla de polvo del PFA y un diluyente, tal como lactosa, o una mezcla de partículas de componentes que incluye el PFA y un fosfolípido, tal como fosfatidilcolina. Para uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, por ej., quitosan o

20 ciclodextrina. Un contenedor presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, se puede utilizar para generar el pulverizado en aerosol a partir de una solución o suspensión que comprende el PFA, uno o más agentes para dispersión, solubilización, o extensión de la liberación del PFA (por ej., EtOH con o sin agua), uno o más solventes (por ej., 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) que sirven como

25 propulsores, y un tensioactivo opcional, tal como sorbitán trioleato, ácido oleico o un ácido oligoláctico. Un atomizador que utiliza electrohidrodinámica se puede utilizar para producir una neblina fina.

[0147] Antes del uso en una formulación en polvo o suspensión, el fármaco

30 usualmente se tritura a un tamaño de partícula adecuado para la administración por inhalación (típicamente 90% de las partículas, basado en el volumen, que tiene una dimensión más grande inferior a 5 micrones). Esto puede obtenerse mediante cualquier método de reducción de tamaño apropiado, tal como molienda a chorro en espiral, molienda a chorro en lecho fluido, procesamiento del fluido supercrítico, homogenización de presión alta, o secado por aspersión.

[0148] Las cápsulas, los blísteres y cartuchos (producidos, por ejemplo, de

35 gelatina o hidroxipropilmetil celulosa) para su uso en un inhalador o insuflador se pueden formular 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.

40 Otros excipientes adecuados incluyen dextran, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa, y trehalosa.

[0149] Una formulación de solución adecuada para su uso en un atomizador que

45 utiliza electrohidrodinámica para producir una fina niebla puede contener desde aproximadamente 1 µg hasta aproximadamente 20 mg del PFA por activación y el volumen de activación puede variar desde 1 µl hasta aproximadamente 100 µl. Una formulación típica puede comprender uno o más compuestos de fórmula 1, propilenglicol, agua estéril, EtOH, y NaCl. Los solventes alternativos, que se pueden utilizar en lugar de propilenglicol, incluyen glicerol y polietilenglicol.

[0150] Las formulaciones para administración inhalada, administración intranasal,

50 o ambos, se pueden formular para ser de liberación inmediata o modificada que utiliza, por ejemplo, PGLA. Los saborizantes adecuados, tales como mentol y levo mentol, o los endulzantes, tales como sacarina o sacarina sódica, se pueden agregar a formulaciones

destinadas a la administración inhalada/intranasal.

[0151] En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que administra una cantidad medida. Las unidades se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "puff" que contiene desde aproximadamente 10 μg hasta aproximadamente 1000 μg del PFA. La dosis diaria total oscilará típicamente desde aproximadamente 100 μg hasta aproximadamente 10 mg que se pueden administrar en una sola dosis o, usualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

[0152] Los compuestos activos se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ej., en la forma de un supositorio, óvulos o enema. La manteca cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden utilizar varias alternativas como base apropiada. Las formulaciones para administración rectal o vaginal se pueden formular para una liberación inmediata o modificada como se describió anteriormente.

[0153] Los compuestos de fórmula 1 se pueden administrar además directamente al ojo o al oído, típicamente en la forma de gotas de una suspensión micronizada o solución en solución salina isotónica, ajustada por pH, estéril. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y auditiva incluyen ungüentos, geles, implantes biodegradables (por ej., esponjas de gel absorbibles, colágeno), implantes biodegradables (por ej., silicona), obleas, lentes, y sistemas particulados o 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 entrecruzado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, polímeros celulósicos (por ej., hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metil celulosa), y polímeros heteropolisacáridos (por ej., goma gelan). Estas formulaciones además pueden administrarse por iontoforesis. Las formulaciones para administración ocular o auditiva se pueden formular para una liberación inmediata o modificada como se describió anteriormente.

[0154] Para mejorar su solubilidad, la velocidad de disolución, el enmascaramiento del sabor, la biodisponibilidad, o la estabilidad, los compuestos de fórmula 1 se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, que incluyen ciclodextrina y sus derivados y polímeros que contienen polietilenglicol. Por ejemplo, los complejos de PFA-ciclodextrina son útiles en general para la mayoría de las formas de dosificación y las vías de administración. Se pueden utilizar tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el PFA, la ciclodextrina se puede utilizar como aditivo auxiliar, es decir, en forma de un vehículo, diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas alfa, beta y gamma se utilizan normalmente para estos fines. Véase por ej., WO 91/11172, WO 94/02518, y WO 98/55148.

[0155] Como se observó anteriormente, uno o más compuestos de fórmula 1, que incluyen los compuestos específicamente mencionados anteriormente, y sus complejos activos, sales, solvato e hidratos para uso farmacéutico, se pueden combinar entre sí o con uno o más de otros compuestos activos para uso farmacéutico para tratar varias enfermedades, afecciones y trastornos. En estos casos, los compuestos activos se pueden combinar en una forma de dosificación simple como se describió anteriormente o se pueden proveer en la forma de un kit que es adecuado para la coadministración de las composiciones. El kit comprende (1) dos o más diferentes composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula 1; y (2) un dispositivo para retener en forma separada dos composiciones farmacéuticas, tales como un botella dividida o un paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de este tipo de kit es el paquete de blister familiar que se utiliza para el envasado de comprimidos o cápsulas. El kit es adecuado para administrar diferentes tipo de formas de dosificación (por ej., oral y parenteral) o para administrar diferentes composiciones farmacéuticas a intervalos de dosificación separados, o para titular las diferentes composiciones farmacéuticas una

contra otra. Para asistir con el cumplimiento del paciente, el kit comprende típicamente direcciones para administración y se pueden proveer con una ayuda memoria.

[0156] Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos reivindicados y divulgados oscila típicamente desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 3.000 mg dependiendo de la vía de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 3.000 mg, mientras que una dosis intravenosa puede sólo requerir una dosis diaria total desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 300 mg. La dosis diaria total se puede administrar en dosis simples o divididas y, a criterio del profesional actuante, puede estar fuera de los rangos típicos especificados anteriormente. Si bien estas dosificaciones se basan en un sujeto humano promedio que tiene una masa corporal de aproximadamente 60 Kg. hasta aproximadamente 70 Kg., el profesional actuante podrá determinar la dosis apropiada para un paciente (por ej., un niño) cuya masa corporal está fuera de este rango de peso.

[0157] Como se observó anteriormente, los compuestos de fórmula 1 se pueden utilizar para tratar trastornos, enfermedades, y afecciones para las cuales se indica la inhibición de la SYK. Estos trastornos, enfermedades y afecciones en general se refieren a cualquier estado no saludable o anormal en un sujeto para lo cual la inhibición de la SYK provee un beneficio terapéutico. En particular, estos trastornos, enfermedades y afecciones pueden involucrar el sistema inmune y la inflamación, que incluyen las reacciones de hipersensibilidad tipo I (rinitis alérgica, asma alérgico, y dermatitis atópica; enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, soriasis, y púrpura trombocitopénica inmune; inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y trombosis. Los compuestos de fórmula 1 además se pueden utilizar para tratar trastornos enfermedades y afecciones relacionadas con el crecimiento celular anormal, que incluye malignidades hematológicas, tales como leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica de las células B, linfoma de células B (por ej., linfoma de células de la corteza cerebral), y linfoma de células T (por ej., linfoma de células T periféricas); como también cánceres epiteliales (es decir, carcinomas), tales como cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer pancreático, y cáncer de colon.

[0158] Además de las malignidades hematológicas y de los cánceres epiteliales mencionados anteriormente, los compuestos de fórmula 1 se pueden utilizar además para tratar otros tipos de cáncer, que incluyen leucemia (leucemia mielógena crónica y leucemia linfocítica crónica); cáncer de pecho, cáncer genitourinario, cáncer de piel, cáncer de huesos, cáncer de próstata, y cáncer de hígado; cáncer cerebral, cáncer de la laringe, vesícula biliar, recto, paratiroides, tiroides, suprarrenal, tejido neural, vesícula, cabeza, cuello, estómago, bronquios, y riñones; carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, carcinoma de piel metastático, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células del veticulum, y sarcoma de Kaposi; mieloma, tumor de células gigantes, tumor de las células de los islotes, tumores linfocíticos y granulocíticos agudos y crónicos, tumor de los tricoleucitos, adenoma, carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas mucosales, ganglioneuromas intestinales, tumor del nervio corneal hiperplásico, tumor del hábito marfanoide, tumor de Wilms, seminoma, tumor de ovarios, tumor eliomomater, displasia cervical, neuroblastoma, retinoblastoma, síndrome mielodisplásico, rhabdomyosarcoma, astrocitoma, linfoma de no Hodgkin, hipercalcemia maligna, policitemia vera, adenocarcinoma, glioblastoma multiforme, glioma, linfomas, y melanomas malignos, entre otros.

[0159] Además del cáncer, los compuestos de fórmula 1 se pueden utilizar para tratar otras enfermedades relacionadas con el crecimiento celular anormal, que incluye enfermedades proliferativas tales como hipertrofia prostática benigna, restinosis, hiperplasia, trastorno de proliferación sinovial, retinopatía u otros trastornos neovasculares

del ojo, entre otros.

[0160] Los compuestos de fórmula 1 además se pueden utilizar para tratar trastornos autoinmunes además de los mencionados anteriormente. Estos trastornos, enfermedades y afecciones incluyen enfermedad de Crohn, dermatomiositis, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Hashimoto, daño del tejido conectivo mixto, miastenia gravis, narcolepsia, pénfigo vulgaris, anemia perniciosa, polimiositis, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjödren, arteritis temporal, colitis ulcerativa, vasculitis, y granulomatosis de Wegener, entre otros.

[0161] Más aún, los compuestos de fórmula 1 se pueden utilizar para tratar trastornos inflamatorios que incluyen asma, inflamación crónica, prostatitis crónica, glomerulonefritis, hipersensibilidades, enfermedades inflamatorias del intestino (colitis ulcerativa además de la enfermedad de Crohn), enfermedad inflamatoria pélvica, lesión de reperfusión, rechazo al trasplante, y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

[0162] Los compuestos de fórmula 1 se pueden utilizar además para tratar enfermedades específicas que pueden estar dentro de uno o más trastornos generales que se describieron anteriormente, que incluyen la artritis. Además de la artritis reumatoide, el síndrome de Sjödren, el lupus eritematoso sistémica, SLE en niños y adolescentes, los compuestos de fórmula 1 además se pueden utilizar para tratar otras enfermedades de artritis, que incluyen la espondilitis anquilosante, necrosis vascular, enfermedad de Bechet, bursitis, pirofosfato de calcio, enfermedad de deposición cristal dihirato (pseudo gota), 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 Marfan, miositis, osteoartritis, osteogénesis imperfecta, osteoporosis, enfermedad de Paget, artritis soriásica, fenómeno de Raynaud, artritis reactiva, síndrome de distrofia simpática refleja, escleroderma, estenosis espinal, enfermedad de Still, y tendinitis, entre otras.

[0163] Los compuestos reivindicados y divulgados se pueden combinar con uno o más compuestos farmacológicamente activos o terapias para el tratamiento de uno o más trastornos, enfermedades y afecciones para las cuales se indica la SYK, que incluyen trastornos, enfermedades y afecciones que involucran el sistema inmune, la inflamación, y el crecimiento celular anormal. Por ejemplo, los compuestos de fórmula 1, que incluyen los compuestos específicamente mencionados anteriormente, y sus complejos, sales, solvatos e hidratos aceptables para uso farmacéutico, se pueden administrar en forma simultánea, secuencial o separada en combinación con uno o más compuestos o terapias para tratar la artritis, que incluyen la artritis reumatoide y la osteoartritis, o para tratar el cáncer, que incluye malignidades hematológicas, tales como leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica de las células B, linfoma de las células B, y linfoma de las células T, y carcinomas, tales como cáncer de pulmón, cáncer pancreático, y cáncer de colon. Estas combinaciones pueden ofrecer ventajas terapéuticas significativas, que incluyen menores efectos colaterales, capacidad mejorada para tratar poblaciones de pacientes de bajos recursos, o actividad sinérgica.

[0164] Por ejemplo, cuando se utilizan para tratar la artritis, los compuestos de fórmula 1 se pueden combinar con uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs), analgésicos, corticosteroides, modificadores de la respuesta biológica, y terapia de inmunoadsorción de la proteína A. En forma alternativa o además, cuando se trata la artritis reumatoide, los compuestos de fórmula 1 se pueden combinar con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs), y cuando se trata la osteoartritis, los compuestos de fórmula 1 se pueden combinar con uno o más agentes de la osteoporosis.

[0165] Los NSAIDs representativos incluyen apazona, aspirina, celecoxib,

diclofenac (con y sin misoprostol), diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacin, cetoprofeno, meclofenamato sódico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozin, fenilbutazona, piroxicam, colina y salicilatos de magnesio, salsalato, y sulindac. Los analgésicos representativos incluyen acetaminofeno y morfina sulfato, como también codeína, hidrocodona, oxicodona, propoxifeno, y tramadol, todos con o sin acetaminofeno. Los corticosteroides representativos incluyen betametasona, acetato de cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, y prednisona. Los modificadores de respuesta biológica representativos incluyen inhibidores de TNF- α , tales como adalimumab, etanercept, e infliximab; inhibidores de células B selectivas, tales como rituximab; inhibidores de IL-1, tales como anakinra, y moduladores de coestimulación selectiva, tal como abatacept.

[0166] Los DMARDs representativos incluyen auranofin (oro oral), azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina, tiomalato de sodio dorado (oro inyectable), hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato, minociclina, miofenolato mofetil, penicilamina, y sulfasalazina. Los agentes de la osteoporosis representativos incluyen bisfosfonatos, tales como alendronato, ibandronato, risedronato y ácido zoledrónico; los moduladores del receptor de estrógenos selectivos, tales como droloxifeno, lasofoxifeno, y raioxifeno; las hormonas, tales como calcitonina, estrógenos, y hormona paratiroide; y agentes inmunosupresores tales como azatioprina, ciclosporina, y rapamicina.

[0167] Las combinaciones útiles en particular 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.

[0168] Para el tratamiento de la trombosis y la restenosis, los compuestos de fórmula 1 se pueden combinar con uno o más agentes cardiovasculares tales como bloqueadores del canal de calcio, estatinas, fibratos, beta-bloqueadores, inhibidores de ACE, e inhibidores de la agregación plaquetaria.

[0169] Los compuestos de fórmula 1 se pueden combinar además con uno o más compuestos o terapias para tratar el cáncer. Estos incluyen agentes quimioterapéuticos (es decir, agentes citotóxicos y antineoplásicos) tales como agentes alquilantes, antibióticos, agentes antimetabólicos, agentes derivados de plantas, e inhibidores de topoisomerasa, como también fármacos molecularmente específicos que bloquean el crecimiento y la dispersión del cáncer interfiriendo con las moléculas específicas que están involucradas en el desarrollo y avance del tumor. Los fármacos molecularmente focalizados incluyen tanto moléculas como biológicos.

[0170] Los agentes alquilantes representativos incluyen biscloroetilaminas (mostazas de nitrógeno, por ej., clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalan, y mostaza uracilo); azirdinas (por ej., tiotepa); sulfonatos de alquilalcona (por ej., busulfan); nitrosoureas (por ej., carmustina, lomustina, y estreptozocina); agentes alquilantes no clásicos (por ej., aretamina, dacarbazina, y procarbazona); y compuestos de platino (por ej., carboplatino, cisplatino, nedaplatino, oxaliplatino, satraplatino, y triplatino tetranitrato).

[0171] Los agentes antibióticos representativos incluyen antraciclinas (por ej., aclarubicin, amrubicin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, pirarubicin, valrubicin, y zorubicin); antracenodionas (por ej., mitoxantrona y pixantrona); y estreptomices (por ej., actinomycin, bleomicin, dactinomycin, mitomicin C y plicamicin).

[0172] Los agentes antimetabólicos incluyen inhibidores de la dihidrofolato reductasa (por ej., aminopterín, metotrexato, y pemetrexed); inhibidores de himidilato sintasa (por ej., raltitrexed y pemetrexed); ácido folínico (por ej., leucovorin); inhibidores

de adenosin deaminasa (por ej., pentostatina); inhibidores halogenados/ribonucleótido reductasa (por ej., cladribina, clofarabina, y fludarabina); tiopurinas (por ej., tioguanina y mercaptopurina); inhibidores de timidilato sintasa (por ej., fluorouracilo, capecitabina, tegafur, carmofur, y floxuridina); inhibidores de ADN polimerasa (por ej., citarabina); inhibidores de ribonucleótido reductasa (por ej., gemcitabina); agentes hipometilantes (por ej., azacitidina y decitabina); e inhibidor de la ribonucleótido reductasa (por ej., hidroxiurea); y un supresor de asparagina (por ej., asparaginasa).

[0173] Los agentes derivados de plantas representativos incluyen vinca alcaloides (por ej., vincristina, vinblastina, vindesina, vinzolidina, and vinorelbina), podofilotoxinas (por ej., etoposida y teniposida), y taxanos (por ej., docetaxel, larotaxel, ortataxel, paclitaxel, y tesetaxel).

[0174] Los inhibidores de topoisomerasa tipo I representativos incluyen camtotecinas, tales como belotecan, irinotecan, rubitecan, y topotecan. Los inhibidores de topoisomerasa tipo II representativos incluyen amsacrina, etoposida, etoposida fosfato, y teniposida, que son derivados de las epipodofilotoxinas.

[0175] Las terapias focalizadas molecularmente incluyen agentes biológicos tales como citoquinas y otros agentes inmunoreguladores. Las citoquinas útiles incluyen la interleuquina-2 (IL-2, aldesleuquina), interleuquina 4 (IL-4), interleuquina 12 (IL-12), y el interferón, que incluye más de 23 subtipos relacionados. Otras citoquinas incluyen el factor de estimulación de la colonia granulocítica (CSF) (filgrastim) y el macrófago granulocito (CSF (sargramostim). Otros agentes inmunomoduladores incluyen acillus Calmette-Guerin, levamisol, y octreotida; anticuerpos monoclonales contra antígenos del tumor, tales como trastuzumab y rituximab; y vacunas contra el cáncer, que inducen una respuesta inmune a los tumores.

[0176] Además, los fármacos focalizados molecularmente que interfieren con las moléculas específicas involucradas en el crecimiento y el desarrollo del tumor incluyen inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGF), que transforman el factor de crecimiento alfa ($TGF\alpha$), $TGF\beta$, heregulin, factor de crecimiento del tipo insulina (IGF), factor de crecimiento del fibroplasto (FGF), factor de crecimiento del queratinocito (KGF), factor de estimulación de las colonias (CSF), eritropoyetina (EPO), interleuquina-2 (IL-2), factor de crecimiento del nervio (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 del tipo insulina 1 (IGF1R), receptor del factor de crecimiento del fibroplasto 1 (FGR1R), FGF2R, FGF3R, FGF4R, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), tirosina quinasa con dominios del tipo inmunoglobulina y del tipo del factor de crecimiento epidérmico 2 (Tie-2), receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), tirosina quinasa 3 del tipo Abl, Bcr-Abl, Raf, FMS (FLT3), c-Kit, Src, proteína quinasa c (PKC), tropomiosina receptor quinasa (Trk), Ret, blanco mamífero de rapamicina (mTOR), Aurora quinas, quinasa del tipo polo (PLK), proteína quinasa activada por mitoténnos (MARPK), factor de transición epitelial mesenquimal (c-MET), quinasa dependiente de ciclina (CDK), Akt, quinasas reguladas por la señal extracelular (ERK), poli(ADP) ribosa polimerasa (PARP), y similares.

[0177] Los fármacos específicos focalizados molecularmente incluyen los moduladores del receptor de estrógenos selectivo, tales como tamoxifeno, toremifeno, fulvestrant, y raloxifeno; antiandrógenos, tales como bicalutamida, nilutamida, megestrol, y flutamida; e inhibidores de aromatasa, tales como exemestano, anastrozol, y letrozol. Otros fármacos específicos focalizados molecularmente incluyen agentes que inhiben la transducción de señal, 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 colaboran con el sistema inmune a destruir y retirar células, tales como rituximab y alemtuzumab; y anticuerpos monoclonales que administran moléculas tóxicas a células cancerígenas, tales como gemtuzumab ozogamicin, tositumomab, 131I-tositumoab, e ibritumomab tiuxetan.

5 **[0178]** Actividad biológica: Inhibición de la SYK

10 **[0179]** La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de la SYK puede evaluarse utilizando una variedad de métodos, que incluyen 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 la SYK de un sustrato específico de la SYK marcado con FAM (5FAM-KKKKEEIYFFFG-NH₂).

15 **[0180]** La proteína SYK se prepara a partir de la tirosina quinasa esplénica humana que codifica el ADNc y se expresa en células de insectos utilizando un vector de expresión del baculovirus. El ADNc (IMAGE: 3542895) se adquiere de Open Biosystems. El dominio de la SYK quinasa (residuos 356-635) se amplifica mediante PCR y se clona en el plásmido pFastBac1 (Invitrogen) en los sitios BamHI/XbaI. El plásmido recombinante que codifica Met-Ala-Lys-SYK(356-635)-HHHHHH se secuencian y se transforma en la cepa de la E. coli DH10Bac El ADN bacmido recombinante se aísla y se transfecta en las células de insecto Sf9. El virus recombinante se cosecha 72 horas después de la transfección. La reserva viral de título alto se prepara infectando las células Sf9 a una multiplicidad de infección (MOI) de aproximadamente 0,01. Una suspensión de células Sf9 (10 l) se infecta con virus recombinantes (MOI=5) y se incuba en un Bioreactor Wave (GE-Healthcare) durante 48 horas. Las células se cosechan y se almacenan a -80°C.

25 **[0181]** Para purificar la proteína expresada, las células Sf9 congeladas (10 l) se quiebran en pequeñas partículas (< 1 cm.) y se suspenden en un buffer de lisis (300 ml) que contiene 20 mM de Tris (pH 7,6), 0.25mM de TCEP, 100 mM de NaCl, 5% glicerol y un inhibidor de proteasa. La suspensión se agita a TA hasta descongelarse completamente, se lisan otros 2 a 4 minutos en un homogenizador de pala rotativa, y a continuación se centrifuga a 4200 g durante 1 hora. A continuación de la centrifugación, el sobrenadante se vierte a través de la tela de queso y se combina con una resina quelante de níquel (Probond ResinTM, Invitrogen) que se pre-equilibra en un buffer de lavado que contiene 10 mM de Tris (pH 7,6), 0.25mM de TCEP, 300 mM de NaCl, 5% de glicerol, y 20mM de imidazol. La mezcla se agita durante 3 horas en un cuarto frío y a continuación se centrifuga a 900 g durante 10 min. La resina se dispersa en buffer de lavado (50 ml), se centrifuga durante 10 min. a 900 g, se redisperse en una pequeña cantidad de buffer de lavado (5 ml), y a continuación se vierte en una columna de cromatografía Poly-Prep desechable, a través de la cual se pasa buffer de lavado por gravedad hasta que no se observan proteínas en el buffer de coomassie (aproximadamente 120 ml de buffer de lavado). Un buffer de elución (30 ml) que contiene 10 mM de HEPES (pH 7,4), 150 mM NaCl, 10% de glicerol, 5 mM DTT, y 400 mM de imidazol se utiliza para eluir la proteína SYK de la resina. El eluido se concentra (5 ml) y posteriormente se purifica sobre una columna Superdex 200 (1,2 ml/min. durante 160 min., 10 mM de HEPES (pH 7,4), 10 mM de NaCl, 10 mM de MgCl, 0,1 mM de EDTA, y 0.25 mM de TCEP). Las fracciones cromatografiadas se corren sobre SDS-PAGE y la fracciones necesarias se reúnen y se concentran. El buffer de administración final es 10 mM de HEPES (pH 7,4), 10mM de metiona, 150 mM de NaCl, 10% de glicerol, 5 mM de DTT.

45 **[0182]** La inhibición de SYK se determina utilizando un formato de placa de 384 pocillos negra en buffer que contiene 50 mM de HEPES, 10 mM de NaCl, 10 mM de MgCl₂, 0,2 mM de EDTA, 0,01% de EDA (Brij®35), 1 mM de DTT, y 0,1 mg/ml de BSA a pH 7,3. Cada compuesto de ensayo se prepara en DMSO utilizando diluciones de serie de 2 veces para 11 puntos de datos, que se agregan al buffer de modo que cada dilución contiene 3% de DMSO. A cada pocillo se agrega 2 µL de 3 µM 5FAM-KKKKEEIYFFFG-NH₂ (en buffer), 2 µL de compuesto de ensayo diluido (3% de DMSO en buffer), y 2 µL de

2,4 nM de SYK y 45 μ M de ATP (en buffer). La mezcla de reacción se incubaba a temperatura ambiente durante 60 min., y se templaba agregando 50 mM de Hepes, 30 mM de EDTA, 0,1% de Triton X-100 (pH 7.3). Para cuantificar el sustrato marcado fluorescente y el producto siguiente a la reacción, la placa de ensayo se carga sobre un Caliper LC-3000, que mide el porcentaje de la conversión por separación basada en microfluídico. Los valores de IC₅₀ correspondientes se calculan por ajuste de la curva no lineal de las concentraciones del compuesto y el porcentaje de inhibición a la ecuación de IC₅₀ estándar y se informa como pIC₅₀, es decir, $-\log(\text{IC}_{50})$, donde IC₅₀ es concentración molar.

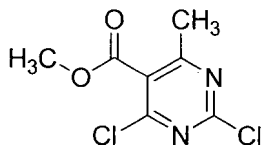
Ejemplos

[0183] Los siguientes ejemplos intentan ser ilustrativos y no limitantes, y representan las realizaciones específicas de la presente invención.

[0184] Los espectros de resonancia magnética nuclear ¹H (RMN) se obtuvieron para muchos de los compuestos en los siguientes ejemplos. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se mencionan en partes por millón corriente abajo de tetrametilsilano utilizando abreviaturas convencionales para la designación de los picos principales, que incluyen s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), spt (septeto) y br (ancho). Los espectros de masa (m/z) se registraron utilizando ya sea ionización por electroaspersión (ESI) o ionización química por presión atmosférica (APCI). Las siguientes abreviaturas se utilizan para solventes comunes: CDCl₃ (deuterocloroformo), DMSO-d₆ (deuterodimetilsulfóxido), CD₃OD (deuterometanol), y THF-d₈ (deuterotetrahidrofurano). "Amoníaco" se refiere a una solución concentrada de amoníaco en agua que posee una gravedad específica de 0,88.

[0185] Donde se indica, los productos de ciertas preparaciones y ejemplos se purifican por HPLC disparada por masa (por ej., Bomba: WatersTM 2525; EM: ZQTM; Software: MassLynxTM), cromatografía flash o cromatografía de capa delgada preparativa (TLC). La HPLC preparativa se lleva a cabo utilizando ya sea condiciones ácidas o básicas. Las condiciones ácidas son típicamente gradientes en solvente A (agua con 0,05% de TFA) y solvente B (acetonitrilo con 0,035% de TFA); las condiciones básicas son típicamente gradientes en solvente A (10 mM de NH₄HCO₃ en agua) y solvente B (10 mM NH₄HCO₃ en 20/80 (v/v) agua/acetonitrilo). Las condiciones de HPLC preparativa mencionadas utilizan condiciones ácidas a menos que se indiquen como básicas. La TLC preparativa se lleva a cabo típicamente sobre placas de gel de sílice 60 F254. Después del aislamiento por cromatografía, el solvente se elimina y el producto se obtiene por secado en un evaporador centrífugo (por ej., GeneVacTM), evaporador rotativo, matraz evacuado, liofilizador, etc. Las reacciones en una atmósfera inerte (por ej., nitrógeno) o reactiva (por ej., H₂) se llevan a cabo típicamente a una presión de aproximadamente 1 atmósfera (14,7 psi) o mayor.

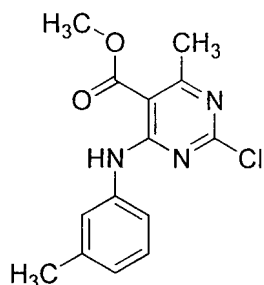
[0186] Preparación 1: 2,4-dicloro-6-metilpirimidin-5-carboxilato de metilo



[0187] A una suspensión de 6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de metilo (1 g, 5,43 mmoles) en POCl₃ (10 ml) se agregó 10 gotas de N,N-dimetilanilina. La mezcla de reacción se calentó a 105°C durante 6 horas hasta que se tornó una solución transparente. A continuación se enfrió, se concentró a presión reducida, se vertió sobre hielo, y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido verdoso-amarillo (940 mg, 78%). [M+H]⁺ calc para C₇H₆Cl₂N₂O₂, 222; experimental, 221, 223.

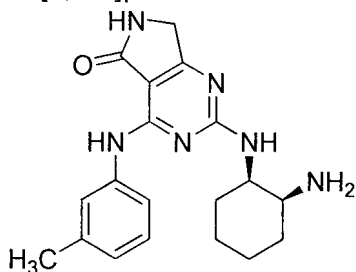
[0188] Preparación 2: 2-cloro-4-metil-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de

metilo.

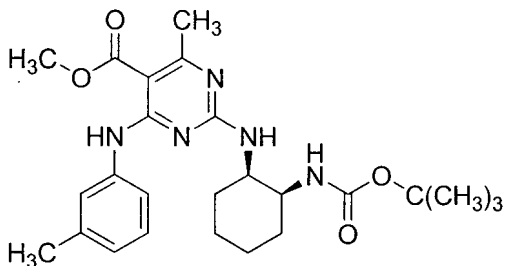


[0189] Una mezcla de 2,4-dicloro-6-metilpirimidin-5-carboxilato de metilo (940 mg, 4,25 mmoles), m-toluidina (0,461 ml, 4,25 mmoles) y N-etildiisopropilamina (1,481 ml, 8,51 mmoles) en CH₃CN (30 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con salmuera y agua. El extracto orgánico se secó y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido color amarillo claro (1,2 g, 97%). [M+H] calc para C₁₄H₁₄N₃ClO₂, 292; experimental, 292.

[0190] Ejemplo 1: 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona

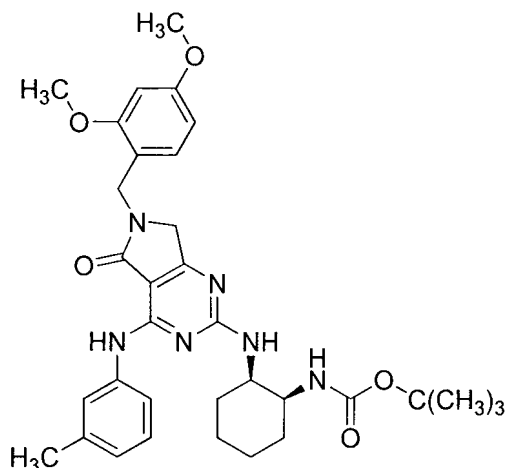


[0191] A. 2-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino) ciclohexilamino)-4-metil-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo.



[0192] Una solución de 2-cloro-4-metil-6-(m-tolesilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo (1,2 g, 4,11 mmoles), (1S,2R)-2-aminociclohexilcarbamato de ter-butilo (0,882 g, 4,11 mmoles) y trietilamina (1,720 ml, 12,34 mmoles) en DMA (10 ml) se calentó a 90°C durante 4 horas. La solución se diluyó a continuación con EtOAc, se lavó con salmuera y agua. El extracto orgánico se secó y se concentró a presión reducida para dar un residuo de color amarillo claro; los cristales de color blanco se formaron al cabo de la tritución con ACN (5 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con ACN, y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,2 g, 62%). [M+H] calc para C₂₅H₃₅N₅CO₄, 470; experimental, 470.

[0193] B. (1S,2R)-2-(6-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo

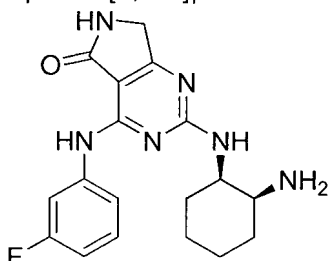


[0194] Una mezcla de 2-((1R,2S)-2-(ter-butoxycarbonylamino)ciclohexilamino)-4-metil-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo (500 mg, 1.065 mmoles) y dióxido de selenio (236 mg, 2.130 mmoles) en dioxano (10 ml) se calentó a 100°C durante 24 horas. La solución se enfrió posteriormente y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se secó para dar una espuma de color marrón (534 mg, la forma dihidroxilo se observó mediante espectroscopía de masa), que se utilizó directamente en el próximo paso sin purificación posterior. Una mezcla del intermediario sin purificar (534 mg, 1.065 mmoles) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,160 ml, 1.065 mmoles) en MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min., después de lo cual se agregó cianoborohidruro de sodio (100 mg, 1,597 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se entibió hasta 50°C y se agitó durante otras 2 horas adicionales para completar la reacción. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido se filtró y se lavó con MeOH para dar el compuesto del título en forma de un sólido rosado (237 mg, 37%). [M+H] calc para C₃₃H₄₂N₆CO₅, 603; experimental, 603.

[0195] C. 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-d]pirimidin-5-ona.

[0196] Una mezcla de (1S,2R)-2-(6-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (235 mg, 0,390 mmoles) en TFA (5 ml) se agitó a 60°C durante 2 horas y a continuación se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones e recolectaron, se concentraron a presión reducida, se diluyeron en EtOAc, y se basificaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico se secó y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido color blanco (60 mg, 44%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33-1,60 (m, 10 H), 2,32 (s, 3 H), 3,16 (m, 2 H), 3,92 (br s, 1 H), 4,14 (s, 2 H), 6,88 (d, J=7,07 Hz, 1 H), 7,13 (br s, 1 H), 7,22 (t, J=7,45 Hz, 1 H), 7,34 - 7,55 (m, 1 H), 7,70 (br s, 1 H), 8,01 (br s, 1 H), 8,58 (br s, 1 H). [M+H] calc para C₁₉H₂₄N₆CO₃53; experimental, 353.

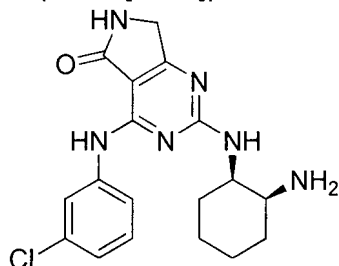
[0197] Ejemplo 2: 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(3-fluorofenilamino)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-d]pirimidin-5-ona



[0198] El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 1 haciendo reaccionar 2,4-dicloro-6-metilpirimidin-5-carboxilato de metilo con 3-fluoroanilina en lugar

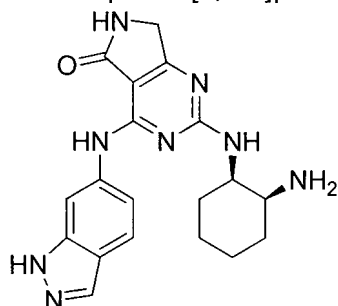
de m-toluidina. El producto final se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. La liofilización dio una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,29 - 1,56 (m, 2 H), 1,56 - 1,73 (m, 4 H), 1,77 - 1,85 (br s, 2 H), 4,22 (br s, 4 H), 6,90 (br s, 1 H), 7,25 - 7,44 (m, 2 H), 7,48 (br s, 1 H), 7,77 (br s, 3 H), 8,20 (d, J=13,64 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=14,40 Hz, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₁₈H₂₁N₆O₃57; experimental, 357.

[0199] Ejemplo 3: 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(3-clorofenilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-d]pirimidin-5-ona



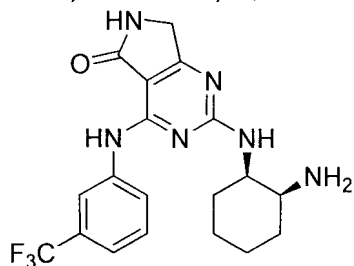
[0200] El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 1 haciendo reaccionar 2,4-dicloro-6-metilpirimidin-5-carboxilato de metilo con 3-cloroanilina en lugar de m-toluidina. El producto final se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. La liofilización dio una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,43 (br s, 2 H), 1,67-1,96 (m, 6 H), 4,20 (br s, 3 H), 7,13 (d, J=7,33 Hz, 1 H), 7,36 (t, J=8,08 Hz, 1 H), 7,48 (br s, 1 H), 7,75 (br s, 2 H), 8,16 (br s, 1 H), 8,82 (br s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₁₈H₂₁N₆O₃73; experimental, 373.

[0201] Ejemplo 4: 4-(1H-indazol-6-ilamino)-2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-d]pirimidin-5-ona

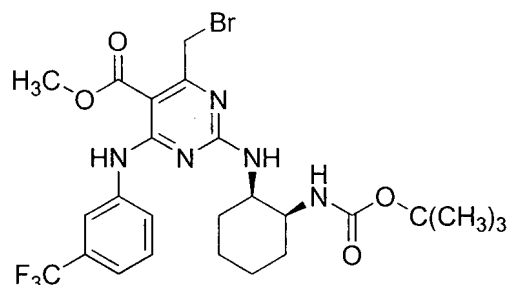


[0202] El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 1 haciendo reaccionar 2,4-dicloro-6-metilpirimidin-5-carboxilato de metilo con 1H-indazol-6-amina en lugar de m-toluidina. El producto final se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. La liofilización dio una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,43-1,92 (br s, 8 H), 2,33 (s, 1 H), 3,57 (m, 1 H), 4,21 (br s, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,14 - 7,31 (m, 1 H), 7,43 (m, 1 H), 7,71 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 8,01 (s, 1 H), 8,14 (br s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 12,99 (br s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₁₉H₂₂N₈O₃79; experimental, 379.

[0203] Ejemplo 5: 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(3-trifluorometil)fenilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-d]pirimidin-5-ona

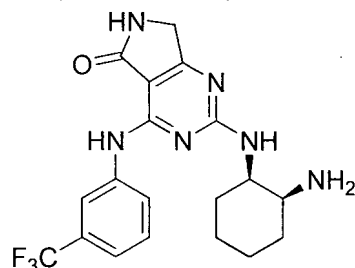


[0204] A. 4-(bromometil)-2-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-6-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo



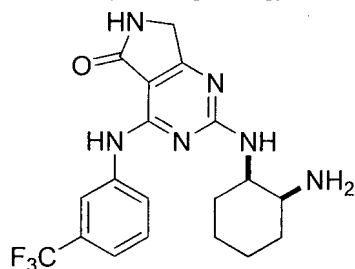
[0205] 2-((1R,2S)-2-(ter-butoxycarbonylamino)ciclohexilamino)-4-metil-6-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo (104 mg, 0,199 mmoles), el cual se preparó de manera similar a 2-((1R,2S)-2-(ter-butoxycarbonylamino)ciclohexilamino)-4-metil-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo en el paso B del ejemplo 1 utilizando 3-(trifluorometil)anilina en lugar de m-toluidina en el paso A del ejemplo, se combinó con 1-bromopirrolidin-2,5-diona (53,0 mg, 0,298 mmoles) y peroxianhídrido benzoico (48,1 mg, 0.199 mmoles) en CCl₄ (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 18 horas. La reacción se detuvo. La mezcla se concentró a presión reducida, se separó entre agua y EtOAc. El extracto orgánico se secó y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título, el cual se utilizó en el próximo paso sin purificación posterior. [M+H]⁺ calc para C₂₅H₃₁BrN₅CO₄, 603; experimental, 604.

[0206] B. 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona



[0207] Una mezcla de 4-(bromometil)-2-((1R,2S)-2-(ter-butoxycarbonylamino)ciclohexilamino)-6-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo (120 mg, 0,199 mmoles) en THF se trató con hidróxido de amonio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, y posteriormente se elaboró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones se recolectaron, se concentraron a presión reducida para dar un residuo, el cual se trató con TFA/DCM. El producto final se purificó mediante HPLC preparativa. La liofilización dio una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,6 mg, 3%). [M+H]⁺ calc para C₁₉H₂₁N₃N₆O, 407; experimental, 407.

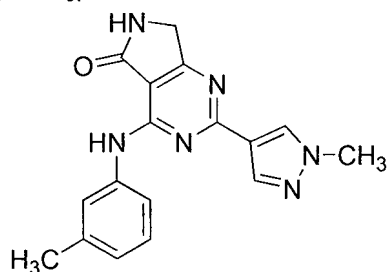
[0208] Ejemplo 6: cis-2-(2-aminociclohexilamino)-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona



[0209] El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 5 utilizando cis-2-(2-(ter-butoxycarbonylamino)ciclohexilamino)-4-metil-6-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo en lugar de 2-((1R,2S)-2-(ter-butoxycarbonylamino)ciclohexilamino)-4-metil-6-(3-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo. El producto final se purificó mediante HPLC preparativa de fase

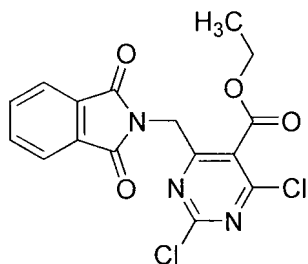
inversa. La liofilización dio una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. [M+H] calc para C₁₉H₂₁N₃N₆O, 407; experimental, 407.

[0210] Ejemplo 7: 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona

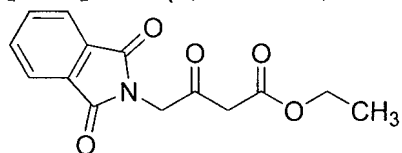


[0211] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 1 utilizando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de (1S,2R)-2-aminociclohexilcarbamato de ter-butilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,37 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,39 (s, 2 H), 6,95 (d, J = 7,32 Hz, 1 H), 7,32 (t, J = 7,81 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H). [M+H] calc para C₁₇H₁₆N₆O, 321; experimental, 321.

[0212] Preparación 3: 2,4-dicloro-6-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)pirimidin-5-carboxilato de etilo

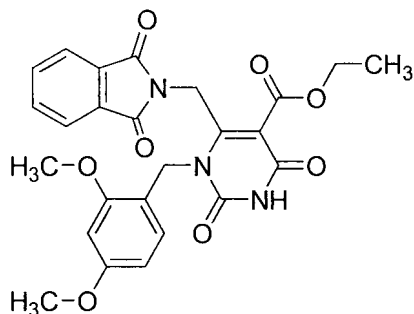


[0213] A. 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-3-oxobutanoato de etilo



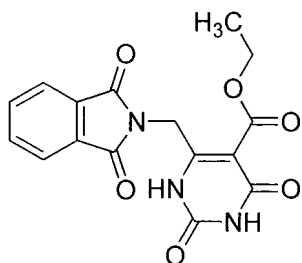
[0214] A una solución del ácido 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acético (3,01 g, 14,67 mmoles), 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (2,23 g, 15,47 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (2,73 g, 22,35 mmoles) en diclorometano (150 ml) se agregó una solución de DCC (3,36 g, 16,28 mmoles) en DCM (50 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los materiales insolubles se filtraron, y el filtrado se lavó con 5% de solución acuosa de NaHSO₄. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con EtOH (200 ml) y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 4 horas y a continuación se concentró a presión reducida. Se agregó agua al residuo y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con IPE para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,43 g, 85%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31 (t, J=6,8 Hz, 3H), 3,58 (s, 2H), 4,24 (q, J=6,8 Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 7,73 - 7,78 (m, 2H), 7,86 - 7,91 (m, 2H).

[0215] B. 1-(2,4-dimetoxibencil)-6-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo



[0216] Una mezcla de 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-3-oxobutanoato de etilo (249,8 mg, 0,908 mmoles) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (152 mg, 0,908 mmoles) en EtOH (4 ml) se agitó a 50°C durante 16 horas. El sólido obtenido se aisló por filtración para dar un sólido incoloro (51,7 mg). A una suspensión del sólido en THF (4 ml) se agregó cloruro de carbonisocianatídico (96 mg, 0,908 mmoles) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, hexano/EtOAc=1/1) para dar el compuesto del título (56,2 mg, 13%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,28 (t, J=7,2Hz, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,22 (q, J=7,2Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,18 (dd, J=8,4, 6,4Hz, 1H), 6,23 (d, J=6,4Hz, 1H), 6,75 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,63 - 7,72 (m, 4H), 8,23 (br s, 1H).

[0217] C.6-(6-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo

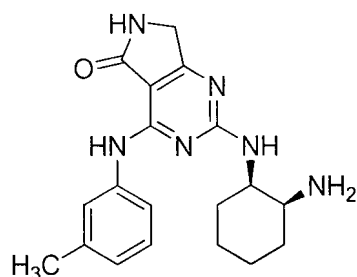


[0218] Al ácido trifluoroacético (2 ml, 26,0 mmoles) se agregó 1-(2,4-dimetoxibencil)-6-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (198,9 mg, 0,403 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, a continuación a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se lavó con IPE (5 ml) para dar el compuesto del título (183,3 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,42 (t, J=7,2Hz, 3H), 4,45 (q, J=7,2Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 7,78 - 7,81 (m, 2H), 7,91 - 7,93 (m, 2H), 8,19 (br s, 1H), 8,96 (br s, 1H).

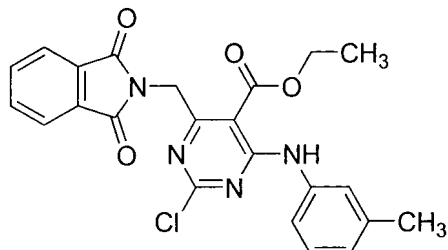
[0219] D. 2,4-dicloro-6-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirimidin-5-carboxilato de etilo

[0220] Una mezcla de 6-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (96,1 mg, 0,280 mmoles) y oxiclورو fosforoso (1 ml, 10,92 mmoles) se agitó a 100°C durante 12 horas y se dejó enfriar. La mezcla se concentró bajo presión reducida para eliminar el exceso de POCl₃. El residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y a continuación se filtró a través de SiO₂. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, hexano/EtOAc=4/1) para dar el compuesto del título (46,0 mg, 43%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,42 (t, J=7,2Hz, 3H), 4,45 (q, J=7,2Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 7,76 - 7,80 (m, 2H), 7,89 - 7,93 (m, 2H).

[0221] Ejemplo 8: 2-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-d]pirimidin-5-ona (base libre)

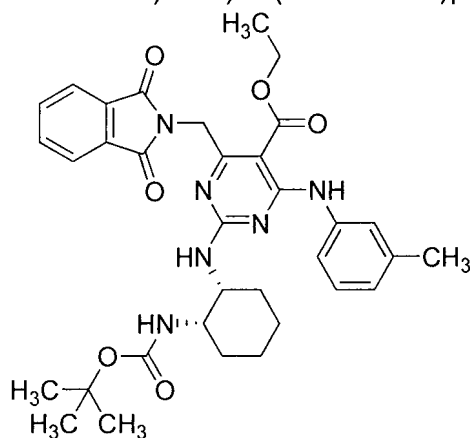


[0222] A. 2-cloro-4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo



[0223] A una solución de 2,4-dicloro-6-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (45,3 mg, 0,119 mmoles) en MeCN (1 ml) se agregó m-toluidina (0,020 ml, 0.187 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,037 ml, 0,212 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado a la mezcla, la cual se extrajo posteriormente con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron nuevamente con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y a continuación se filtró a través de SiO₂. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con IPE para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón pálido (37,1 mg, 69%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,50 (t, J=7,2Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 4,52 (q, J=7,2Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,97 - 6,98 (m, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 7,33 (br s, 1H), 7,45 - 7,47 (m, 1H), 7,73 - 7,78 (m, 2H), 7,89 - 7,94 (m, 2H), 10,67 (br s, 1H).

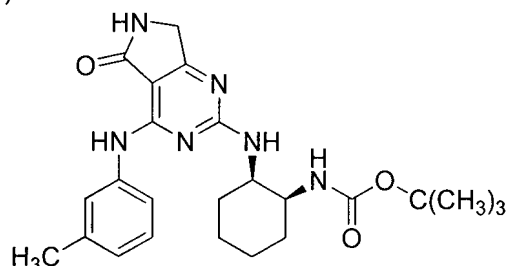
[0224] B. 2-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo



[0225] Una mezcla de 2-cloro-4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo ((96,3 mg, 0,214 mmoles), (1S,2R)-2-aminociclohexilcarbamato de ter-butilo (58,14 mg, 0,271 mmoles) y Et₃N (0,030 ml, 0,214 mmoles) en DMA (2 ml) se agitó a 80°C durante 3 horas. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado, el cual se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron nuevamente con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y a continuación se filtró a través de SiO₂. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, hexanos/EtOAc=3/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (123,8 mg, 92%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,12 - 1,71 (m, 20H), 2,33 (s,

3H), 3,39 - 3,57 (m, 1H), 3,84 - 3,99 (m, 1H), 4,42 (q, J=7,2Hz, 2H), 4,55 - 4,79 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,41 (br s, 1H), 6,87 - 6,89 (m, 1H), 7,16 - 7,49 (m, 3H), 7,74 - 7,75 (m, 2H), 7,90 - 7,91 (m, 2H), 10,68 - 10,81 (m, 1H). [M+H] calc para C₃₄H₄₁N₆O₆, 629; experimental, 629.

- 5 **[0226]** C. (1S,2R)-2-(5-oxo-4-(*m*-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-*d*]pirimidin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *ter*-butilo

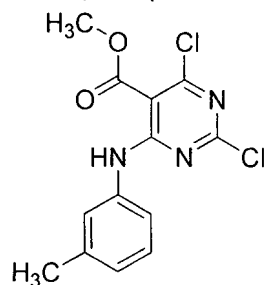


- 10 **[0227]** Una mezcla de 2-((1R,2S)-2-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-6-(*m*-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (109 mg, 0,174 mmoles) e hidrato hidrazina (36,5 mg, 0,729 mmoles) en EtOH (2 ml) se agitó a 65°C durante 12 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso, agua, y salmuera, se filtraron a través de SiO₂, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de EtOAc/hexanos y se filtró para dar el compuesto del título (34,8 mg). El filtrado se concentró y se trituroó con IPE para dar un segundo lote (20,3 mg) del compuesto del título (total 65,1 mg, 83%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24 - 1,79 (m, 17H), 2,32 (s, 3H), 3,84 (br s, 1H), 4,06 (br s, 1H), 4,14 (s, 2H), 6,55 - 6,70 (m, 1H), 6,87 - 7,04 (m, 2H), 7,20 - 7,24 (m, 1H), 7,40 - 7,48 (m, 1H), 7,68 - 7,80 (m, 1H), 8,01 - 8,06 (m, 1H), 8,56 - 8,59 (m, 1H). [M+H] calc para C₂₄H₃₃N₆O₃, 453; experimental, 453.

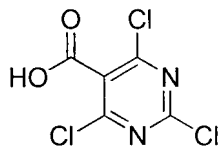
[0228] D. 2-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(*m*-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-*d*]pirimidin-5-ona.

- 25 **[0229]** A una solución de (1S,2R)-2-(5-oxo-4-(*m*-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-*d*]pirimidin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de *ter*-butilo (50,4 mg, 0,111 mmoles) en HOAc (2 ml) se agregó ácido clorhídrico (0,5 ml, 16,46 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron nuevamente con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y a continuación se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/MeOH=20/1) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (11,3 mg, 29%). 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,48 - 1,80 (m, 10H), 2,37 (s, 3H), 3,24 (br s, 1H), 4,07 (br s, 1H), 4,20 (s, 2H), 5,55 (br s, 1H), 5,89 (br s, 1H), 6,89 - 6,91 (m, 1H), 7,22 - 7,24 (m, 1H), 7,53 - 7,63 (m, 2H), 8,49 (br s, 1H). [M+H] calc para C₁₉H₂₅N₆O, 353; experimental, 353.

[0230] Preparación 4: 2,4-dicloro-6-(*m*-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo.

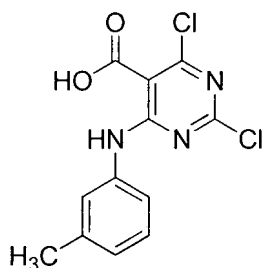


[0231] A. Ácido 2,4,6-tricloropirimidin-5-carboxílico



[0232] A una solución de diisopropilamina (23,42 ml, 164 mmoles) en THF (200 ml) se agregó lentamente butilitio (100 ml, 160 mmoles) a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 15 min. A esta mezcla se agregó lentamente una solución de 2,4,6-tricloropirimidina (20,06 g, 109 mmoles) en THF (50 ml) a 78°C . La mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se agregó HCl 1N, la cual se extrajo posteriormente con EtOAc. Las capas orgánicas se basificaron con NaHCO_3 acuoso, y se lavaron con EtOAc. La capa acuosa se acidificó a continuación con HCl 1N, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con HCl 1N, agua, y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, y a continuación se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con hexano para dar el producto deseado en forma de un sólido de color marrón pálido (12,28 g, 49%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,65 (br s, 1H).

[0233] B. Ácido 2,4-dicloro-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxílico

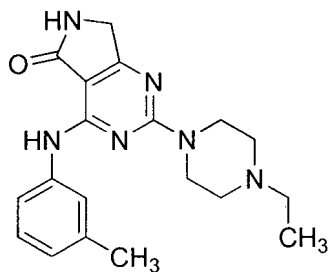


[0234] A una solución del ácido 2,4,6-tricloropirimidin-5-carboxílico (5,69 g, 25,02 mmoles) en DMF (60 ml) se agregó Et₃N (8 ml, 57.4 mmoles) y m-toluidina (3,2 ml, 29,5 mmoles) a 0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla se agregó HCl 1N. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se basificaron con NaHCO_3 acuoso saturado, y las capas acuosas se lavaron con EtOAc. La capa acuosa lavada se acidificó a continuación con HCl 1N, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1N, agua, y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y a continuación se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, se trituró con hexano, y se filtró para dar un primer lote del compuesto del título (4,36 g). El filtrado se concentró, se trituró con hexano, y se filtró para dar un segundo lote (0,36 g) del compuesto del título (total 4,72g, 63%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,30 (s, 3H), 7,00 - 7,02 (m, 1H), 7,25 - 7,28 (m, 2H), 7,33 - 7,35 (m, 2H), 10,13 (s, 1H), 1H no detectado. $[\text{M}+\text{H}]$ calc para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 298; experimental, 298.

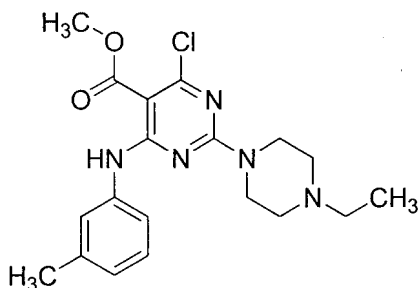
[0235] C. 2,4-dicloro-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo.

[0236] A una solución del ácido 2,4-dicloro-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxílico (7,67 g, 25,7 mmoles) en DMF (80 ml) se agregó NaHCO_3 (3,30 g, 39,3 mmoles) y yodometano (1,605 ml, 25,7 mmoles) a 0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, después de lo cual se agregó NaHCO_3 acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron nuevamente con NaHCO_3 acuoso saturado, agua, y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y a continuación se filtraron a través de SiO_2 . El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter isopropílico y se filtró para dar un primer lote (5,28 g) del compuesto del título. El filtrado se concentró, se trituró con hexano, y se filtró para dar un segundo lote (0,66 g) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (total 5,94 g, 74%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,38 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 7,02 - 7,03 (m, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,44 - 7,46 (m, 1H), 10,30 (br s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ calc para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 312; experimental, 312.

[0237] Ejemplo 9: 2-(4-etilpiperazin-1-il)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona

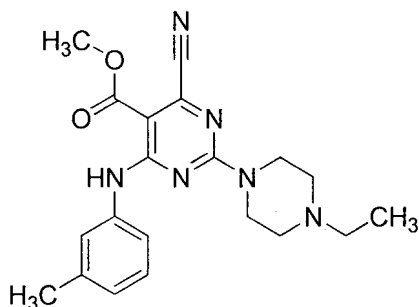


[0238] A. 4-cloro-4-2-(4-etilpiperazin-1-il)-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo



[0239] Una mezcla de 2,4-dicloro-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo (502,6 mg, 1,610 mmoles), N-etildiisopropilamina (0,3 ml, 1,718 mmoles) y N-etilpiperazina (0,21 ml, 1,653 mmoles) en THF (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y a continuación se filtró a través de SiO₂. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, hexano/EtOAc=4/1) para dar el compuesto del título (152,6 mg, 24%). 1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,12 (t, J=6,5Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,48 (br s, 6H), 3,82 - 3,97 (m, 7H), 6,92 - 6,93 (m, 1H), 7,21 - 7,22 (m, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 10,45 (s, 1H). [M+H]⁺ calc para C₁₉H₂₅ClN₅O₂, 390; experimental, 390.

[0240] B. 4-ciano-4-2-(4-etilpiperazin-1-il)-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo

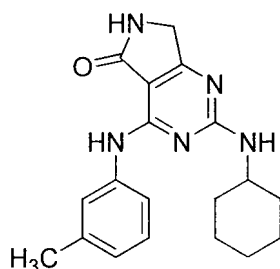


[0241] Una mezcla de 4-cloro-4-2-(4-etilpiperazin-1-il)-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo (152,6 mg, 0,391 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (40,8 mg, 0,035 mmoles) y cianuro de zinc (II) (25,2 mg, 0,215 mmoles) en DMF (3 ml) se agitó a 90°C durante 3 horas. Se agregó agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso, agua, y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y a continuación se filtró a través de SiO₂. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, hexanos/EtOAc=5/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (51,1 mg, 34%). 1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,12 (t, J=7,5Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,44 - 2,49 (m, 6H), 3,81 - 3,98 (m, 7H), 6,95 - 6,96 (m, 1H), 7,23 - 7,26 (m, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 2H), 10,46 (s, 1H). [M+H]⁺ calc para C₂₀H₂₅N₆O₂, 381; experimental, 381.

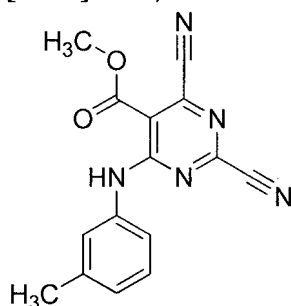
[0242] C. 2-(4-etilpiperazin-1-il)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-ona

[0243] Una mezcla de 4-ciano-4-2-(4-etilpiperazin-1-il)-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo (49,8 mg, 0,131 mmoles) y paladio sobre carbono (10,1 mg) en EtOH (3 ml) y HCl 1N (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. Los materiales insolubles se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trató con NaHCO₃ acuoso y EtOAc durante 3 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y a continuación se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc a continuación DM1020 EtOAc/MeOH=20/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (19,8 mg, 43%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,19 (br s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,5 (br s, 6H), 4,08 (br s, 4H), 4,23 (s, 2H), 5,50 (s, 1H), 6,91 - 6,92 (m, 1H), 7,22 - 7,26 (m, 1H), 7,49 - 7,54 (m, 2H), 8,44 (s, 1H). [M+H]⁺ calc para C₁₉H₂₅N₆O, 353; experimental, 353.

[0244] Ejemplo 10: 2-(ciclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-ona

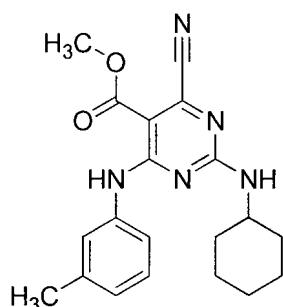


[0245] A. 2,4-diciano-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo.



[0246] Una mezcla de 2,4-dicloro-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo (500,5 mg, 1,603 mmoles), cianuro de zinc (II) (100,7 mg, 0,857 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (187,3 mg, 0,162 mmoles) en DMF (5 ml) se agitó a 120°C durante 1 hora en un horno de microondas. Después de enfriar, se agregó NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso, agua, y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y a continuación se filtró a través de SiO₂. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, hexanos/EtOAc=4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (182,5 mg), el cual se lavó con IPE para dar el compuesto del título (117,5 mg). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,41 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 7,10 - 7,12 (m, 1H), 7,31 - 7,35 (m, 2H), 7,42 - 7,43 (m, 1H), 10,65 (br s, 1H). [M+H]⁺ calc para C₁₅H₁₂N₅O₂, 294; experimental, 294.

[0247] B. 4-ciano-4-2-(ciclohexilamino)-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo

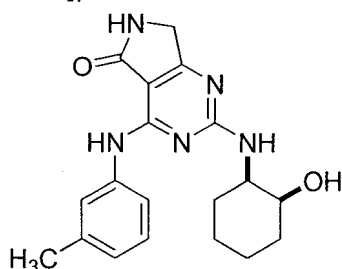


[0248] Una mezcla de 2,4-dicloro-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo (102,3 mg, 0,349 mmoles), N,N-diisopropilamina (0,075 ml, 0,429 mmoles) y ciclohexilamina (0,05 ml, 0,437 mmoles) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso, agua, y salmuera, y se filtraron a través de SiO₂. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, hexanos/EtOAc=4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (114,7 mg, 90%). 1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,19 - 1,45 (m, 5H), 1,64 - 1,67 (m, 1H), 1,73 - 1,80 (m, 2H), 2,00 - 2,05 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,75 - 3,82 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 5,57 - 5,58 (br d, J=7,9Hz, 1H), 6,97 - 6,98 (m, 1H), 7,27 - 7,29 (m, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 2H), 10,62 (br s, 1H). [M+H]⁺ calc para C₂₀H₂₄N₅O₂, 366; experimental, 366.

[0249] C. 2-(ciclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-d]pirimidin-5-ona

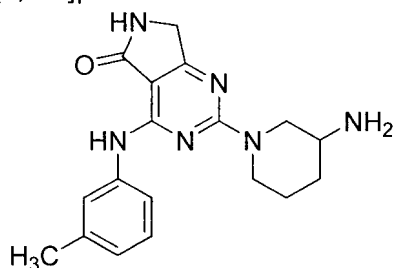
[0250] Una mezcla de 4-ciano-2-(ciclohexilamino)-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo (112,6 mg, 0,308 mmoles) y paladio sobre carbono (26,4 mg, 0,248 mmoles) en MeOH (2 ml) y HCl (1N, 2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se agitó durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso, agua, y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y a continuación se filtró a través de SiO₂. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc) para dar un sólido de color blanco (72,2 mg, 69%). El sólido de color blanco se recrystalizó a partir de EtOH y dio el compuesto del título (35,2 mg). 1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 - 1,17 (m, 1H), 1,24 - 1,34 (m, 4H), 1,62 - 1,63 (m, 1H), 1,73 - 1,78 (m, 2H), 1,89 - 1,97 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 3,74 - 3,83 (m, 1H), 4,12 - 4,17 (m, 2H), 6,86 - 6,88 (m, 1H), 7,20 - 7,23 (m, 1H), 7,42 - 7,52 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,00 - 8,05 (m, 1H), 8,53 - 8,57 (m, 1H). [M+H]⁺ calc para C₁₉H₂₄N₅O, 338; experimental, 338.

[0251] Ejemplo 11: cis-2-(2-hidroxiciclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-d]pirimidin-5-ona



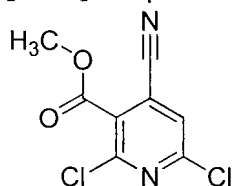
[0252] El compuesto anterior se preparó de manera similar al ejemplo 10 utilizando cis-2-aminociclohexanol en lugar de ciclohexilamina. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 - 1,37 (m, 2H), 1,46 - 1,78 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 3,82 - 3,96 (m, 2H), 4,13 - 4,17 (m, 2H), 4,66 - 4,71 (m, 1H), 6,86 - 6,92 (m, 2H), 7,20 - 7,23 (m, 1H), 7,46 - 7,50 (m, 1H), 7,71 - 7,77 (m, 1H), 8,03 - 8,08 (m, 1H), 8,58 - 8,59 (m, 1H). [M+H]⁺ calc para C₁₉H₂₄N₅O₂, 354; experimental, 354.

[0253] Ejemplo 12: 2-(3-aminopiperidin-1-il)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona

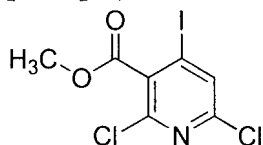


[0254] El compuesto anterior se preparó de manera similar al ejemplo 10 utilizando piperidin-3-ilcarbamato de en lugar de ter-butilo en lugar de ciclohexilamina. Siguiendo la ciclización, 1-(5-oxo-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)piperidin-3-ilcarbamato de ter-butilo (20,00 mg, 0,046 mmoles) se trató con 4M de HCl en dioxano (2 ml, 8,00 mmoles) a temperatura ambiente durante 5 horas para desproteger el grupo Boc. La mezcla se basificó posteriormente con NaOH 2N, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó. El residuo se purificó por recristalización (EtOH-hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 64,8% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,99 – 2,03 (m, 4 H), 2,30 (s, 3 H), 2,57 – 3,07 (m, 3 H), 4,16 (s, 2 H), 4,26 – 4,86 (m, 2 H), 6,88 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,42 – 7,55 (m, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₁₈H₂₂N₆O, 339; experimental, 339.

[0255] Preparación 5: 2,6-dicloro-4-cianonicotinato de metilo



[0256] 2,6-dicloro-4-ydonicotinato de metilo



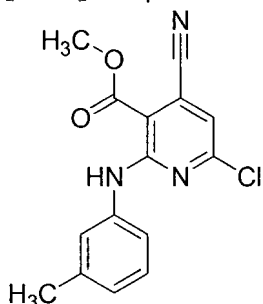
[0257] Una solución de n-butililitio en hexano (1,6M, 120 ml, 192 mmoles) se agregó gota a gota a una solución de diisopropilamina (31,2 ml, 219 mmoles) en THF (200 ml) a -78°C y la mezcla se agitó durante 30 min. Una solución de 2,6-dicloro-3-yodopiridina (50,0 g, 183 mmoles) en THF (100 ml) se agregó gota a gota a la mezcla de reacción a -78°C y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 horas. Después de agregar hielo a la mezcla de reacción, la mezcla se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla resultante se templó con H₂O y la fase orgánica se lavó con H₂O. La fase acuosa combinada se acidificó con HCl y se extrajo con CHCl₃ (3 x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron. Después que el residuo se disolvió en DMF (500 ml), se agregaron K₂CO₃ (39,2 g, 284 mmoles) y CH₃I (17,73 ml, 284 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla resultante se agregó HCl 1N y Et₂O. La fase acuosa se extrajo con Et₂O y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7,24 g, 11%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,99 (s, 3 H), 7,77 (s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₇H₄ClINO₂O, 332; experimental, 332.

[0258] B. 2,6-dicloro-4-cianonicotinato de metilo

[0259] Una mezcla de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (34,8 mg, 0,03 mmoles), 2,6-

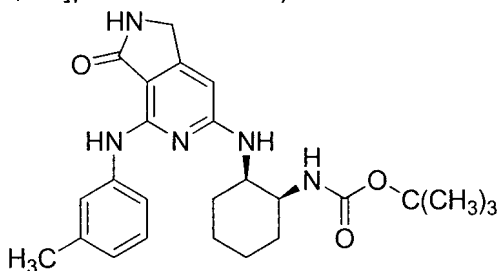
dicloro-4-yodonicotinato de metilo (100 mg, 0,301 mmoles) y dicianozinc (38,9 mg, 0,331 mmoles) en DMF (2 ml) se agitó a 100°C durante toda la noche en atmósfera de N₂. A la mezcla resultante se agregaron H₂O y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (28 mg, 40%). 1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,99 (s, 3 H), 8,44 (s, 1H).

[0260] Preparación 6: 6-cloro-4-ciano-2-(m-tolilamino)nicotinato de metilo.

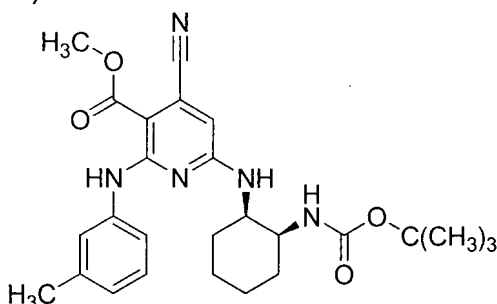


[0261] Una solución de 2,6-dicloro-4-cianonicotinato de metilo (455 mg, 1,97 mmoles), trietilamina (0,549 ml, 3,94 mmoles) y m-toluidina (0,32 ml, 2,95 mmoles) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó agua a la mezcla resultante, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (198 mg, 33,3%). 1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,40 (s, 3 H), 3,99 (s, 3H), 6,92 (s, 1H), 7,05 - 7,14 (m, 4H), 7,33 (t, J=7,81 Hz, 1H).

[0262] Preparación 7: (1S,2R)-2-(3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo



[0263] A. 6-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-ciano-2-(m-tolilamino)nicotinato de metilo.



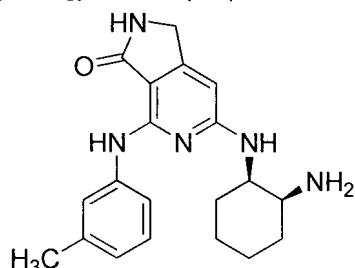
[0264] Una solución de 6-cloro-4-ciano-2-(m-tolilamino)nicotinato de metilo (198 mg, 0,656 mmoles), (1S,2R)-2-aminociclohexilcarbamato de ter-butilo (562 mg, 2,62 mmoles) y Et₃N (0,402 ml, 2,89 mmoles) se agitó a reflujo durante toda la noche. A la mezcla resultante se agregaron H₂O y EtOAc. La fase 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 enjuagó con EtOAc, y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (250 mg, 79 %). 1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,23 - 1,77 (m, 17 H), 2,34 (s, 3 H),

3,94 (br s, 3 H), 3,98 (br s, 1H), 4,80 (s, 1H), 6,15 (s, 1 H), 6,91 (d, J=5,37 Hz, 1 H), 7,21 (t, J=7,81 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 1 H), 10,64 (br s, 1 H).

[0265] B. (1S,2R)-2-(3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo

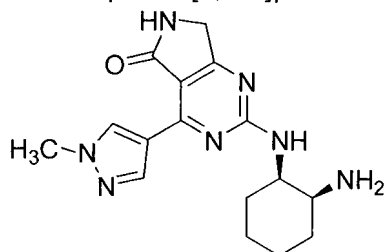
5 **[0266]** 6-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-ciano-2-(m-tolilamino)nicotinato de metilo (100 mg, 0,209 mmoles) se disolvió en DMF (5 ml). A la solución se agregó paladio sobre carbono (22,19 mg, 0,209 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante toda la noche en atmósfera 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 por recristalización (EtOH-hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (70 mg, 74,3 %). 1H RMN (500 MHz, CDCl₃) 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]⁺ calc para C₂₅H₃₃N₅O₃, 452; experimental, 452.

[0267] Ejemplo 13: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

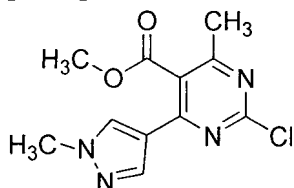


20 **[0268]** Una mezcla de (1S,2R)-2-(3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (50,0 mg, 0,111 mmoles) y HCl 4N en dioxano (2 ml, 8,00 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones se recolectaron, se concentraron, se diluyeron en EtOAc, y se basificaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃. El extracto orgánico se secó y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido color blanco (10 mg, 25,7 %). 1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,19 - 1,77 (m, 8 H), 2,29 (s, 3 H), 3,20 (br s, 1 H), 3,99 (br s, 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]⁺ calc para C₂₀H₂₅N₅O, 352; experimental, 352.

[0269] Ejemplo 14: 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-ona

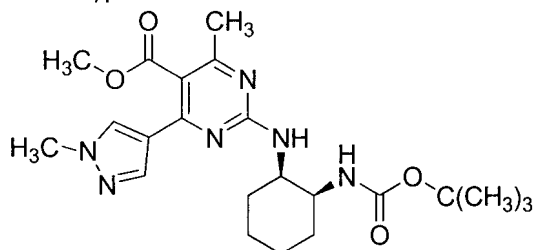


[0270] A. 2-cloro-4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo



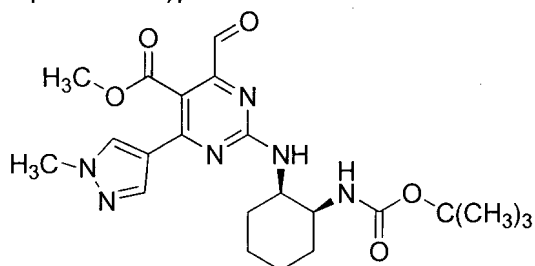
[0271] Una mezcla de 2,4-dicloro-6-metilpirimidin-5-carboxilato de metilo (0,79 g, 3,57 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,595 g, 2,86 mmoles) y bis(trifenilfosfina)paladio cloruro (0,050 g, 0,071 mmoles) en dioxano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min., después de lo cual se agregó fluoruro de potasio (1,038 g, 17,87 mmoles). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 90°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite 545, se enjuagó con DCM y una pequeña cantidad de MeOH. A continuación de la eliminación del solvente, el residuo se dispersó en DMSO/MeOH (1/1) y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título (237 mg, 25%). [M+H] calc para C₁₁H₁₁ClN₄O₂, 267; experimental, 267.

[0272] B. 2-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo



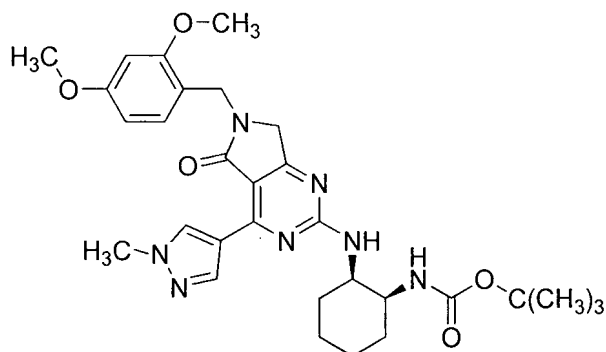
[0273] A una mezcla de 2-cloro-4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo ((0,227 g, 0,851 mmoles) y (1S,2R)-2-aminociclohexilcarbamato de ter-butilo (0,182 g, 0,851 mmoles) en DMA (3 ml) se agregó Et₃N (0,356 ml, 2,55 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo. El sólido se filtró y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título en forma de una espuma blancuzca (170 mg). [M+H] calc para C₂₂H₃₂N₆O₄, 445; experimental, 445.

[0274] C. 2-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-formil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo



[0275] A un matraz de base redonda de 25 ml se agregó 2-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (0,17 g, 0,382 mmoles), dióxido de selenio (0,085 g, 0,765 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante toda la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se filtró a través de un lecho de celite 545, el cual se enjuagó con MeOH. El solvente se eliminó para dar el compuesto del título en forma de una espuma amarillenta-marrón, la cual se utilizó en el próximo paso sin purificación posterior (245 mg).

[0276] D. (1S,2R)-2-(6-(2,4-dimetoxibencil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo

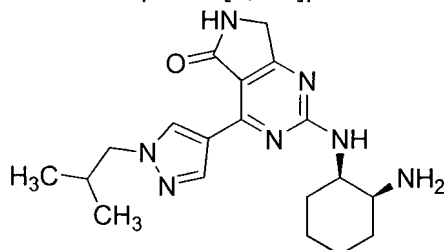


[0277] Se disolvió 2-((1R,2S)-2-(ter-butoxycarbonylamino)ciclohexilamino)-4-formil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (0,175 g, 0,382 mmoles) en DCM (2 ml) y MeOH (1 ml). A esta mezcla se agregó (2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,057 ml, 0,382 mmoles) y acetato de sodio (0,094 g, 1,145 mmoles). La mezcla se agitó en un recipiente de 20 ml tapado durante 1 hora, después de lo cual se agregó cianoborohidruro de sodio (0,060 g, 0,954 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de que el solvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en una solución de DMSO/MeOH (1/1). Un precipitado sólido blancuzco se formó inicialmente, el cual se aisló por filtración al vacío, se enjuagó con MeOH, y se secó al aire para dar un primer lote del compuesto del título (6,7 mg). La lejía madre se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones se concentraron a presión reducida hasta que se formó un precipitado sólido blancuzco, el cual se recolectó por filtración al vacío y se secó al aire para dar un segundo lote (46 mg) del compuesto del título (total 62,5 mg, 28%). [M+H]⁺ calc para C₃₀H₃₉N₇O₅, 578; experimental, 578.

[0278] E. 2-((R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-ona

[0279] Se disolvió (1S,2R)-2-(6-(2,4-dimetoxibencil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-ciclohexilcarbamato de ter-butilo (0,0625 g, 0,108 mmoles) en TFA (2 ml) y se calentó a 70°C durante 1 hora. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se dispersó en solución de DMSO/MeOH (1/1). Un precipitado de color púrpura pálido se formó y se separó por filtración. El filtrado, que contenía el producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones liofilizadas dieron una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (21 mg, 59%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,28 - 1,52 (m, 2 H) 1,51 - 1,94 (m, 6 H) 3,93 (s, 3 H) 4,14 - 4,30 (m, 2 H) 4,29 - 4,58 (m, 1 H) 7,51 (d, J=6,83 Hz, 1 H) 7,71 (br s, 2 H) 8,29 (s, 1 H) 8,34 - 8,69 (m, 1 H) 9,11 (d, J=17,09 Hz, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₁₆H₂₁N₇O, 328; experimental, 328.

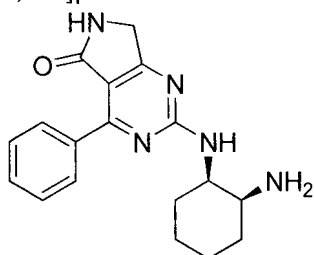
[0280] Ejemplo 15: 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-ona



[0281] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 14 utilizando 1-isobutil-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. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,92 (d, J=1,00 Hz, 6 H), 0,87 - 1,00 (m, 6 H), 1,45 - 1,70 (m, 2 H), 1,46 - 1,70 (m, 2 H), 1,70 - 2,00 (m, 6 H), 2,22 (spt, J=13,70 Hz, 1 H), 3,64 (br s, 1 H), 4,02

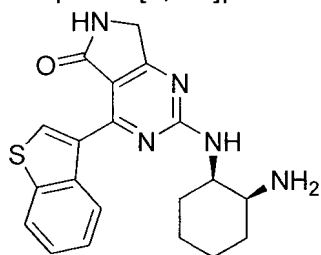
(d, J=6,83 Hz, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 4,63 (d, J=3,91 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 9,12 (br s, 1 H). [M+H] calc para C₁₉H₂₇N₇O, 370; experimental, 370.

[0282] Ejemplo 16: 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona



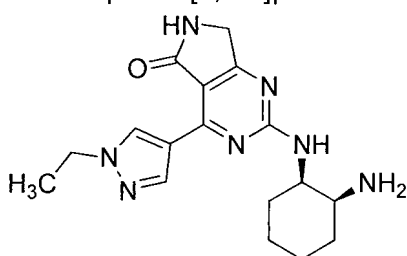
[0283] El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 14 utilizando ácido fenilborónico en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. El producto final se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones e recolectaron, se concentraron, se neutralizaron con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajeron en EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente se eliminó in vacuo para dar el compuesto del título en forma de una película blancuzca. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,40 - 1,95 (m, 8 H), 3,27 (br s, 1 H), 4,18 - 4,54 (m, 3 H), 7,35 - 7,59 (m, 3 H), 8,12 (br s, 2 H). [M+H] calc para C₁₈H₂₁N₅O, 324; experimental, 324.

[0284] Ejemplo 17: 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(benzo[b]tiofen-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona



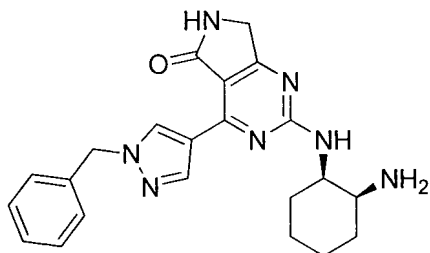
[0285] Una sal TFA del título se preparó de manera similar al ejemplo 14 utilizando ácido benzo[b]tiofen-3-ilborónico en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,44 - 2,02 (m, 8 H), 3,53 - 3,84 (m, 1 H), 4,25 - 4,43 (m, 2 H), 4,54 - 4,72 (m, 1 H), 7,32 - 7,55 (m, 2 H), 7,84 - 8,03 (m, 1 H), 8,40 - 8,88 (m, 1 H), 8,86 - 9,10 (m, 1 H). [M+H] calc para C₂₀H₂₁N₅OS, 380; experimental, 380.

[0286] Ejemplo 18: 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona



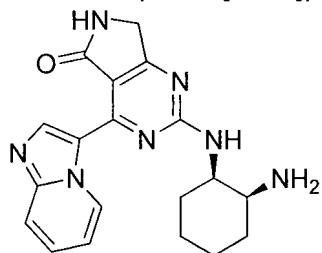
[0287] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 14 utilizando 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,47 - 1,55 (m, 3 H), 1,54 - 1,99 (m, 8 H), 3,64 (br s, 1 H), 4,26 (q, J=7,32 Hz, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 4,63 (br s, 1 H), 8,54 (br s, 1 H), 9,14 (s, 1 H). [M+H] calc para C₁₇H₂₃N₇O, 342; experimental, 342.

[0288] Ejemplo 19: 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona



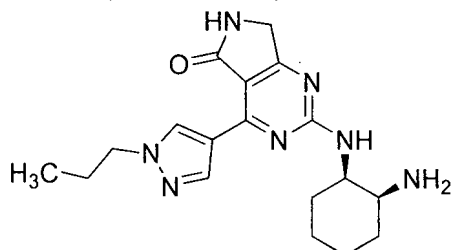
[0289] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 14 utilizando 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,45 - 1,69 (m, 2 H), 1,69 - 2,00 (m, 6 H), 3,63 (br s, 1 H), 4,29 (s, 2 H), 4,61 (br s, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 7,22 - 7,41 (m, 5 H), 8,58 (s, 1 H), 9,16 (br s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₂₂H₂₅N₇O, 404; experimental, 404.

[0290] Ejemplo 20: 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-d]pirimidin-5-ona



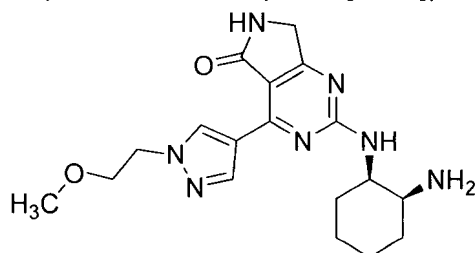
[0291] Una sal TFA del título se preparó de manera similar al ejemplo 14 utilizando ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-ilborónico en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,47 - 1,73 (m, 2 H), 1,74 - 2,03 (m, 6 H), 3,68 (br s, 1 H), 4,27 - 4,54 (m, 2 H), 4,58 - 4,75 (m, 1 H), 7,52 - 7,79 (m, 1 H), 8,00 - 8,12 (m, 1 H), 8,14 (t, J=7,57 Hz, 1 H), 10,23 (br s, 1 H), 10,81 (d, J=5,86 Hz, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₁₉H₂₁N₇O, 364; experimental, 364.

[0292] Ejemplo 21: 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-d]pirimidin-5-ona



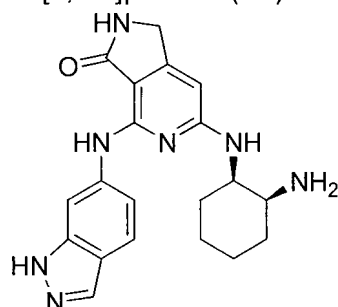
[0293] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 14 utilizando 1-propil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,92 (t, J=1,00 Hz, 3 H), 1,43 - 1,70 (m, 2 H), 1,69 - 2,14 (m, 8 H), 3,62 (br s, 1 H), 4,18 (t, J=6,83 Hz, 2 H), 4,24 - 4,41 (m, 2 H), 4,63 (br s, 1 H), 8,56 (br s, 1 H), 9,13 (br s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₁₈H₂₅N₇O, 356; experimental, 356.

[0294] Ejemplo 22: 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-d]pirimidin-5-ona;

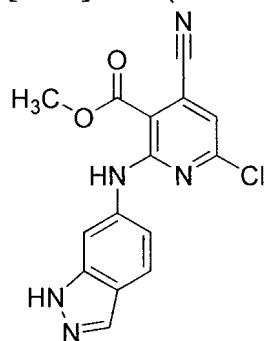


[0295] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 14 utilizando 1-(2-metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,45 - 1,70 (m, 2 H), 1,70 - 2,05 (m, 6 H), 3,33 - 3,35 (m, 3 H), 3,63 (br s, 1 H), 3,73 - 3,90 (m, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 4,33 - 4,47 (m, 2 H), 4,63 (br s, 1 H), 8,58 (br s, 1 H), 9,13 (br s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₁₈H₂₅N₇O₂, 372; experimental, 372.

[0296] Ejemplo 23: 4-(1H-indazol-6-ilamino)-6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

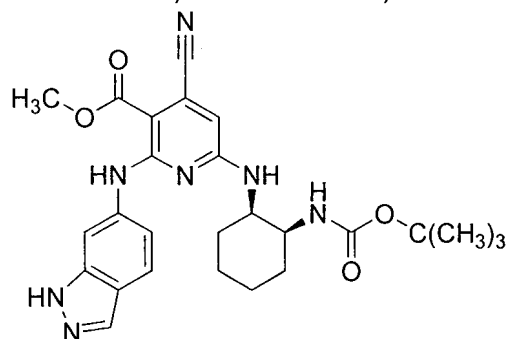


[0297] A. 2-(1H-indazol-6-ilamino)-6-cloro-4-cianonicotinato de metilo



[0298] Una mezcla de 2,6-dicloro-4-cianonicotinato de metilo (250 mg, 1,082 mmoles), 1H-indazol-6-amina (173 mg, 1,299 mmoles) y Et₃N (0,226 ml, 1.623 mmoles) en THF (10 ml) se agitó a 80°C durante toda la noche. Se agregaron agua y EtOAc a la mezcla. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (hexano/EtOAc=5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (120 mg, 38,5%).

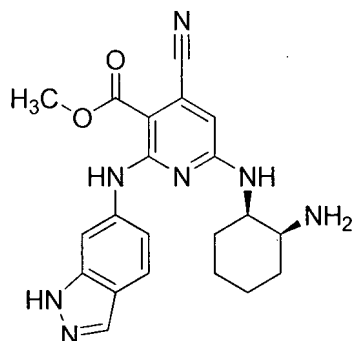
[0299] B. 2-(1H-indazol-6-ilamino)-6-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-cianonicotinato de metilo



[0300] Una solución de 2-(1H-indazol-6-ilamino)-6-cloro-4-cianonicotinato de metilo (115 mg, 0,351 mmoles), (1S,2R)-2-aminociclohexilcarbamato de ter-butilo (90 mg, 0,421 mmoles) y Et₃N (0,073 ml, 0,526 mmoles) en THF (1 ml) se agitó a reflujo durante toda la noche. Se agregaron 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 enjuagó con EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (110 mg, 62,0%). ¹H RMN (500 MHz,

CDCl₃) δ ppm 1,00 – 1,86 (m, 17 H), 3,84 (s, 3 H), 3,91 (br s, 1 H), 4,12 (br s, 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 (br s, 1 H), 10,71 (br s, 1 H), 12,87 (br s, 1 H).

[0301] C. 2-(1H-indazol-6-ilamino)-6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-cianonicotinato de metilo

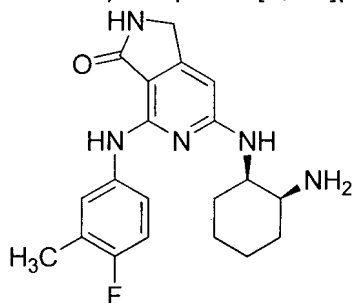


[0302] Una solución de 2-(1H-indazol-6-ilamino)-6-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-cianonicotinato de metilo (110 mg, 0,218 mmoles) y TFA (2 ml, 26,9 mmoles) en DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación de la reacción, la mezcla se concentró in vacuo para dar el compuesto del título, el cual se utilizó en el próximo paso sin purificación posterior.

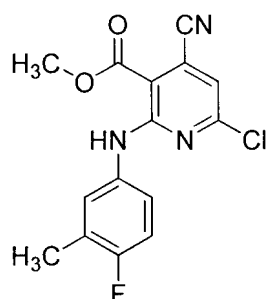
[0303] D. 4-(1H-indazol-6-ilamino)-6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

[0304] A una solución de 2-(1H-indazol-6-ilamino)-6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-cianonicotinato de metilo (88 mg, 218 mmoles) en MeOH (2 ml) se agregó paladio sobre carbono, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche en atmósfera de H₂. La mezcla se filtró posteriormente para eliminar el catalizador y el filtrado se evaporó. El residuo se diluyó con NaHCO₃ saturado acuoso y MeOH, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La suspensión resultante se filtró y el precipitado se lavó con EtOAc y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 18,2%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,22 – 1,74 (m, 8 H), 3,13 (br s, 1 H), 3,94 – 4,07 (m, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 6,02 – 6,14 (m, 1 H), 6,70 (br s, 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 (br s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₂₀H₂₃N₇O, 378; experimental, 378.

[0305] Ejemplo 24: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

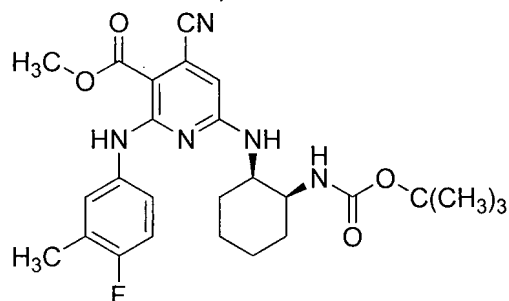


[0306] A. 6-cloro-4-ciano-2-(4-fluoro-3-metilfenilamino) nicotinato de metilo



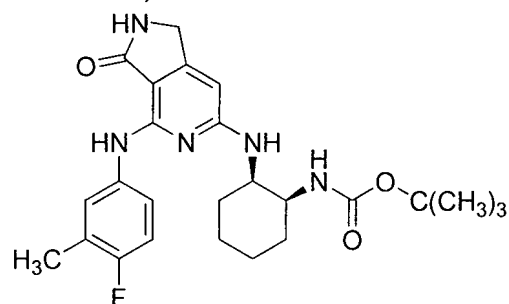
[0307] Una solución de 2,6-dicloro-4-cianonicotinato de metilo (500 mg, 2,164 mmoles, 4-fluoro-3-metilnilina (325 mg, 2,60 mmoles) y Et₃N (0,452 ml, 3,25 mmoles) en ACN (5 ml) se agitó a 50°C durante 24 horas. Se agregaron agua y EtOAc a la mezcla y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para dar el compuesto del título, el cual contiene algo de material de partida y se utilizó sin purificación posterior (390 mg). [M+H]⁺ calc para C₁₅H₁₁ClFN₃O₂, 320; experimental, 320.

[0308] B. 6-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-ciano-2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)nicotinato de metilo



[0309] Una mezcla de 6-cloro-4-ciano-2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)nicotinato de metilo (390 mg, 1,220 mmoles), Et₃N (0,204 ml, 1,464 mmoles) y (1S,2R)-2-aminociclohexilcarbamato de ter-butilo (392 mg, 1,830 mmoles) en THF (5 ml) se agitó a 80°C durante toda la noche. Se agregaron posteriormente 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 en forma de un sólido de color amarillo (75 mg, 12,36%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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 (br s, 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 (br s, 1 H).

[0310] C. (1S,2R)-2-(4-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo



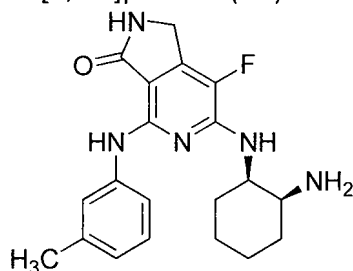
[0311] Una mezcla de 6-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-ciano-2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)nicotinato de metilo (75 mg, 0,151 mmoles) y óxido de platino (34,2 mg, 0,151 mmoles) en DCM (2 ml) y HOAc (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂. La mezcla se filtró posteriormente a través de celite. El

filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (50 mg, 70,6%). [M+H] calc para C₂₅H₃₂FN₅O₃, 470; experimental, 470.

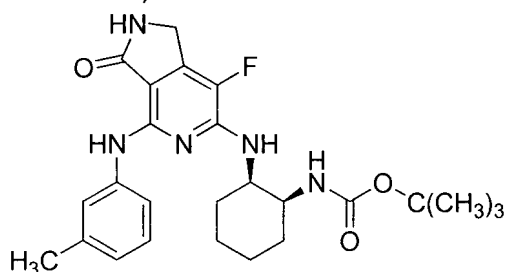
[0312] D. 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

[0313] Una solución de (1S,2R)-2-(4-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (50,0 mg, 0,106 mmoles) y TFA (1 ml, 12,98 mmoles) en DCM (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1 mg, 2,54%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,14 – 1,95 (m, 8 H), 2,28 (s, 3 H), 3,73 (br s, 1 H), 4,30 (s, 2H), 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).

[0314] Ejemplo 25: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0315] A. (1S,2R)-2-(7-fluoro-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo

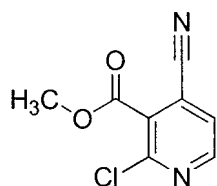


[0316] Una solución de (1S,2R)-2-(3-oxo-7-fenil-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (94 mg, 0,208 mmoles) y SELECTFLUOR® (73,7 mg, 0,208 mmoles) se agitó a 0°C durante 5 horas y a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones se recolectaron y se concentraron. El residuo se lavó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (45 mg, 46,0%). [M+H] calc para C₂₅H₃₂FN₅O₃, 470; experimental, 470.

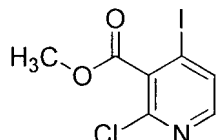
[0317] B. 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

[0318] Una solución de (1S,2R)-2-(7-fluoro-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (40,0 mg, 0,085 mmoles) y TFA (2 ml, 26,0 mmoles) en DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 63,5%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 – 1,97 (m, 8 H), 2,30 (s, 3 H), 3,70 (br s, 1 H), 4,27 (br s, 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 (br s, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H). [M+H] calc para C₂₀H₂₄FN₅O, 370; experimental, 370.

[0319] Preparación 8: 2-cloro-4-cianonicotinato de metilo

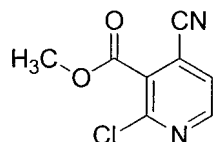


[0320] A: 2-cloro-4-yodonicotinato de metilo



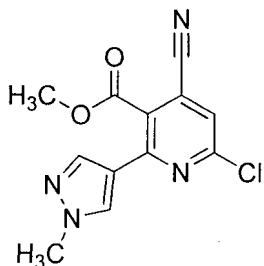
[0321] Se agregó gota a gota butilitio en solución de hexano (1,6 M, 13,70 ml, 21,93 mmoles) a una solución de diisopropilamina (3,57 ml, 25,06 mmoles) en THF (100 ml) a -78°C y la mezcla se agitó durante 30 min. Una solución de 2-cloro-yodopiridina (5,00 g, 20,88 mmoles) en THF (50 ml) se agregó gota a gota a la mezcla de reacción a -78°C y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 horas. Se agregó hielo seco a la mezcla de reacción, la cual se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla resultante se templó 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 MgSO₄, y se evaporaron para dar el ácido 2-cloro-4-yodonicotínico bruto, el cual se combinó con carbonato de potasio (5,77 g, 41,8 mmoles) y yodometano (1,567 ml, 25,06 mmoles) en DMF (70 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, lo cual fue seguido de la adición de Et₂O y H₂O. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,23 g, 52,0%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,01 (s, 3 H), 7,68 – 7,76 (m, 1 H), 7,97 – 8,11 (m, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₇H₅ClINO₂O, 298; experimental, 298.

[0322] B: 2-cloro-4-cianonicotinato de metilo

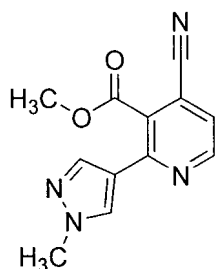


[0323] Una solución de 2-cloro-4-yodonicotinato de metilo (3,20 g, 10,76 mmoles) y cianocobre (0,963 g, 10,76 mmoles) en DMA (40 ml) se agitó a 140°C durante toda la noche. A continuación de la reacción, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se diluyó con H₂O y EtOAc. La fase acuosa se 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 por cromatografía sobre SiO₂ (hexano/EtOAc=10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (730 mg, 34,5%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 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).

[0324] Preparación 9: 6-cloro-4-ciano-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de metilo



[0325] A: 4-ciano-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de metilo

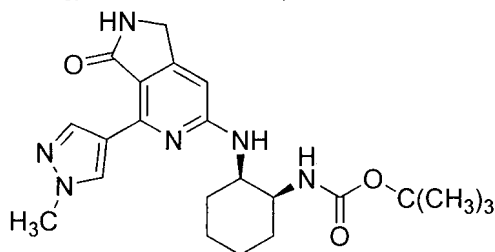


[0326] Una mezcla de 2-cloro-4-cianonicotinato de metilo (730 mg, 3,71 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (927 mg, 4,46 mmoles), trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (261 mg, 0,371 mmoles) y fluoruro de potasio (2697 mg, 14,85 mmoles) en DME (15 ml) se agitó a 120°C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. La reacción, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se diluyó con H₂O y EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (470 mg, 52,3%). 1H RMN (500 MHz, CDCl₃) 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]⁺ calc para C₁₂H₁₀N₄O₂, 243; experimental, 243.

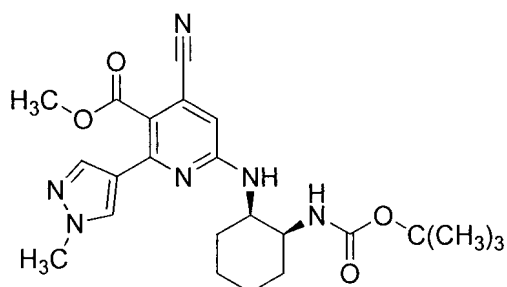
[0327] B. 6-cloro-4-ciano-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de metilo

[0328] A una mezcla de 4-ciano-4-ciano-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de metilo (470 mg, 1,940 mmoles) en DCM (10 ml) se agregó compuesto peróxido de hidrógeno-urea (1/1, 913 mg, 9,70 mmoles), y anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (1,370 ml, 9,70 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Más compuesto peróxido de hidrógeno-urea (1/1, 400 mg) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 horas después de los cual se agregó solución de NaHCO₃ acuoso saturado y CHCl₃. La fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (3 x), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron para obtener 4-ciano-3-(metoxycarbonil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin 1-óxido, el cual se combinó con oxiclورو de fósforo (2 ml, 21,46 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 5 horas y a continuación se concentró hasta un residuo, el cual se neutralizó con NaOH 2N. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (hexano/EtOAc=1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (155 mg, 41,3%). 1H RMN (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]⁺ calc para C₁₂H₉CIN₄O₂, 277; experimental, 277.

[0329] Preparación 10: (1S,2R)-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-yl)piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo



[0330] A. 6-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-ciano-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de metilo

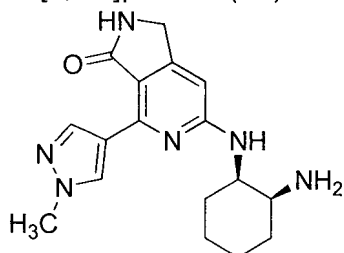


[0331] Una mezcla de 6-cloro-4-ciano-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de metilo ((155 mg, 0,560 mmoles) y (1S,2R)-2-aminociclohexilcarbamato de ter-butilo (144 mg, 0,672 mmoles) en DMA (2 ml) se agitó a 150°C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. A la mezcla resultante se agregaron H₂O y EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O (3 x) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (100 mg, 39,3%). 1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,34 – 1,95 (m, 17 H), 3,92 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,87 (br s, 1 H), 5,66 (br s, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 7,78 – 7,83 (m, 2 H). [M+H]⁺ calc para C₂₃H₃₀N₆O₄, 455; experimental, 455.

[0332] B. (1S,2R)-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-il)piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo

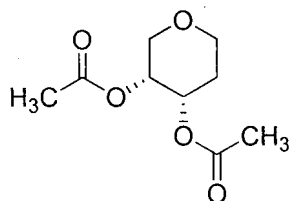
[0333] Una solución de 6-((1R,2S)-2-(ter-butoxycarbonylamino)ciclohexilamino)-4-ciano-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de metilo (110 mg, 0,242 mmoles) y paladio sobre carbono (2,58 mg, 0,024 mmoles) en MeOH (5 ml) y HOAc (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche en una atmósfera 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 acuoso saturado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente 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 por cromatografía sobre SiO₂ y HPLC preparativa para dar el compuesto del título (60 mg, 58,1%). 1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,26 – 1,87 (m, 17 H), 3,91 (s, 3 H), 4,25 (br s, 2 H), 5,16 – 5,49 (m, 2 H), 6,23 (br s, 1 H), 6,75 (br s, 1 H), 8,18 – 8,44 (m, 1 H), 8,76 – 9,05 (m, 1 H).

[0334] Ejemplo 26: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3-il)piridin-3(2H)-ona

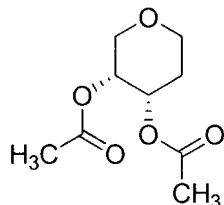


[0335] Una mezcla de (1S,2R)-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-il)piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (94 mg, 0,22 mmoles) y TFA (1 ml, 12,98 mmoles) en DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente la mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (01-25; 5,45 min.) y se basificó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (10 mg, 14%). 1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 122 – 1,61 (m, 8 H), 3,63 (s, 3 H), 4,19 (s, 2 H), 6,46 (br s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₁₇H₂₂N₆O, 327; experimental, 327.

[0336] Preparación 11: (3R,4R)-tetrahidro-2H-piran-3,4-diamina

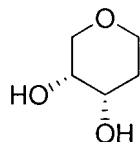


[0337] A. (3R,4S)-tetrahydro-2H-piran-3,4-diil diacetato



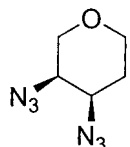
[0338] Una mezcla de (3R,4S)-3,4-dihidro-2H-piran-3,4-diil diacetato (8 g, 40 mmoles) y Pd/C (10%, 5,0 g) en MeOH se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas en atmósfera de H₂ (50 psi). Después de la filtración, el residuo se concentró para dar el compuesto del título, el cual se utilizó sin purificación posterior (7,5 g). 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

[0339] B. (3R,4S)-tetrahydro-2H-piran-3,4-diol



[0340] Se agitaron (3R,4S)-tetrahydro-2H-piran-3,4-diil diacetato (7,5 g, 0,4 mmoles) y metilato de sodio (8,64 g, 0,16 moles) en MeOH, durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se templó posteriormente con HCl 6N en un baño helado. La mezcla se concentró hasta 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, el cual se utilizó sin purificación posterior (4,4 g). 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

[0341] C. (3R,4R)-3,4-diazidotetrahydro-2H-piran



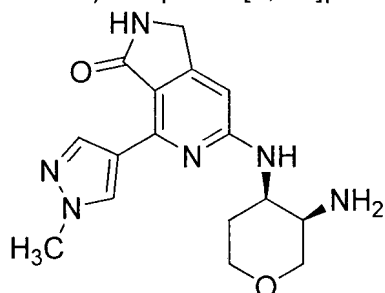
[0342] Se disolvió (3R,4S)-tetrahydro-2H-piran-3,4-diol (5,0 g, 42,4 mmoles) en DCM (50 ml). A la mezcla se agregó piridina (2,5 eq), y en un baño helado, anhídrido trifluorometanosulfónico (21,5 g, 94,3 mmoles). La reacción se completó en 15 min. A la mezcla se agregó DMF (50 ml) y hexametilfosforamida (1 ml), seguido de azida de sodio (25,0 g, 385,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 horas. Se eliminó DCM a presión reducida. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar el compuesto del título, el cual se utilizó sin purificación posterior (1,88 g). 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

[0343] D. (3R,4R)-tetrahydro-2H-piran-3,4-diamina

[0344] Una mezcla de (3R,4R)-3,4-diazidotetrahydro-2H-piran (1,0 g, 5,9 mmoles), di-ter-butyl pirocarbonato (2,8 g, 12,9 mmoles) y Pd/C (10%, 1,0 g) en MeOH se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas en atmósfera de H₂ (50 psi). Después de la filtración, el residuo se concentró y se purificó por cromatografía de columna eluyendo con

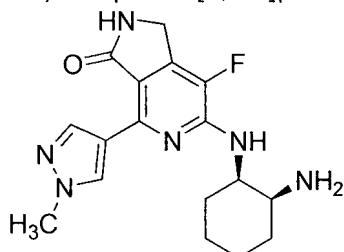
EtOAc y éter de petróleo (EtOAc/PE = 1/3) para dar el intermediario N,N-((3R,4R)-tetrahydro-2H-piran-3,4-diil)-biscarbamato de di-ter-butilo (1,2 g). El intermediario se disolvió en 1 M de HCl-EtOAc y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche para dar el compuesto del título (400 mg, 58%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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]⁺ calc para C₅H₁₂N₂O, 117; experimental, 117.

[0345] Ejemplo 27: 6-((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3(2H)-ona

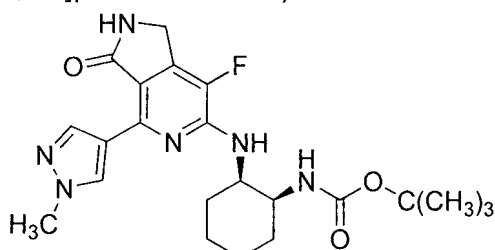


[0346] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 26 utilizando (3R,4R)-tetrahydro-2H-piran-3,4-diamina en lugar de (1S,2R)-2-aminociclohexilcarbamato de ter-butilo. El estereoisómero deseado se aisló utilizando HPLC preparativa. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,52 (m, 2 H), 3,78 - 4,01 (m & s, 10 H), 4,21 - 4,42 (m & s, 3 H), 6,50 (s, 1 H), 7,91 (br s, 2 H), 8,29 - 8,39 (m, 1 H), 8,88 - 8,96 (m, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₁₆H₂₀N₆O₂, 329; experimental, 329.

[0347] Ejemplo 28: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3(2H)-ona;



[0348] A. (1S,2R)-2-(7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3(2H)-ona)-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo



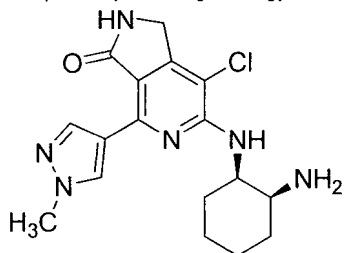
[0349] Una solución de (1S,2R)-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3(2H)-ona)-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (150 mg, 0,352 mmoles) y SELECTFLUOR® (150 mg, 0,422 mmoles) en DCM (1 ml) y MeOH (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Posteriormente se agregó 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 por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (15 mg, 9,60%). [M+H]⁺ calc para C₂₂H₂₉N₆O₃, 445; experimental, 445.

[0350] B. 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3(2H)-ona

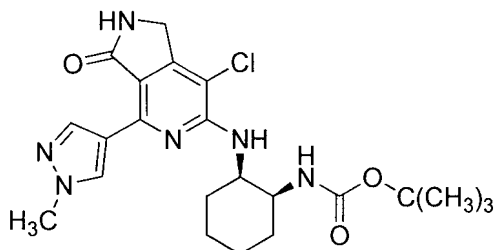
[0351] Una solución de (1S,2R)-2-(7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3(2H)-ona)-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (15 mg, 0,034

mmoles) y TFA (0,5 ml, 6,49 mmoles) en DCM (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar una sal TFA del compuesto del título (7 mg, 60,2%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,37 – 2,01 (m, 8 H), 3,67 (br s, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 4,32 – 4,43 (m, 2 H), 4,45 (br s, 1 H), 6,77 (d, J=6,35 Hz, 1 H), 7,93 (br s, 3 H), 8,30 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₁₇H₂₁FN₆O, 345; experimental, 345.

[0352] Ejemplo 29: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;



[0353] 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 ter-butilo

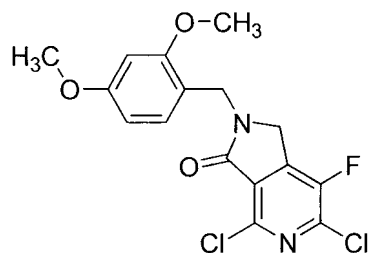


[0354] Una solución de (1S,2R)-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (30 mg, 0,070 mmoles) y N-clorosuccinimida (9,86 mg, 0,074 mmoles) en DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó más N-clorosuccinimida (1 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregaron agua y CHCl₃ a la mezcla y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (20 mg, 61,7%). ¹H RMN (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 (br s, 1 H), 8,39 (br s, 1 H), 9,03 (br s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₂₂H₂₉ClN₆O₃, 461; experimental, 461.

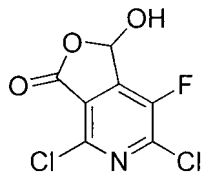
[0355] B. 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

[0356] 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 ter-butilo (10,00 mg, 0,022 mmoles) en HCl (0,5 ml, 16,46 mmoles) y HOAc (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se lavó con IPE para dar la sal HCl del compuesto del título (5 mg, 63,9%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 – 1,97 (m, 8 H), 3,72 – 3,78 (m, 1 H), 3,96 (br s, 3 H), 4,35 (d, J=4,88 Hz, 2 H), 4,57 (br s, 1 H), 6,29 (d, J=6,83 Hz, 1 H), 7,93 (br s, 2 H), 8,40 – 8,45 (m, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₁₇H₂₁ClN₆O, 361; experimental, 361.

[0357] Preparación 12: 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0358] A. 4,6-dicloro-7-fluoro-1-hidroxifluoro[3,4-c]piridin-3(1H)-ona

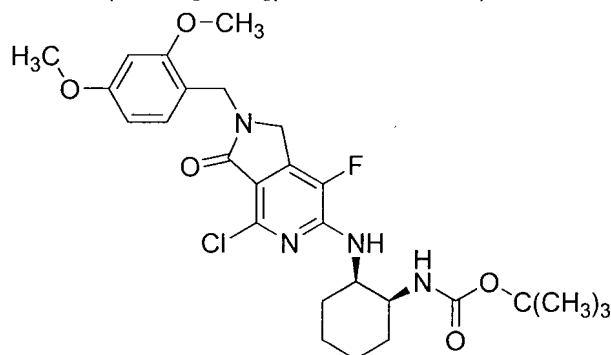


[0359] A una solución de butillitio-hexano (100 ml; 160 mmoles) en THF (200 ml) se agregó lentamente diisopropilamina (27,4 ml, 192 mmoles) en THF (15 ml) a -78°C . La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Una solución del ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (14,98 g, 71,4 mmoles) en THF (15 ml) se agregó y la mezcla se agitó durante 2 horas. A continuación, se agregó DMF (29,3 ml, 378 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó ácido clorhídrico (1N, 400 ml) y la mezcla se extrajo posteriormente con EtOAc (2 x 300 ml). La fase orgánica se basificó con solución de NaHCO_3 acuoso saturado y la fase acuosa se separó. La fase acuosa se re-acidificó con HCl 1N (300 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO_4 , y se evaporó. El residuo se lavó con hexano/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11,5 g, 67,7%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6,85 (br s, 1 H), 8,82 (br s, 1 H).

[0360] B. 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

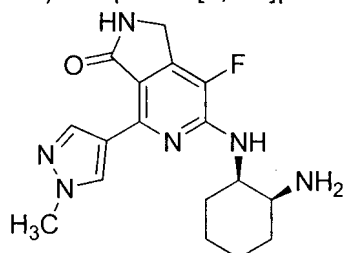
[0361] Una mezcla de 4,6-dicloro-7-fluoro-1-hidroxifluoro[3,4-c]piridin-3(1H)-ona (25,8 g, 108 mmoles) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (34,2 ml, 228 mmoles) en MeOH (400 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó triacetoxihidrobórato de sodio (22,98 g, 108 mmoles) a la mezcla, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se agregó HCl (2N, 120 ml) y el sólido resultante (17,3 g) se aisló por filtración. Una mezcla del sólido, clorhidrato N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (10,35 g, 54 mmoles) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidrato (8,27 g, 54 mmoles) en DMF (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de NaHCO_3 acuoso 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 en forma de un sólido de color amarillo pálido (6,7 g, 16,7%). $[\text{M}+\text{H}]$ calc para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$, 371; experimental, 371.

[0362] 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 ter-butilo

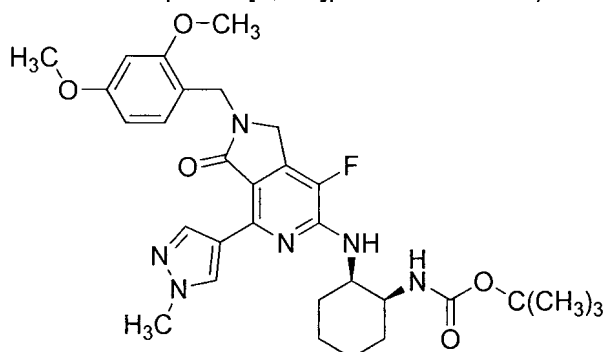


[0363] Una mezcla de 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (4,8 g, 12,93 mmoles) y (1S,2R)-2-aminociclohexilcarbamato de ter-butilo (4,16 g, 19,40 mmoles) y diisopropiletilamina (3,39 ml, 19,40 mmoles) en ACN (20 ml) se agitó a 100°C durante 3 días. Se agregaron agua y EtOAc y 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 por cromatografía sobre SiO₂ (hexano/EtOAc=1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marrón (3,31 g, 46,6%). 1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,35 – 2,02 (m, 17 H), 3,80 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 4,01 (br s, 1 H), 4,20 (s, 2H), 4,23 (br s, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 4,91 (br s, 1 H), 6,40 – 6,52 (m, 2 H), 7,20 – 7,28 (m, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₂₇H₃₄ClFN₄O₅, 549; experimental, 549.

[0364] Ejemplo 30: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirroló[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (sal HCl).



[0365] A. (1S,2R)-2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo



[0366] Una mezcla de (1S,2R)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (200 mg, 0,364 mmoles), carbonato de sodio (77 mg, 0,729 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (91 mg, 0,437 mmoles) y bis(trifenilfosfina)paladio cloruro (25,6 mg, 0,036 mmoles) en DME (2 ml) y H₂O (0,667 ml) se agitó a 85°C durante 2 horas. A la mezcla resultante se agregó 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 por cromatografía sobre SiO₂ (hexano/EtOAc=2/3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (88 mg, 40,6%). 1H RMN (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 (br s, 2 H), 4,41 (br s, 1 H), 4,68 (d, J=1,95 Hz, 2 H), 5,36 (br s, 1 H), 6,36 – 6,54 (m, 2 H), 7,15 – 7,21 (m, 1 H), 8,26 (br s, 1 H), 9,02 (br s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₃₁H₃₉FN₆O₅, 595; experimental, 595.

[0367] B. 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirroló[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

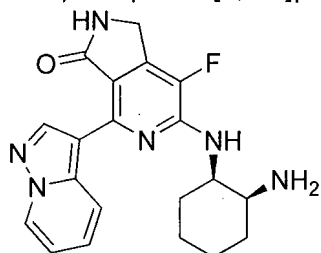
Una solución de (1S,2R)-2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (2,4 g, 4,04 mmoles) y TFA (1 ml, 64,9 mmoles) se agitó a 80°C durante 30 min. La suspensión resultante se diluyó con EtOAc (5 ml) y se filtró. El filtrado se evaporó in vacuo. 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 en forma de una sal TFA (900 mg). El filtrado se extrajo con EtOAc (200 ml). La fase acuosa se neutralizó con solución de NaHCO₃ acuoso 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 ml) del compuesto del título en forma de base libre. La sal TFA obtenida anteriormente se diluyó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante toda 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%).

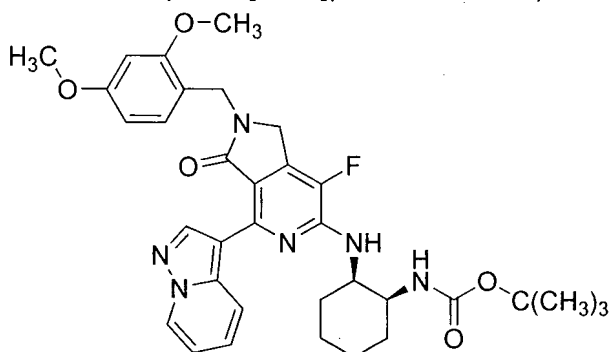
[0368] C. 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3,4-c]piridin-3(2H)-ona (sal HCl).

[0369] A una solución de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3,4-c]piridin-3(2H)-ona (2,300 g, 6,68 mmoles) en THF (300 ml) se agregó HCl 1N en EtOAc (20 ml, 20,0 mmoles) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La suspensión resultante se filtró y el precipitado se recolectó y se lavó con EtOAc (10 ml) para dar la sal HCl bruta del compuesto del título (2,55 g). El compuesto bruto se recrystalizó a partir de EtOH (60 ml) y H₂O (16 ml) para dar la sal HCl del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,5 g, 59,0%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 – 1,99 (m, 8 H), 3,67 (br s, 3 H), 3,89 (br s, 3 H), 4,32 – 4,43 (m, 2 H), 4,45 (br s, 1 H), 6,76 (d, J=5,86 Hz, 1 H), 7,88 (br s, 3 H), 8,29 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₁₇H₂₁FN₆O, 345; experimental, 345.

[0370] Ejemplo 31: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-pirrol-3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0371] A. (1S,2R)-2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo



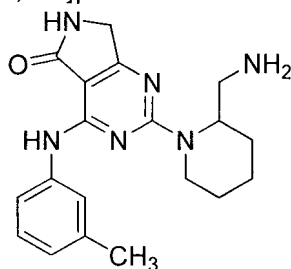
[0372] Una mezcla de (1S,2R)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (100 mg, 0,182 mmoles), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina (53,4 mg, 0,219 mmoles) carbonato de sodio (48,3 mg, 0,455 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (21,05 mg, 0,018 mmoles) en DME (1 ml) y H₂O (0,333 ml) se agitó a 85°C durante 3 horas. 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 por cromatografía sobre SiO₂ para dar el compuesto

del título (53 mg, 46,1%). ¹H RMN (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 (br s, 1 H), 4,26 (br s, 2 H), 4,46 (br s, 1 H), 4,71 (br s, 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 (br s, 1 H), 8,47 – 8,57 (m, 1 H), 9,42 (br s, 1 H).

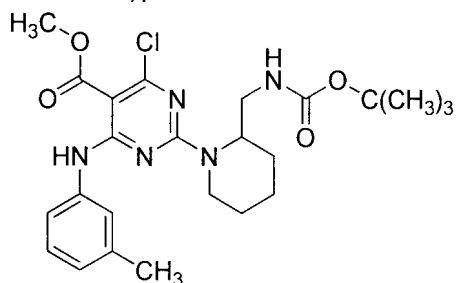
5 [0373] B. 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

[0374] Una mezcla de (1S,2R)-2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (52 mg, 0,082 mmoles) y TFA (1 ml, 12,98 mmoles) se agitó a 65°C durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 47,8%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,21 – 2,07 (m, 8 H), 3,31 (br s, 1 H), 4,18 – 4,26 (m, 1 H), 4,46 (br s, 2 H), 6,61 (br s, 1 H), 7,09 (d, J=6,35 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=7,32, 1 H), 8,36 (br s, 1 H), 8,59 (d, J= 7,81 Hz, 1 H), 8,83 (d, J=6,83 Hz, 1 H), 9,56 (br s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₂₀H₂₁FN₆O, 381; experimental, 381.

[0375] Ejemplo 32: 2-(2-(aminometil)piperidin-1-il)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona

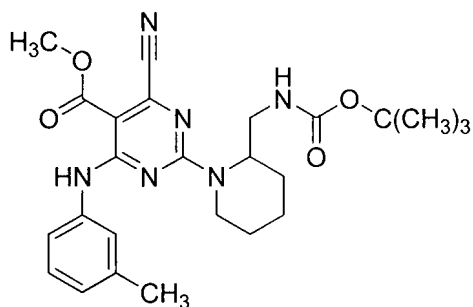


20 [0376] A. 2-(2-((ter-butoxicarbonilamino)metil)piperidin-1-il)-4-cloro-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo



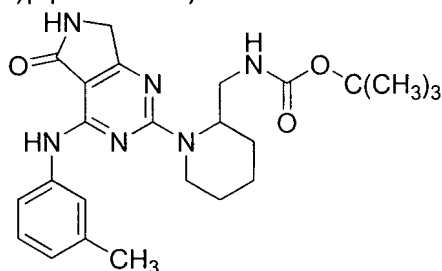
[0377] Una mezcla de 2,4-dicloro-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo (600,6 mg, 1,924 mmoles), piperidin-2-ilmetilcarbamato de ter-butilo (500,9 mg, 2,337 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,4 ml, 2,296 mmoles) en DMF (10 ml) se agitó a 0°C durante 3 horas. Se agregó agua (50 ml) a la mezcla, la cual se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso 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 purificó por cromatografía de columna (SiO₂, hexanos/EtOAc=4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (310,5 mg). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,34-1,74 (m, 15H), 2,35-2,37 (m, 3H), 3,03-3,21 (m, 2H), 3,60-3,71 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,43-5,04 (m, 3H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,23-7,46 (m, 3H), 10,13-10,43 (m, 1H). [M+H]⁺ calc para C₂₄H₃₃ClN₅O₄, 490; experimental, 490.

35 [0378] B. 2-(2-((ter-butoxicarbonilamino)metil)piperidin-1-il)-4-ciano-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo



[0379] Una mezcla de 2-(2-((ter-butoxicarbonilamino)metil)piperidin-1-il)-4-cloro-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo (399,7 mg, 0,816 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (96,3 mg, 0,083 mmoles), y cianuro de zinc (53,2 mg, 0,453 mmoles) en DMF (5 ml) se agitó a 120°C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. Se agregó agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron nuevamente con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml), agua (50 ml), y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y a continuación se filtraron (DM1020). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, hexanos/EtOAc=4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (315,0 mg, 80%). 1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,34-1,77 (m, 15H), 2,36-2,39 (m, 3H), 3,00-3,21 (m, 2H), 3,49-3,69 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,49-5,10 (m, 3H), 6,96-7,02 (m, 1H), 7,24-7,41 (m, 3H), 10,14-10,45 (m, 1H). [M+H]⁺ calc para C₂₅H₃₃N₆O₄, 481; experimental, 481.

[0380] C. (1-(5-oxo-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)piperidin-2-il)metilcarbamato de ter-butilo



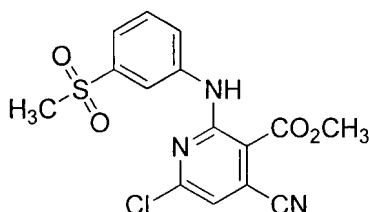
[0381] Una mezcla de 2-(2-((ter-butoxicarbonilamino)metil)piperidin-1-il)-4-ciano-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo (310,1 mg, 0,645 mmoles), paladio sobre carbono (72,4 mg, 0,680 mmoles) en EtOH (8 ml), y HCl 1N (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró para eliminar el catalizador. El filtrado se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las capas orgánicas se lavaron nuevamente con NaHCO₃ acuoso 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 para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (213,4 mg, 73%). 1H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,28 (s, 9H), 1,35 (br s, 1H), 1,49-1,56 (m, 2H), 1,67-1,69 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,06 (br s, 1H), 3,24 (br s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,67 (br s, 1H), 5,08 (br s, 1H), 6,77 (br s, 1H), 6,87 (d, 1H, J=7,0Hz), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,53 (br s, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,55 (s, 1H). [M+H]⁺ calc para C₂₄H₃₃N₆O₃, 453; experimental, 453,5.

[0382] D. 2-(2-(aminometil)piperidin-1-il)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona

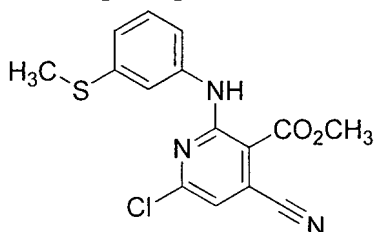
[0383] A una solución de (1-(5-oxo-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)piperidin-2-il)metilcarbamato de ter-butilo (207,1 mg, 0,458 mmoles) en HOAc (3 ml) se agregó HCl (1 ml, 32,9 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc-THF (1/1, 2x 40 ml).

Las capas orgánicas se lavaron nuevamente con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml), agua (20 ml), y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y a continuación se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con EtOH para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (27,4 mg, 17%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,32-1,70 (m, 7H), 1,89-1,92 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,74-2,87 (m, 1H), 2,81-2,85 (m, 1H), 2,94 (br s, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,68-4,79 (m, 2H), 6,88 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,49-7,50 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,58 (s, 1H). [M+H]⁺ calc para C₁₉H₂₅N₆O, 353; experimental, 353,5.

[0384] Preparación 14: 6-cloro-4-ciano-2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)nicotinato de metilo.



[0385] A. 6-cloro-4-ciano-2-(3-(metiltiol)fenilamino)nicotinato de metilo.

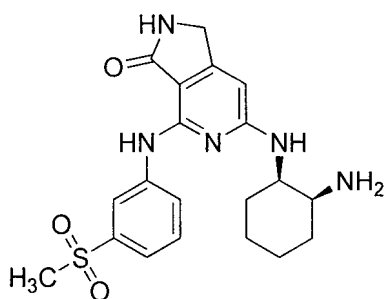


[0386] Una mezcla de 2,6-dicloro-4-cianonicotinato de metilo (340,8 mg, 1,475 mmoles), DIPEA (0,3 ml, 1,718 mmoles) y 3-(metiltio)anilina (234,8 mg, 1,687 mmoles) en CH₃CN (5 ml) se agitó a 60°C durante 2 días. Después de que se enfrió la mezcla, se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron nuevamente con NaHCO₃ acuoso 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 en forma de un sólido de color amarillo (157,8 mg, 85%). El filtrado se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (hexano/EtOAc=8/1) para dar otro cultivo (135,5 mg) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (293 mg, 60%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm 2,52 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 7,00 (s, 1H), 7,03-7,05 (m, 1H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,66-7,67 (m, 1H), 10,51 (br s, 1H). [M+H]⁺ calc para C₁₅H₁₃ClN₃O₂S, 334; experimental, 334.

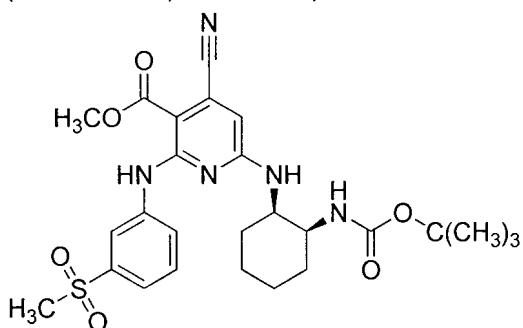
[0387] B. 6-cloro-4-ciano-2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)nicotinato de metilo.

[0388] A una solución de 6-cloro-4-ciano-2-(3-(metiltiol)fenilamino)nicotinato de metilo (291,1 mg, 0,872 mmoles) en DMF (10 ml) se agregó el ácido m-cloroperoxibenzoico (538,9 mg, 2,405 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó Na₂S₂O₃ acuoso (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso 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 en forma de un sólido de color amarillo (158,2 mg, 50%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm 3,11 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,57-7,60 (m, 1H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,91-7,93 (m, 1H), 8,25-8,26 (m, 1H), 10,73 (s, 1H).

[0389] Ejemplo 33: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(3-(metilsulfonil)fenilamino)-1H-pirroló[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

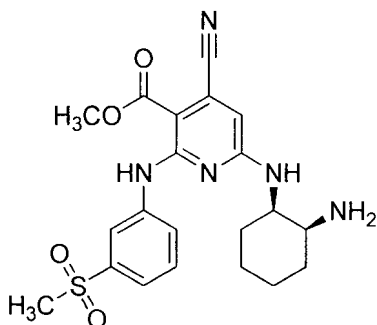


[0390] A. 6-((1R,2S)-2-(ter-butoxycarbonylamino)ciclohexilamino)-4-ciano-2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)nicotinato de metilo



5 **[0391]** Una mezcla de 6-cloro-4-ciano-2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)nicotinato de metilo (162,8 mg, 0,445 mmoles), (1S,2R)-2-aminociclohexilcarbamato de ter-butilo (111,6 mg, 0,521 mmoles) y Et₃N (0,1 ml, 0,717 mmoles) en THF (6 ml) y DMF (6,00 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. Después de que se enfrió la mezcla, se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron nuevamente con NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml), agua (15 ml), y salmuera (15 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 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (182,2 mg, 75%). 1H-RMN (CDCl₃) δ ppm 1,42-1,67 (m, 15H), 1,84-1,91 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,95-3,97 (m, 4H), 4,16-4,17 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,77-7,78 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 1H no detectado.

[0392] B. 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-ciano-2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)nicotinato de metilo



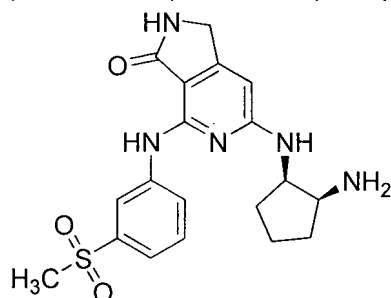
20 **[0393]** A una solución de 6-((1R,2S)-2-(ter-butoxycarbonylamino)ciclohexilamino)-4-ciano-2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)nicotinato de metilo (178,3 mg, 0,328 mmoles) en HOAc (4 ml) se agregó HCl (4 ml, 132 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hora y a continuación se concentró a presión reducida. Se agregaron agua (15 ml) y 1M de HCl (15 ml) 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 acuoso 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 en forma de un sólido de color marrón (123,2 mg, 85%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm 1,45-16,4 (m, 6H), 1,77-1,79 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 3,17-3,18 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,10-4,14 (m, 1H), 6,03-6,05 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,71-7,72 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 11,01 (s, 1H).

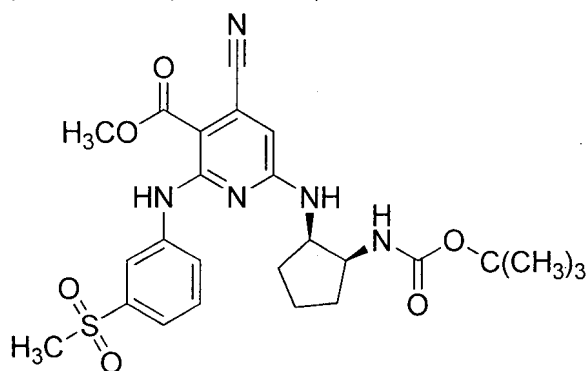
5 **[0394]** C. 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(3-(metilsulfonil)fenilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

10 **[0395]** Una mezcla de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-ciano-2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)nicotinato de metilo (117,3 mg, 0,264 mmoles) y paladio sobre carbono (23,6 mg, 0,222 mmoles) en MeOH (4 ml) y HCl 1N (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró para eliminar el catalizador y el filtrado se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. 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 acuoso 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 por cromatografía de columna (DM1020, EtOAc/MeOH=20/1) para dar el producto deseado (37,2 mg, 34%). El producto se recrystalizó a partir de EtOH para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (13,2 mg, 12%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,31-1,41 (m, 4H), 1,55-1,68 (m, 6H), 3,05 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 4,08 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 6,78-6,79 (m, 1H), 7,46-7,47 (m, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 9,18 (s, 1H).

20 **[0396]** Ejemplo 34: 6-((1R,2S)-2-aminociclopentilamino)-4-(3-(metilsulfonil)fenilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (sal HCl)



25 **[0397]** A. 6-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)ciclopentilamino)-4-ciano-2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)nicotinato de metilo

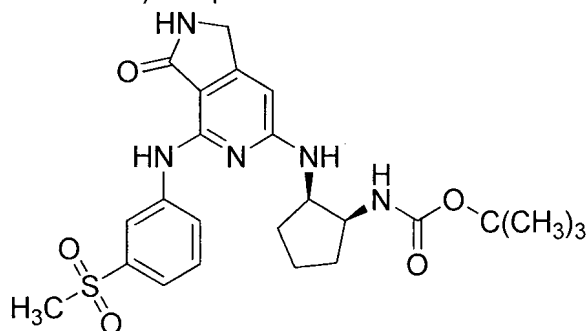


30 **[0398]** Una mezcla de 6-cloro-4-ciano-2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)nicotinato de metilo (165,0 mg, 0,451 mmoles), Et₃N (0,15 ml, 1,076 mmoles), y (1S,2R)-2-aminociclopentilcarbarnato de ter-butilo (142,0 mg, 0,709 mmoles) en DMF (6 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) a la mezcla, la cual posteriormente se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml), agua (20 ml), y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtraron (DM1020). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, hexanos/EtOAc=1/1) y a continuación se trituró con IPE para dar el compuesto del

35

título (147 mg).

[0399] B. (1S,2R)-2-(4-(3-metilsulfonil)fenilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclopentilcarbamato de ter-butilo

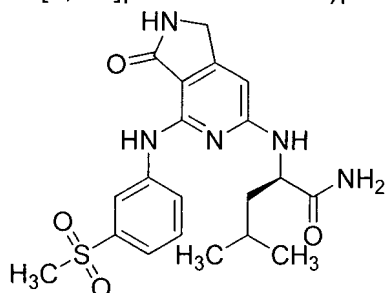


[0400] Una mezcla de 6-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)ciclopentilamino)-4-ciano-2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)nicotinato de metilo (141,1 mg, 0,264 mmoles) y paladio sobre carbono (43,2 mg, 0,308 mmoles) en MeOH (10 ml) en MeOH (10 ml) y HOAc (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró para eliminar el catalizador y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y MeOH (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 hora y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso 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 por cromatografía de columna (DM1020, EtOAc) para dar el producto deseado (46,5 mg). El producto se lavó con IPE/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón pálido (34,7 mg, 26%).

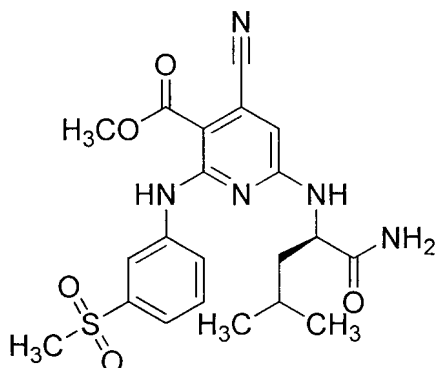
[0401] C. 6-((1R,2S)-2-aminociclopentilamino)-4-(3-(metilsulfonil)fenilamino)-1H-pirroló[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (sal HCl).

[0402] Una mezcla de (1S,2R)-2-(4-(3-metilsulfonil)fenilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclopentilcarbamato de ter-butilo (16,5 mg, 0,329 mmoles) y HCl (1 ml, 32,9 mmoles) en HOAc (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se recrystalizó a partir de EtOH-H₂O para dar el compuesto del título (9,6 mg, 67%). 1H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,63-1,79 (m, 4H), 2,03-2,06 (m, 1H), 2,19-2,20 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,74 (br s, 1H), 4,23-4,28 (m, 2H), 4,45 (br s, 1H), 6,22 (s, 1H), 7,34-7,35 (m, 1H), 7,51-7,58 (m, 3H), 7,73 (br s, 3H), 8,13 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,26 (s, 1H).

[0403] Ejemplo 35: (R)-4-metil-2-(4-(3-(metilsulfonil)fenilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-6-ilamino)pentanamida



[0404] A. 6-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-4-ciano-2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)nicotinato de (R)-metilo

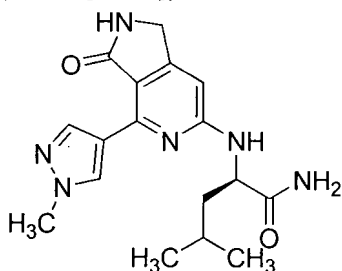


[0405] Una mezcla de 6-cloro-4-ciano-2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)nicotinato de metilo (120,7 mg, 0,330 mmoles), (R)-2-amino-4-metilpentanamida (67,1 mg, 0,515 mmoles), y Et₃N (0,1 ml, 0,717 mmoles) en DMF (4 ml) se agitó a 60°C durante 14 horas. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) a la mezcla, la cual posteriormente se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml), agua (20 ml), y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtraron (DM1020). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, hexanos/EtOAc=1/2) y a continuación se trituró con IPE para dar el compuesto del título (76 mg, 50%).

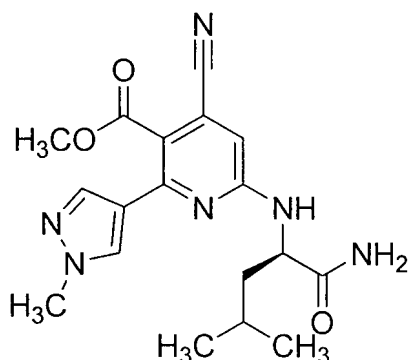
[0406] B. (R)-4-metil-2-(4-(3-(metilsulfonil)fenilamino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-ilo)piridin-6-ilamino)pentanamida

[0407] Una mezcla de 6-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-4-ciano-2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)nicotinato de (R)-metilo (73,2 mg, 0,159 mmoles) y paladio sobre carbono (23,2 mg, 0,165 mmoles) en MeOH (6 ml) en HOAc (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró para eliminar el catalizador y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y MeOH (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso 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 recrystalizó a partir de EtOH para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18,8 mg, 27%). 1H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 0,87-0,94 (m, 6H), 1,54-1,63 (m, 2H), 1,76 (br s, 1H), 3,32 (s, 3H), 4,24 (s, 2H), 4,50 (br s, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H), 7,22 (br s, 1H), 7,47-7,57 (m, 2H), 8,01 (br s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,45 (br s, 1H), 9,23 (s, 1H). [M+H]⁺ calc para C₂₀H₂₆N₄O₃S, 432; experimental, 432,5.

[0408] Ejemplo 36: (R)-4-metil-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-ilo)piridin-6-ilamino)pentanamida



[0409] A. 6-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-4-ciano-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de (R)-metilo

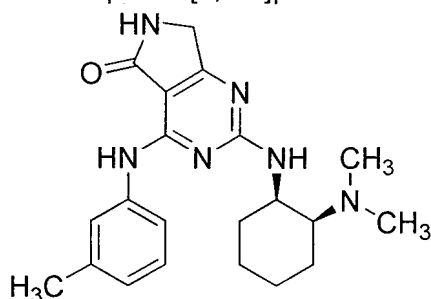


[0410] Una mezcla de 6-cloro-4-ciano-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de metilo (82,9 mg, 0,300 mmoles) y (R)-2-amino-4-metilpentanamida (39,0 mg, 0,300 mmoles) en DMA (2 ml) se agitó a 150°C durante 12 horas. Se agregó posteriormente agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron nuevamente con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y a continuación se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (11,7 mg, 11%).

[0411] B. (R)-4-metil-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-il)piridin-6-ilamino)pentanamida

[0412] Una mezcla de 6-(1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-ilamino)-4-ciano-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de (R)-metilo (20,3 mg, 0,055 mmoles) e hidróxido de paladio (10 mg, 0,094 mmoles) en MeOH (2 ml) en HOAc (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró para eliminar el catalizador y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y EtOAc (20 ml) durante 12 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso 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 por cromatografía de columna (DM1020, EtOAc/MeOH=15/1-10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10,2 mg, 54%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 0,88-0,95 (m, 6H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,73-1,76 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 4,48 (br s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,03 (br s, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,92 (s, 1H). [M+H]⁺ calc para C₁₇H₂₃N₆O₂, 343; experimental, 343.

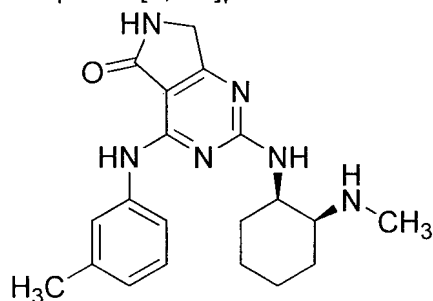
[0413] Ejemplo 37: 2-((1R,2S)-2-(dimetilamino)ciclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d]pirimidin-5-ona



[0414] Una solución de 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d]pirimidin-5-ona (10 mg, 0.028 mmoles), paraformaldehído (0.852 mg, 0.028 mmoles) in MeOH (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se agregó cianotrihidroborato de sodio (1,783 mg, 0,028 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar la sal TFA del compuesto del título (5 mg, 46%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 -1,57 (m, 4 H), 1,85 (br s, 4 H), 2,32 (s, 3 H), 2,64 - 2,87 (2s, 6 H), 4,20 (d, J=4,55 Hz, 2 H), 6,91 (d, J=7,07 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,13 (s, 1

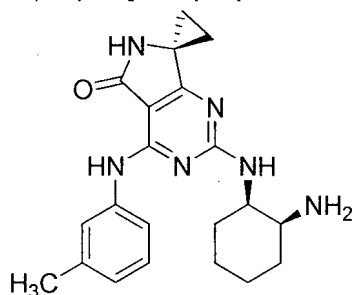
H), 7,17 - 7,34 (m, 2 H), 8,19 (br s, 1 H), 8,68 (br s, 1 H). [M+H] calc para C₂₁H₂₈N₆O, 381; experimental, 381.

[0415] Ejemplo 38: 2-((1R,2S)-2-(metilamino)ciclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona

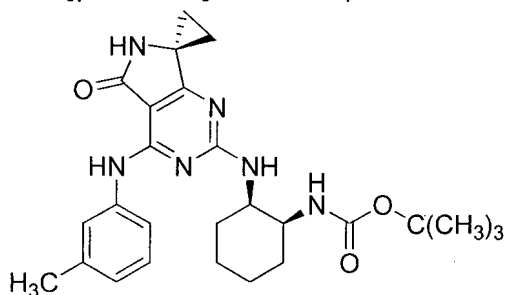


[0416] Una solución de 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona (17,7 mg, 0,050 mmoles), paraformaldehído (1,508 mg, 0,050 mmoles) en MeOH (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se agregó cianotrihidrobórato de sodio (3,16 mg, 0,050 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se detuvo y la mezcla se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar la sal TFA del compuesto del título (5 mg, 27%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35-1,79 (m, 8 H), 2,32 (s, 3 H), 4,20 (br s, 2 H), 6,52 (br s, 2 H), 6,91 (d, J=7,33 Hz, 1 H), 7,24 (t, J=7,71 Hz, 2 H), 8,03 (br s, 1 H), 8,16 (br s, 2 H), 8,40 (br s, 1 H), 8,66 (br s, 1 H). [M+H] calc para C₂₀H₂₆N₆O, 367; experimental, 367.

[0417] Ejemplo 39: 2'-((1R,2S)-2-(aminociclohexilamino)-4'-(m-tolilamino)espiro[ciclopropano-1,7-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5'(6'H)-ona



[0418] A. (1S,2R)-2-(5'-oxo-4'-(m-tolilamino)-5',6'-dihidroespiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[3,4-d]pirimidina]-2'-ilamino)ciclohexilcarbarnato de ter-butilo

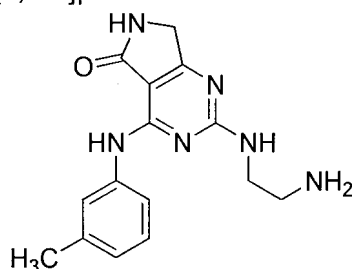


[0419] Se agregó bromuro de etilmagnesio (0,069 ml, 0,208 mmoles) a temperatura ambiente a una solución de 2-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-ciano-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo (50 mg, 0,104 mmoles) y tetraisopropilortotitanato (0,091 ml, 0,312 mmoles) en Et₂O (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se diluyó posteriormente con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera, se secó, a continuación se concentró para dar un residuo de color rosado, el cual se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones se recolectaron y se concentraron hasta un residuo, el cual se utilizó en el próximo paso. [M+H] calc para C₂₆H₃₄N₆O₃, 479; experimental, 479.

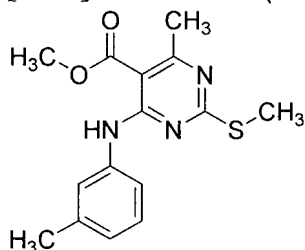
[0420] B. 2'-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4'-(m-tolilamino)espiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[3,4-d]pirimidin]-5'-(6'H)-ona

[0421] Una solución de (1S,2R)-2-(5'-oxo-4'-(m-tolilamino)-5',6'-dihidroespiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[3,4-d]pirimidina]-2'-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (50 mg, 0,104 mmoles) en DCM (5 ml) se trató con TFA (2 ml) durante 1 hora y se purificó por HPLC preparativo de fase inversa. Las fracciones recolectadas se liofilizaron para dar la sal TFA del compuesto del título (4 mg, 10% en dos pasos). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 - 1,31 (m, 1 H), 1,42 (m, 6 H), 1,63 (m, 3 H), 1,86 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 3,62 (br s, 1 H), 4,18 (br s, 1 H), 6,91 (d, J=7,33 Hz, 1 H), 7,24 (t, J=7,71 Hz, 1 H), 7,36 - 7,56 (m, 1 H), 7,60 (br s, 1 H), 7,73 (br s, 2 H), 8,33 (br s, 1 H), 8,65 (br s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₂₁H₂₆N₆O, 379; experimental, 379.

[0422] Ejemplo 40: 2-(2-aminoetilamino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona

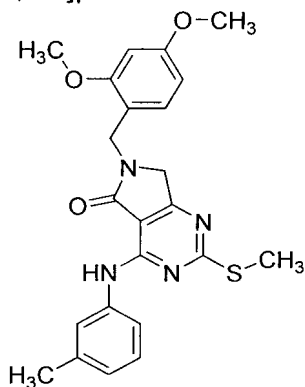


[0423] A. 4-metil-2-(metiltio)-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo



[0424] Se disolvió 2-cloro-4-metil-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo (0,078 g, 0,267 mmoles) en DMF (3 ml). Se agregó tiometóxido de sodio (0,019 g, 0,267 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo. El pH se ajustó hasta 7 con HCl 1N. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo por filtración al vacío (72,8 mg, 90%). [M+H]⁺ calc para C₁₅H₁₇N₄O₃S, 304; experimental, 304.

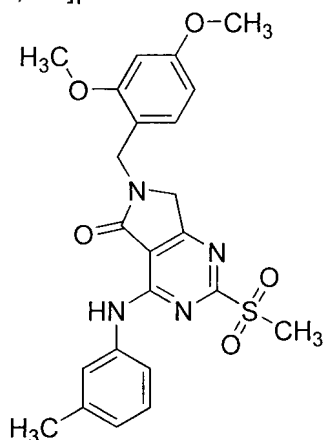
[0425] B. 6-(2,4-dimetoxibencil)-2-(metiltio)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona



[0426] Una mezcla de 4-metil-2-(metiltio)-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo (0,44 g, 1,45 mmoles) y dióxido de selenio (0,32 g, 2,89 mmoles) en dioxano (12 ml) se calentó a 100°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se agrupó posteriormente y se filtró. El filtrado se concentró y se secó para dar una espuma de color marrón (0,459 g) la cual se dispersó en (2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,217 ml, 1,446 mmoles) en DCM

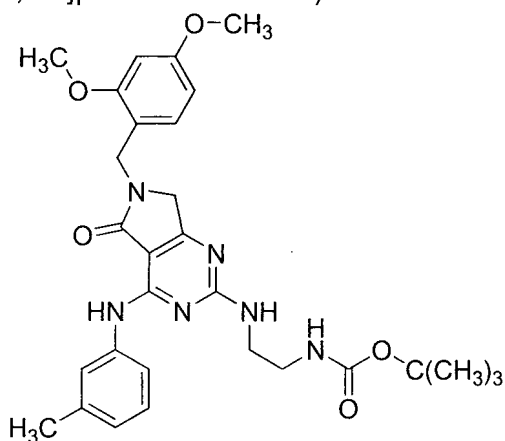
(6 ml) y MeOH (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó cianoborohidruro de sodio (0,227 g, 3,62 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La fase sólida se filtró y se lavó con MeOH para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,537 g, 85%). [M+H] calc para C₂₃H₂₄N₄O₃S, 437; experimental, 437.

[0427] C. 6-(2,4-dimetoxibencil)-2-(metilsulfonil)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona



[0428] Se disolvió 6-(2,4-dimetoxibencil)-2-(metiltio)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona (0,432 g, 0,990 mmoles) en DCM (10 ml). La solución se enfrió en un baño helado y se agregó el ácido m-cloroperoxibenzoico (0,256 g, 1,484 mmoles). La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente con agitación durante 3 horas. Una segunda alícuota del ácido m-cloroperoxibenzoico (0,170 g, 0,990 mmoles) se agregó a la mezcla de reacción, la cual se agitó durante 1 hora. Una tercera alícuota del ácido m-cloroperoxibenzoico (0,100 g, 0,579 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min., se diluyó con DCM (20 ml), y se templó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se eliminó in vacuo para dar el compuesto del título en forma de un sólido vidrioso de color marrón claro (330 mg, 71%). [M+H] calc para C₂₃H₂₄N₄O₅S, 469; experimental, 469.

[0429] D. (2-(6-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)etilcarbamato de ter-butilo



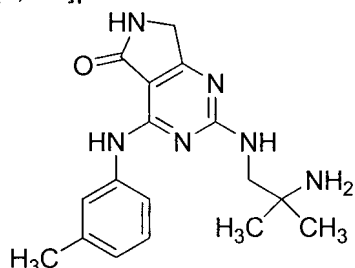
[0430] Una mezcla de 6-(2,4-dimetoxibencil)-2-(metilsulfonil)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona (0,07 g, 0,149 mmoles), 2-aminoetilcarbamato de ter-butilo (0,024 g, 0,149 mmoles) y Et₃N (0,104 ml, 0,747 mmoles en DMA (2 ml) se calentó en un tubo cerrado a 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió lentamente en hielo y su pH se ajustó hasta aproximadamente 7 a través de la adición de HCl 1N, dando por resultado la precipitación de un sólido de color tostado. El sólido se aisló por filtración al vacío, se lavó con agua, y se secó al vacío para dar el compuesto del

título en forma de un sólido de color marrón tostado (55 mg, 67%). [M+H] calc para C₂₉H₃₆N₆O₅, 549; experimental, 549.

[0431] E. 2-(2-aminoetilamino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-ona

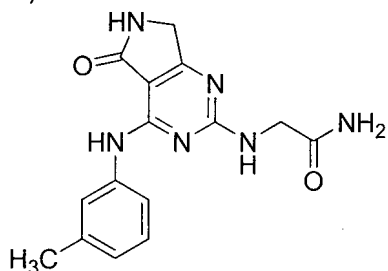
[0432] Una mezcla de (2-(6-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)etilcarbamato de ter-butilo (0,055 g, 0,100 mmoles) en TFA (2 ml) se agitó a 70°C durante 1,5 horas. A continuación de la reacción, el solvente se eliminó y el residuo resultante se dispersó en una solución de DMSO y MeOH (1/1). La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones se recolectaron y se secaron in vacuo para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido blancuzco (28 mg, 93%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,21 - 2,40 (m, 3 H) 2,90 - 3,21 (m, 2 H) 3,57 (q, J=5,86 Hz, 2 H) 4,19 (br s, 2 H) 6,90 (br s, 1 H) 7,13 - 7,34 (m, 1 H) 7,54 (br s, 1 H) 7,56 - 7,74 (m, 2 H) 7,80 (br s, 2 H) 8,18 (d, J=13,67 Hz, 1 H) 8,54 - 8,82 (m, 1 H). [M+H] calc para C₁₅H₁₈N₆O, 299; experimental, 299.

[0433] Ejemplo 41: 2-(2-amino-2-metilpropilamino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-ona



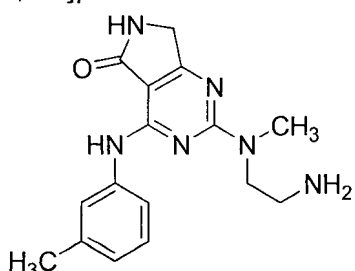
[0434] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 40 utilizando 1-amino-2-metilpropan-2-ilcarbamato de ter-butilo en lugar de 2-aminoetilcarbamato de ter-butilo. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,14 - 1,53 (m, 6 H), 2,37 (br s, 3 H), 3,62 (br s, 2 H), 4,12 - 4,47 (m, 2 H), 6,77 - 7,15 (m, 1 H), 7,13 - 7,40 (m, 1 H), 7,40 - 7,79 (m, 2 H). [M+H] calc para C₁₇H₂₂N₆O, 327; experimental, 327.

[0435] Ejemplo 42: 2-(5-oxo-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)acetamida



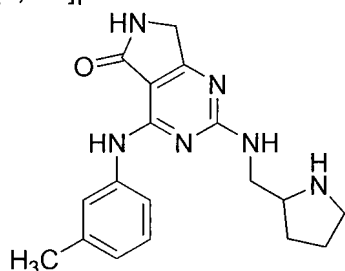
[0436] El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 40 utilizando clorhidrato de glicina mida en lugar de 2-aminoetilcarbamato de ter-butilo. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,38 (s, 3 H), 4,11 (br s, 2 H), 4,41 (br s, 2 H), 7,02 (br s, 1 H), 7,27 (br s, 1 H), 7,51 (br s, 2 H). [M+H] calc para C₁₅H₁₆N₆O₂, 313; experimental, 313.

[0437] Ejemplo 43: 2-((2-aminoetil)(metil)amino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-ona



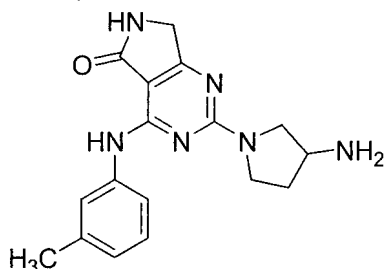
[0438] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 40 utilizando clorhidrato de 2-(metilamino)etilcarbamato de ter-butilo en lugar de 2-aminoetilcarbamato de ter-butilo. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,35 (s, 3 H), 3,26 (t, J=5,86 Hz, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,89 - 4,04 (m, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 6,94 (d, J=7,32 Hz, 1 H), 7,23 (t, J=7,81 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=7,81 Hz, 2 H). [M+H] calc para C₁₆H₂₀N₆O, 313; experimental, 313.

[0439] Ejemplo 44: 2-(pirrolidin-2-ilmetilamino)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona



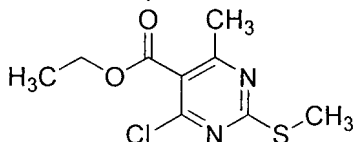
[0440] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 40 utilizando 2-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo en lugar de 2-aminoetilcarbamato de ter-butilo. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,80 (br s, 1 H), 1,91 - 2,26 (m, 3 H), 2,38 (br s, 3 H), 3,19 (br s, 1 H), 3,63 (d, J=7,32 Hz, 1 H), 3,71 - 4,03 (m, 2 H), 4,15 - 4,51 (m, 2 H), 6,74 - 7,16 (m, 1 H), 7,13 - 7,76 (m, 3 H). [M+H] calc para C₁₈H₂₂N₆O, 339; experimental, 339.

[0441] Ejemplo 45: 2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona



[0442] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 40 utilizando pirrolidin-3-ilcarbamato de ter-butilo en lugar de 2-aminoetilcarbamato de ter-butilo. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,13 - 2,28 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,51 (dd, J=13,42, 6,10 Hz, 1 H), 3,69 - 4,12 (m, 5 H), 4,22 (d, J=18,06 Hz, 2 H), 6,93 (d, J=7,32 Hz, 1 H), 7,21 (t, J=7,81 Hz, 1 H), 7,46 - 7,69 (m, 2 H). [M+H] calc para C₁₇H₂₀N₆O, 325; experimental, 325.

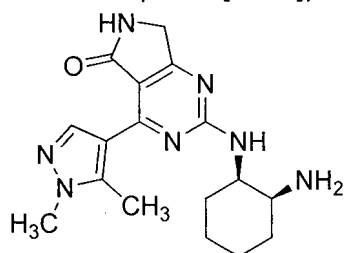
[0443] Preparación 15: 4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo



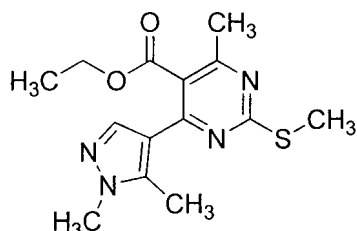
[0444] Se dispersaron 4-hidroxi-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,2 g, 0,876 mmoles), cloruro de tetraetilamonio (0,145 g, 0,876 mmoles), y N,N-dimetilanilina (0,112 ml, 0,876 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla de reacción se agitó brevemente seguido de la adición de oxiclورو de fósforo (0,204 ml, 2,190 mmoles). La reacción se calentó a 100°C durante 4 horas. El solvente se eliminó posteriormente in vacuo. El residuo se vertió en hielo para dar un aceite blancuzco, el cual se extrajo con DCM (2 x 15 ml), y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se eliminó in vacuo para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color verde amarillento (0,179 g, 83%). [M+H] calc para C₉H₁₁ClN₂O₂S, 247; experimental, 247.

[0445] Ejemplo 46: 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-

il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-ona

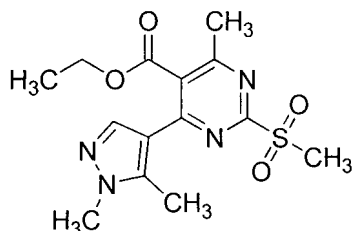


[0446] A. 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo



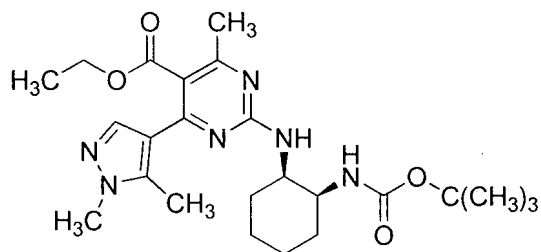
[0447] Se dispersaron 4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,179 g, 0,726 mmoles), 1-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,242 g, 1,088 mmoles), y PdCl2(dppf) (0,106 g, 0,145 mmoles) en DMA (2 ml). Después de 10 min., se agregó carbonato de sodio 2N (1,814 ml, 3,63 mmoles) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró en un recipiente, y a continuación se calentó a 80°C durante 5 horas. La mezcla se filtró posteriormente a través de un taco de celite, se enjuagó con MeOH, y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones se concentraron in vacuo para dar el compuesto del título en forma de agujas de color tostado (0,159 mg, 71%). [M+H] calc para C14H18N4O2S, 307; experimental, 307.

[0448] B. 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-metil-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxilato de etilo



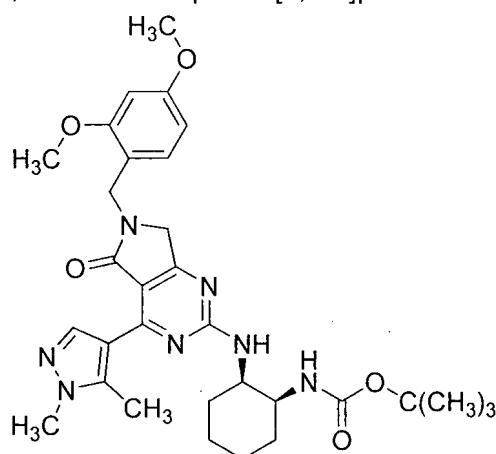
[0449] Se disolvió 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-metil-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,159 g, 0,519 mmoles) en DCM (10 ml). La solución se enfrió en un baño helado y se agregó el ácido m-cloroperoxibenzoico (0,134 g, 0,778 mmoles). La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante un período de 30 min. mientras se agitaba. Otra alícuota del ácido m-cloroperoxibenzoico (0,159 g, 0,519 mmoles) se agregó a la mezcla de reacción y se agitó durante otros 45 min. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con DCM (10 ml) y se templó con NaHCO3 acuoso saturado (10 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO3 acuoso saturado (5 ml) y salmuera (5 ml), y se secó sobre Na2SO4 anhidro. Los solventes se eliminaron in vacuo para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (173 mg, 98%). [M+H] calc para C14H18N4O4S, 339; experimental, 339.

[0450] C. 2-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-formil-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo



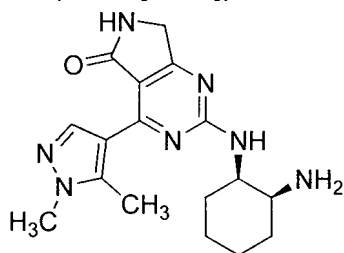
[0451] Una solución de 4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-metil-2-(metilsulfonilpirimidin-5-carboxilato de etilo (0,07 g, 0,207 mmoles), ter-butilo (1S,2R)-2-aminociclohexilcarbamato de (0,089 g, 0,414 mmoles) y Et₃N (0,115 ml, 0,827 mmoles) en DMA (3 ml) se calentó en un tubo cerrado a 90°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se vertió lentamente en hielo para dar un precipitado de color amarillo pálido, el cual se aisló por filtración al vacío, se lavó con agua, y se secó al vacío para dar el compuesto del título. [M+H]⁺ calc para C₂₄H₃₆N₆CO₄, 473; experimental, 473.

[0452] D. ter-butilo (1S,2R)-2-(6-(2,4-dimetoxibencil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d)pirimidin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de



[0453] Una mezcla de 2-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (0,098 g, 0,207 mmoles) y dióxido de selenio (0,046 g, 0,415 mmoles) en dioxano (2 ml) se calentó a 100°C durante 24 horas. La solución se enfrió posteriormente y se filtró. El filtrado se concentró y se secó para dar una espuma de color marrón (0,1 g, 0,206 mmoles) la cual se combinó con acetato de sodio (0,051 g, 0,617 mmoles) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,031 ml, 0,206 mmoles), en DCM (2 ml) y MeOH (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min., después de lo cual se agregó cianoborohidruro de sodio (0,032 g, 0,514 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, y a continuación se filtró a través de un taco de celite, el cual se enjuagó con MeOH. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa y las fracciones se concentraron in vacuo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color tostado. [M+H]⁺ calc para C₃₁H₄₁N₇CO₅, 592; experimental, 592.

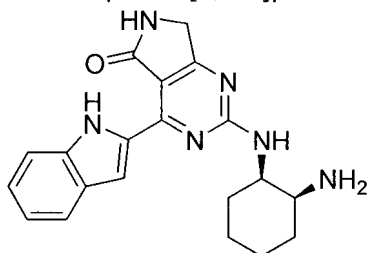
[0454] E. 2-((R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d)pirimidin-5-ona



[0455] Una mezcla de ter-butilo(1S,2R)-2-(6-(2,4-dimetoxibencil)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d)pirimidin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato

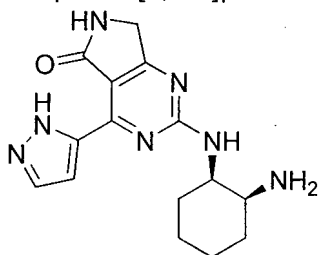
de obtenido anteriormente en TFA (2 ml) se agitó a 70°C durante 2 horas. A continuación la mezcla se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones se recolectaron y se concentraron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,5 mg). 1H RMN (500 MHz, CD3OD) δ ppm 1,59 (br s, 2 H), 1,67 - 2,02 (m, 6 H), 2,66 - 2,72 (m, 3 H), 3,67 (br s, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 4,29 (s, 2 H), 4,50 - 4,64 (m, 1 H), 8,64 (br s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₁₇H₂₃N₇O, 342; experimental, 342.

[0456] Ejemplo 47: 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-propil-1H-indol-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona



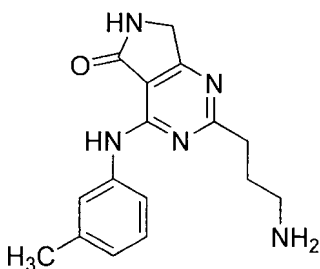
[0457] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 46 utilizando El ácido 11-(ter-butoxicarbonil)-1H-indol-2-ilborónico en lugar de 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. 1H RMN (500 MHz, CD3OD) δ ppm 1,46 - 1,72 (m, 2 H), 1,72 - 2,06 (m, 6 H), 3,56 - 3,89 (m, 1 H), 4,36 (s, 2 H), 4,52 - 4,77 (m, 1 H), 7,08 (t, J=7,57 Hz, 1 H), 7,25 (t, J=7,57 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=8,30 Hz, 1 H), 7,58 - 7,79 (m, 2 H). [M+H]⁺ calc para C₂₀H₂₂N₆O, 363; experimental, 363.

[0458] Ejemplo 48: 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1H-pirazol-5-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona

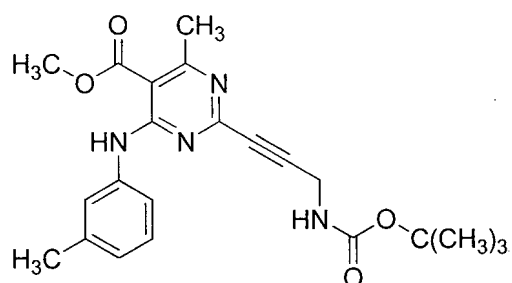


[0459] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 14 utilizando 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de ter-butilo en lugar de 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. 1H RMN (500 MHz, CD3OD) δ ppm 1,44 - 1,69 (m, 2 H), 1,68 - 1,94 (m, 6 H), 3,64 (br s, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 4,65 (br s, 1 H), 7,11 - 7,55 (m, 1 H), 7,69 (d, J=1,77 Hz, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₁₅H₁₉N₇O, 314; experimental, 314.

[0460] Ejemplo 49: 2-(3-aminopropil)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona

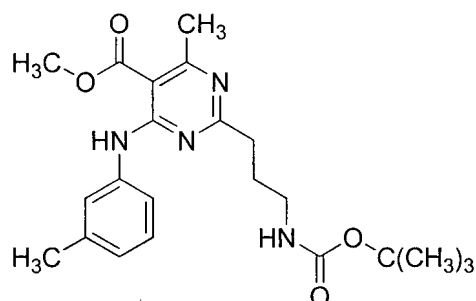


[0461] A. 2-(3-((ter-butoxicarbonilamino)prop-1-inil)-4-metil-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo



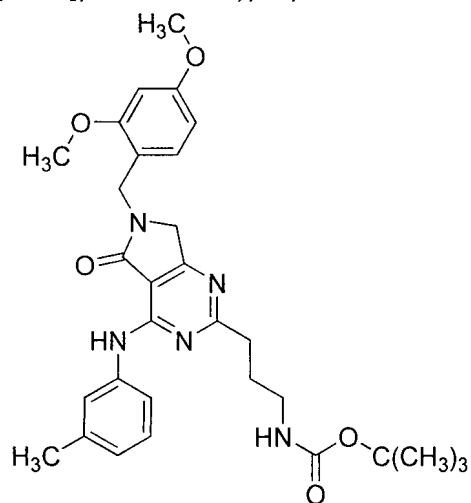
[0462] Se dispersó 2-cloro-4-metil-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo (0,4 g, 1,371 mmoles), prop-2-inilcarbamato de ter-butilo (0,426 g, 2,74 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,032 g, 0,027 mmoles), y yoduro de cobre (I) (0,026 g, 0,137 mmoles) en DMA (5 ml). Se agregó trietilamina (0,382 ml, 2,74 mmoles) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se colocó en un tubo cerrado y se calentó a 90°C durante 4 horas, después de lo cual se filtró a través de un taco de celite, el cual se enjuagó con MeOH. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa y las fracciones se concentraron in vacuo para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón (0,190 g, 34%). [M+H] calc para C₂₂H₂₆N₄O₄, 411; experimental, 411.

[0463] B. 2-(3-(ter-butoxicarbonilamino)propil)-4-metil-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo



[0464] A. Se disolvió 2-(3-((ter-butoxicarbonilamino)prop-1-inil)-4-metil-6-(m-tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo (0,190 g, 0,463 mmoles) en EtOH (4 ml). A esta solución se agregó paladio sobre carbono (0,049 g, 0,046 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente en atmósfera de H₂. La mezcla se filtró a través de un taco de celite, y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón, el cual se utilizó en el próximo paso sin purificación posterior. [M+H] calc para C₂₂H₃₀N₄O₄, 415; experimental, 415.

[0465] C. (3-(6-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)propilcarbamato de ter-butilo



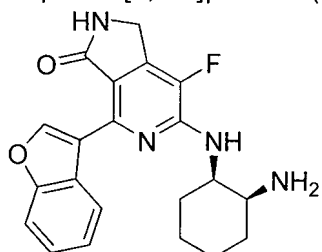
[0466] Una mezcla de 2-(3-((ter-butoxicarbonilamino)propil)-4-metil-6-(m-

tolilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo (0,124 g, 0,299 mmoles) y dióxido de selenio (0,033 g, 0,299 mmoles) en dioxano (2 ml) se calentó a 100°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se agrupó posteriormente y se filtró. El filtrado se concentró y se secó para dar una espuma de color marrón (0,128 g, 0,299 mmoles) la cual se combinó con (2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,045 ml, 0,299 mmoles), DCM (2 ml) y MeOH (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min., después de lo cual se agregó cianoborohidruro de sodio (0,047 g, 0,747 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, y a continuación se filtró a través de un taco de celite, el cual se enjuagó con MeOH. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones se recolectaron y se concentraron in vacuo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color tostado (1,7 mg, 1%). [M+H] calc para C₃₀H₃₇N₅O₅, 548; experimental, 548.

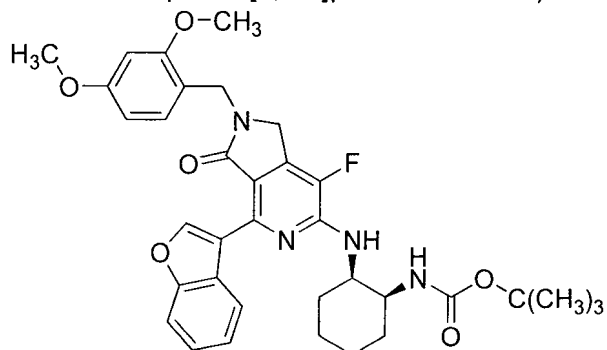
[0467] D. 2-(3-aminopropil)-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-ona

[0468] Una mezcla de (3-(6-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-4-(m-tolilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (1,7 mg, 0,003 mmoles) en TFA (2 ml) se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones se recolectaron y se concentraron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,6 mg, 65%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,11 - 2,26 (m, 2 H), 2,30 - 2,45 (m, 3 H), 2,92 - 3,09 (m, 4 H), 4,39 (s, 2 H), 6,98 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 7,16 - 7,35 (m, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,65 (d, J=8,59 Hz, 1 H). [M+H] calc para C₁₆H₁₉N₅O, 298; experimental, 298.

[0469] Ejemplo 50: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(benzofuran-3-il)-7-fluoro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0470] A. (1S,2R)-2-(4-cloro-2-(4-benzofuran-3-il)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo



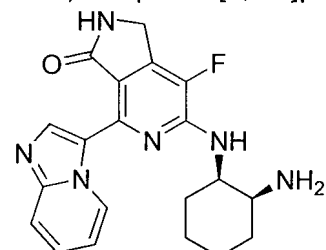
[0471] Una mezcla de (1S,2R)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (65 mg, 0,118 mmoles), carbonato de sodio acuoso (2N, 0,237 ml, 0,474 mmoles), 2-(benzofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (43 mg, 0,178 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (17 mg, 0,024 mmoles) en DME (2 ml) se colocó en un recipiente. El recipiente se purgó con nitrógeno, se cerró, y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de un taco de celite, el cual se enjuagó con MeOH. El solvente se eliminó in vacuo y el residuo se diluyó con MeOH, se pasó a través de una frita de micro filtración, y se purificó mediante HPLC preparativa. Las

fracciones se recolectaron y se concentraron in vacuo para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color tostado (36,3 mg, 48%). [M+H] calc para C₃₅H₃₉FN₄O₆, 632; experimental, 632.

[0472] B. 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(benzofuran-3-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

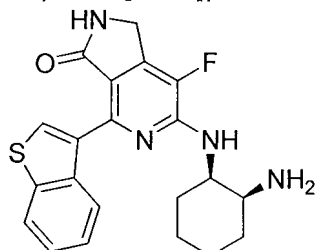
[0473] Una mezcla de (1S,2R)-2-(4-(benzofuran-3-il)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (75 mg, 0,119 mmoles) y TFA (2 ml) se colocó en un recipiente y se calentó a 125°C durante 3 horas. El solvente se eliminó posteriormente in vacuo para dar un residuo el cual se dispersó en DMSO y MeOH (1/1), se pasó a través de una frita de micro filtración, y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se recolectaron y el solvente se eliminó in vacuo para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color gris (9,2 mg, 20%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,67 (br s, 3 H), 1,79 - 2,05 (m, 5 H), 3,98 (br s, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,69 (br s, 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] calc para C₂₁H₂₁FN₄O₂, 381; experimental, 381.

[0474] Ejemplo 51: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



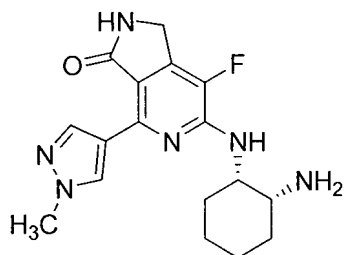
[0475] Una sal TFA del título se preparó de manera similar al ejemplo 50 utilizando ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-ilborónico en lugar de 2-(benzofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,50 - 1,75 (m, 3 H), 1,74 - 1,98 (m, 5 H), 3,78 (br s, 1 H), 4,58 (br s, 3 H), 7,57 (t, J = 6,35 Hz, 1 H), 7,93 - 8,21 (m, 2 H), 8,78 (br s, 1 H), 9,45 (d, J=6,35 Hz, 1 H). [M+H] calc para C₂₀H₂₁FN₆O, 381; experimental, 381.

[0476] Ejemplo 52: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(benzo[b]tiofen-3-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

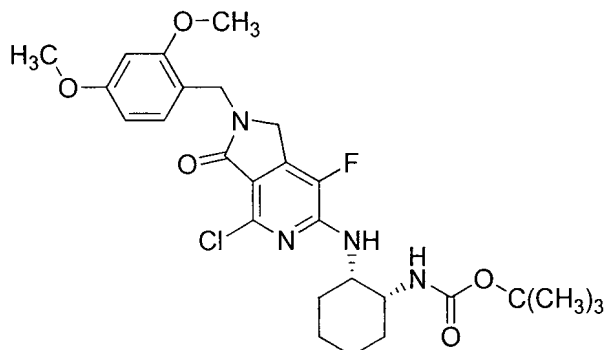


[0477] Una sal TFA del título se preparó de manera similar al ejemplo 50 utilizando ácido benzo[b]tiofen-3-ilborónico en lugar de 2-(benzofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,50 - 1,93 (m, 8 H), 3,80 (br s, 1 H), 4,42 - 4,68 (m, 3 H), 7,38 (m, J=4,40 Hz, 2 H), 7,94 (br s, 1 H), 8,00 - 8,20 (m, 2 H). [M+H] calc para C₂₁H₂₁FN₄O₂S, 397; experimental, 397.

[0478] Ejemplo 53: 6-((1S,2R)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

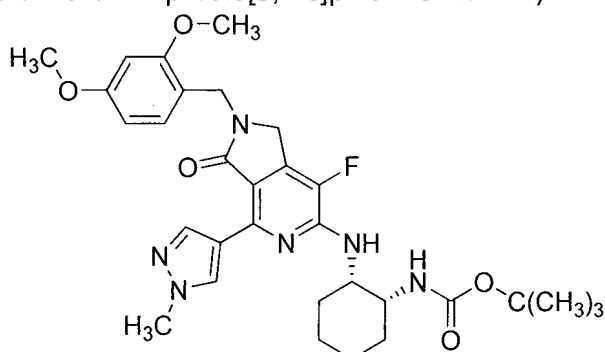


[0479] (1R,2S)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo



5 **[0480]** A una mezcla de 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (200 mg, 10,539 mmoles) y (1R,2S)-2-aminociclohexilcarbamato de ter-butilo (173 mg, 0,808 mmoles) en ACN (5 ml) se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,141 ml, 0,808 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un recipiente cerrado a 100°C durante varias horas después de lo cual se agregó amina adicional (0,5 eq). La
10 mezcla se calentó durante toda la noche y el solvente se eliminó posteriormente in vacuo. El residuo se dispersó en DMSO y MeOH (1/1) y la mezcla resultante se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se recolectaron y se secaron in vacuo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color tostado (60,7 mg, 21%). [M+H] calc para C₂₇H₃₄ClF₂N₄O₅, 550; experimental, 550.

15 **[0481]** B. (1R,2S)-2-(2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo



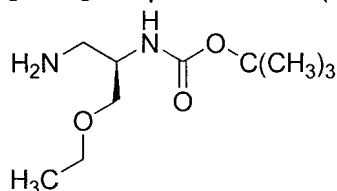
20 **[0482]** Una mezcla de (1S,2R)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (60 mg, 0,109 mmoles), 1-metil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (34 mg, 0,164 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (15 mg, 0,022 mmoles) en DME (1 ml) se colocó en un recipiente. El recipiente se purgó con nitrógeno y se agregó carbonato de sodio acuoso (2 N, 0,219 ml, 0,437 mmoles). El recipiente se cerró y la mezcla de
25 reacción se calentó en un baño de aceite a 85°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de celite, el cual se enjuagó con MeOH y DCM. El solvente se eliminó in vacuo 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). La lejía madre se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones se recolectaron y se secaron in vacuo para recuperar un sólido de color blanco adicional (10,2 mg). Los dos cultivos se combinaron

para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (41,5 mg, 64%). [M+H] calc para C₃₁H₃₉FN₆O₅, 595; experimental, 595.

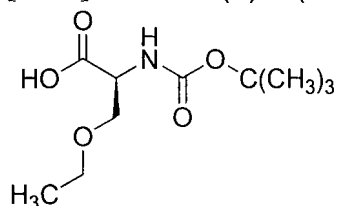
[0483] C. 6-((1S,2R)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3,4-c]piridin-3(2H)-ona

5 **[0484]** Una mezcla de (1R,2S)-2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (41,5 mg, 0,070 mmoles) y TFA (2 ml) se calentó a 65°C durante 3 horas. A continuación de la reacción, el solvente se eliminó in vacuo. El residuo se diluyó con DMSO y MeOH (1/1), se pasó a través de una frita de micro filtración, y se purificó
10 mediante HPLC preparativa. Las fracciones se recolectaron y se secaron in vacuo para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 92%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,56 - 2,01 (m, 8 H), 3,85 (br s, 1 H), 3,94 (br s, 3 H), 4,45 (br s, 2 H), 4,67 (br s, 1 H), 8,31 (br s, 1 H), 8,81 (br s, 1 H). [M+H] calc para C₁₇H₂₁FN₆O, 345; experimental, 345.

15 **[0485]** Preparación 16: (1-amino-3-etoxipropan-2-ilcarbamato de R)-ter-butilo

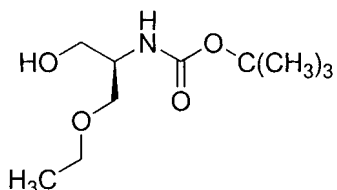


[0486] A. Ácido (S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-etoxipropanoico



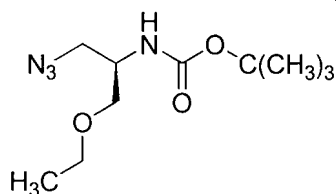
20 **[0487]** A una suspensión de hidruro de sodio (17,73 g, 702 mmoles) en THF (600 ml) a 0°C se agregó MeOH (18 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora para dar una solución de metanolato de sodio. Se agregaron yodoetano (25,5 ml, 316 mmoles) y una porción de la solución de metanolato de sodio (120 ml) a una solución del ácido (S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-hidroxipropanoico (18 g, 88 mmoles) en THF (600 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1
25 hora, se agregó la solución restante de metanolato de sodio (480 ml), seguido de yodoetano adicional (9,9 ml, 123 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró posteriormente y el residuo se disolvió en agua. La capa acuosa se lavó con éter (250 ml), se acidificó hasta pH 2 utilizando HCl 1N, y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1M
30 de Na₂S₂O₃ (300ml), se secaron y se concentraron. El material bruto resultante se reconstituyó en MeOH, DCM y DMF (volumen total: 50 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones se recolectaron y el ACN se eliminó mediante evaporación rotativa. La solución acuosa resultante se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con EtOAc (2 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y la fase
35 acuosa se despojó hasta sequedad mediante evaporación rotativa para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (1,81 g, 9%). [M+H] calc para C₁₀H₁₉NO₅O, 234; experimental, 234.

[0488] B. 1-etoxi-3-hidroxipropan-2-ilcarbamato de R)-ter-butilo



[0489] A una solución del ácido (S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-etoxipropanoico (1,81 g, 7,76 mmoles) en THF (20 ml) a -15°C se agregó cloroformiato de isobutilo (1,015 ml, 7,76 mmoles) en THF (5 ml) y 4-metilmorfolina (0,853 ml, 7,76 mmoles) en THF (5 ml). Después de agitar durante 10 min. a -15°C, la mezcla se agregó lentamente a una solución de borohidruro de sodio (0,881 g, 23,28 mmoles) en H₂O (7 ml). La mezcla se agitó a t-15°C durante 30 min. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera y se secó. El residuo se transportó al próximo paso sin purificación posterior (1,6 g, 94%). [M+H]⁺ calc para C₁₀H₂₁NO₄O, 220; experimental, 220.

[0490] C. 1-azido-3-etoxipropan-2-ilcarbamato de R)-ter-butilo

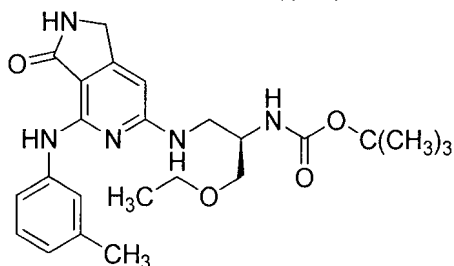


[0491] Se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,851 ml, 10,95 mmoles) en DCM (1 ml) a una solución de 1-etoxi-3-hidroxipropan-2-ilcarbamato de R)-ter-butilo (1,6g, 7,30 mmoles) y Et₃N (1,538 ml, 10,95 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado, se secó y se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en DMF (10,00 ml). Se agregaron azida de sodio (2,372 g, 36,5 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (0,270 g, 0,730 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado, se secó y se concentró in vacuo para dar el compuesto del título (1,2 g, 67%). [M+H]⁺ calc para C₁₀H₂₀N₄O₃, 245; experimental, 245.

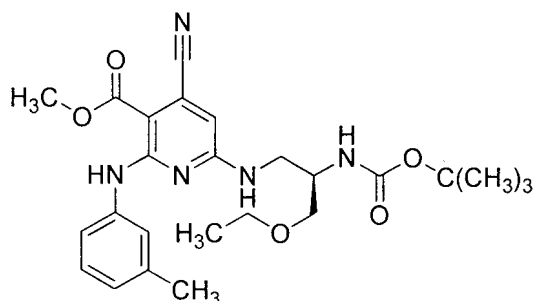
[0492] D. 1-amino-3-etoxipropan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo

[0493] Una mezcla de 1-azido-3-etoxipropan-2-ilcarbamato de RR)-ter-butilo (1,2 g, 4,91 mmoles) en MeOH (10 ml) se agregó paladio sobre carbono (0,523 g, 4,91 mmoles). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante toda la noche a temperatura ambiente. El material bruto resultante se reconstituyó en MeOH (1,0 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones se recolectaron y el solvente se despojó hasta sequedad mediante evaporación rotativa para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (722 mg, 67%). [M+H]⁺ calc para C₁₀H₂₂N₂O₃, 219; experimental, 219.

[0494] Preparación 17: (1-etoxi-3-(3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo



[0495] A. 6-(2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-etoxipropilamino)-4-ciano-2-(m-tolilamino)nicotinato de (R)-metilo

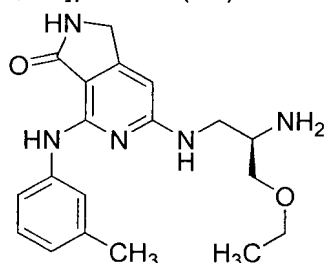


[0496] A una solución de 6-cloro-4-ciano-2-(m-tolilamino)nicotinato de metilo (200 mg, 0,663 mmoles) en DMF (5 ml) se agregó DIPEA (0,232 ml, 1,326 mmoles) y 1-amino-3-etoxipropan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo (174 mg, 0,795 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó 1-amino-3-etoxipropan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo (231,25 mg, 1,061 mmoles) y la mezcla se calentó a 65°C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, 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 un aceite de color amarillo espeso. El producto bruto se utilizó en el próximo paso sin purificación posterior (415 mg). [M+H]⁺ calc para C₂₅H₃₃N₅O₅, 484; experimental, 484.

[0497] B. 1-etoxi-3-(3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo

[0498] En un matraz que contiene 6-(2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-etoxipropilamino)-4-ciano-2-(m-tolilamino)nicotinato de (R)-metilo (400 mg, 0,827 mmoles) en HOAc (0,25 ml) y DCM (1 ml) se agregó óxido de platino (IV) (18,78 mg, 0,083 mmoles). El matraz se evacuó y se rellenoó con H₂ tres veces, y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ durante 3 a 4 horas. La mezcla se filtró posteriormente a través de celite, y el solvente se eliminó in vacuo. El residuo se mantuvo al vacío durante toda la noche para eliminar el HOAc en exceso. El residuo bruto se disolvió en DCM anhidro (20 ml). Se agregó carbonato de potasio (572 mg, 4,14 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró in vacuo. El residuo se reconstituyó en una solución de MeOH/DCM (1/1,5 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones recolectadas se concentraron in vacuo para dar el compuesto del título en forma de una sal TFA (109 mg, 28,9%). [M+H]⁺ calc para C₂₄H₃₃N₅O₄, 456; experimental, 456.

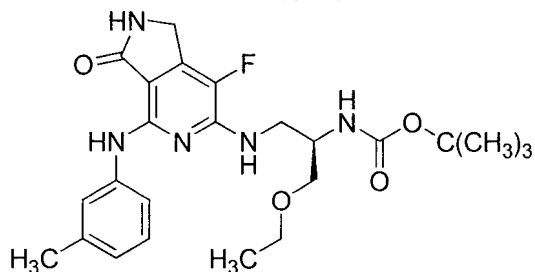
[0499] Ejemplo 54: (R)-6-(2-amino-3-etoxipropilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0500] A un solución de 1-etoxi-3-(3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo (109 mg, 0,239 mmoles) en DCM (1 ml) se agregó una solución de TFA/DCM (1/1, 10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la eliminación del solvente, el material bruto resultante se reconstituyó en una solución de MeOH/DCM (1/1, 5 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones se recolectaron, y el ACN se eliminó mediante evaporación rotativa. 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 acuosa se despojó hasta sequedad mediante evaporación

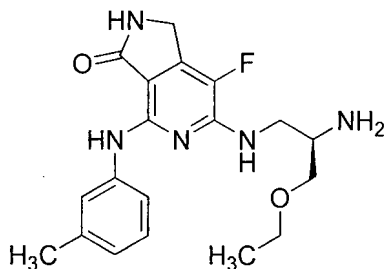
rotativa para dar el compuesto del título (11 mg, 13%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 - 1,18 (m, 3 H), 1,25 - 1,44 (m, 4 H), 2,26 - 2,32 (m, 3 H), 4,07 - 4,17 (m, 3 H), 4,19 - 4,29 (m, 2 H), 6,03 (s, 1 H), 6,78 (d, J=7,83 Hz, 1 H), 7,06 (br s, 1 H), 7,12 - 7,22 (m, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,60 (d, 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]⁺ calc para C₁₉H₂₅N₅O₂, 356; experimental, 356.

[0501] Preparación 18: (1-etoxi-3-(7-fluoro-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo



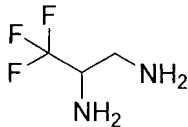
[0502] A una solución enfriada de 1-etoxi-3-(3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo (94,7 mg, 0,208 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0°C se agregó SELECTFLUOR® (73,6 mg, 0,208 mmoles). La mezcla se dejó agitar en un baño helado y se entibió lentamente a temperatura ambiente durante 6 horas. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) seguido de agua (5 ml) y salmuera (5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta un residuo de color marrón. El material bruto resultante se reconstituyó en MeOH/DCM (5 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones recolectadas se recolectaron, y el ACN se eliminó mediante evaporación rotativa. La solución acuosa resultante se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado, y se lavó con EtOAc (2 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y la fase acuosa se despojó hasta sequedad mediante evaporación rotativa para dar el compuesto del título. [M+H]⁺ calc para C₂₄H₃₂FN₅O₄, 474; experimental, 474.

[0503] Ejemplo 55: (R)-6-(2-amino-3-etoxipropilamino)-7-fluoro-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

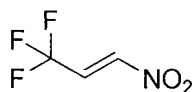


[0504] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 54 usando (R)-1-etoxi-3-(7-fluoro-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de ter-butilo en lugar de (R)-1-etoxi-3-(3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de ter-butilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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 (br s, 2 H), 8,28 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₁₉H₂₄FN₅O₂, 374; experimental, 374.

[0505] Preparación 19: 3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina

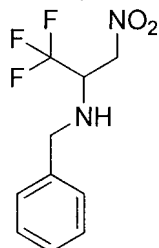


[0506] A. 3,3,3-trifluoro-1-nitroprop-1-eno



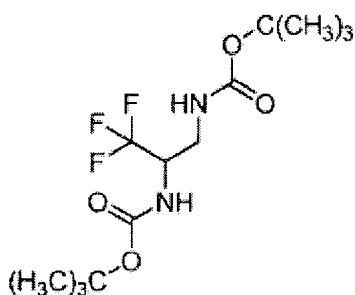
[0507] Una mezcla de 2,2,2-trifluoroetano-1,1-diol (75% de solución acuosa, 20 g, 0,13 moles), CH_3NO_2 (24 g, 0,39 moles) y Na_2CO_3 (0,85 g, 8 mmoles) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agregó agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de concentrar el extracto orgánico a baja temperatura y a presión reducida, se agregó P_2O_5 (20,0 g, 0,14 moles) al aceite residual, el cual se destiló a presión atmosférica para dar un aceite verde-amarillo (4 g, 50% de pureza, 10% de rendimiento). Punto de ebullición 85-90°C; ^1H RMN (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).

[0508] B. N-bencil-1,1,1-trifluoro-3-nitropropan-2-amina



[0509] Una mezcla de 3,3,3-trifluoro-1-nitroprop-1-eno (4 g, 28,4 mmoles) y bencilamina (3,2 g, 30,0 mmoles) en tolueno (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna ($\text{EtOAc/PE} = 1/10$) para dar el compuesto del título (5,5 g, 78%). ^1H RMN (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).

[0510] C. N,N-(3,3,3-trifluoropropan-1,2-diil)-biscarbamato de di-ter-butilo

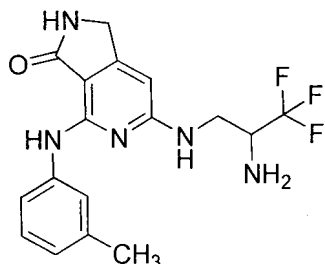


[0511] Una mezcla de N-bencil-1,1,1-trifluoro-3-nitropropan-2-amina (5,5 g, 22,0 mmoles) y Pd/C (3,0 g) en MeOH se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche en atmósfera de H_2 . La mezcla se filtró posteriormente y se concentró para dar un aceite, el cual se combinó con pirocarbonato de di-ter-butilo (11,0 g, 50,0 mmoles) y Et_3N (5,0 g, 50,0 mmoles) en DCM (100 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche y a continuación se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna ($\text{EtOA/PE} = 1/7$) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,5 g).

[0512] D. 3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina

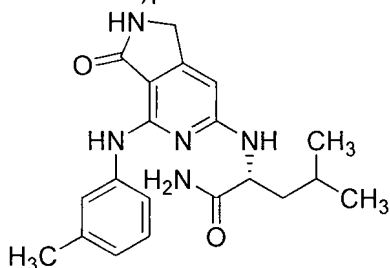
[0513] Una mezcla de N,N-(3,3,3-trifluoropropano-1,2-diil)-biscarbamato de di-ter-butilo y 1,0 M de HCl-EtOAc se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche para dar el compuesto del título (1,5 g, 54%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,50-3,55 (m, 1 H), 3,61-3,66 (m, 1 H), 4,58-4,63 (m, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calc para $\text{C}_3\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$, 129; experimental, 129.

[0514] Ejemplo 56: 6-(2-amino-3,3,3-trifluoropropilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



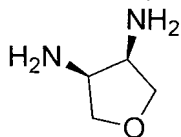
[0515] El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 54 utilizando 3,3,3-trifluoropropano-1,2-diamina en lugar de 1-amino-3-etoxipropan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 - 1,39 (m, 2 H), 1,91 - 2,15 (m, 1 H), 2,22 - 2,40 (m, 3 H), 3,47 - 3,66 (m, 1 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). [M+H]⁺ calc para C₁₇H₁₈F₃N₅O, 366; experimental, 366.

[0516] Ejemplo 57: (R)-4-metil-2-(3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)pentanamida

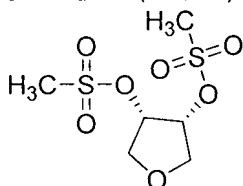


[0517] El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 54 utilizando (R)-2-amino-4-metilpentanamida (64,7 mg, 0,497 mmoles) en lugar de 1-amino-3-etoxipropan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,82 - 0,88 (m, 3 H), 0,91 - 0,96 (m, 3 H), 1,18 - 1,32 (m, 1 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 (br s, 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). [M+H]⁺ calc para C₂₀H₂₅N₅O₂, 368; experimental, 368.

[0518] Preparación 20: (3R,4S)-tetrahidrofuran-3,4-diamina

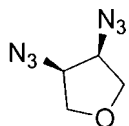


[0519] A. (3R,4S)-tetrahidrofuran-3,4-diil dimetanosulfonato



[0520] Se agregó cloruro de metanosulfonilo (1,642 ml, 21,13 mmoles) en DCM (5 ml) a una solución de (3R,4S)-tetrahidrofuran-3,4-diol (0,787 ml, 9,61 mmoles) y Et₃N (4,05 ml, 28,8 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 1 hora, la mezcla se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó y se concentró in vacuo para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (2,5 g, 100%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

[0521] B. (3R,4S)-3,4-diazidotetrahidrofurano

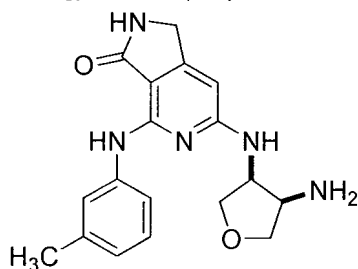


[0522] A una solución de (3R,4S)-tetrahidrofuran-3,4-diil dimetanosulfonato (2,5 g, 9,60 mmoles) en DMF (50 ml) se agregó azida de sodio (3,75 g, 57,6 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (0,355 g, 0,960 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró in vacuo. El residuo se dispersó en tolueno y la mezcla se evaporó in vacuo para eliminar DMF en exceso y para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón el cual se utilizó en el próximo paso sin purificación posterior (2,2 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,72 - 3,87 (m, 2 H), 3,94 - 4,46 (m, 4 H).

[0523] C. (3R,4S)-tetrahidrofuran-3,4-diamina

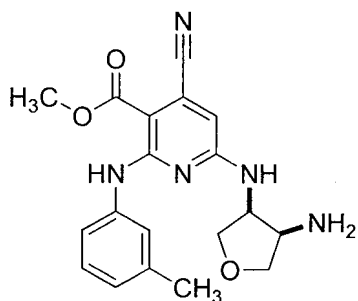
[0524] A una mezcla de (3R,4S)-3,4-diazotetrahidrofuran-3,4-diamina (2,2 g, 14,27 mmoles) dispersa en MeOH (10 ml) y DCM (8 ml) se agregó paladio sobre carbono (1,519 g, 14,27 mmoles). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de H₂ durante toda la noche. A continuación de la hidrogenación, la mezcla se filtró a través de celite y el solvente se eliminó in vacuo para dar el compuesto del título el cual se utilizó sin purificación posterior (1,54 g).

[0525] Ejemplo 58: 6-(cis-4-aminotetrahidrofuran-3-ilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0526] A.

6-(cis-4-aminotetrahidrofuran-3-ilamino)-4-ciano-2-(m-tolilamino)nicotinato de metilo

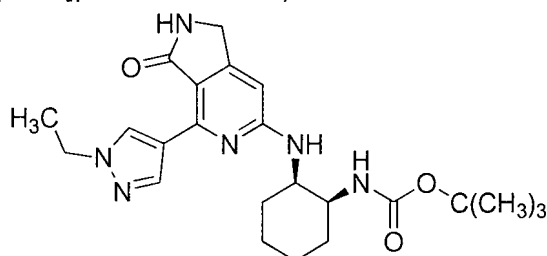


[0527] A una solución de 6-cloro-4-ciano-2-(m-tolilamino)nicotinato de metilo (40 mg, 0,133 mmoles) en DMF (1 ml) se agregó DIPEA (0,046 ml, 0,265 mmoles) y (3R,4S)-tetrahidrofuran-3,4-diamina (13,54 mg, 0,133 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó amina adicional y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otro día. La mezcla de reacción se diluyó en MeOH (10 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones se recolectaron y el ACN se eliminó mediante evaporación rotativa. La solución acuosa resultante se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado y se lavó con EtOAc (2 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. La fase acuosa se despojó hasta sequedad mediante evaporación rotativa para dar el compuesto del título (35,5 mg, 73%). [M+H]⁺ calc para C₁₉H₂₁N₅O₃, 368; experimental, 368.

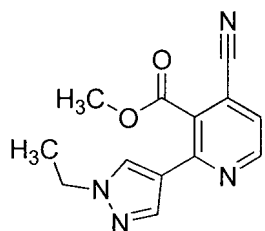
[0528] B. 6-(cis-4-aminotetrahidrofuran-3-ilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

[0529] A un recipiente que contiene 6-(cis-4-aminotetrahydrofuran-3-ilamino)-4-ciano-2-(m-tolilamino)nicotinato de metilo (35,5 mg, 0,097 mmoles) en MeOH (5 ml) y HOAc (2,5 ml) se agregó paladio sobre carbono (1,028 mg, 9,66 μ moles). El recipiente se evacuó y se rellenó con H₂ tres veces, y la mezcla se agitó a continuación vigorosamente a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ durante toda la noche. La mezcla se filtró posteriormente a través de celite, y el solvente se eliminó posteriormente in vacuo. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y MeOH (5 ml) y se agregó carbonato de potasio (26,7 mg, 0,193 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó carbonato de potasio adicional (40,1 mg, 0,290 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, y a continuación se calentó a 50°C durante 30 min. La mezcla se filtró para eliminar K₂CO₃ sólido y el filtrado se diluyó con MeOH (10 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones se recolectaron y se concentraron in vacuo para dar la sal TFA del compuesto del título (4,5 mg, 13,7%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,30 (s, 3 H), 2,52 - 2,58 (m, 2 H), 3,67 - 3,83 (m, 2 H), 3,90 (br s, 1 H), 3,98 - 4,14 (m, 2 H), 4,20 - 4,30 (m, 2 H), 4,58 (br s, 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 (br s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₁₈H₂₁N₅O₂, 340; experimental, 340.

[0530] Preparación 21: (1S,2R)-2-(4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo

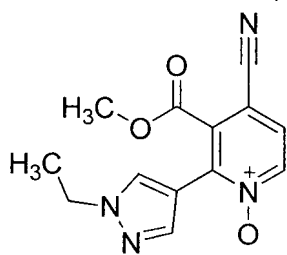


[0531] A. 4-ciano-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de metilo



[0532] Una mezcla de 2-cloro-4-cianonicotinato de metilo (207 mg, 1,053 mmoles), 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (201 mg, 0,905 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (122 mg, 0,105 mmoles) en DME (2 ml), y Na₂CO₃ acuoso saturado (2 ml) se agitó a 80°C durante 3 horas en atmósfera de N₂. Se agregaron posteriormente 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]⁺ calc para C₁₃H₁₂N₄O₂, 257; experimental, 257.

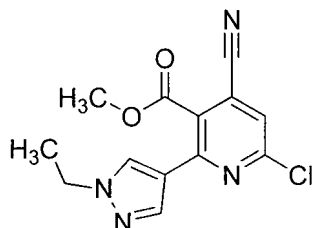
[0533] B. 4-ciano-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(metoxycarbonil)piridina 1-óxido



[0534] A una mezcla de 4-ciano-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de metilo (207 mg, 0,808 mmoles) en ACN (2 ml) se agregó peróxido de hidrógeno urea (380 mg, 4,04

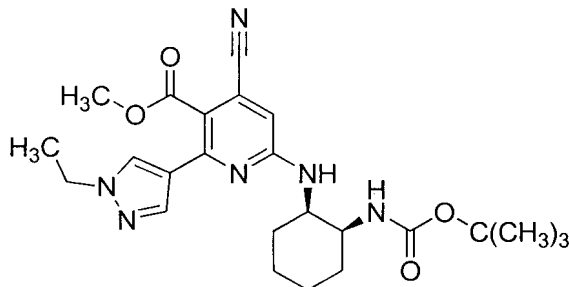
mmoles) y anhídrido trifluoroacético (0,456 ml, 3,23 mmoles) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se agregaron solución de NaHCO₃ acuoso saturado y cloroformo. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron para dar el compuesto del título el cual se utilizó sin purificación posterior (210 mg, 95%). [M+H] calc para C₁₃H₁₂N₄O₃, 273,5; experimental, 273,5.

[0535] C. 6-cloro-4-ciano-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de metilo



[0536] Una solución de 4-ciano-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-(metoxycarbonil)piridina 1-óxido (210 mg, 0,771 mmoles) en POCl₃ (2 ml) se calentó a 80°C durante 3 a 4 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía flash (SiO₂, 10-100% EtOAc en hexano). Las fracciones se recolectaron y el solvente se eliminó in vacuo para dar el compuesto del título (201 mg, 90%).

[0537] D. 6-((1R,2S)-2-(ter-butoxycarbonilamino)ciclohexilamino)-4-ciano-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de metilo



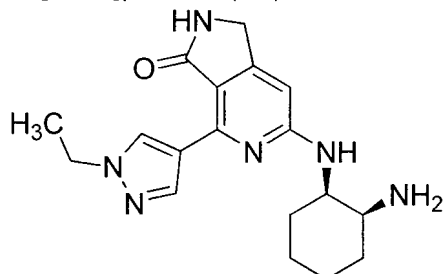
[0538] A una solución de 6-cloro-4-ciano-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de metilo (201 mg, 0,691 mmoles) en DMF (1 ml) se agregó DIPEA (0,242 ml, 1,383 mmoles) y (1S,2R)-2-aminociclohexilcarbamato de ter-butilo (237 mg, 1,106 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante toda la noche, después de lo cual el solvente se eliminó, y el material bruto resultante se diluyó en MeOH (5,0 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones recolectadas se recolectaron, y el ACN se eliminó mediante evaporación rotativa. La solución acuosa resultante se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado y se lavó con EtOAc (2 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. La fase acuosa se despojó hasta sequedad mediante evaporación rotativa para dar el compuesto del título (62 mg, 19%). [M+H] calc para C₂₄H₃₂N₆O₄, 469; experimental, 469.

[0539] E. (1S,2R)-2-(4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-yl)piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo

[0540] A un matraz que contiene 6-((1R,2S)-2-(ter-butoxycarbonilamino)ciclohexilamino)-4-ciano-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de metilo (62 mg, 0,132 mmoles) en MeOH (2 ml) se agregó HOAc (1 ml) para dar una solución de color amarillo. Se agregó paladio sobre carbono (14,08 mg, 0,132 mmoles). El matraz se evacuó y se rellenó con H₂ tres veces, después de lo cual la mezcla se agitó a continuación vigorosamente a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de celite, y el solvente se eliminó in vacuo para dar un residuo, el cual se disolvió en DCM (10 ml) y MeOH (10 ml). Se agregó carbonato de potasio y la mezcla se agitó durante 5 horas. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (50 mg, 86%). [M+H] calc para C₂₃H₃₂N₆O₃,

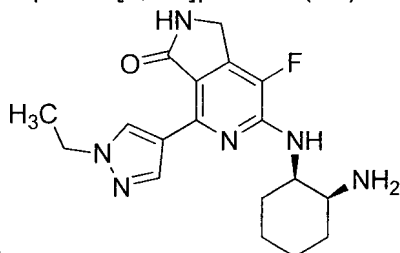
441; experimental, 441.

[0541] Ejemplo 59: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

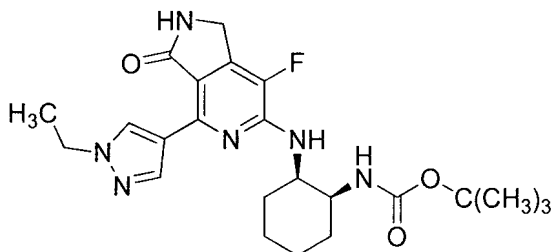


[0542] A una solución de (1S,2R)-2-(4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (50 mg, 0,113 mmoles) en DCM (1 ml) se agregó DCM/TFA (1/1, 2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la eliminación del solvente, el material bruto resultante se reconstituyó en MeOH (5,0 ml) y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones se recolectaron y el solvente se despojó hasta sequedad mediante evaporación rotativa para dar el compuesto del título en forma de una sal TFA (10,5 mg, 27%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺ calc para C₁₈H₂₄N₆O, 341; experimental, 341.

[0543] Ejemplo 60: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0544] A. (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 ter-butilo



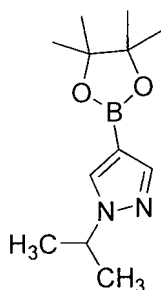
[0545] Una solución de (1S,2R)-2-(4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (69,7mg, 0,158 mmoles) en DCM (5 ml) se enfrió hasta 0°C. Se agregó SELECTFLUOR® (84 mg, 0,237 mmoles). La mezcla se dejó agitar en un baño helado y se dejó entibiar lentamente hasta temperatura ambiente con agitación durante toda la noche. Se agregó SELECTFLUOR® (2 eq) adicional y la reacción se detuvo después de 2 horas. Después de la eliminación del solvente, el residuo se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml), agua (5 ml), y salmuera (5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta un residuo de color marrón. El material bruto resultante se reconstituyó en MeOH/DCM (6 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones se recolectaron y el ACN se eliminó mediante evaporación rotativa. 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 despojó hasta

sequedad mediante evaporación rotativa para dar el compuesto del título (20 mg, 28%). [M+H] calc para C₂₃H₃₁FN₆O₃, 459; experimental, 459.

[0546] B. 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

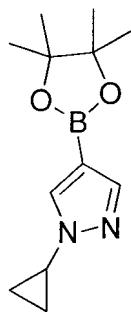
5 **[0547]** A una solución de (1S,2R)-2-(4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (20 mg, 0,044 mmoles) en DCM (1 ml) se agregó DCM/TFA (1/1, 2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la eliminación del solvente, el material
10 bruto resultante se reconstituyó en MeOH (5,0 ml) y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones se recolectaron y el solvente se despojó hasta sequedad mediante evaporación rotativa para dar el compuesto del título en forma de una sal TFA (7 mg, 45%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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 (br s, 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 (br s, 3 H), 8,26 - 8,44 (m, 2 H), 8,88 (s, 1 H). [M+H] calc para C₁₈H₂₃FN₆O, 359; experimental, 359.

[0548] Preparación 22: 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



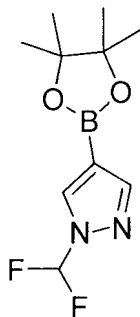
[0549] En un recipiente de microondas, una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1 g, 5,15 mmoles) en DMF (10 ml) se agregó carbonato de cesio (5,04 g, 15,46 mmoles) y 2-yodopropano (2,58 ml, 25,8 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó H₂O (300 ml) y la capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente
20 se eliminó al vacío. El material bruto resultante se reconstituyó en MeOH (1,0 ml) y se purificó mediante HPLC. Las fracciones se recolectaron y se despojaron hasta sequedad mediante evaporación rotativa para dar el compuesto del título. [M+H] calc para C₁₂H₂₁BN₂O₂, 237; experimental, 237.

[0550] Preparación 23: 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



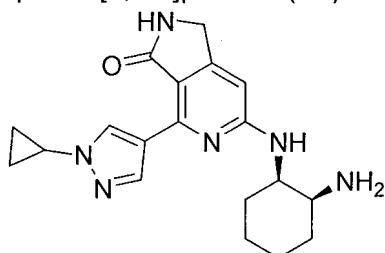
[0551] El compuesto del título se preparó de manera similar a la Preparación 22 utilizando bromociclopropano en lugar de yodopropano. [M+H] calc para C₁₂H₁₉BN₂O₂, 234; experimental, 234.

35 **[0552]** Preparación 24: 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



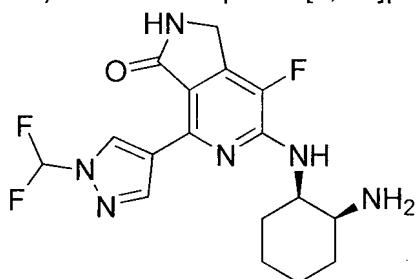
[0553] El compuesto del título se preparó de manera similar a la preparación 22 utilizando difluoroyodometano en lugar de yodopropano y llevando a cabo la reacción a 90°C [M+H] calc para C₁₀H₁₅BF₂N₂O₂, 245; experimental, 245.

5 **[0554]** Ejemplo 61: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

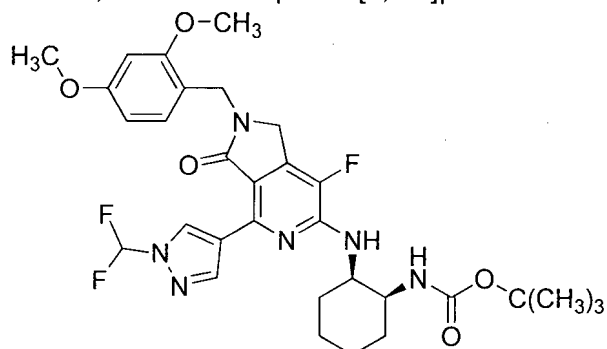


10 **[0555]** Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 59 utilizando 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. 1H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,47 - 1,67 (m, 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] calc para C₁₉H₂₄N₆O, 353; experimental, 353.

15 **[0556]** Ejemplo 62: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0557] A. (1S,2R)-2-(4-1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo



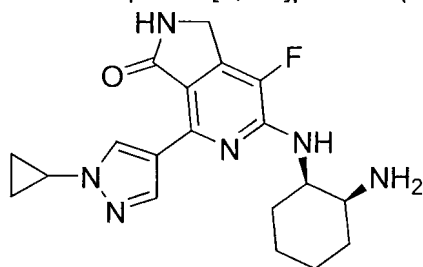
20 **[0558]** Una solución de (1S,2R)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (35 mg, 0,064 mmoles), 1-(difluorometil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (18,67 mg, 0,076 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (44,7 mg, 0,064 mmoles) en dioxano

(500 μ l) y Na_2CO_3 acuoso saturado (500 μ L) y se calentó a 85°C durante 2 horas. Después de filtrar los sólidos, el solvente se eliminó y el residuo se disolvió en MeOH y DCM y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones se recolectaron y el ACN se eliminó mediante evaporación rotativa. La solución acuosa resultante se neutralizó con NaHCO_3 acuoso saturado, se lavó con EtOAc (2 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se filtró. La fase acuosa se despojó hasta sequedad mediante evaporación rotativa para dar el compuesto del título (36 mg, 90%). $[\text{M}+\text{H}]$ calc para $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$, 631; experimental, 631.

[0559] B. 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-3(2H)-ona

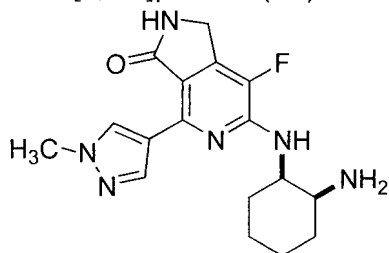
[0560] Una solución de (1S,2R)-2-(4-(2,4-dimetoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (36 mg, 0,057 mmoles) y TFA (2 ml) se calentó a 60°C durante 2 horas. Después de la eliminación del solvente, el residuo se diluyó en MeOH (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones se recolectaron y se despojaron hasta sequedad mediante evaporación rotativa para dar el compuesto del título en forma de una sal TFA (18,7 mg, 86%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 (br s, 1 H), 4,44 (d, $J=4,88$ Hz, 2 H), 4,53 (br s, 1 H), 6,86 (d, $J=6,83$ Hz, 1 H), 7,71 (br s, 2 H), 7,79 - 8,12 (m, 1 H), 8,53 (s, 2 H), 9,41 (s, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calc para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$, 381; experimental, 381.

[0561] Ejemplo 63: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-3(2H)-ona

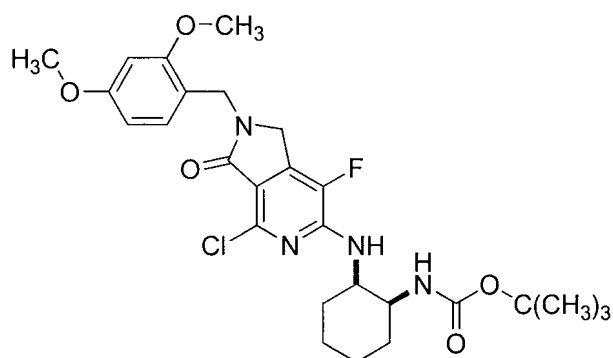


[0562] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 62 utilizando 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 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 (br s, 2 H), 8,25 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calc para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}$, 371; experimental, 371.

[0563] Ejemplo 64: cis-6-(2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3,4-c]piridin-3(2H)-ona

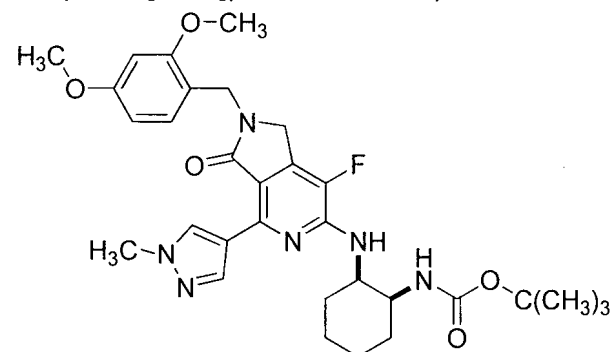


[0564] A. 2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de cis-ter-butilo



[0565] Una mezcla de 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (316 mg, 0,851 mmoles) y 2-aminociclohexilcarbamato de cis-ter-butilo (365 mg, 1,703 mmoles) y DIPEA (0,743 ml, 4,26 mmoles) en ACN (2 ml) se agitó a 85°C durante 3 días. El material bruto resultante se reconstituyó en MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones se recolectaron y se despojaron hasta sequedad mediante evaporación rotativa para dar el compuesto del título (161 mg, 34%).
 1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (br s, 10 H), 1,58 (br s, 2 H), 1,76 (br s, 2 H), 3,71 - 3,90 (m, 11 H), 4,33 (br s, 2 H), 4,51 (br s, 2 H), 6,43 - 6,72 (m, 3 H), 6,87 (br s, 1 H), 7,07 (br s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₂₇H₃₄ClFN₄O₅, 549; experimental, 549.

[0566] B. 2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de cis-ter-butilo



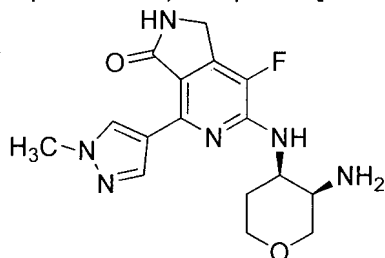
[0567] Una solución de 2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de cis-ter-butilo (135,8 mg, 0,247 mmoles), 1-metil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (154 mg, 0,742 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (174 mg, 0,247 mmoles) en dioxano (2 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (2 ml) y se calentó a 120°C durante 30 min. Después de filtrar los sólidos, el solvente se eliminó y el residuo se disolvió en MeOH y DCM y la mezcla se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones se recolectaron y el solvente se despojó hasta sequedad mediante evaporación rotativa para dar el compuesto del título (109 mg, 74%).
 1H RMN (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 (br s, 2 H), 6,50 (br s, 1 H), 6,61 (br s, 1 H), 6,65 - 6,81 (m, 1 H), 7,08 (br s, 1 H), 7,70 (br s, 1 H), 8,30 (br s, 1 H), 8,75 - 9,02 (m, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₃₁H₃₉FN₆O₅, 595; experimental, 595.

[0568] C. cis-6-(2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

[0569] Una solución de 2-(4-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de cis-ter-butilo (109 mg, 0,183 mmoles) y TFA (5 ml) se calentó a 60°C durante 2 horas. Después de la eliminación del solvente, el residuo se diluyó en MeOH (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones se recolectaron y se despojaron hasta sequedad mediante evaporación rotativa para dar el compuesto del título en forma de una sal TFA. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 (br s, 2 H), 1,57 - 1,75 (m, 3 H), 1,84 (br s, 2 H), 3,12 -

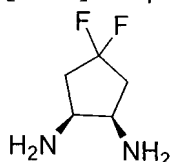
3,23 (m, 2 H), 3,87 - 3,94 (m, 3 H), 4,35 - 4,50 (m, 3 H), 6,73 (br s, 1 H), 7,71 (br s, 2 H), 8,28 - 8,44 (m, 2 H), 8,84 (d, J=3,91 Hz, 1 H). [M+H] calc para C₁₇H₂₁FN₆O, 345; experimental, 345.

[0570] Ejemplo 65: 6-((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3(2H)-ona



[0571] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 64 utilizando diclorhidrato de (3R,4R)-tetrahiro-2H-piran-3,4-diamina en lugar de 2-aminociclohexilcarbamato de cis-ter-butilo. El estereoisómero deseado se aisló utilizando HPLC preparativa. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,29 (br s, 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 (br s, 2 H), 8,29 (br s, 1 H), 8,79 (br s, 1 H). [M+H] calc para C₁₆H₁₉FN₆O₂, 347; experimental, 347.

[0572] Preparación 25: cis-4,4-difluorociclopentano-1,2-diamina

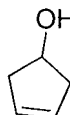


[0573] A. ciclopenta-1,3-dieno



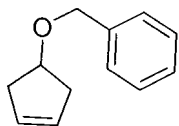
[0574] Un matraz que contiene dicitopentadieno se burbujeó con N₂ durante 1 min. y se calentó a continuación mediante un baño de aceite hasta aproximadamente 180°C. Se destiló lentamente ciclopentadieno a 40-45°C. El compuesto del título (100 g) se recolectó y se mantuvo a -70°C en N₂. ¹H RMN (400 MHz, 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).

[0575] B. Ciclopent-3-enol



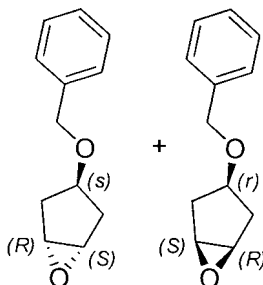
[0576] A alfa-pineno enfriado (225,0 g, 1,65 moles) a 0°C se agregó gota a gota BH₃-THF (1 M, 750 ml) durante un período de 30 min. en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas a 0°C. Se agregó gota a gota ciclopenta-1,3-dieno destilado (99,0 g, 1,50 moles) gota a gota a 0°C durante un período de 40 min. La mezcla resultante se entibió lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. El exceso de hidruro se descompuso agregando agua (30 ml) a una temperatura por debajo de 10°C. Se agregó NaOH acuoso (3N, 300 ml) a una temperatura por debajo de 5°C, seguido de H₂O₂ (30%, 250 ml). La capa acuosa se saló 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 20mm Hg para dar el compuesto del título en forma de un aceite (30,4, 24%). ¹H RMN (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).

[0577] C. ((Ciclopent-3-eniloxi)metil)benceno



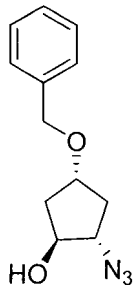
[0578] A una solución enfriada de ciclopent-3-eno (30,40 g, 0,36 moles) en THF ((300 ml) a 0°C se agregó NaH (18,82 g, 0,47 moles, 60% en aceite mineral). Después de que cesó la efervescencia, se agregó bromuro de bencilo (80,45 g, 0,47 moles) gota a gota a 0°C durante un período de 45 min. La mezcla de reacción se dejó entibiar a temperatura ambiente durante un período de 6 horas. El exceso de NaH se templó con MeOH (120 ml) a una temperatura por debajo de 5°C. La mezcla se entibió a temperatura ambiente, 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 por cromatografía de columna, eluyendo con éter de petróleo y EtOAc (PE/EA = 40/1 hasta 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (45,48 g, 72%). ¹H RMN (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).

[0579] D. (1R,3s,5S)-3-(benciloxi)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano y (1R,3r,5S)-3-(benciloxi)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano



[0580] A una solución enfriada de ((ciclopent-3-eniloxi)metil)benceno (45,28 g, 260 mmoles) en DCM (300 ml) a 0°C se agregó el ácido m-cloroperoxibenzoico (111,9 g, 520 mmoles) en una porción. La mezcla se agitó a una temperatura desde 0°C hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y el exceso de ácido m-cloroperoxibenzoico se redujo por la adición de Na₂S₂O₃ acuoso saturado hasta que se observó un ensayo de yoduro de almidón negativo. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ saturado hasta pH 8 - 9 y se filtró. El filtrado se separó con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se purificó por cromatografía de columna eluyendo con éter de petróleo y EtOAc (PE/EtOAc = 30/1, 20/1 a 10/1) para dar los compuestos del título en forma de aceites ((1R,3s,5S): 14,41 g, 76 mmoles; ((1R,3r,5S): 21,38 g, 113 mmoles). ¹H RMN de (1R,3s,5S) (400MHz, CDCl₃) 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 (quintet J=7,0 Hz, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 7,25-7,34 (m, 5 H); ¹H NMR of (1R,3r,5S) (400 MHz, CDCl₃) 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).

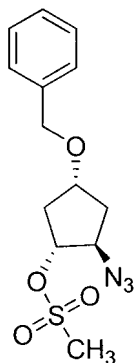
[0581] E. (1S,2S,4R)-2-azido-4-(benciloxi)ciclopentanol



[0582] A una solución de (1R,3s,5S)-3-(benciloxi)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano (14,41 g, 76 mmoles) en EtOH/H₂O (550 ml/160ml) se agregó NH₄Cl (15,06 g, 284 mmoles) y azida de sodio ((18,47 g, 284 mmoles), la mezcla se refluxó durante toda la noche y a

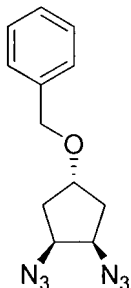
continuación se enfrió hasta TA. Después de eliminar EtOH, se agregó agua y el residuo se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre CaSO_4 , y se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con éter de petróleo y EtOAc (PE/EtOAc = 20/1, 10/1 hasta 6/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (18,24 g, 78,3 mmoles). ^1H RMN (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 (br, 1 H), 4,33-4,40 (m, 2 H), 7,18-7,27 (m, 5 H).

[0583] F. (1R,2R,4R)-2-azido-4-(benciloxi)ciclopentil metanosulfonato



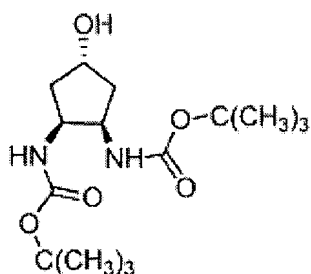
[0584] A una mezcla enfriada de Et_3N (9,49 g, 94,0 mmoles) y (1S,2S,4R)-2-azido-4-(benciloxi)ciclopentanol (18,25 g, 78,3 mmoles) en DCM (500 ml) se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (9,87 g, 86,2 mmoles) en DCM (50 ml) a 0°C . La mezcla se agitó durante toda la noche a una temperatura de 0°C hasta temperatura ambiente. Después de la conversión completa, se agregó NaHCO_3 acuoso (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 en forma de un aceite (23,58 g, 75,8 mmoles). ^1H RMN (400MHz, CDCl_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).

[0585] G. (((1s,3R,4S)-3,4-diazidociclopentiloxi)metil)benceno



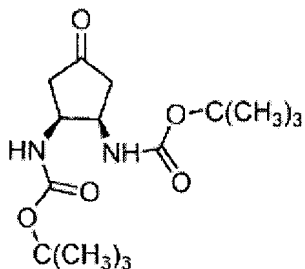
[0586] A una mezcla de (1R,2R,4R)-2-azido-4-(benciloxi)ciclopentil metanosulfonato (23,58 g, 75,8 mmoles), piridina (25 ml), agua (140 ml), y DMA (350 ml) se agregó NaN_3 (10,84 g, 166,8 mmoles). La mezcla se calentó a 130°C en atmósfera de N_2 durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se templó con agua fría (300 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con H_2O (varias veces) y con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con éter de petróleo y EtOAc (PE/EA = 40/1 hasta 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (15,35 g, 59,5 mmoles). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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).

[0587] H. N,N-((1R,2S,4s)-4-hidroxiciclopentano-1,2-diil)-biscarbamato de di-ter-butilo



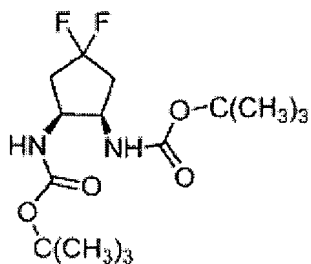
[0588] A una solución de (((1S,3R,4S)-3,4-diazidopentiloxi)metil)benceno (15,35g, 59,5 mmoles) y pirocarbonato de di-ter-butilo (31,69 g, 145,4 mmoles) en MeOH (200 ml) se agregó Pd/C (50% húmedo, 8,0 g) en un autoclave. El autoclave se cargó con H₂ hasta 2,2 MPa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de la conversión, la mezcla se filtró y el solvente se eliminó para dar el compuesto del título, el cual se utilizó sin purificación posterior (14,8 g, 46,8 mmoles). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1,45 (s, 18 H), 1,72-1,75 (m, 2 H), 2,20 (m, 2 H), 4,04 (br, 2 H), 4,34-4,37 (m, 1 H), 4,45 (br, 2 H), 5,21 (br, 1H).

[0589] I. N,N-(cis-4-oxociclopentano-1,2-diil)-biscarbamato de di-ter-butilo



[0590] A una solución enfriada de N,N-((1R,2S,4s)-4-hidroxyciclopentano-1,2-diil)-biscarbamato de di-ter-butilo (5,35 g, 16,9 mmoles) en DCM (90 ml) a 0°C se agregó reactivo de periodinano Dess-Martin (24,4 g, 57,6 mmoles). La mezcla se agitó desde 0°C hasta temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de que se completó la reacción, la mezcla se filtró y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con éter de petróleo y EtOAc (PE/EtOAc = 6/1 hasta 2/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (5,03 g, 15,9 mmoles). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,38 (s, 18 H), 2,30-2,50 (m, 4 H), 4,29 (s, 2 H).

[0591] J. N,N-(cis-4,4-difluorociclopentano-1,2-diil)-biscarbamato de di-ter-butilo



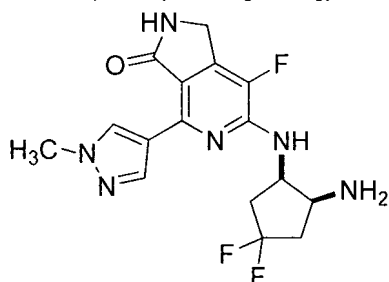
[0592] A una solución enfriada de N,N-(cis-4-oxociclopentano-1,2-diil)-biscarbamato de di-ter-butilo (5,00 g, 15,9 mmoles) en DCM (100 ml) se agregó gota a gota una mezcla de trifluoruro de dietilaminoazufre (12,82 g, 79,6 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a una temperatura desde 0°C hasta temperatura ambiente durante toda la noche. Posteriormente la mezcla se enfrió hasta 0°C y su pH se ajustó hasta 9-10 con K₂CO₃ acuoso saturado, mientras se mantiene la temperatura de la mezcla por debajo de 5°C. Se agregó pirocarbonato de di-ter-butilo (7,60 g, 2,2 eq) y la mezcla se agitó a una temperatura desde 0°C hasta temperatura ambiente durante 3 horas. Después de eliminar DCM, el residuo se purificó por cromatografía de columna

eluyendo con éter de petróleo y EtOAc (PE/EtOAc = 20/1 hasta 15/1 hasta 12/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (2,40 g, 7,10 mmoles). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,45 (br, 18 H), 2,15-2,19 (m, 2 H), 2,47-2,52 (m, 2 H), 4,22 (br, 2 H), 4,87 (br, 2 H).

5 [0593] K. cis-4,4-difluorociclopentano-1,2-diamina

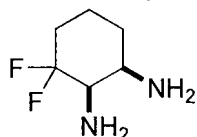
[0594] A una solución enfriada de N,N-(cis-4,4-difluorociclopentano-1,2-diil)-biscarbamato de di-ter-butilo (2,40 g, 7,10 mmoles) en EtOAc (30 ml) a 0°C se agregó HCl 1N-EtOAc (10 ml) mientras se mantiene la temperatura de la mezcla por debajo de 5°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se filtró
10 posteriormente, se lavó con EtOAc varias veces, y se secó in vacuo para dar una sal clorhidrato del compuesto del título en forma de un sólido (0,98 g, 4,7 mmoles). ¹H RMN (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]⁺ calc para C₅H₁₀N₂N₂, 137; experimental, 137.

15 [0595] Ejemplo 66: 6-(cis-2-amino-4,4-difluorociclopentilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

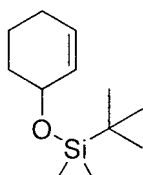


[0596] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 64 utilizando cis-4,4-difluorociclopentano-1,2-diamina en lugar de 2-aminoetilcarbamato de cis-ter-butilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,62 - 2,69 (m, 2 H), 2,87 (td, J=16,84, 8,79 Hz, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 4,14 (br s, 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 (br s, 2 H), 8,41 (d, J=7,32 Hz, 2 H), 8,87 (s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₁₆H₁₇F₃N₆O, 367; experimental, 367.

[0597] Preparación 26: cis-3,3-difluorociclohexano-1,2-diamina

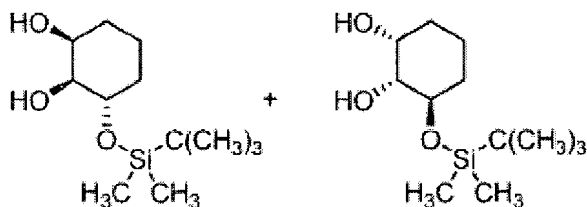


25 [0598] A. ter-butil(ciclohex-2-eniloxi)dimetilsilano



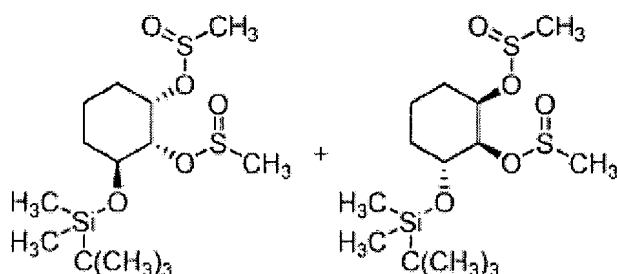
[0599] Se agregaron piridina (4,74 g, 60 mmoles) y cloruro de ter-butildimetilsilil (4,83 g, 32 mmoles) a una solución de ciclohex-2-enol (1,96 g, 20 mmoles) en DCM (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La
30 mezcla se concentró y el residuo se dispersó en EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró, y se purificó por cromatografía de flash de sílice, eluyendo con EtOAc y éter de petróleo (5-10% EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (4,1 g, 97%). ¹H RMN (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 [0600] B. (1S,2S,3S)-3-(ter-butildimetilsililoxi)ciclohexano-1,2-diol and (1R,2R,3R)-3-(ter-butildimetilsililoxi)ciclohexano-1,2-diol



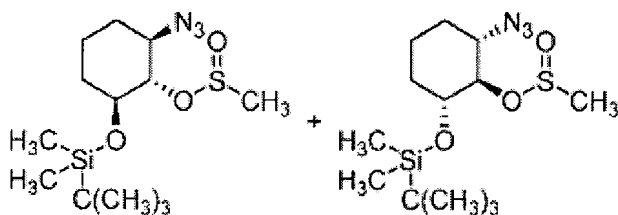
[0601] Se disolvió ter-butil(ciclohex-2-eniloxi)dimetilsilano (12,72 g, 60 mmoles) en CH₃CN (100 ml). Una solución de N-metilmorfolin-N-óxido (14 g, 120 mmoles) en H₂O (20 ml) y OsO₄ (0,5 g) en acetona (5 ml) se agregó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación la mezcla se diluyó con EtOAc (800 ml), se lavó con salmuera y NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía flash de sílice eluyendo con EtOAc y éter de petróleo (20-40% EtOAc) para dar los compuestos del título en forma de un aceite (12,8 g, 87%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

[0602] C. (1S,2S,3S)-3-(ter-butildimetilsililoxy)ciclohexano-1,2-diil dimetanosulfonato y (1R,2R,3R)-3-(ter-butildimetilsililoxy)ciclohexano-1,2-diil dimetanosulfonato



[0603] (1Se disolvió S,2S,3S)/(1R,2R,3R)-3-(ter-butildimetilsililoxy)ciclohexano-1,2-diol (1,9 g, 7,7 mmoles) en DCM (40 ml). La mezcla se colocó en un baño de hielo. Se agregaron piridina (3,1 ml, 38,5 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (1,44 ml, 18,5 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró, y se purificó por cromatografía de flash de sílice, eluyendo con EtOAc y éter de petróleo (20-30% EtOAc) para dar los compuestos del título en forma de un aceite (2,6 g, 84%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

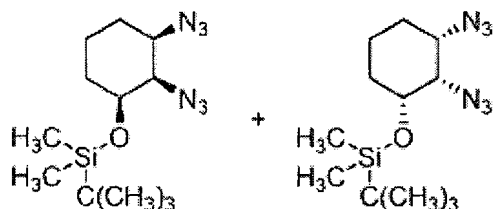
[0604] D. (1S,2R,6S)-2-azido-6-(ter-butildimetilsililoxy)ciclohexil metanosulfonato y (1R,2S,6R)-2-azido-6-(ter-butildimetilsililoxy)ciclohexil metanosulfonato



[0605] (1Se disolvió S,2S,3S)/(1R,2R,3R)-3-(ter-butildimetilsililoxy)ciclohexano-1,2-diil dimetanosulfonato (12,0 g, 29,8 mmoles) en DCM (80 ml) y hexametilfosforamida (20 ml). Se agregó azida de sodio (10,0 g, 154 mmoles) y la mezcla se agitó a 75°C durante toda la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró. El sólido se lavó con éter de petróleo y se secó in vacuo para dar los compuestos del título (7 g, 68%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

[0606] E. ter-butil((1S,2R,3R)-2,3-diazidociclohexiloxi)dimetilsilano y ter-butil((1R,2S,3S)-2,3-diazidociclohexiloxi)dimetilsilano



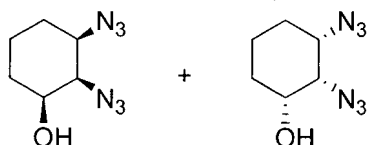
5

[0607] (1Se disolvió S,2R,6S)/(1R,2S,6R)-2-azido-6-(ter-butildimetilsililoxi)ciclohexil metanosulfonato (7 g, 20 mmoles) en DMF (80 ml) y hexametilsfosforamida (20 ml). Se agregó azida de sodio (15,0 g, 230 mmoles) y la mezcla se agitó a 120°C durante 24 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró, y se purificó por cromatografía de flash de sílice eluyendo con EtOAc y éter de petróleo (3% EtOAc) para dar los compuestos del título en forma de un aceite (3,52 g, 60%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

10

15

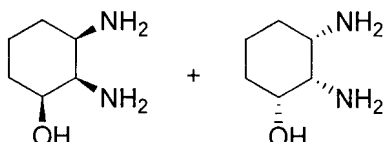
[0608] F. (1S,2R,3R)-2,3-diazidociclohexanol y (1R,2S,3S)-2,3-diazidociclohexanol



[0609] Se agregó tetrabutylamonio fluoruro (16,0 g, 61,3 mmoles) disuelto en THF ter-butil((1S,2R,3R)/(1R,2S,3S)-2,3-diazidociclohexiloxi)dimetilsilano (12,0 g, 40,5 mmoles) en THF (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se templó a continuación con MeOH. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna (EtOAc/PE = 4/1) para dar los compuestos del título en forma de un aceite (5 g, 68%).

20

[0610] G. (1S,2R,3R)-2,3-diaminociclohexanol y (1R,2S,3S)-2,3-diaminociclohexanol

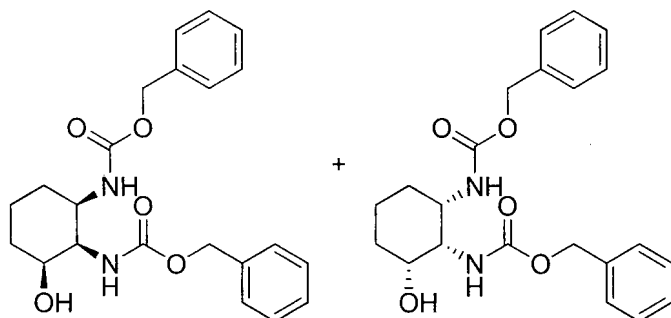


25

[0611] Una mezcla de (1S,2R,3R)/(1R,2S,3S)-2,3-diazidociclohexanol (5,0 g, 27,5 mmoles) y Pd/C (2,0 g) en MeOH se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche en atmósfera de H₂. A continuación de la reacción, la mezcla se filtró y se concentró para dar los compuestos del título en forma de un aceite, el cual se utilizó sin purificación posterior (3,18 g).

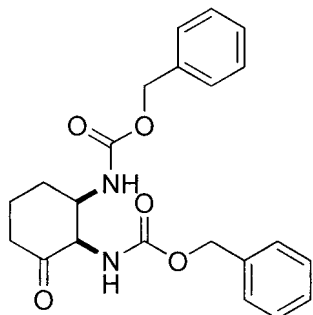
30

[0612] H. N,N-((1R,2R,3S)-3-hidroxiciclohexano-1,2-diil)-biscarbamato y N,N-((1S,2S,3R)-3-hidroxiciclohexano-1,2-diil)-biscarbamato de dibencilo



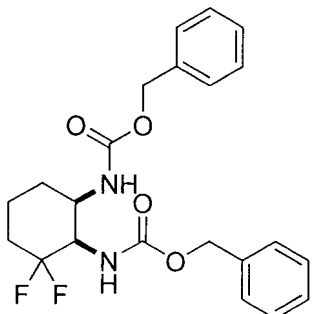
[0613] A una solución de (1S,2R,3R)/(1R,2S,3S)-2,3-diaminociclohexanol (3,1 g, 24,5 mmoles) y Et₃N (7,4 g, 73,5 mmoles) en DCM (50 ml) a -10°C se agregó carbonocloridrato de bencilo (9,6 g, 56,3 mmoles). El avance de la reacción se monitoreó por TLC y LCMS. A continuación de la terminación de la reacción, la mezcla se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (EtOAc/PE = 2/1) para dar los compuestos del título en forma de un aceite (2,2 g, 22%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,59-1,84 (m, 6 H), 3,80 (br, 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).

[0614] I. N,N-(cis-3-oxociclohexano-1,2-diil)-biscarbamato de dibencilo



[0615] A una solución de N,N-((1R,2R,3S)/(1S,2S,3R)-3-hidroxociclohexano-1,2-diil)-biscarbamato de dibencilo (2,2 g, 5,5 mmoles) en DCM (30 ml) a -0°C se agregó reactivo Dess-Martin periodinano (5,9 g, 13,8 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de columna (EtOAc/PE = 2/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (2,0 g, 93%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

[0616] J. N,N-(cis-3,3-difluorociclohexano-1,2-diil)-biscarbamato de dibencilo

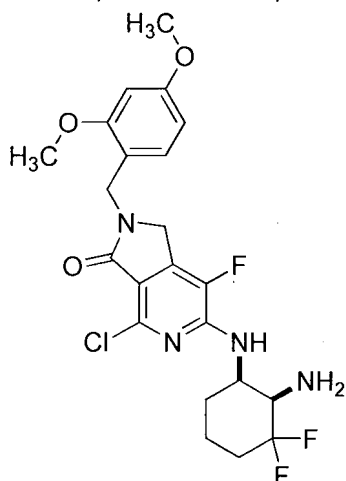


[0617] A una solución de N,N-(cis-3-oxociclohexano-1,2-diil)-biscarbamato de dibencilo (2,0 g, 5,1 mmoles) en DCM (30 ml) a -0°C se agregó dietilaminoazufre trifluoruro (4 ml, 1,22 g/cm³). La mezcla de reacción se agitó a -0°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio, se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía de columna (EtOAc/PE = 2/1) para dar los compuestos del título en forma de un aceite (1,0 g, 47%). ¹H RMN (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).

[0618] K. cis-3,3-difluorociclohexano-1,2-diamina

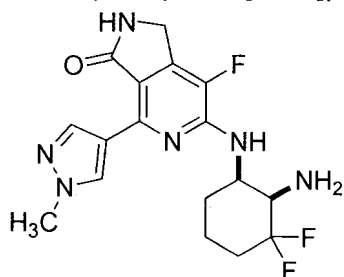
[0619] Una mezcla de N,N-(cis-3,3-difluorociclohexano-1,2-diil)-biscarbamato de dibencilo (1,0 g, 2,4 mmoles) y Pd/C (0,9 g) en MeOH se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche en atmósfera de H₂. A continuación de la reacción, la mezcla se filtró y se concentró hasta un aceite, el cual se hizo reaccionar con EOAc-HCl para dar sal clorhidrato del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (280mg, 77%).
 1H RMN (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]⁺ calc para C₆H₁₂N₂O₂, 151; experimental, 151.

[0620] Preparación 27: 6-(cis-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

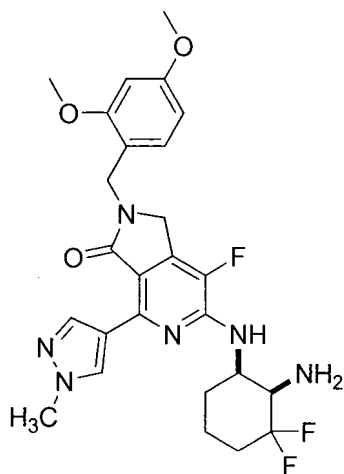


[0621] Una mezcla de 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (100 mg, 0,269 mmoles) y clorhidrato cis-3,3-difluorociclohexano-1,2-diamina (75 mg, 0,404 mmoles) y DIPEA (118 µl, 0,674 mmoles) en acetonitrilo (449 µl) se agitó a 100°C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró hasta un aceite de color marrón y se reconstituyó en DMF (1 ml). El residuo se purificó por HPLC preparativa, la fracción apropiada se recolectó, y el exceso de acetonitrilo se evaporó. El residuo se trató con carbonato de sodio acuoso 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 en forma de un residuo incoloro (13,7 mg, 10%). [M+H]⁺ calc para C₂₂H₂₄ClF₃N₄O₃, 485; experimental, 485.

[0622] Ejemplo 67: 6-(cis-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0623] A, 6-(cis-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

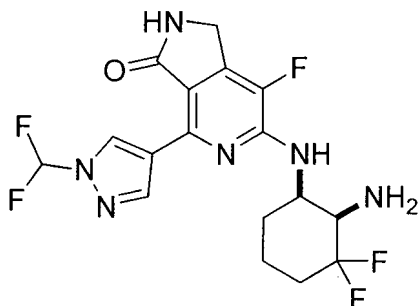


[0624] Un recipiente de microondas se cargó con 6(cis-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (13,7 mg, 0,028 mmoles) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (8,82 mg, 0,042 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (3,97 mg, 5,65 μ moles) y se colocó en un ambiente inerte. Se agregó DME (283 μ l) a la mezcla y la suspensión de color amarillo resultante se desgasificó durante 5 min. Se agregó carbonato de sodio (56,5 μ l, 0,113 mmoles) y la suspensión se desgasificó durante otros 3 min. El recipiente se tapó y la mezcla se calentó a 80°C durante 4 horas, 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 recolectó, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un residuo de color marrón oscuro el cual se utilizó en el próximo paso sin purificación posterior (21 mg). [M+H] calc para C₂₆H₂₉F₃N₃O₂, 531; experimental, 531.

[0625] B. 6-(cis-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

[0626] A un solución de 6-(cis-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (21 mg, 0,040 mmoles) en DCM (300 μ l) se agregó TFA (500 μ l, 6,49 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, a continuación 3 horas a 50°C. Posteriormente la mezcla se concentró hasta un aceite oscuro y se diluyó con DMF (1 ml) el cual se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco suave y sedoso (3,6 mg, 19%). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,89 (s, 1 H), 8,43 (s, 3 H), 8,16 (s, 1 H), 6,89 (br s, 1 H), 6,54 (br s, 1 H), 4,65 - 4,52 (m, 1 H), 4,49 - 4,32 (m, 2 H), 4,17 (br s, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 2,37 - 2,03 (m, 2 H), 1,84 (br s, 3 H), 1,63 (br s, 1 H). [M+H] calc para C₁₇H₁₉F₃N₆O, 381; experimental, 381.

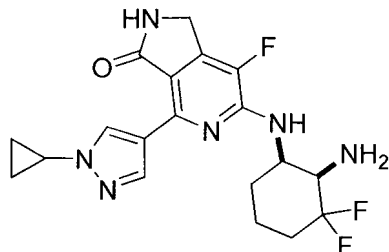
[0627] Ejemplo 68: 6-(cis-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0628] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 67 utilizando 1-(difluorometil)-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. ¹H

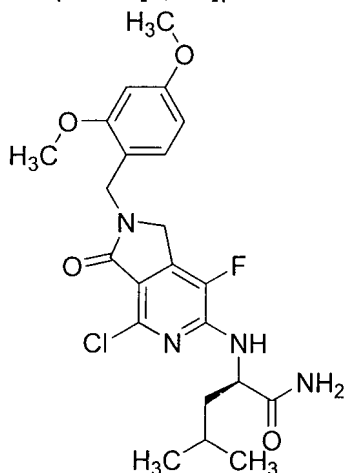
RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,64 (br s, 1 H), 1,83 (br s, 3 H), 2,00 - 2,29 (m, 2 H), 2,33 (t, J=1,77 Hz, 1 H), 2,63 - 2,72 (m, 1 H), 4,11 (br s, 1 H), 4,40 - 4,50 (m, 2 H), 4,62 (br s, 1 H), 6,93 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 7,74 - 8,14 (m, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H). [M+H] calc para C₁₇H₁₇F₅N₆O, 417; experimental, 417.

- 5 **[0629]** Ejemplo 69: 6-(cis-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



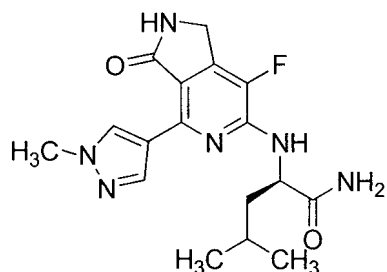
- 10 **[0630]** Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 67 utilizando 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,63 (br s, 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 (br 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] calc para C₁₉H₂₁F₃N₆O, 407; experimental, 407.

- 15 **[0631]** 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

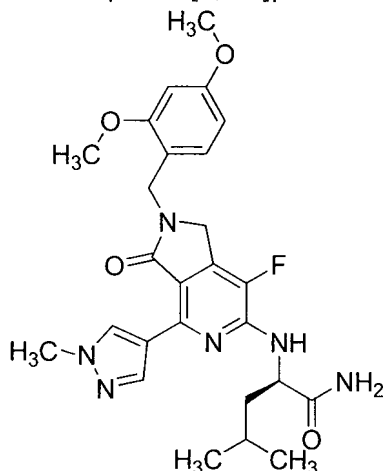


- 20 **[0632]** Una mezcla de 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (200 mg, 0,5391 mmoles) y (R)-2-amino-4-metilpentanamida (140 mg, 1,078 mmoles) y N-isopropil-N-metilpropan-2-amina (310 mg, 2,69 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a 85°C durante 3 días. El material bruto resultante se reconstituyó en MeOH/DCM/DMF (10,0 ml) y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones se recolectaron y se despojaron hasta sequedad mediante evaporación rotativa para dar el compuesto del título (83 mg, 33%). [M+H] calc para C₂₂H₂₆ClF₃N₄O₄, 465; experimental, 465.

- 25 **[0633]** 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



[0634] 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

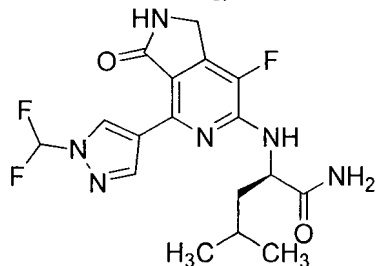


[0635] Una solución de (R)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida (83 mg, 0,179 mmoles), 1-metil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (111 mg, 0,536 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (12,53 mg, 0,018 mmoles) en dioxano (2 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (2 ml) se calentó a 120°C durante 30 min. Después de filtrar los sólidos, el solvente se eliminó y el residuo se disolvió en MeOH y DCM y la mezcla se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones se recolectaron y el solvente se despojó hasta sequedad mediante evaporación rotativa para dar el compuesto del título (40 mg, 44%). [M+H] calc para C₂₆H₃₁FN₆O₄, 511; experimental, 511.

[0636] B. (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

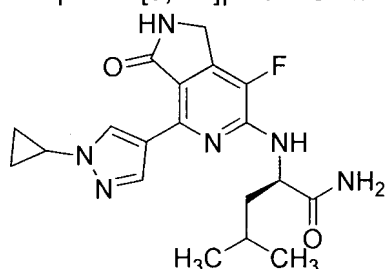
[0637] Una solución de (R)-2-(4-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida (39,8 mg, 0,078 mmoles) en TFA (5 ml) se calentó a 60°C durante 2 horas. Después de la eliminación del solvente, el residuo se diluyó en MeOH (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones se recolectaron y el solvente se despojó hasta sequedad mediante evaporación rotativa para dar el compuesto del título en forma de una sal TFA (12,8 mg, 46%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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] calc para C₁₇H₂₁FN₆O₂, 361; experimental, 361.

[0638] Ejemplo 71: (R)-2-(4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



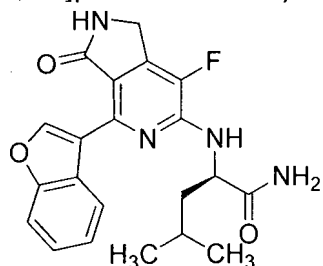
[0639] El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 70 utilizando 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,63 (br s, 1 H), 1,75 - 1,92 (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 (br 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]⁺ calc para C₁₇H₁₉F₃N₂O₂, 397; experimental, 397.

[0640] Ejemplo 72: (R)-2-(4-(1-(ciclopropil)-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-il)piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



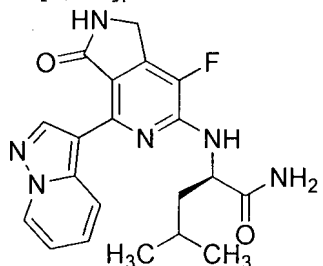
[0641] El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 70 utilizando 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,70 - 1,07 (m, 7 H), 1,15 - 1,35 (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 (br s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,34 - 8,43 (m, 1 H), 8,83 - 8,97 (m, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₁₉H₂₃FN₆O₂, 387; experimental, 387.

[0642] Ejemplo 73: (R)-2-(4-(benzofuran-3-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-il)piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



[0643] El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 70 utilizando 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)-1H-pirazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺ calc para C₂₁H₂₁FN₄O₃, 397; experimental, 397.

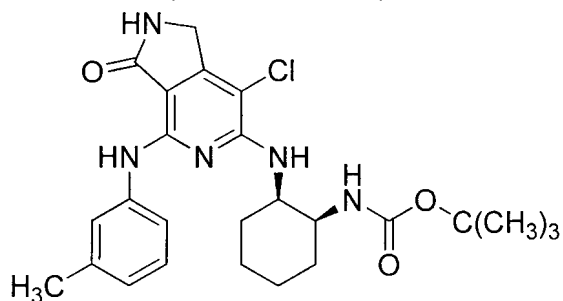
[0644] Ejemplo 74: (R)-2-(7-fluoro-3-oxo-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-il)piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



[0645] El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 70 utilizando 3-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]piridina en lugar de

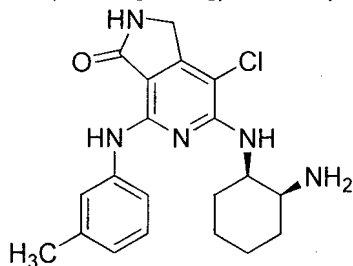
1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)1,5H-pirazol. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77 - 0,99 (m, 6 H), 1,57 - 1,70 (m, 1 H), 1,71 - 1,90 (m, 2 H), 4,33 - 4,45 (m, 2 H), 4,56 - 4,68 (m, 1 H), 6,93 - 7,12 (m, 3 H), 7,27 - 7,42 (m, 2 H), 8,27 (s, 1 H), 8,47 (d, $J=8,84$ Hz, 1 H), 8,72 (d, $J=6,82$ Hz, 1 H), 9,30 (s, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calc para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_2$, 397; experimental, 397.

[0646] Preparación 29: A. (1S,2R)-2-(7-cloro-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *ter*-butilo



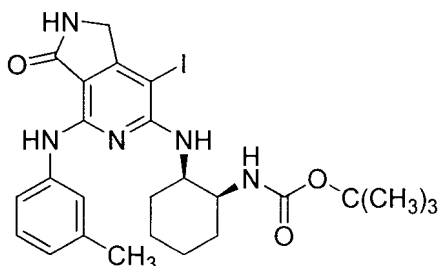
[0647] Un recipiente se cargó con (1S,2R)-2-(3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *ter*-butilo (63 mg, 0,140 mmoles) y *N*-clorosuccinimida (18,63 mg, 0,140 mmoles) en DCM (1,4 ml) para dar una solución de color amarillo. La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 10 ml) seguido de agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron hasta un residuo el cual se purificó por cromatografía de columna flash. Las fracciones recolectadas se concentraron hasta un residuo de color marrón para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema al cabo del secado (38,1 mg, 56%). $[\text{M}+\text{H}]$ calc para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{CO}_3$, 486; experimental, 486.

[0648] Ejemplo 75: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-cloro-4-(*m*-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-*c*]piridin-3(2H)-ona



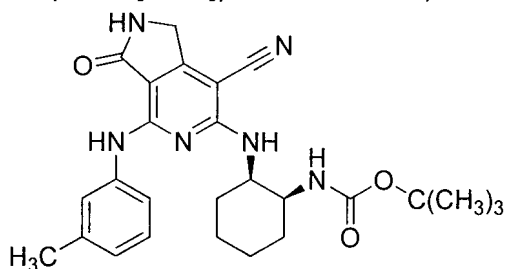
[0649] A una solución de (1S,2R)-2-(7-cloro-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *ter*-butilo (20 mg, 0,041 mmoles) en DCM (0,8 ml) se agregó ácido trifluoroacético (0,31 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se concentró hasta un residuo de color marrón el cual se diluyó en MeOH (2 ml) y se purificó por HPLC preparativa para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco suave y sedoso (12,3 mg, 61,9%). $[\text{M}+\text{H}]$ calc para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}$, 386; experimental, 386. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,85 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,83 (br s, 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 (br s, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 1,37 - 1,99 (m, 8 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calc'd para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}$, 386; encontrado, 386.

[0650] Preparación 30: A. (1S,2R)-2-(7-yodo-3-oxo-4-(*m*-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-*c*]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de *ter*-butilo



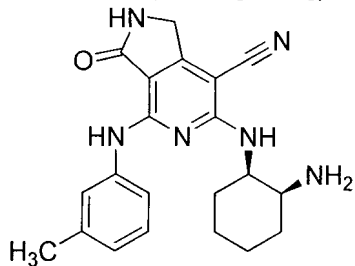
[0651] A un recipiente con rosca superior se agregó (1S,2R)-2-(3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (73 mg, 0,162 mmoles) y 1-yodopirrolidina-2,5-diona (36,4 mg, 0,162 mmoles) en DCM (1,6 ml) para dar una solución de color amarillo. La reacción se agitó durante 0,5 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Las capas orgánicas recolectadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón, el cual se utilizó sin purificación posterior (85,7 mg, 92%). [M+H]⁺ calc para C₂₅H₃₂N₅CO₃, 578; experimental, 578.

[0652] Preparación 31: A. (1S,2R)-2-(7-ciano-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo



[0653] A un recipiente de microondas secado en horno se agregó (1S,2R)-2-(7-yodo-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (47,0 mg, 0,081 mmoles), dicianozinc (5,74 mg, 0,049 mmoles), polvo de zinc (0,532 mg, 8,14 μmoles), dppf (0,451 mg, 0,814 μmoles), y Pd₂(dba)₃ (0,745 mg, 0,814 μmoles). Se agregó N,N-dimetilacetamida (814 μl) y la solución de color marrón oscuro resultante se desgasificó con nitrógeno durante 3 min. El recipiente se tapó y se calentó a 80°C con agitación durante 1 hora. La temperatura se incrementó hasta 100°C y la mezcla se agitó durante otras 3 horas, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente, 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 en forma de un residuo de color marrón, el cual se utilizó sin purificación posterior (40mg, 103%). [M+H]⁺ calc para C₂₆H₃₂N₆CO₃, 477; experimental, 477.

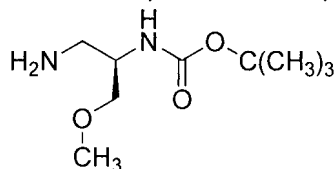
[0654] Ejemplo 76: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-7-carbonitrilo



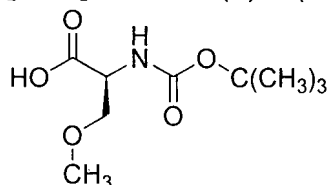
[0655] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 75 utilizando (1S,2R)-2-(7-ciano-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo en lugar de (1S,2R)-2-(7-cloro-3-oxo-

4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,22 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,80 (br s, 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 (br s, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 1,78 - 1,96 (m, 2 H), 1,35 - 1,79 (m, 6 H). [M+H]⁺ calc para C₂₁H₂₄N₆O₃ 377; experimental, 377.

[0656] Preparación 32: (1-amino-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo

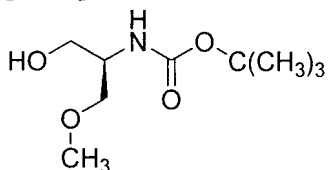


[0657] A. Ácido (S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-metoxipropanoico



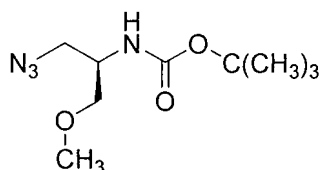
[0658] Una solución de metanolato de sodio (NaOMe) se preparó agregando lentamente MeOH (50 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 28 g, 0,71 moles) en THF seco (1,2 l) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una porción de la solución de NaOMe (320 ml) se agregó al ácido (S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-hidroxipropanoico (36 g, 175 mmoles) en THF seco (1,6 l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se agregó metil yodina (16 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Otra alícuota de la solución de NaOMe (540 ml) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó yodina de metilo adicional (38 ml) en THF (200 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. A continuación de la reacción, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico (2 x 100 ml). La capa acuosa se acidificó hasta pH 2 por 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 en forma de un aceite, el cual se utilizó sin purificación posterior (10,9 g, 28%).

[0659] B. 1-hidroxi-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo.



[0660] A una mezcla del ácido (S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-metoxipropanoico (10,9 g) y N-metilmorfolina (5,6 g, 55 mmoles) en THF (50 ml) se agregó 2-metilpropilcloroformiato (7,48 g, 55 mmoles) en THF a -15°C. La mezcla de reacción se agitó a -15°C durante 15 min., después de lo cual se agregó NaBH₄ (6,0 g, 159 mmoles) 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 por cromatografía de columna de 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%). ¹H RMN (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).

[0661] C. 1-azido-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo

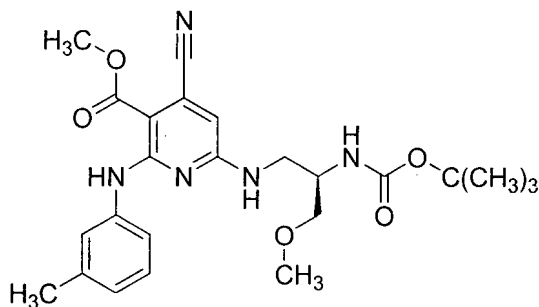


[0662] Se agregó lentamente cloruro de metanosulfonilo (4,0 g, 35 mmoles) en DCM (50 ml) a una solución de 1-hidroxi-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo (6,0 g, 29 mmoles) y Et₃N (3,64 g, 36 mmoles) en DCM (150 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La fase orgánica se lavó con agua y NaHCO₃ acuoso saturado, se concentró, y se disolvió en DMF. Se agregó azida de sodio (2,34 g, 36,0 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó por EtOAc y se lavó con agua. El producto bruto se purificó por cromatografía de columna de 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%).
 1H RMN (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).

[0663] D. 1-amino-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo

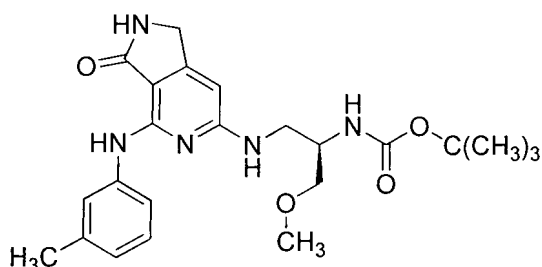
[0664] Una mezcla de 1-azido-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (RR)-ter-butilo (4,3 g, 18,7 mmoles) y 10% de Pd/C (1,5 g) en MeOH se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ durante toda la noche. Después de la filtración, el producto bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice protegido con amino eluyendo con EtOAc y éter de petróleo (EtOAc/PE = 1/1) para dar el compuesto del título (740 mg, 19,4%).
 1H RMN (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]⁺ calc para C₉H₂₀N₂O₃, 205; experimental, 205.

[0665] Preparación 33: (6-(2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-metoxipropilamino)-4-ciano-2-(m-tolilamino)nicotinato de (R)-metilo



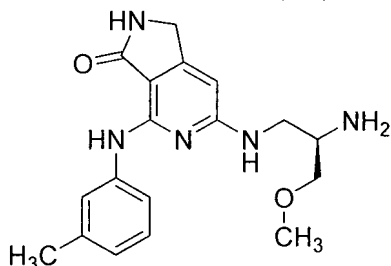
[0666] A un recipiente con rosca superior se agregó 6-cloro-4-ciano-2-(m-tolilamino)nicotinato de metilo (0,28 g, 0,928 mmoles), 1-amino-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (RR)-ter-butilo (0,227 g, 1,114 mmoles), y DIPEA (0,211 ml, 1,206 mmoles) en DMF (3 ml). La solución de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, 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 en forma de un aceite de color amarillo espeso, el cual se utilizó sin purificación posterior (470 mg). [M+H]⁺ calc para C₂₄H₃₁N₅O₅, 470; experimental, 470.

[0667] Preparación 34: (1-metoxi-3-(3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo



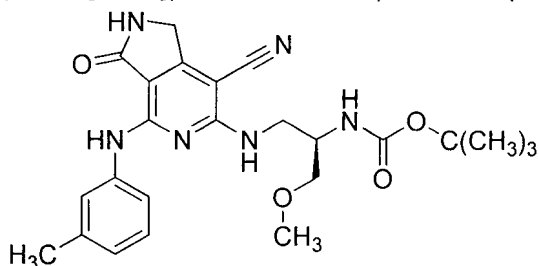
[0668] A un matraz de base redonda se agregó 6-(2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-metoxipropilamino)-4-ciano-2-(m-tolilamino)nicotinato de (R)-metilo (84,5 mg, 0,180 mmoles) en ácido acético (3 ml) y DCM (10 ml). A la solución de color amarillo resultante se agregó óxido de platino (IV) (4,09 mg, 0,018 mmoles). El matraz se evacuó y retrollenó con hidrógeno (3 x 1 atm). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 horas, posteriormente se diluyó con DCM (10 ml), y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró hasta un aceite, el cual se diluyó con DCM (10 ml). Se agregó carbonato de potasio (24,87 mg, 0,180 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción bruta se diluyó con DCM (10 ml), se filtró a través de celite, y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo espeso, el cual se utilizó sin purificación posterior (26,5 mg, 33,4%). [M+H] calc para C₂₃H₃₁N₅CO₄, 442; experimental, 442.

[0669] Ejemplo 77: (R)-6-(2-amino-3-metoxipropilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

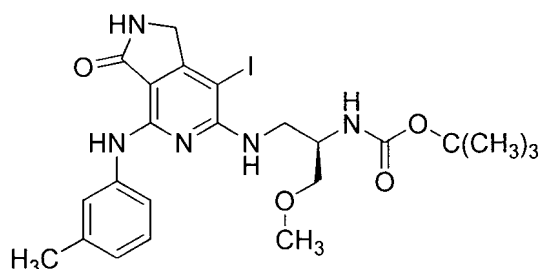


[0670] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 75 utilizando 1-metoxi-3-(3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo en lugar de (1S,2R)-2-(7-cloro-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo. ¹H RMN (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] calc para C₁₈H₂₃N₅O₂, 342; experimental, 342.

[0671] Preparación 35: (1-(7-ciano-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de R)-ter-butilo



[0672] A. 1-(7-yodo-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de R)-ter-butilo

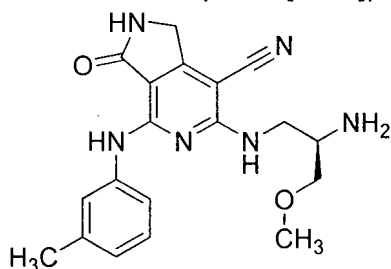


[0673] El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 30 utilizando 1-metoxi-3-(3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo en lugar de (1S,2R)-2-(3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo. [M+H]⁺ calc para C₂₃H₃₀N₅O₄, 568; experimental, 568.

[0674] B. 1-(7-ciano-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de R)-ter-butilo

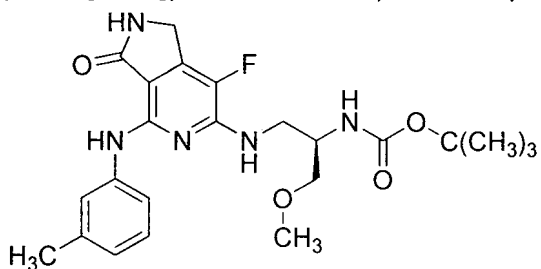
[0675] El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 31 utilizando 1-(7-yodo-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)propan-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo en lugar de (1S,2R)-2-(7-yodo-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo. [M+H]⁺ calc para C₂₄H₃₀N₆O₄, 467; experimental, 467.

[0676] Ejemplo 78: (R)-6-(2-amino-3-metoxipropilamino)-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-7-carbonitrilo



[0677] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 75 utilizando 1-(7-ciano-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)propan-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo en lugar de (1S,2R)-2-(7-cloro-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,25 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,93 (br s, 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]⁺ calc para C₁₉H₂₂N₆O₂, 367; experimental, 367.

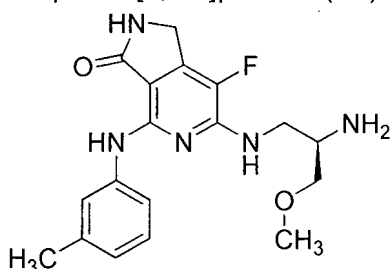
[0678] Preparación 36: 1-(7-fluoro-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de R)-ter-butilo



[0679] A un recipiente con tapa superior se agregó 1-metoxi-3-(3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo (27 mg, 0,061 mmoles) en una mezcla de DCM y MeOH (1/1, 1,2 ml). La solución incolora resultante se enfrió hasta 0°C. Se agregó SELECTFLUOR® (21,66 mg, 0,061

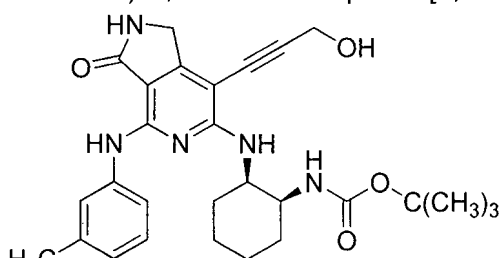
mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml), agua (5 ml), y salmuera (5 ml). La capa orgánica se recolectó, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un residuo de color marrón, el cual se utilizó sin purificación posterior (32 mg, 114%. [M+H] calc para C₂₃H₃₀FN₅O₄, 460; experimental, 460.

[0680] Ejemplo 79: (R)-6-(2-amino-3-metoxipropilamino)-7-fluoro-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0681] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 75 utilizando 1-(7-fluoro-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)propan-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo en lugar de (1S,2R)-2-(7-cloro-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,84 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,97 (br s, 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] calc para C₁₈H₂₂FN₅O₂, 360; experimental, 360.

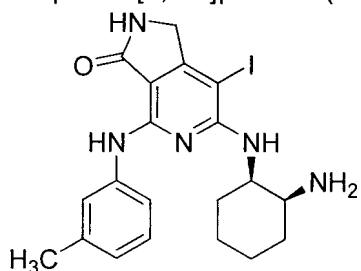
[0682] Preparación 37: A. (1S,2R)-2-(7-(3-hidroxiprop-1-inil)-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo



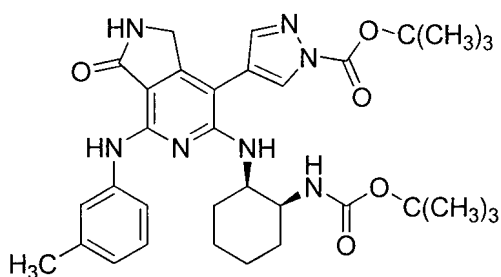
[0683] A un recipiente de presión de vidrio secado en horno se agregó (1S,2R)-2-(7-yodo-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (25 mg, 0,043 mmoles), yoduro de cobre (II) (12,37 mg, 0,065 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (9,12 mg, 0,013 mmoles), hidroxitolueno butilado (un gránulo), THF (866 µl), y Et₃N (121 µl, 0,866 mmoles). La mezcla se desgasificó 3 min. con nitrógeno. Se agregó alcohol propargílico (31 µl, 0,520 mmoles) y el recipiente se tapó y se calentó a 80°C con agitación durante 2 horas y a continuación a temperatura ambiente durante 12 horas. 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 recolectó, se secó con Na₂SO₄, y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un residuo de color marrón, el cual se utilizó sin purificación posterior (22 mg, 101%. [M+H] calc para C₂₈H₃₅N₅O₄, 506; experimental, 506.

[0684] Ejemplo 80: 7-acrilol-6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

[0686] Ejemplo 81: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-yodo-4-(m-tolilamino)-1H-pirroló[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



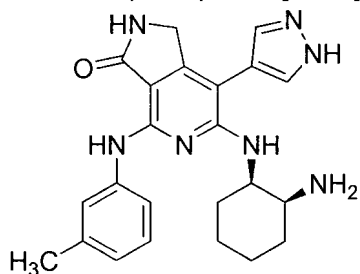
[0688] Preparación 38: 4-(6-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-7-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de ter-butilo



196

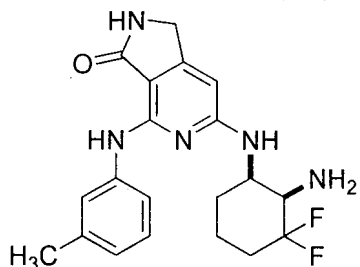
La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se recolectó, se secó con Na₂SO₄, y se concentró para dar un residuo de color marrón, el cual se utilizó sin purificación posterior (55 mg). LCMS indicó la masa deseada menos uno de los grupos protectores Boc. [M+H-Boc] calc para C₃₃H₄₃N₇O₅, 518; experimental, 518.

[0690] Ejemplo 82: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-(1H-pirazol-4-il)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrol-3(2H)-ona

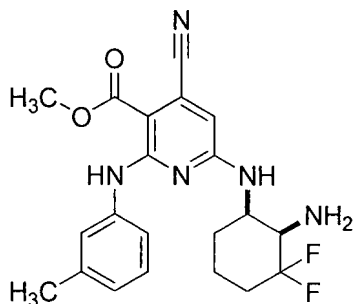


[0691] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 75 utilizando 4-(6-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol-3(2H)-ona)-1H-pirazol-1-carboxilato de ter-butilo en lugar de (1S,2R)-2-(7-cloro-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol-3(2H)-ona)-6-aminociclohexilcarbamato de ter-butilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,13 (br s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,06 (br s, 1 H), 7,75 (br s, 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 (br s, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 1,63 - 1,89 (m, 4 H), 1,36 - 1,63 (m, 4 H). [M+H] calc para C₂₃H₂₇N₇O, 418; experimental, 418.

[0692] Ejemplo 83: 6-(cis-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrol-3(2H)-ona



[0693] A. 6-(cis-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-ciano-2-(m-tolilamino)nicotinato de metilo



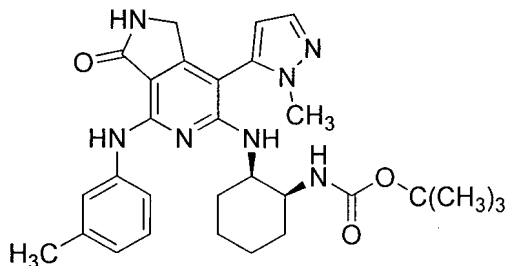
[0694] A un recipiente con rosca superior se agregó 6-cloro-4-ciano-2-(m-tolilamino)nicotinato de metilo (200 mg, 0,663 mmoles), clorhidrato de cis-3,3-difluorociclohexano-1,2-diamina (148 mg, 0,795 mmoles), y DIPEA (347 µl, 1,989 mmoles) en DMF (3,9 ml). La mezcla amarilla amarronada resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación a 60°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se recolectó, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar un aceite de color marrón espeso, el cual incluía el compuesto del título y los isómeros (328 mg, 119%). El producto bruto se utilizó sin

purificación posterior. [M+H] calc para C₂₁H₂₃F₂N₅O₂, 416; experimental, 416.

[0695] B. 6-(cis-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

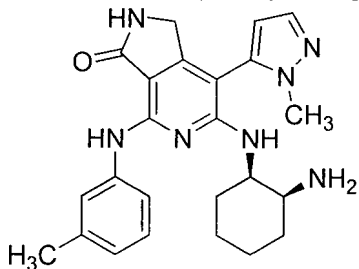
[0696] Un matraz de base redonda se cargó con 6-(cis-2-amino-3,3-difluorociclohexilamino)-4-ciano-2-(m-tolilamino)nicotinato de metilo (275 mg, 0,662 mmoles) en HOAc (2,6 ml) y DCM (10,6 ml). A la solución de color marrón resultante se agregó óxido de platino (IV) (15,03 mg, 0,066 mmoles). El matraz se evacuó y retrollenó con hidrógeno (3 x 1 atm). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente en atmósfera de H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con DCM (20 ml) y se concentró hasta un residuo, el cual se diluyó en MeOH (3 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color verde claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,97 (s, 1 H), 8,48 (br s, 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 (br s, 1 H), 6,79 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 4,45 (br s, 1 H), 4,24 (d, 2 H), 4,15 (br s, 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] calc para C₂₀H₂₃F₂N₅O, 388; experimental, 388.

[0697] Preparación 39: (1S,2R)-2-(7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo



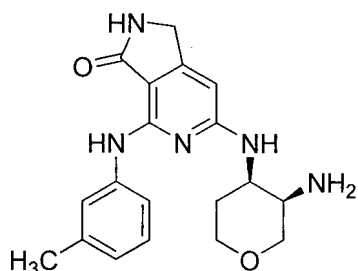
[0698] El compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 36 utilizando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de ter-butilo. [M+H] calc para C₂₉H₃₇N₇O₃, 532; experimental, 532.

[0699] Ejemplo 84: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

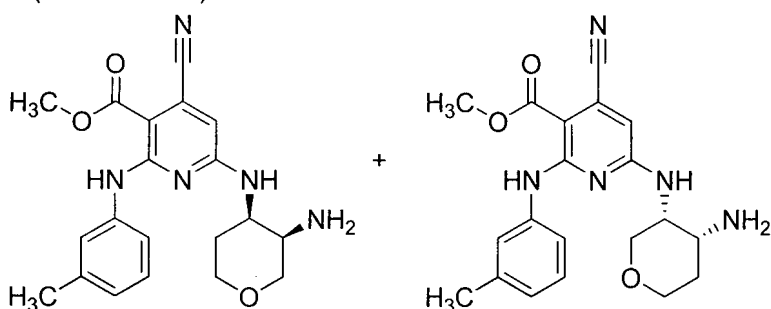


[0700] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 75 utilizando (1S,2R)-2-(7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-oxo-4-m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo en lugar de (1S,2R)-2-(7-cloro-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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] calc para C₂₄H₂₉N₇O, 432; experimental, 432.

[0701] Ejemplo 85: 6-((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0702] A. 6-((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-ciano-2-(m-tolilamino)nicotinato de metilo y 6-((3R,4R)-4-aminotetrahydro-2H-piran-3-ilamino)-4-ciano-2-(m-tolilamino)nicotinato de metilo

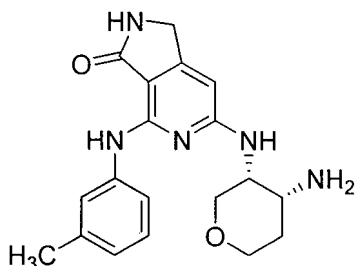


[0703] A un recipiente con tapa a rosca se agregó 6-cloro-4-ciano-2-(m-tolilamino)nicotinato de metilo (500 mg, 1,657 mmoles), clorhidrato de (3R,4R)-tetrahydro-2H-piran-3,4-diamina (303,0 mg, 1,989 mmoles), y DIPEA (868 μ L, 4,97 mmoles) en DMF (9748 μ L). La suspensión de color amarillo resultante, la cual se tornó una solución al cabo de agregar la base, se agitó a 50°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 ml), y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se recolectó, se secó con Na₂SO₄, y se concentró para dar un aceite de color marrón espeso, el cual incluía los compuestos del título (350 mg, 55,4%). El producto bruto se utilizó en el próximo paso sin purificación posterior. [M+H] calc para C₂₀H₂₃N₅O₃, 382; experimental, 382.

[0704] B. 6-((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

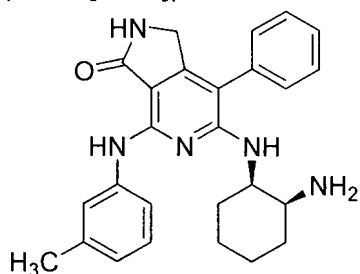
[0705] A un matraz de base redonda de 50 ml se agregó una mezcla de 6-((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-ciano-2-(m-tolilamino)nicotinato de metilo y 6-((3R,4R)-4-aminotetrahydro-2H-piran-3-ilamino)-4-ciano-2-(m-tolilamino)nicotinato de metilo (100 mg, 0,262 mmoles) y óxido de platino (IV) (11,91 mg, 0,052 mmoles) en DCM (4195 μ L) y HOAc (1049 μ L). El recipiente se evacuó y retrollenó con hidrógeno (1 atm) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y MeOH (20 ml), se filtró a través de celite, y se concentró hasta un residuo, el cual se diluyó con DCM (50 ml). Se agregó carbonato de potasio (217 mg, 1,573 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se filtró a través de celite, se concentró hasta un residuo, se diluyó con una mezcla de DMF y MeOH (1/1, 3 ml), y se purificó mediante HPLC preparativa. El pico de isómero apropiado se recolectó y se liofilizó para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido color gris claro (20,3 mg, 21,9%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,92 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,95 (br s, 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 (br s, 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] calc para C₁₉H₂₃N₅O₂, 354; experimental, 354.

[0706] Ejemplo 86: 6-((3R,4R)-4-aminotetrahydro-2H-piran-3-ilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



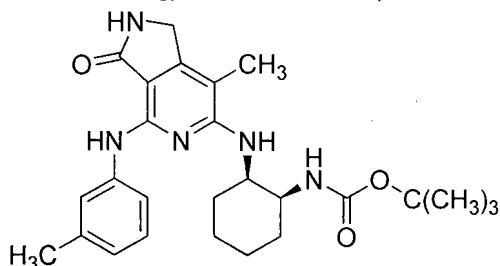
[0707] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 85, recolectando las fracciones correspondientes a 6-((3R,4R)-4-aminotetrahydro-2H-piran-3-ilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona en lugar de 6-((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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 (br s, 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]⁺ calc para C₁₉H₂₃N₅O₂, 354; experimental, 354.

[0708] Ejemplo 87: (1S,2R)-2-(3-oxo-7-fenil-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo



[0709] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 82 utilizando ácido fenilborónico en lugar de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de ter-butilo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,03 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,72 (br s, 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 (br s, 1 H), 4,17 - 4,27 (m, 1 H), 4,04 (d, J=17,7 Hz, 1 H), 3,76 (br s, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 1,59 - 1,85 (m, 4 H), 1,37 - 1,59 (m, 4 H). [M+H]⁺ calc para C₂₆H₂₉N₅O, 428; experimental, 428.

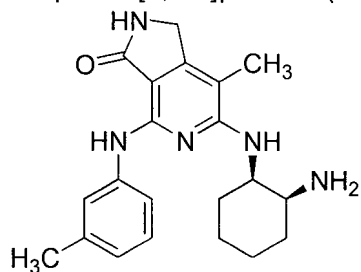
[0710] Preparación 40: A. (1S,2R)-2-(7-metil-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo



[0711] A un matraz seco en horno se agregó (1S,2R)-2-(7-bromo-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (40 mg, 0,075 mmoles), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (20,99 μL, 0,151 mmoles), y carbonato de potasio (31,3 mg, 0,226 mmoles) en dioxano (1959 μL) y agua (196 μL). La solución de color tostado resultante se desgasificó con nitrógeno durante 3 min. Se agregó cloruro de paladio (dppf) (5,52 mg, 7,54 μmoles) y la mezcla se desgasificó durante otros 2 min. El recipiente se tapó y la mezcla de reacción se calentó a 100°C con agitación durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (5 ml), y se lavó con agua (5 ml) y salmuera

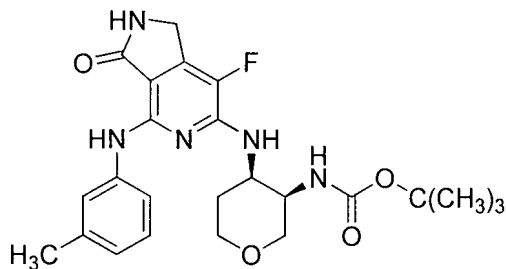
(5 ml). La capa orgánica se recolectó, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color marrón, el cual se utilizó sin purificación posterior (45 mg). [M+H] calc para C₂₆H₃₅N₅O₃, 466; experimental, 466.

[0712] Ejemplo 88: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-metil-4-(m-tolilamino)-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

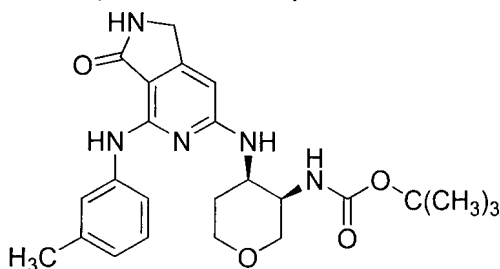


[0713] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 75 utilizando (1S,2R)-2-(7-metil-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo en lugar de (1S,2R)-2-(7-cloro-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,79 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,73 (br s, 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 (br s, 1 H), 4,18 - 4,29 (m, 2 H), 3,72 (br s, 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] calc para C₂₁H₂₇N₅O, 366; experimental, 366.

[0714] Preparación 41: (3R,4R)-4-(7-fluoro-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-6-ilamino)tetrahidro-2H-piran-3-ilcarbamato de ter-butilo



[0715] A. (3R,4R)-4-(3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-6-ilamino)tetrahidro-2H-piran-3-ilcarbamato de ter-butilo



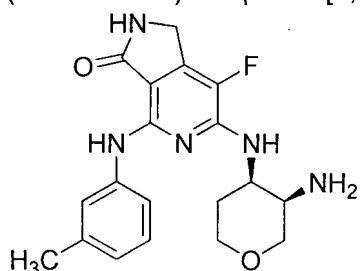
[0716] A una suspensión de 6-((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(m-tolilamino)-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (13,0 mg, 0,037 mmoles) en DCM (368 μL) se agregó Et₃N (6,05 μL, 0,043 mmoles) y dicarbonato de di-ter-butilo (anhídrido de Boc) (39,0 μL, 0,039 mmoles). La suspensión se soncó durante 5 min. y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución se diluyó con DCM (15 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se recolectó, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un residuo de color amarillo claro, el cual se utilizó sin purificación posterior (15,2 mg, 91%). [M+H] calc para C₂₄H₃₁N₅O₄, 454; experimental, 454.

[0717] B. (3R,4R)-4-(7-fluoro-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-6-ilamino)tetrahidro-2H-piran-3-ilcarbamato de ter-butilo

[0718] A un recipiente con tapa a rosca se agregó (3R,4R)-4-(3-oxo-4-(m-

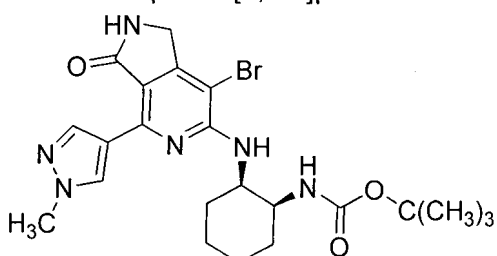
tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)tetrahidro-2H-piran-3-ilcarbamato de ter-butilo (15,2 mg, 0,034 mmoles) y selectfluor® (11,87 mg, 0,034 mmoles) en DCM (335 µL) y MeOH (335 µL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml), agua (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se recolectó, se concentró hasta un residuo, y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se recolectaron y se concentraron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un residuo incoloro (4,2 mg, 26,6%). [M+H]⁺ calc para C₂₄H₃₀FN₅O₄, 472; experimental, 472.

[0719] Ejemplo 89: 6-((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(m-tolilamino)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



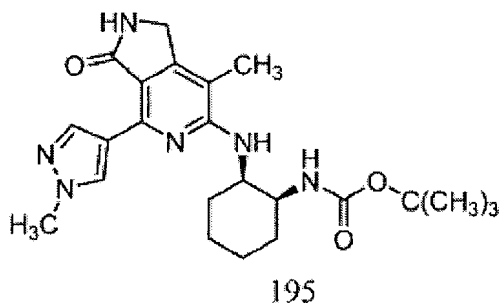
[0720] Una solución de (3R,4R)-4-(7-fluoro-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)tetrahidro-2H-piran-3-ilcarbamato de ter-butilo (4,5 mg, 9,54 µmoles) en 4 M HCl-dioxano (2 ml) se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta un residuo, la cual se diluyó en DMF (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se recolectaron y se liofilizaron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,6 mg, 73%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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]⁺ calc para C₁₉H₂₂FN₅O₂, 372; experimental, 372.

[0721] Preparación 42: (1S,2R)-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 ter-butilo



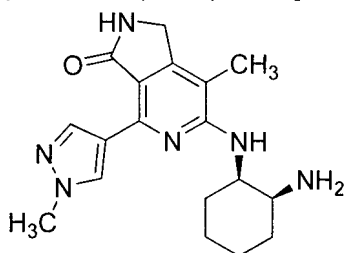
[0722] A una matraz de base redonda se agregó (1S,2R)-2-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (124 mg, 0,291 mmoles) en DCM (30 ml). La suspensión de color blanco resultante se calentó con una pistola de calor mientras se agita hasta que se disolvió el material de partida. La solución se enfrió hasta 0°C, y mientras se agitaba, se agregó 1-bromopirrolidina-2,5-diona (51,7 mg, 0,291 mmoles). La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La solución se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se recolectó y se concentró hasta un sólido de color naranja, la cual se trató con Et₂O (5 ml). Los sólidos comenzaron a precipitar después de que la solución se dejó asentar sin disturbarse durante 5 min. La mezcla se dejó asentar durante 1 hora y se filtró a continuación a través del papel. Los sólidos se lavaron con Et₂O (5 ml) y se recolectaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido color tostado (137,3 mg, 93%). [M+H]⁺ calc para C₂₂H₂₉BrN₆O₃, 505; experimental, 505.

[0723] Preparación 43: (1S,2R)-2-(7-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo



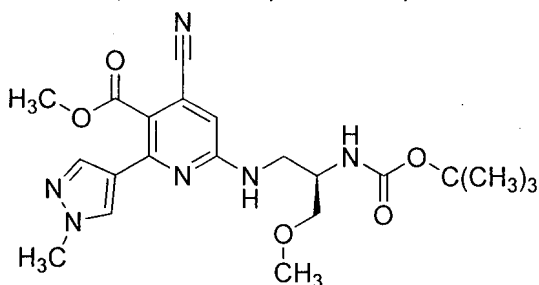
[0724] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar a la preparación 40 utilizando (1S,2R)-2-(7-bromo-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo en lugar de (1S,2R)-2-(7-bromo-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo. [M+H]⁺ calc para C₂₃H₃₂N₆O₃, 441; experimental, 441.

[0725] Ejemplo 90: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0726] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 89 utilizando (1S,2R)-2-(7-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo en lugar de (3R,4R)-4-(7-fluoro-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)tetrahydro-2H-piran-3-ilcarbamato de ter-butilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,87 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,71 (br s, 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 (br s, 3 H), 3,71 (br s, 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]⁺ calc para C₁₈H₂₄N₆O, 341; experimental, 341.

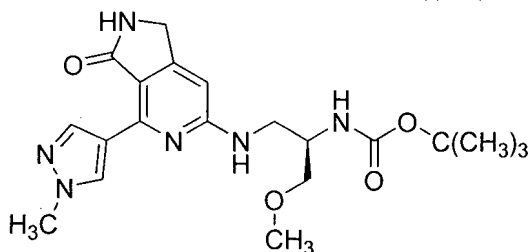
[0727] Preparación 44: (6-(2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-metoxipropilamino)-4-ciano-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de (R)-metilo



[0728] A un recipiente con rosca superior se agregó 6-cloro-4-ciano-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de metilo (115 mg, 0,416 mmoles), 1-amino-3-metoxipropan-2-ilcarbamato de (RR)-ter-butilo (93 mg, 0,457 mmoles), y DIPEA (87 μL, 0,499 mmoles) en DMF (308 μL). La solución de color amarillo resultante se agitó durante 12 horas a 45°C y a continuación a 50°C durante 6 horas. 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 recolectó y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta un aceite de color amarillo. El concentrado se

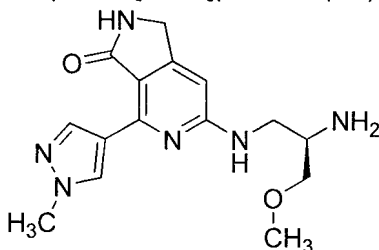
purificó mediante cromatografía de columna de fase estándar eluyendo con EtOAc y hexanos (gradiente 50-100% EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un residuo de color amarillo claro (36,5 mg, 20%). [M+H] calc para C₂₁H₂₈N₆O₅, 445; experimental, 445.

- 5 **[0729]** Preparación 45: (1-metoxi-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo



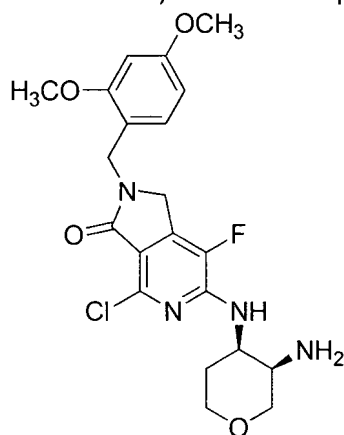
- 10 **[0730]** El compuesto del título se preparó de manera similar a la preparación 34 utilizando 6-(2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-metoxipropilamino)-4-ciano-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nicotinato de (R)-metilo en lugar de 6-(2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-metoxipropilamino)-4-ciano-2-(m-tolilamino)nicotinato de (R)-metilo (84,5 mg, 0,180 mmoles). [M+H] calc para C₂₀H₂₈N₆O₄, 417; experimental, 417.

[0731] Ejemplo 91: (R)-6-(2-amino-3-metoxipropilamino)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3,4-c]piridin-3(2H)-ona



- 15 **[0732]** Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar a los ejemplo 89 utilizando 1-metoxi-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo en lugar de (3R,4R)-4-(7-fluoro-3-oxo-4-(m-tolilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-6-ilamino)tetrahydro-2H-piran-3-ilcarbamato de ter-butilo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,97 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,00 (br s, 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, 3H). [M+H] calc para C₁₅H₂₀N₆O₂, 317; experimental, 317.

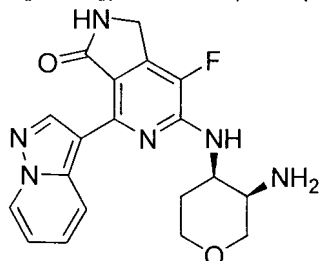
- 25 **[0733]** Preparación 46: 6-((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-3(2H)-ona



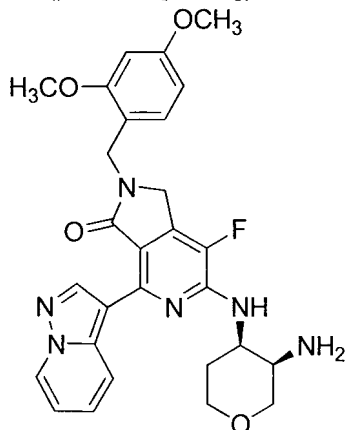
[0734] Una mezcla de 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-3(2H)-ona (2,5 g, 6,74 mmoles) y (3R,4R)-tetrahydro-2H-piran-3,4-diamina (0,711 g, 6,12 mmoles) y DIPEA (5,35 ml, 30,6 mmoles) en ACN (30 ml) se agitó a 85°C durante

3 días en un tubo cerrado. Se agregaron (3R,4R)-tetrahydro-2H-piran-3,4-diamina (0,356 g, 3,06 mmoles) y DIPEA (2,14 ml, 12,2 mmoles) y la mezcla se calentó a 100°C durante toda la noche. El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones correspondientes al regioisómero deseado se recolectaron para dar el compuesto del título (265 mg, 9,60%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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 (br s, 1 H), 7,06 (d, J=8,30 Hz, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₂₁H₂₄ClFN₄O₄, 451; experimental, 451.

[0735] Ejemplo 92: 6-((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0736] A. 6-((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



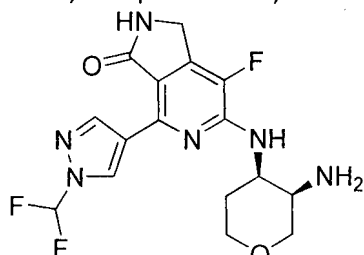
[0737] A un recipientes de microondas de 5 ml con una barra de agitación se agregó cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (11,68 mg, 0,017 mmoles), 6-((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (75 mg, 0,166 mmoles), ácido pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilborónico (135 mg, 0,832 mmoles) en dioxano (2 ml), y NaHCO₃ acuoso 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 mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (89 mg, 100%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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 (br s, 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]⁺ calc para C₂₈H₂₉FN₆O₄, 533; experimental, 533.

[0738] B. 6-((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

[0739] A un matraz de base redonda de 25 ml con una barra de agitación se agregó 6-((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (85 mg, 0,160 mmoles) en TFA (5 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 1,5 hora y a continuación se enfrió hasta

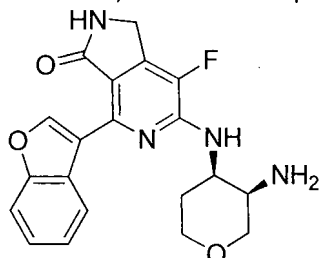
temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (27 mg, 44,2%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,83-1,85 (m, 1 H), 2,12-2,14 (m, 1 H), 3,65-3,73 (m, 2 H), 3,81-3,82 (m, 1 H), 3,93-3,95 (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 (br s, 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]⁺ calc para C₁₉H₁₉N₆O₂, 383; experimental, 383.

[0740] Ejemplo 93: 6-((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(1-difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrol-3(2H)-ona



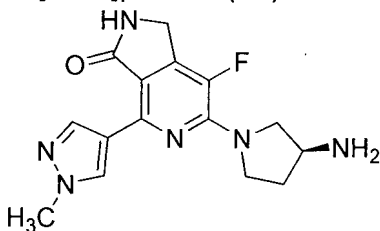
[0741] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 70 utilizando el ácido 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-ilborónico en lugar del ácido pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilborónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,75-1,77 (m, 1 H), 2,09-2,12 (m, 1 H), 3,60-3,63 (m, 1 H), 3,76-3,77 (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 (br s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₁₆H₁₇F₃N₂O₂, 383; experimental, 383.

[0742] Ejemplo 94: 6-((3R,4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-(benzofuran-3-il)-7-fluoro-1H-pirrol-3(2H)-ona

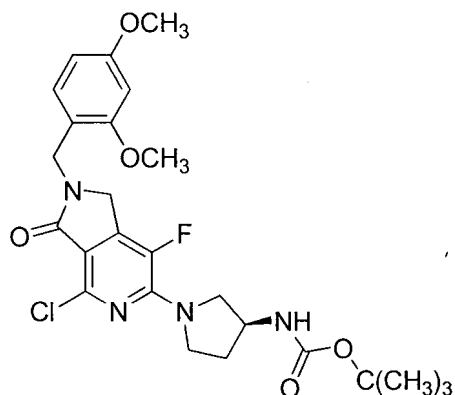


[0743] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 70 utilizando el ácido benzofuran-3-ilborónico en lugar del ácido pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilborónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,84-1,88 (m, 2 H), 3,68-3,73 (m, 1 H), 3,76-4,02 (m, 4 H), 4,47 (s, 2 H), 4,58-4,59 (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 (br s, 1 H), 8,33 (d, J=9,76 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₂₀H₁₉N₄O₃, 383; experimental, 383.

[0744] Ejemplo 95: (S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3(2H)-ona



[0745] A. 1-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3(2H)-ona

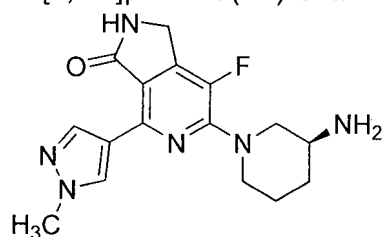


[0746] Un tubo que contiene 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (300 mg, 0,808 mmoles) y pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-ter-butilo (301 mg, 1,616 mmoles) disuelto en ACN (4 ml) se cerró y se calentó a 100°C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar un producto bruto, el cual se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (235 mg, 55,8%). [M+H]⁺ calc para C₂₅H₃₀ClF₂N₄O₅, 521; experimental, 521.

[0747] B. (S)-6-(3-aminopirrolidin-1-il)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

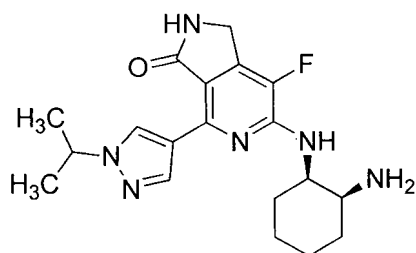
[0748] A un tubo de 30 ml cargado con 1-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-6-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-ter-butilo (225 mg, 0,43 mmoles) 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (145 mg, 0,695 mmoles), and PdCl₂(PPh₃) disperso en dioxano (5 ml) se agregó 2 N Na₂CO₃ (0,5 ml). El tubo se cerró y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo en EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar un residuo, el cual se trató con TFA (1 ml) y se calentó a 85°C durante 1 hora para eliminar los grupos protectores. Se evaporó TFA y la mezcla se disolvió en DMSO (8 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones puras se recolectaron, se evaporaron hasta un volumen mínimo, y se liofilizaron para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (46 mg, 27,2%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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 (br s, 2 H), 8,26 (d, J=0,51 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H);). [M+H]⁺ calc para C₁₅H₁₇FN₆O, 317; experimental, 317.

[0749] Ejemplo 96: (S)-6-(3-aminopiperidin-1-il)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



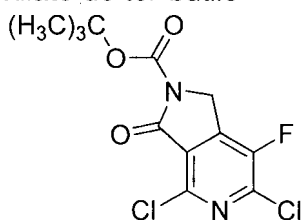
[0750] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 95 utilizando piperidin-3-ilcarbamato de (S)-ter-butilo en lugar de pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-ter-butilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,61 (m, 2 H), 1,83 (d, J=8,34 Hz, 1 H), 2,03 (br s, 1 H), 2,53 - 2,55 (m, 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 (br s, 3 H), 8,36 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₁₆H₁₉FN₆O, 331; experimental, 331.

[0751] Ejemplo 97: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;

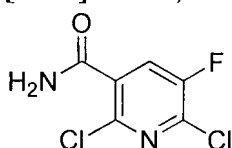


[0752] Una sal TFA del compuesto del título se preparó de manera similar al ejemplo 62 utilizando 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,14 - 1,33 (m, 6 H), 1,47 - 1,64 (m, 8 H), 1,76 (br, s, 2 H), 1,94 - 2,01 (m, 2 H), 3,86 (br, s, 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]⁺ calc para C₁₉H₂₅FN₆O, 373; experimental, 373.

[0753] Preparación 47: 4,6-Dicloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrolo [3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de ter-butilo

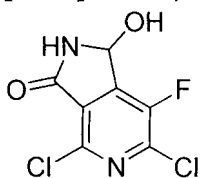


[0754] A. 2,6-Dicloro-5-fluoronicotinamida



[0755] Un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 12 L, equipado con agitador superior, condensador de reflujo, y entrada/salida de N₂, 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 temperatura ambiente hasta que la mayoría de los sólidos de color marrón se habían disueltos. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 1 h. La solución de color marrón oscuro se enfrió a 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 había sido enfriada a una temperatura <10 °C, utilizando una bomba peristáltica. La mezcla de reacción se añadió al agua enfriada durante un período 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 Buchner equipado con un papel de filtro Sharkskin. El matraz de fondo redondo de 50 L se enjuagó con agua (3 x 4 L) y los enjuagues se utilizaron para lavar la torta del filtro. La torta del 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 horas y después a 20-25 °C durante 18 h para dar el compuesto del título como un sólido de color beige (896,4 g, 82%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,94 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,24 (d, 1 H). [M+H]⁺ calculado para C₆H₃Cl₂FN₂O, 209; experimental, 209.

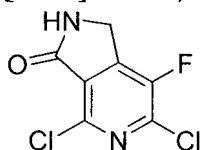
[0756] B. 4,6-Dicloro-7-fluoro-1-hidroxi-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0757] Un matraz de fondo redondo, de varias bocas, de 22 L, equipado con agitador superior, sonda de temperatura, y entrada/salida de N₂, se cargó con LiHMDS

(10,65 L, 2,5 eq) por presión de N₂. La solución de color naranja se enfrió a <0 °C usando un baño de hielo/salmuera. Otro matraz de fondo redondo de 12 L se cargó secuencialmente 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 a través de una bomba peristáltica durante un período de 1 h, lo que mantuvo la temperatura interna por debajo de 5 °C. El matraz de 12 L se enjuagó con THF (1,6 L), y el enjuague 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 pre-enfriada de HCl 2N acuoso a través de una bomba peristáltica a una velocidad que mantenía la temperatura de la mezcla por debajo de 22 °C. Luego del enfriamiento, 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 temperatura ambiente durante una noche. La capa orgánica se lavó posteriormente con agua (8,9 L) y se concentró bajo presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 4,5 L. La destilación se continuó el día siguiente. Se añadió acetato de isopropilo (16 L) a la suspensión y la destilación se continuó hasta alrededor de 4,5 L de material remanente. La suspensión de color blanquecino se transfirió a un matraz de fondo redondo de varias bocas, de 50 L al que se cargó heptano (18 L) a través de una bomba peristáltica durante un período de 45 min. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y luego se filtró a través de un embudo Buchner con un papel de filtro Sharkskin. La torta del filtro se lavó con heptano (2 x 4,5 L) y después se secó a alto vacío a temperatura ambiente durante 24 h para dar el compuesto del título (913.0 g, 90%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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 C₇H₃Cl₂FN₂O₂, 237; experimental, 237.

[0758] C. 4,6-Dicloro-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3-(2H)-ona



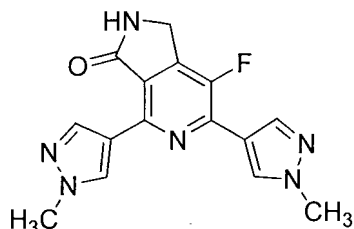
[0759] Un matraz de fondo redondo de tres bocas, de 22 L, equipado con agitador superior, condensador de reflujo, y entrada/salida de N₂, y con todas sus partes recubiertas con vidrio o PTFE, se cargó secuencialmente con 4,6-dicloro-7-fluoro-1-hidroxipirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (908 g), DCM (4,55 L), y TFA (3,46 L, 11,76 eq). Se inició la agitación y se añadió Et₃SiH (3,05 L, 4,97 eq). La mezcla turbia se calentó a reflujo, lo que resultó en una solución clara que se agitó en condiciones de reflujo durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La solución de color naranja se enfrió a <10 °C usando un baño de hielo. Se añadió metil ter-butyl éter (14,0 L) a través de una bomba peristáltica dentro de un período de 1 h. La suspensión resultante se agitó a <10 °C durante 1 y después se filtró a través de un embudo de vidrio fritado grueso. La torta del filtro se lavó con MTBE (2 x 4 L). El sólido se secó a alto vacío a temperatura ambiente durante 19 h para dar el compuesto del título ((802 g, 94%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,55 (s, 2 H), 9,15 (s, 1 H). [M+H] calculado para C₇H₃Cl₂FN₂O, 221; experimental, 221.

[0760] D. 4,6-Dicloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de ter-butilo

[0761] Un matraz de fondo redondo de tres bocas, de 12 L, se cargó con 4,6-dicloro-7-fluoro-1H-pirrolo[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). En un matraz de 2 L separado que contenía carbonato de di-ter-butilo (882,8 g, 1,2 eq) se añadió DCM (0,75 L), y la solución clara resultante se añadió gota a gota a la mezcla de reacción durante un período de 20 min a través de una bomba peristáltica. El matraz de 2 L se enjuagó con DCM (0,75 L) y el enjuague se añadió a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante

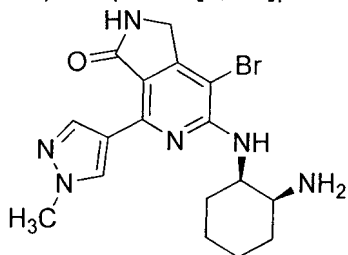
28 min. Se añadió etanol (7,5 L) y la mezcla se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 4,5 L. Se añadió un segundo volumen de EtOH (7,5 L) a la mezcla y la destilación se continuó hasta alrededor de 4,5 L de material remanente. La suspensión resultante se agitó a 15-20 °C durante 10 min y se filtró luego a través de un embudo Buchner. La torta del filtro se lavó con EtOH (3 x 1,5 L) y se secó a alto vacío a temperatura ambiente durante una noche para dar el compuesto del título como un sólido de color rosado (873 g, rendimiento 81%). ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,61 (s, 9 H), 4,82 (d, J=0,9 Hz, 2 H), ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ ppm -128,36. [M-H] calculado para C₁₂H₁₁Cl₂FN₂O₃, 319; experimental, 319.

[0762] Ejemplo 98: 7-fluoro-4,6-bis(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



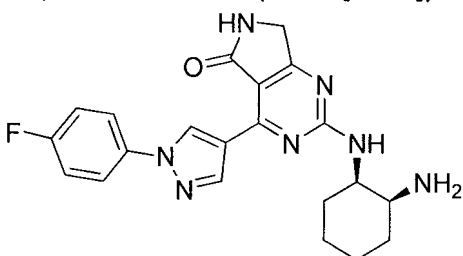
[0763] Una mezcla de 4,6-dicloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de ter-butilo (30,0 mg, 0,093 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (19,4 mg, 0,093 mmoles), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (3,42 mg, 0,003 mmoles), triciclohexilfosfina (3,90 mg, 0,001 mmoles) y fosfato de potasio (35,7 mg, 0,168 mmoles) en dioxano (1 ml) y agua deionizada (0,3 ml) se calentaron a 120°C en un microondas durante 20 min. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (4,1 mg, 14%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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] calc para C₁₅H₁₃FN₆O, 313; experimental, 313.

[0764] Ejemplo 99: 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-7-bromo-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona;



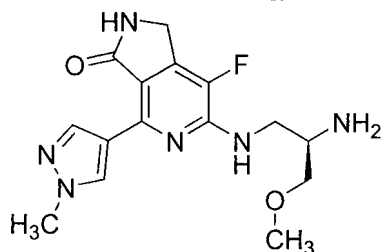
[0765] Una solución de (1S,2R)-2-(7-bromo-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (10 mg, 0,020 mmoles) en HCl-dioxano (999 µL, 4,00 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró hasta un residuo, se diluyó con Et₂O (3 ml), y se sonicó para dar un precipitado de color blanco, el cual se filtró y se secó durante toda la noche en un liofilizador para dar una sal HCl del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,8 mg, 21%). [M+H] calc para C₁₇H₂₁BrN₆O, 406; experimental, 406.

[0766] Ejemplo 100: 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona



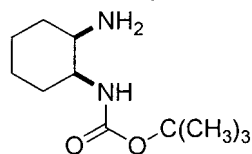
[0767] Una sal TFA del título se preparó de manera similar al ejemplo 14 utilizando ácido 1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilborónico en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,43 (br s, 2 H), 1,55 - 1,98 (m, 6 H), 4,10 - 4,35 (m, 2 H), 4,34 - 4,70 (m, 1 H), 7,43 (t, J=8,79 Hz, 2 H), 7,65 (d, J=7,81 Hz, 1 H), 7,68 - 7,83 (m, 3 H), 7,87 (br s, 2 H), 8,39 (s, 1 H), 8,58 - 9,00 (m, 1 H), 9,62 - 9,86 (m, 1 H). [M+H]⁺ calc para C₂₁H₂₂FN₇O, 408; experimental, 408.

[0768] Ejemplo 101: (R)-6-(2-amino-3-metoxipropilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3,4-c]piridin-3(2H)-ona

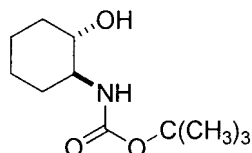


[0769] A un matraz de base redonda de 20 ml se agregó 1-metoxi-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-6-ilamino)propan-2-ilcarbamato de (R)-ter-butilo (19,7 mg, 0,047 mmoles) y SELECTFLUOR® (21,78 mg, 0,061 mmoles) en DCM (473 µL) y MeOH (473 µL). La solución de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró hasta un residuo, el cual se disolvió en HCl 4N-dioxano (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró, se disolvió en DMF (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa para dar una sal TFA del compuesto del título. [M+H]⁺ calc para C₁₅H₁₉FN₆O₂, 335; experimental, 335.

[0770] Preparación 48: cis-2-Aminociclohexilcarbamato de ter-butilo

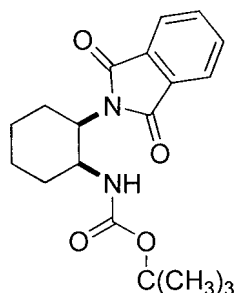


[0771] A. trans-2-Hidroxiciclohexilcarbamato de ter-butilo



[0772] 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). Se añadió una solución de di-ter-butilo (25,9 g, 118,70 mmol) en EtOAc (75 ml) en una porción y la mezcla se calentó a 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 separaron las fases. La fase orgánica se destiló a presión atmosférica hasta aproximadamente 75 ml de solución remanente. Se añadió heptano (90 ml) y la solución se destiló hasta aproximadamente 75 ml de solución remanente. Se añadió heptano (150 ml) y la mezcla se calentó a 98-100 °C. Se desactivó el calor y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron semillas de producto puro a 70 °C y se produjo la cristalización a aproximadamente 65 °C. Una vez que la suspensión alcanzó la temperatura ambiente, la mezcla se enfrió a 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%).

[0773] B. cis-2-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)ciclohexilcarbamato de ter-butilo

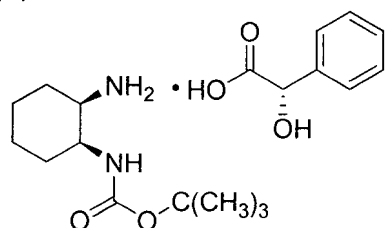


[0774] A una suspensión agitada de trans-2-hidroxiciclohexilcarbamato de ter-butilo (1,00 g, 4,64 mmol), PPh₃ (1,34 g, 5,10 mmol) y ftalimida (1,50 g, 10,20 mmol) en una mezcla 2:1 de tolueno y THF (15 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,0 ml, 5,10 mmol) gota a gota durante un período de 1 h. Una vez terminada la adición, la mezcla se agitó a aproximadamente 0 °C durante 7 horas y se calentó luego lentamente a 7 °C durante un período 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 utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

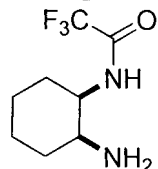
[0775] C. cis-2-Aminociclohexilcarbamato de ter-butilo

[0776] Se disolvió cis-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il) ciclohexilcarbamato de ter-butilo (3,90g) en tolueno (20 ml) y se cargó a un matraz de fondo redondo. Se añadió hidrato de hidrazina (0,70 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h después de lo cual el análisis por TLC indicó que la reacción era completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se filtraron y se lavaron con tolueno (2 x 5 ml). Los filtrados se lavaron con NaOH acuoso 2 N (10 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con tolueno (2 x 5 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con HOAc acuoso al 10% (2 x 10 ml). Los lavados acuosos combinados se alcalinizaron con NaOH acuoso 2 N (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. Se re-disolvió el aceite en IPAc (12 ml), se calentó a aproximadamente 75 °C, y se añadió ácido maleico (423 mg). La precipitación de los sólidos se produjo inmediatamente y la mezcla espesa se diluyó con IPAc (5 ml). La suspensión se enfrió a temperatura ambiente 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%).
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 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 (br s, 1 H), 6,02 (s, 2 H), 6,86 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,68 (br s, 3 H).

[0777] Preparación 49: (1S,2R)-2-Aminociclohexilcarbamato de ter-butilo, sal de ácido (S)-mandélico



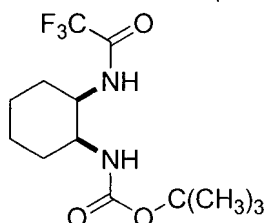
[0778] A. cis-N-(2-aminociclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida



[0779] Se cargó cis-ciclohexano-1,2-diamina (5,00 g, 43,9 mmol, 1,00 eq) a 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 a <0 °C usando un baño de

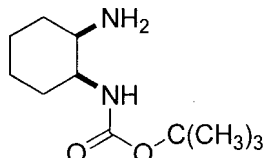
hielo-salmuera. Se añadió una solución de trifluoroacetato de etilo (6,23 g, 1,00 eq) en EtOH (25 ml) a través de una bomba de jeringa durante un período de una hora. Una vez terminada la adición, se retiró el baño de enfriamiento y la solución se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 horas para dar el compuesto del título en EtOH. La mitad (41 ml, aproximadamente 21,9 mmol) de la solución total (aproximadamente 82 ml) se llevó a la etapa siguiente.

[0780] B. cis-2-(2,2,2-Trifluoroacetamido)ciclohexilcarbamato de ter-butilo



[0781] Se añadió trietilamina (3,1 ml, 22,05 mmoles, 1,0 eq) a una solución de cis-N-(2-aminociclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida en EtOH (41 ml, 21,9 mmol). Se añadió carbonato de di-ter-butilo (5,74 g, 26,3 mmol, 1,2 eq) en una porción a temperatura ambiente. Se usó un baño de hielo se usa para controlar una exotermia modesta y la temperatura interna de la reacción se mantuvo a <25 °C. Una vez que la exotermia disminuyó, se retiró el baño de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h para dar el compuesto del título en EtOH.

[0782] C. cis-2-Aminociclohexilcarbamato de ter-butilo



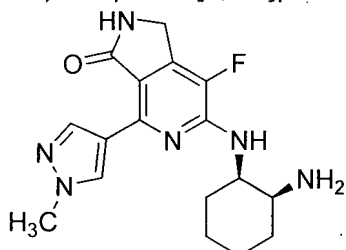
[0783] Se añadió hidróxido de sodio acuoso (50%, 10 g, 0,125 moles, 5,7 eq) a una solución de cis-2-(2,2,2-trifluoroacetamido) ciclohexilcarbamato de ter-butilo en EtOH (aproximadamente 21,9 mmol). Se observó exotermia de 20 a 37 °C y se formó una suspensión blanca y fina. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, durante la cual precipitaron más sólidos de la solución. El volumen de disolvente se concentró a presión reducida a aproximadamente 10 a 15 ml y luego se añadieron IPAc (40 ml) y agua (30 ml) para formar una solución bifásica limpia. Luego 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.

[0784] D. (1S,2R)-2-Aminociclohexilcarbamato de ter-butilo

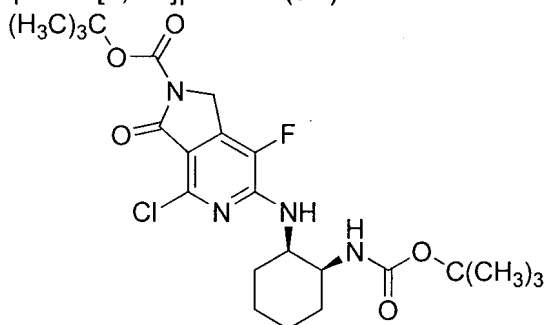
[0785] Se cargó cis-2-aminociclohexilcarbamato de ter-butilo en bruto en IPAc (70 ml, aproximadamente 21,9 milimoles) a un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 100 ml, equipado con una unidad de paso corto, termopar, y una barra de agitación. Se aplicó vacío y la solución se calentó y se destiló el volumen de disolvente a 43-44 °C hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 45 ml (10 volúmenes en relación con el rendimiento teórico en bruto del producto racémico). El análisis por Karl Fisher indicó un contenido de agua de 4,9%. Se liberó el vacío y la solución se calentó a 60 °C. La solución se enfrió luego lentamente a temperatura ambiente y se añadieron semillas de (1S,2R)-2-aminociclohexilcarbamato de ter-butilo, sal de ácido (S)-mandélico (de experimentos de resolución a pequeña escala) a intervalos de 5 °C. Todas las semillas se disolvieron durante el enfriamiento, pero permanecieron cuando se llegó a la temperatura ambiente. La solución se enfrió en un baño de hielo-salmuera (-15 °C) durante 30 min. La solución se recalentó, y luego de la adición de IPAc (40 ml), se redestiló bajo vacío a 45-46 °C a aproximadamente 45 ml de volumen. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Los sólidos se filtraron, se lavaron con IPAc (2 x

12,5 ml) y se secaron para dar una sal de ácido (S)-mandélico del compuesto del título como un sólido de color blanco (2,21 g, 28%, 98% ee). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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 (br s, 1 H), 4,55 (s, 1 H), 6,85-7,11 (br s, 3 H), 6,95 (br d, 1 H, J=7,5 Hz), 7,15 (m 1 H), 7,23 (m, 2 H), 7,37 (m, 2 H).

[0786] Ejemplo 102: 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3,4-c]piridin-3(2H)-ona (sal de HCl)

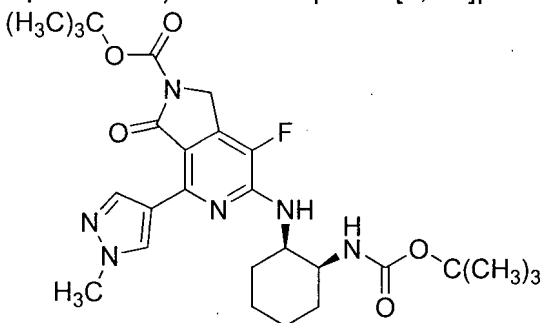


[0787] A. 6-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-cloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrol-3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de ter-butilo



[0788] A una suspensión agitada de 4,6-dicloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrol-3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de ter-butilo (12,5 g, 38,9 mmol) en 2-propanol (72 ml) se añadió una solución de (1S,2R)-2-aminociclohexilcarbamato de ter-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 a 90 °C durante 16 h en cuyo punto se enfrió a 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, después se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se volvió a calentar a 50 °C durante 15 min y se enfrió a temperatura ambiente durante dos ciclos más. Los sólidos se filtraron y posteriormente se lavaron con isopropanol (20 ml) y se secaron en un filtro para dar el compuesto del título (9,538 g, 49%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 - 1,76 (br m, 26 H), 3,83 (br s, 1 H), 4,12 (br s, 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).

[0789] B. 6-((1R,2S)-2-(ter-Butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-1H-pirrol-3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de ter-butilo



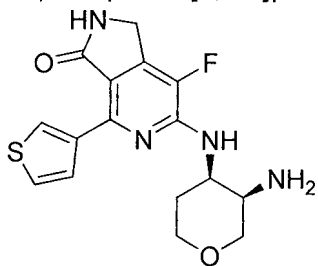
[0790] Un matraz de fondo redondo de dos bocas, de 50 ml, se cargó con 6-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-4-cloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrol-3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de ter-butilo (520 mg, 1,042 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (282 mg, 1,355 mmol), carbonato de potasio (504 mg,

3,65 mmol) y DMA (3 ml). El matraz de reacción se desgaseificó seguido por la adición de cloruro de 1,1-bis(di-ter-butilfosfino)ferroceno paladio (21 mg, 0,032 mmol). Bajo una atmósfera de N₂, la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 80 °C durante 2,5 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. En un matraz de recuperación de 50 ml separado se añadió H₂O desionizada (12 ml) y el recipiente se enfrió en un baño de hielo/agua. Cuando la temperatura interna del agua llegó a 2 °C, la mezcla de reacción se transfirió al matraz de recuperación a una velocidad que mantenía la temperatura interna por debajo de 10 °C. Después de la adición, el recipiente de reacción se enjuagó con DMA (1 ml). El enjuague se añadió al matraz de recuperación y la suspensión acuosa resultante se agitó en un baño de hielo durante 10 min y después se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación. Cuando la temperatura interna alcanzó 22 °C, la mezcla se filtró. La torta del filtro se enjuagó con H₂O desionizada (2 x 5 ml) y se secó al aire bajo succión. Los sólidos se re-suspendieron en ácido acético glacial (3 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió isopropanol (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió agua desionizada (3,4 ml) para inducir la cristalización. Se produjo la precipitación, pero algunos sólidos eran pegajosos, por lo que la mezcla se calentó en un baño de aceite a 40 °C, con agitación, durante 20 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación y luego se filtró. La torta del filtro se lavó con una mezcla de 03:03:01 de HOAc/H₂O/IPA (2,1 ml), se secó al aire brevemente bajo succión, y luego se secó en una estufa de vacío a 60 °C para dar el compuesto del título como un sólido de color tostado (352 mg, 62%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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 (br s, 1 H), 4,38 (br s, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 5,12 (br s, 1 H), 5,77 (br s, 1 H), 8,25 (br s, 1 H), 8,96 (br s, 1 H). [M+H] calculado para C₂₇H₃₇N₆O₅, 545; experimental, 545.

[0791] C. 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3,4-c]piridin-3(2H)-ona

[0792] Una suspensión de 6-((1R,2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)ciclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-1H-pirrol-3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de ter-butilo (2,148 g, 3,94 mmol) en IPA (21 ml) se calentó a 70 °C, en cuyo punto se añadió HCl acuoso 2M (9,86 ml, 19,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante aproximadamente 3 horas, se enfrió en un baño de agua con hielo durante 1 h, y luego se filtró. Los sólidos se lavaron con IPA frío (15 ml) y después se secaron en un horno de vacío a 50 °C durante una noche para dar una sal de HCl del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (1,404 g, 3,37 mmol) con 1,5 a 2 eq de agua asociada (por ¹H RMN). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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 (br s, 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 (br s, 3 H), 8,22 - 8,31 (m, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H). [M+H] calculado para C₁₇H₂₁N₆O, 345; experimental 345.

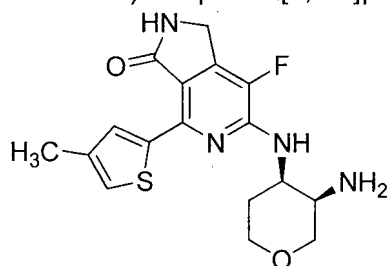
[0793] Ejemplo 103: 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-3-il)-1H-pirrol-3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0794] Se preparó una sal de TFA del compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 92 usando ácido tiofeno-3-borónico en lugar de ácido pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilborónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,16-3,17 (m, 2H), 3,61-3,63 (m, 1H), 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

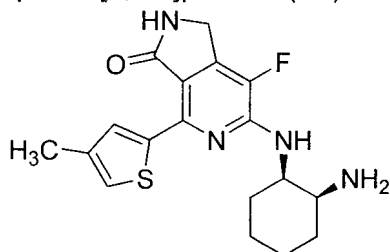
(m, 1 H), 7,52-7,54 (m, 1 H), 7,90-7,97 (m, 3 H), 8,48 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H). [M+H] calculado para C₁₆H₁₇N₄O₂S, 349; experimental, 349.

[0795] Ejemplo 104: 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(4-metiltiofen-2-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



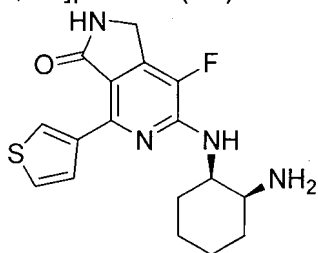
[0796] Se preparó una sal de TFA del compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 92 utilizando ácido 4-metiltiofeno-2-borónico en lugar de ácido pirazolo[1,5-a]piridin-3-ilborónico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,24 (s, 3 H), 3,17 (d, J=4,04 Hz, 2 H), 3,35-3,39 (m, 1 H), 3,62-3,64 (m, 1 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 C₁₇H₁₉N₄O₂S, 363; experimental, 363.

[0797] Ejemplo 105: 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(4-metiltiofen-2-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



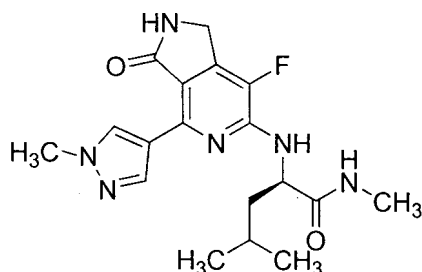
[0798] Se preparó una sal de TFA del compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 62 usando 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metiltiofen-2-il)-1,3,2-dioxaborolano en lugar de 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 - 2,04 (m, 8 H), 2,24 (s, 3 H), 3,83 (br s, 1 H), 4,22 (br s, 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 (br s, 2 H), 8,47 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H). [M+H] calculado para C₁₈H₂₁N₄O₂S, 361; experimental, 361.

[0799] Ejemplo 106: 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-3-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

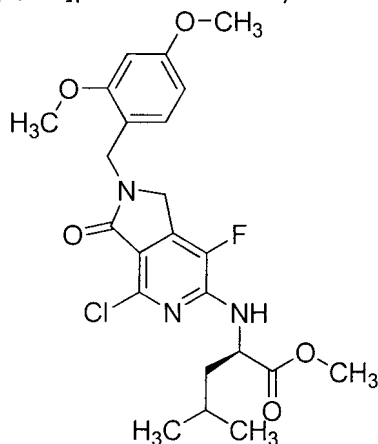


[0800] Se preparó una sal de TFA del compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 62 usando 4,4,5,5-tetrametil-2-(tiofen-3-il)-1,3,2-dioxaborolano en lugar de 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 - 2,05 (m, 8 H), 3,84 (br s, 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 (br s, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,95 - 9,07 (m, 1 H). [M+H] calculado para C₁₇H₁₉N₄O₂S, 347; experimental, 347.

[0801] Ejemplo 107: (R)-2-(7-Fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)-N,4-dimetilpentanamida

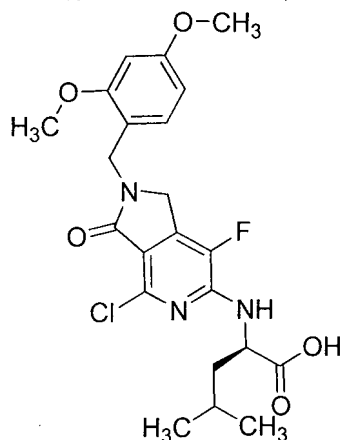


[0802] A. (R)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanoato de metilo



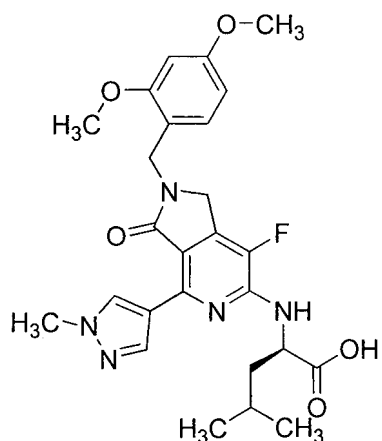
5 **[0803]** Una mezcla de 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (3 g, 8,08 mmol), clorhidrato de (S)-2-amino-4-metilpentanoato de metilo (2,94 g, 16,16 mmol) y N-isopropil-N-metil-2-amina (3,76 ml, 24,25 mmol) en ACN (50 ml) se agitó a 100 °C durante 3 días. Se eliminó el disolvente y el residuo resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. [M+H] calculado para C₂₃H₂₇ClFN₃O₅, 480; experimental, 480.

10 **[0804] B.** Ácido (R)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanoico



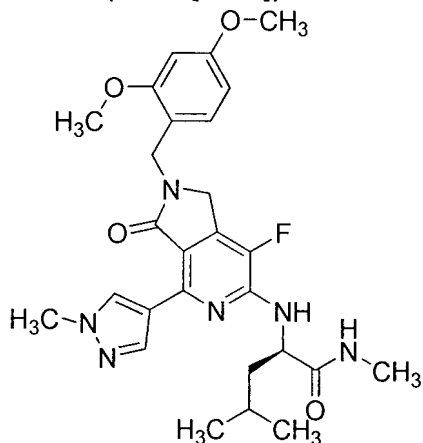
15 **[0805]** Una mezcla de (R)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanoato de metilo (2,9 g, 6,04 mmol) en MeOH (10 ml) y NaOH 1N (40,0 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. Una UPLC mostró que se mantuvo el 30% material de partida. Se añadió solución saturada de NaOH adicional (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 50 °C. Se eliminó el disolvente y el residuo resultante se dispersó en H₂O (100 ml) y se acidificó a pH 3 con HCl. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, el sólido se filtró para dar el compuesto del título. [M+H] calculado para C₂₂H₂₅ClFN₃O₅, 466; experimental, 466.

20 **[0806] C.** Ácido (R)-2-(2-(2,4-Dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanoico



[0807] Una solución de ácido (R)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrólo[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)-1H-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 acuoso saturado (10,00 ml) se calentó a 120 °C durante 30 min. Después de filtrar los sólidos, el disolvente se eliminó del filtrado. El residuo resultante se disolvió en MeOH y DCM y se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05% de TFA) y ACN (gradiente 40-70%, 0,035% de TFA). Las fracciones recolectadas se combinaron y el disolvente se evaporó a sequedad por evaporación rotativa para dar el compuesto del título. [M+H] calculado para C₂₆H₃₀FN₅O₅, 512; experimental, 512.

[0808] D. (R)-2-(2-(2-(2,4-Dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-N,4-dimetilpentanamida



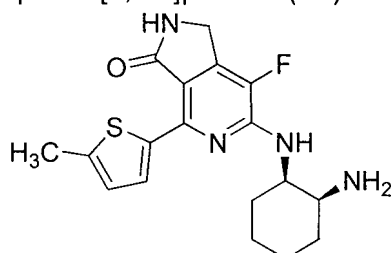
[0809] Una solución de ácido (R)-2-(2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanoico (48 mg, 0,094 mmol), clorhidrato de metilamina (31,7 mg, 0,469 mmol) y DIPEA (49,2 µl, 0,281 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió HATU (71,4 mg, 0,188 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después de lo cual una UPLC mostró que se mantuvo aproximadamente el 80% material de partida. Se añadió metilamina adicional (58,4 µl, 0,469 mmol, 33% en EtOH), lo que resultó en una pequeña conversión del material de partida. Se eliminó el disolvente 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 a 60 °C durante 4 h. Una UPLC mostró posteriormente que la mezcla de reacción contenía 95% del producto deseado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Se recolectaron las capas orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a sequedad por evaporación rotativa para dar el compuesto del título, que se utilizó sin purificación adicional. [M+H]

calculado para C₂₇H₃₃FN₆O₄, 525; experimental, 525.

[0810] E. (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

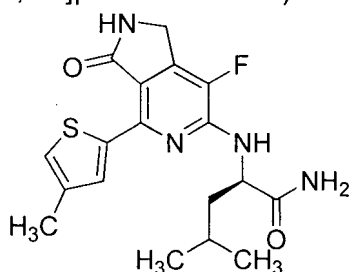
[0811] Una solución de (R)-2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-N,4-dimetilpentanamida (38 mg, 0,072 mmol) en TFA (5 ml) se calentó a 65 °C durante 4 h. Luego de la eliminación del disolvente, el residuo se diluyó en MeOH (2 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05% de TFA) y ACN (gradiente 25-30%, 0,035% de TFA). Las fracciones recolectadas se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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 C₁₈H₂₃FN₆O₂, 375; experimental, 375.

[0812] Ejemplo 108: 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(5-metiltiofen-2-il)-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



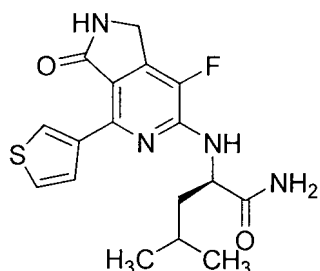
[0813] Se preparó una sal de TFA del compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 62 usando 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metiltiofen-2-il)-1,3,2-dioxaborolano en lugar de 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 - 2,01 (m, 8 H), 2,46 (d, J=0,51 Hz, 3 H), 3,80 (br s, 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 (br s, 2 H), 8,43 (s, 1 H), 8,82 (d, J=3,54 Hz, 1 H). [M+H] calculado para C₁₈H₂₁FN₄OS, 361; experimental, 361.

[0814] Ejemplo 109: (R)-2-(7-Fluoro-4-(4-metiltiofen-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



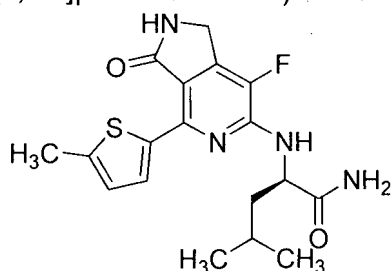
[0815] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 70 usando 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-metiltiofen-2-il)-1,3,2-dioxaborolano en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,82 - 0,95 (m, 6 H), 1,20 - 1,32 (m, 2 H), 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 C₁₈H₂₁FN₄O₂S, 377; experimental, 377.

[0816] Ejemplo 110: (R)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(tiofen-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



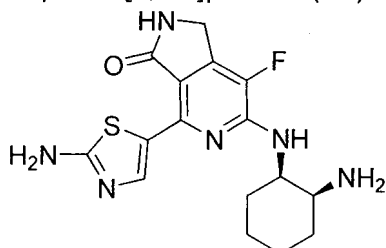
[0817] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 70 usando 4,4,5,5-tetrametil-2-(tiofen-3-il)-1,3,2-dioxaborolano en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,75 - 1,00 (m, 6 H), 1,50 - 1,63 (m, 1 H), 1,69 - 1,83 (m, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 4,52 - 4,61 (m, 1 H), 6,93 (br s, 1 H), 7,01 (d, J=7,58 Hz, 1 H), 7,38 (br s, 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 C₁₇H₁₉N₄O₂S, 363; experimental, 363.

[0818] Ejemplo 111: (R)-2-(7-Fluoro-4-(5-metiltiofen-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida

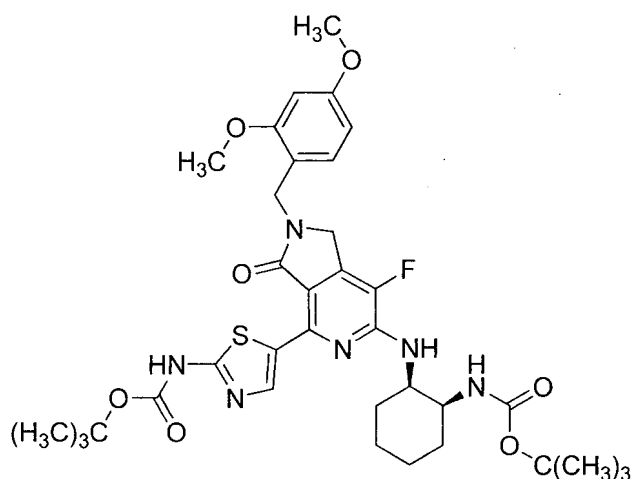


[0819] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 70 usando 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metiltiofen-2-il)-1,3,2-dioxaborolano en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,71 - 0,96 (m, 6 H), 1,52 - 1,85 (m, 3 H), 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 (br s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,78 (d, J=3,79 Hz, 1 H). [M+H] calculado para C₁₈H₂₁N₄O₂S, 377; experimental, 377.

[0820] Ejemplo 112: 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(2-aminotiazol-5-il)-7-fluoro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0821] A. (5-(6-(((1R,2S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)carbamato de ter-butilo

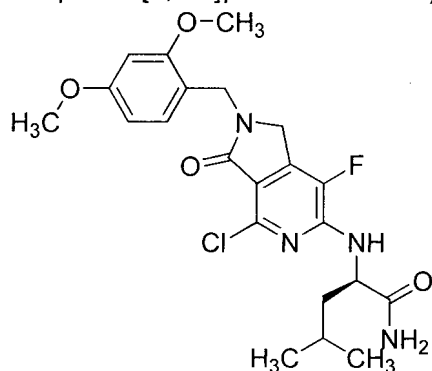


[0822] Una solución de (1S,2R)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (50 mg, 0,091 mmol), 5-(tributilestannil)tiazol-2-ilcarbamato de ter-butilo (53,5 mg, 0,109 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (105 mg, 0,091 mmol) en tolueno (1 ml) se calentó a 102 °C durante 24 h. Luego de la eliminación del disolvente, el material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH/DMF (6,0 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05% de TFA) y ACN (gradiente 70-75%, 0,035% de TFA). Las fracciones recolectadas se evaporaron a sequedad por evaporación rotativa para dar el compuesto del título (42 mg, 64%). [M+H] calculado para C₃₅H₄₅FN₆O₇S, 713; experimental, 713.

[0823] B. 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-(2-aminotiazol-5-il)-7-fluoro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

[0824] Una solución de (5-(6-(((1R,2S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)amino)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)carbamato de ter-butilo (41,5 mg, 0,058 mmol) en TFA (5 ml) se calentó a 65 °C durante 3 h. Luego de la eliminación del disolvente, el material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH/DMF (6,0 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05% de TFA) y ACN (gradiente 10-20%, 0,035% de TFA). Las fracciones recolectadas se evaporaron a sequedad por evaporación rotativa para dar el compuesto del título como un sal de TFA (6,7 mg, 32%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 - 2,11 (m, 9 H), 3,73 (br s, 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 (br s, 2 H), 8,44 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H). [M+H] calculado para C₁₆H₁₉FN₆O₅S, 363; experimental, 363.

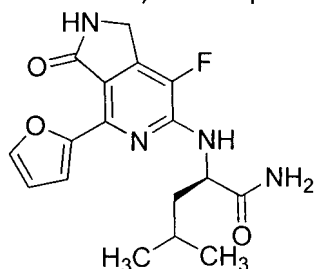
[0825] Preparación 50. (R)-2-(4-Cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



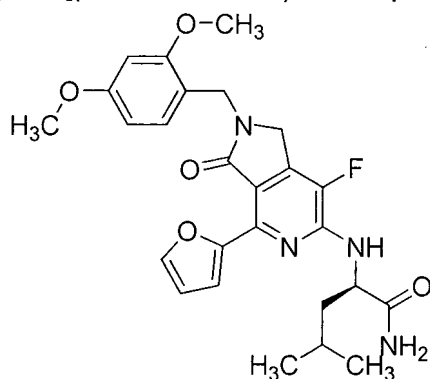
[0826] Una mezcla de 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (7 g, 18,86 mmol), N-isopropil-N-metil-2-amina (14,64 ml, 94 mmol), y N-isopropil-N-metil-2-amina (14,64 ml, 94 mmol) en ACN (100 ml) se agitó a 100 °C durante 3 días. Una UPLC mostró que alrededor del 10% de material de partida se

mantuvo. La reacción se detuvo, se eliminó el disolvente, 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 en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 1-3% en DCM durante un período de 45 min. Las fracciones recolectadas se combinaron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotativa para dar el compuesto del título (5,3 g, 61%). [M+H] calculado para C₂₂H₂₆ClFN₄O₄, 465; experimental 465.

[0827] Ejemplo 113: (R)-2-(7-Fluoro-4-(furan-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



[0828] A. (R)-2-(2-(2,4-Dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(furan-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida

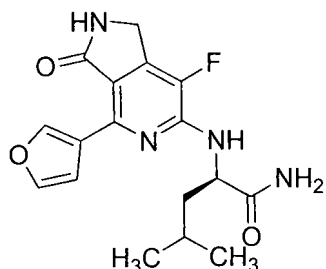


[0829] Una solución de (R)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida (150 mg, 0,323 mmol), tributil(furan-2-il)estannano (138 mg, 0,387 mmol), y tetraquis (trifenilfosfina)paladio(0) (373 mg, 0,323 mmol) en tolueno (1 ml) se calentó a 102 °C durante una noche. Luego de la eliminación del disolvente, el residuo se diluyó en MeOH/DCM (10 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05% de TFA) y ACN (gradiente 45-60%, 0,035% de TFA). Las fracciones recolectadas se evaporaron a sequedad por evaporación rotativa para dar el compuesto del título (93,1 mg, 58%). [M+H] calculado para C₂₆H₂₉FN₄O₅, 498; experimental 498.

[0830] B. (R)-2-(7-Fluoro-4-(furan-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida

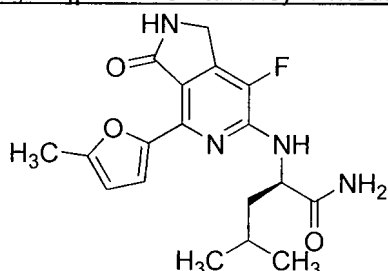
[0831] Una solución de (R)-2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(furan-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida (93,1 mg, 0,188 mmol) en TFA (5 ml) se calentó a 65 °C durante 3 h. Se eliminó el disolvente y el residuo resultante se diluyó en MeOH/DCM (10 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05% de TFA) y ACN (30%, 0,035% de TFA). Las fracciones recolectadas se evaporaron a sequedad por evaporación rotativa para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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 (br s, 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 C₁₇H₁₉FN₄O₃, 347; experimental, 347.

[0832] Ejemplo 114: (R)-2-(7-Fluoro-4-(furan-3-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



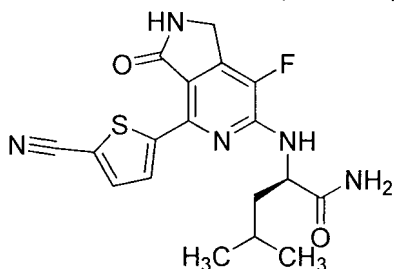
[0833] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 70 usando 2-(furan-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,80 - 0,99 (m, 6 H), 1,21 - 1,33 (m, 1 H), 1,50 - 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 C₁₇H₁₉FN₄O₃, 347; experimental, 347.

[0834] Ejemplo 115: (R)-2-(7-Fluoro-4-(5-metilfuran-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida

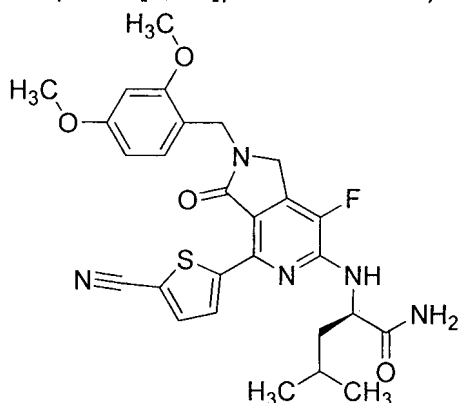


[0835] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 113 utilizando tributil(5-metilfurano-2-il)estannano ter-butilo en lugar de tributilo(furan-2-il)estannano. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,84 - 0,97 (m, 6 H), 1,51 - 1,78 (m, 3 H), 2,29 - 2,36 (m, 3 H), 4,36 (s, 2 H), 4,64 - 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 (br s, 1 H), 7,41 (br s, 1 H), 7,97 (d, J=3,03 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H). [M+H] calculado para C₁₈H₂₁FN₄O₃, 361; experimental, 361.

[0836] Ejemplo 116: (R)-2-(4-(5-Cianotiofen-2-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



[0837] A. (R)-2-(4-(5-Cianotiofen-2-il)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida

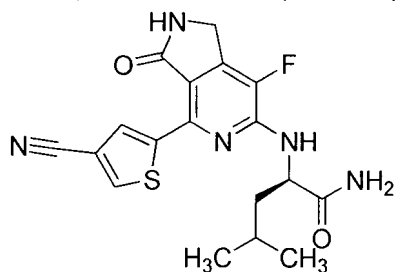


[0838] Una solución de (R)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida (114 mg, 0,245 mmol), ácido 5-cianotiofen-2-ilborónico (113 mg, 0,736 mmol), tris(dibencilidenocetona)dipaladio(0) (13,47 mg, 0,015 mmol), y 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo (5,16 mg, 0,015 mmol) en dioxano (2 ml) y DMF (0,5 ml) se calentó a 160 °C bajo irradiación de microondas durante 45 min. Una UPLC mostró 50% de conversión. La mezcla de reacción se calentó posteriormente a 160 °C bajo 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 irradiación de microondas durante 60 min. Luego de la eliminación del disolvente, el material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH/DMF (6,0 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05% de TFA) y ACN (gradiente 40-80 %, 0,035% de TFA). Las fracciones recolectadas se evaporaron a sequedad por evaporación rotativa para dar el compuesto del título. [M+H] calculado para C₂₇H₂₈FN₅O₄S, 538; experimental, 538.

[0839] B. (R)-2-(4-(5-Cianotiofen-2-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida

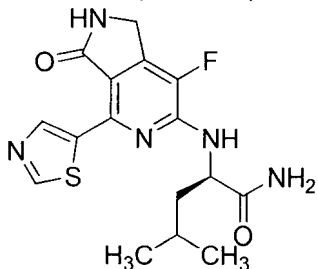
[0840] Una solución de (R)-2-(4-(5-cianotiofen-2-il)-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida (68 mg, 0,126 mmol) en TFA (2 ml) se calentó a 65 °C durante 3 h. Luego de la eliminación del disolvente, el material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH/DCM (3,0 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05% de TFA) y ACN (40%, 0,035% de TFA). Las fracciones recolectadas se combinaron y el disolvente se eliminó a través de evaporación rotatoria para dar el compuesto del título (8,3 mg, 17%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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; experimental, 388.

[0841] Ejemplo 117: (R)-2-(4-(4-Cianotiofen-2-il)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



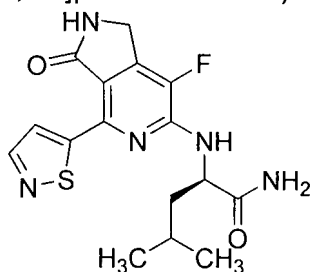
[0842] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 116 usando ácido 4-cianotiofen-2-ilborónico en lugar de ácido 5-cianotiofen-2-ilborónico. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,80 - 0,96 (m, 6 H), 1,55 - 1,66 (m, 1 H), 1,65 - 1,86 (m, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 4,51 - 4,64 (m, 1 H), 6,99 (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; experimental, 388.

[0843] Ejemplo 118: (R)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(tiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



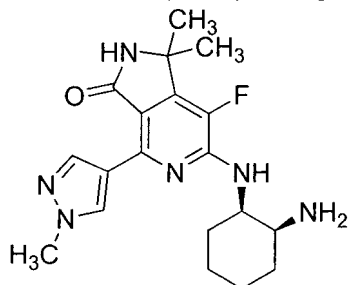
[0844] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 113 utilizando 5-(tributylestannil)thiazol en lugar de tributyl(furan-2-il)estannano. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,77 - 0,98 (m, 6 H), 1,53 - 1,68 (m, 1 H), 1,71 - 1,84 (m, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 4,52 - 4,66 (m, 1 H), 6,95 (br s, 1 H), 7,18 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 7,34 (br s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H). [M+H] calculado para C₁₆H₁₈FN₅O₂S, 364; experimental, 364.

[0845] Ejemplo 119: (R)-2-(7-Fluoro-4-(isotiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida

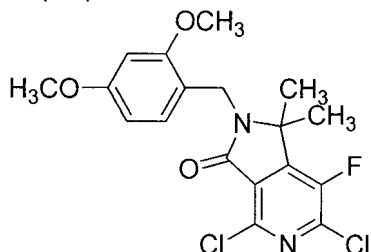


[0846] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 116 utilizando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isotiazol en lugar de ácido 5-cianotiofen-2-ilborónico. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,77 - 0,97 (m, 6 H), 1,56 - 1,64 (m, 1 H), 1,67 - 1,86 (m, 2 H), 4,45 (s, 2 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). [M+H] calculado para C₁₆H₁₈FN₅O₂S, 364; experimental, 364.

[0847] Ejemplo 120: 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

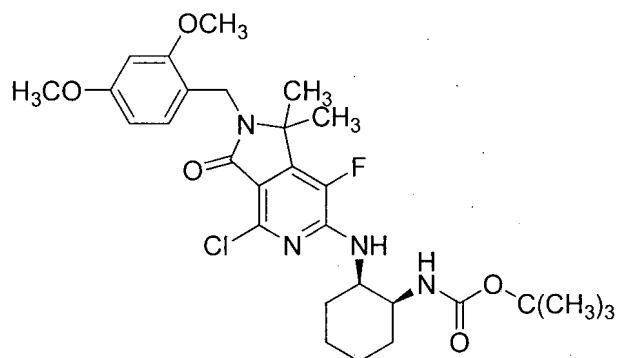


[0848] A. 4,6-Dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1,1-dimetil-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



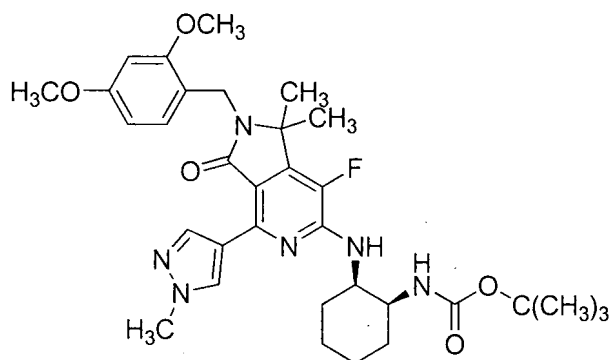
[0849] A una solución de 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (500 mg, 1,347 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (53,9 mg, 1,347 mmol) y yodometano (0,084 ml, 1,347 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se diluyó a EtOAc (200 ml) y se lavó con salmuera (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se secó y se concentró a un residuo, que se purificó mediante HPLC en fase inversa preparativa para dar el compuesto del título como uno de los productos (50 mg, 9%, se observó producto mono-metilado). [M+H] calculado para C₁₈H₁₇Cl₂FN₂O₃, 400,2; experimental, 399,4.

[0850] B. (1S,2R)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1,1-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo



[0851] En un vial de vidrio con tapa hermética, de 10 ml, se disolvió 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1,1-dimetil-1H-pirrol-3(2H)-ona (50 mg, 0,125 mmol) y (1S,2R)-2-aminociclohexilcarbamato de ter-butilo (53,2 mg, 0,250 mmol) en ACN (2 ml). Se añadió N-etildiisopropilamina (0,033 ml, 0,188 mmol), se cerró herméticamente la tapa, y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se purificó posteriormente 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 C₂₉H₃₈Cl₂FN₄O₅, 578,1; experimental, 577,4.

[0852] C. (1S,2R)-2-(2-(2,4-Dimetoxibencil)-7-fluoro-1,1-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3(2H)-ona-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo

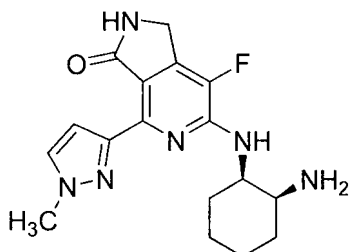


[0853] En un tubo hermético, se calentó una mezcla de (1S,2R)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1,1-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3(2H)-ona-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (30 mg, 0,052 mmol), Na₂CO₃ acuoso (2 M, 0,065 ml, 0,130 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (12,98 mg, 0,062 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (3,65 mg, 5,20 mmol) y DMF (1 ml) a 160 °C durante 0,5 h en un horno de microondas. La mezcla de reacción se calentó luego a 160 °C durante 4 h adicionales en un horno de microondas y se purificó posteriormente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (5 mg, 18%). [M+H] calculado para C₂₈H₃₅FN₆O₃, 524; experimental 524.

[0854] D. 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-1,1-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3(2H)-ona

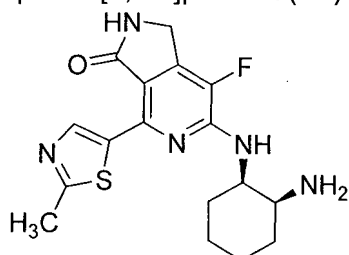
[0855] Una solución de (1S,2R)-2-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1,1-dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3(2H)-ona-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (5 mg, 9,57 μmol) en TFA (1 ml) se calentó a 60 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se purificó posteriormente mediante HPLC preparativa y el producto se liofilizó para dar el compuesto del título como una sal de TFA (2 mg, 56%). [M+H] calculado para C₁₉H₂₅FN₆, 374; experimental, 374.

[0856] Ejemplo 121: ((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-pirrol-3(2H)-ona

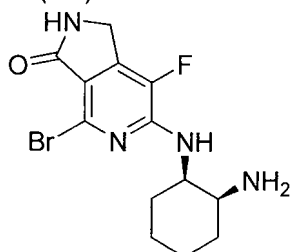


[0857] En un vial de vidrio con tapa hermética, de 30 ml, se disolvieron (1S,2R)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (350 mg, 0,637 mmol), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (172 mg, 0,829 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (44,7 mg, 0,064 mmol) en dioxano (5 ml). Se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ (2M, 0,5 ml) y la tapa fue cerrada herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 4 h, después se diluyó con agua (5 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El residuo resultante se trató con TFA (4 ml) y se calentó a 80 °C durante 1,5 horas para eliminar los grupos protectores. A continuación, se evaporó el TFA y el producto se disolvió en DMSO (8 ml) y se purificó por 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%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,40 - 1,95 (m, 8 H), 3,64 (br s, 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 (br s, 3 H), 8,39 (s, 1 H). [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₂₁FN₆O, 345; experimental, 345.

[0858] Ejemplo 122: 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(2-metiltiazol-5-il)-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0859] A. 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-4-bromo-7-fluoro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

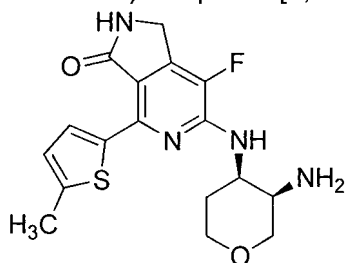


[0860] Una mezcla de (1S,2R)-2-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-6-ilamino)ciclohexilcarbamato de ter-butilo (200 mg, 0,364 mmol) y ácido bromhídrico en HOAc (10 ml) se agitó a 90 °C durante 6 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH (1,0 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05% de TFA) y ACN (gradiente 15-30%, 0,035% de TFA). Las fracciones recolectadas se combinaron y el ACN se eliminó mediante evaporación rotatoria. La solución acuosa resultante se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se lavó con EtOAc (2 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. La fase orgánica se evaporó a sequedad por evaporación rotativa para dar el compuesto del título (38 mg, 30%). [M+H]⁺ calculado para C₁₃H₁₆BrFN₄O, 343; experimental, 343.

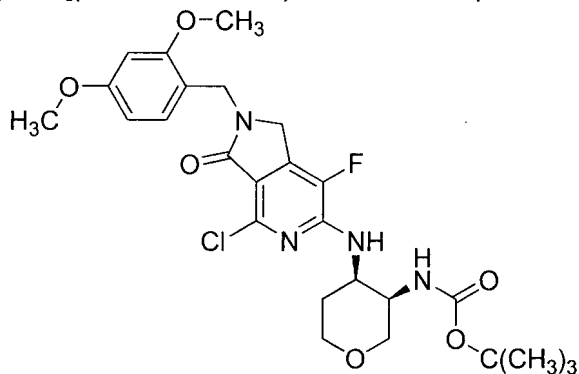
[0861] B. 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(2-metiltiazol-5-il)-1H-pirrol-3,4-c]piridin-3(2H)-ona

[0862] Una solución de 6-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-bromo-7-fluoro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-3(2H)-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 a 135 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el disolvente se eliminó al vacío. El material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH/DMF (10,0 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05% de TFA) y ACN (gradiente 50-90 %, 0,035% de TFA). Las fracciones recolectadas se combinaron y el disolvente se evaporó a sequedad por evaporación rotativa para dar el compuesto del título como una sal de TFA (2,3 mg, 6%). ¹H RMN (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 (br s, 1 H) 8,08 (br s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) [M+H] calculado para C₁₇H₂₀FN₅O₃S, 362; experimental, 362.

[0863] Ejemplo 123: 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(5-metiltiofen-2-il)-1H-pirrol-3,4-c]piridin-3(2H)-ona



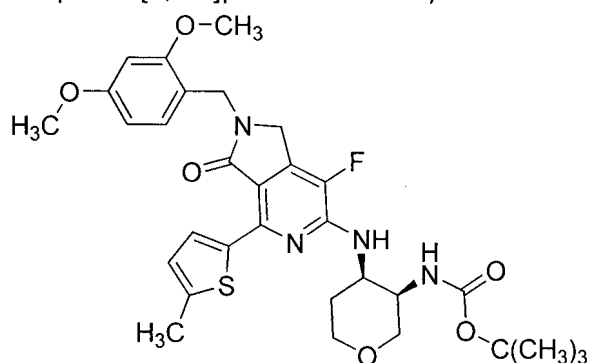
[0864] A. (3R,4R)-4-(4-Cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-6-ilamino)tetrahydro-2H-piran-3-ilcarbamato de ter-butilo



[0865] Una mezcla de 4,6-dicloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-3(2H)-ona (320 mg, 0,862 mmol), (3R,4R)-4-aminotetrahydro-2H-piran-3-ilcarbamato de ter-butilo (280 mg, 1,293 mmol) y DIPEA (0,226 ml, 1,293 mmol) en ACN (5 ml) se agitó a 85 °C durante una noche. Una UPLC indicó la presencia de material de partida, por lo que la mezcla se agitó a 85 °C durante una noche. Una UPLC mostró aproximadamente 50% de conversión. La agitación adicional a 85 °C durante 3 días y a 100 °C durante una noche no aumentó apreciablemente la conversión, por lo que se detuvo la reacción y se eliminó el disolvente. El material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH/DMF (10 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05% de TFA) y ACN (50%, 0,035% de TFA). Las fracciones recolectadas se combinaron y el ACN se eliminó mediante evaporación rotatoria. La solución acuosa resultante se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se lavó con EtOAc (2 x 200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. La fase orgánica se evaporó a sequedad por evaporación rotativa para dar el compuesto del título (51 mg, 11%). [M+H] calculado para C₂₆H₃₂Cl₂FN₄O₆, 552; experimental, 552.

[0866] B. (3R,4R)-4-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(5-metiltiofen-2-il)-3-oxo-2,3-

dihidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-6-ilamino)tetrahidro-2H-piran-3-ilcarbamato de ter-butilo

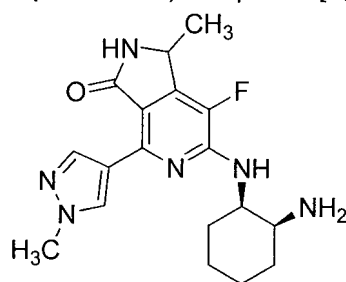


[0867] Una solución de (3R,4R)-4-(4-cloro-2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-6-ilamino)tetrahidro-2H-piran-3-ilcarbamato de ter-butilo (51 mg, 0,093 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metiltiofen-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (104 mg, 0,463 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (65,0 mg, 0,093 mmol) en dioxano (1 ml) y Na₂CO₃ acuoso saturado (1 ml) se calentó a 140 °C durante 40 min. Después de filtrar los sólidos, el disolvente se eliminó del filtrado. El residuo resultante se disolvió en MeOH y DCM (10 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05% de TFA) y ACN (80%, 0,035% de TFA). Las fracciones recolectadas se combinaron y el disolvente se evaporó a sequedad por evaporación rotativa para dar el compuesto del título (31 mg, 55%). [M+H] calculado para C₃₁H₃₇FN₄O₆S, 613; experimental, 613.

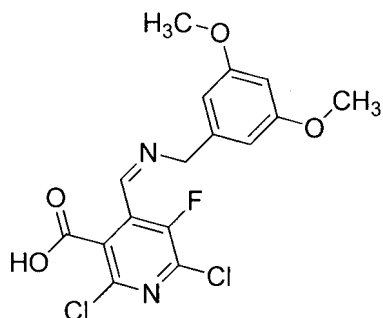
[0868] C. 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(5-metiltiofen-2-il)-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

[0869] Una solución de (3R,4R)-4-(2-(2,4-dimetoxibencil)-7-fluoro-4-(5-metiltiofen-2-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-6-ilamino)tetrahidro-2H-piran-3-ilcarbamato de ter-butilo (31 mg, 0,051 mmol) en TFA (10 ml) se calentó a 80 °C durante 1 h. Después se eliminó el disolvente, el residuo se disolvió en MeOH y DCM (8 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05% de TFA) y ACN (15-30 gradiente%, 0,035% de TFA). Las fracciones recolectadas se combinaron y el disolvente se evaporó a sequedad por evaporación rotativa para dar el compuesto del título como una sal de TFA (13,5 mg, 74%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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 (br s, 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 (br s, 2 H), 8,47 (s, 1 H), 8,83 (d, J=3,42 Hz, 1 H). [M+H] calculado para C₁₇H₁₉FN₄O₂S, 363; experimental, 363.

[0870] Ejemplo 124: 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-1-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

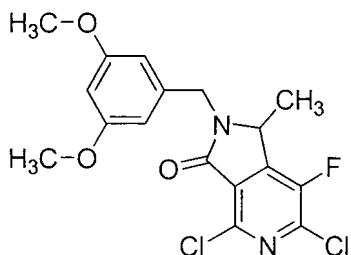


[0871] A. Ácido 2,6-dicloro-4-((3,5-dimetoxibencilimino)metil)-5-fluoronicotínico



[0872] 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%). ¹H-RMN (CDCl₃, 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).

[0873] B. 4,6-Dicloro-2-(3,5-dimetoxibencil)-7-fluoro-1-metil-1H-pirrol-3(2H)-ona

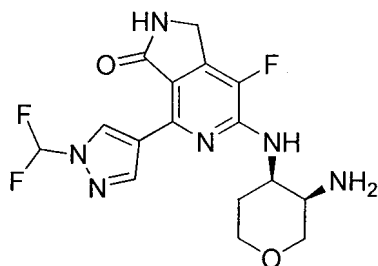


[0874] A una mezcla de ácido 2,6-dicloro-4-((3,5-dimetoxibencilimino)metil)-5-fluoronicotínico (5,8 g, 25,3 mmol) en THF (120 ml) se añadió metil-litio (60,0 ml, 126,6 mmol) gota a gota a -78 ° C. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N a pH 7 y el THF se eliminó a presión reducida. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se purificó por cromatografía en 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%). ¹H-RMN (CDCl₃, 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). [M+H] calculado para C₁₇H₁₅Cl₂FN₂O₃, 386; experimental, 385.

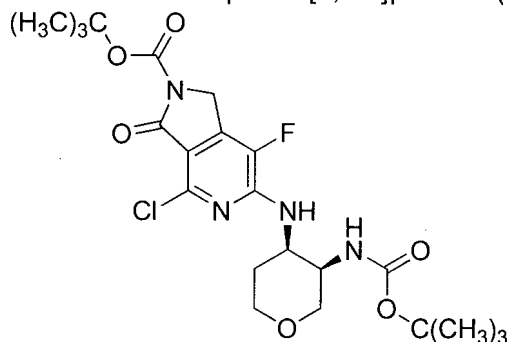
[0875] C. 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-1-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-3(2H)-ona

[0876] 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. Luego de la reacción, la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05% de TFA) y ACN (gradiente 15-25 %, 0,035% de TFA) para dar el compuesto del título como una sal de TFA (10 mg, 71%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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 (br s, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,44 (br s, 1 H), 4,71 (q, J=6,65 Hz, 1 H), 6,52 (br s, 1 H), 6,73 (d, J=6,53 Hz, 1 H), 7,72 (br s, 2 H), 8,24 - 8,32 (m, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H). [M+H] calculado para C₁₈H₂₃FN₆O, 359; experimental, 359.

[0877] 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

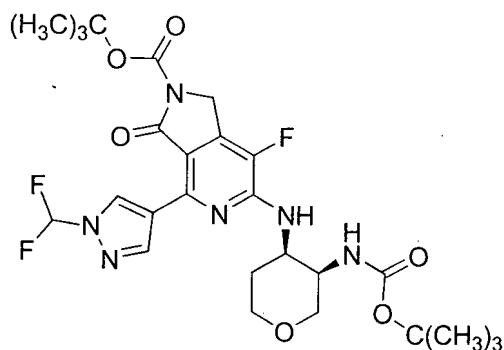


[0878] A. 6-((3R,4R)-3-(ter-butoxycarbonylamino)tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-cloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrol-2(3H)-carboxilato de ter-butilo



[0879] Una mezcla de 4,6-dicloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrol-2(3H)-carboxilato de ter-butilo (1,42 g, 4,43 mmol), (3R,4R)-4-aminotetrahydro-2H-piran-3-ilcarbamato de ter-butilo (1,15 g, 5,52 mmol), diisopropiletilamina (3,87 ml, 22,16 mmol) en DMSO (10 ml) y 2-propanol (40 ml) se calentó a 100 °C en un baño de aceite durante 20 h. La solución se concentró luego y el aceite resultante se disolvió en agua (50 ml) y se calentó en un baño de aceite a 50 °C durante 1 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución se calentó posteriormente a 50 °C durante 15 min, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se calentó nuevamente a 50 °C durante 15 min, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y se enjuagó con agua para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco-rosáceo pálido (1,90 g, 86%, mezcla 4:1 con regioisómero) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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 C₂₂H₃₀Cl₂FN₄O₆, 501; experimental, 501.

[0880] B. 6-((3R,4R)-3-(ter-butoxycarbonylamino)tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrol-2(3H)-carboxilato de ter-butilo



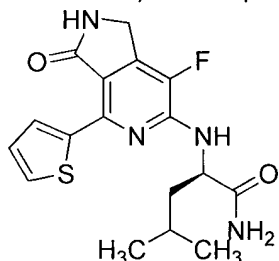
[0881] Una mezcla de 6-((3R,4R)-3-(ter-butoxycarbonylamino)tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-cloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrol-2(3H)-carboxilato de ter-butilo (500 mg, 0,998 mmol), ácido 1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-ilborónico (808 mg, 4,99 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (70,1 mg, 0,100 mmol) en dioxano (15 ml) y carbonato de sodio saturado 2M (2 ml) se calentó a 100 °C en un horno de microondas durante 30 min. La solución se concentró y se purificó por HPLC preparatoria eluyendo con agua (10

mM de NH_4HCO_3) y ACN/agua (80/20 v/v, gradiente 15-30%, 10 mM de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (132 mg, 23%). ^1H RMN (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). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_6$, 583; experimental, 583.

[0882] 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

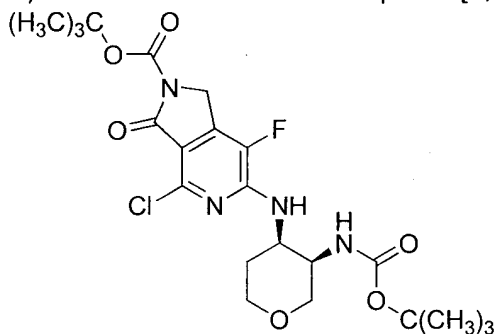
[0883] Se disolvió 6-((3R,4R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrol-3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de ter-butilo (126 mg, 0,998 mmol) en 2-propanol (5 ml) y la solución se calentó a 75°C con un bloque de calentamiento. Luego se añadió HCl 2M (2,5 ml), se bajó la temperatura a 65°C , y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La solución se concentró y se purificó por HPLC preparatoria eluyendo con agua (10 mM de NH_4HCO_3) y ACN/agua (80/20 v/v, gradiente 10-50%, 10 mM de NH_4HCO_3) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (79 mg, 96%). ^1H RMN (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 (br s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$, 383; experimental, 383.

[0884] Ejemplo 126: (R)-2-(7-Fluoro-3-oxo-4-(tiofen-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



[0885] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 113 utilizando tributil(tiofen-2-il)estannano en lugar de tributil(furan-2-il)estannano. ^1H RMN (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 (br s, 1 H), 7,06 - 7,17 (m, 2 H), 7,34 (br s, 1 H), 7,61 (d, $J=4,88$ Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,93 - 9,05 (m, 1 H). $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$, 363; experimental, 363.

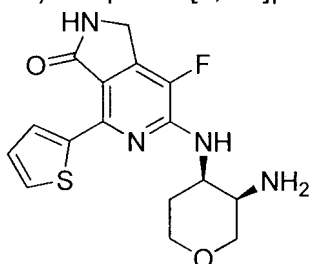
[0886] Preparación 51: 6-((3R,4R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-cloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrol-3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de ter-butilo



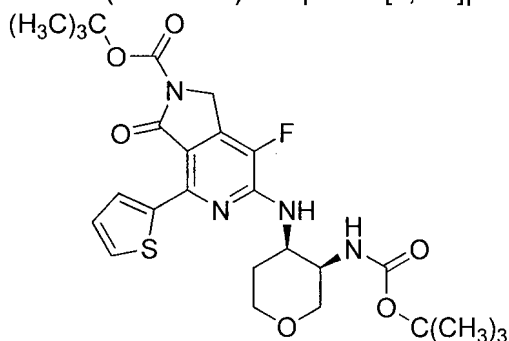
[0887] Una mezcla de 4,6-dicloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrol-3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de ter-butilo (1,24 g, 3,85 mmol), (3R, 4R)-4-aminotetrahydro-2H-piran-3-ilcarbamato de ter-butilo (1,00 g, 4,62 mmol), diisopropiletilamina (3,36 ml, 19,27 mmol) en DMSO (10 ml) y 2-propanol (40 ml) se calentó a 100°C en un baño de aceite durante 20 h. La reacción se repitió en la misma escala y ambas soluciones de reacción se

combinaron y se concentraron. La mezcla se purificó a través de gel de sílice cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo y hexano (gradiente de EtOAc 10-50%) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco-rosáceo pálido (510 mg, 13%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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; experimental, 501.

[0888] Ejemplo 127: 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-2-il)-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0889] A. 6-((3R,4R)-3-(ter-Butoxicarbonilamino)tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-3-oxo-4-(tiofen-2-il)-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de ter-butilo

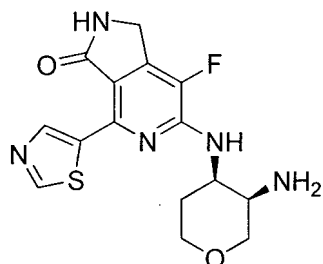


[0890] Una solución de 6-((3R,4R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-cloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de ter-butilo (50 mg, 0,1 mmol), tributil(tiofen-2-il)estannano (44,7 mg, 0,12 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (115 mg, 0,1 mmol) en tolueno (3 ml) se calentó a 102 °C durante 24 h. El sólido se filtró a través de un lecho de Celite y el material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH/DCM (20 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones recolectadas se combinaron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotativa para dar el compuesto del título (30 mg, 55%).

[0891] B. 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-2-il)-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona

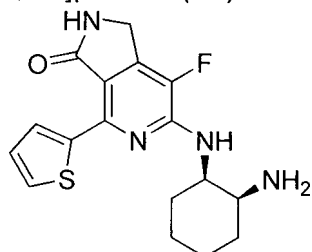
[0892] Una solución de 6-((3R,4R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-3-oxo-4-(tiofen-2-il)-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de ter-butilo (30 mg, 0,055 mmol) en TFA/DCM (1:1, 10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el disolvente y el material en bruto resultante se reconstituyó en MeOH/DCM (20 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones recolectadas se combinaron y se evaporaron a sequedad por evaporación rotativa para dar el compuesto del título (16 mg, 85%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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 (br s, 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 (br s, 2 H), 8,52 (s, 1 H), 9,02 (dd, J=3,91, 0,98 Hz, 1 H). [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₁₇FN₄O₂S, 349; experimental, 349.

[0893] Ejemplo 128: 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(tiazol-5-il)-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



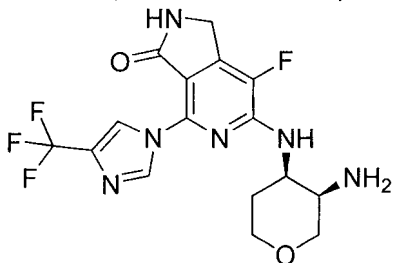
[0894] Se preparó una sal de TFA del compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 127 utilizando 5-(tributylestannil)thiazol en lugar de tributil(tiofen-2-il)estannano. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,78 (dd, J=13,67, 4,39 Hz, 1 H), 2,04 - 2,20 (m, 1 H), 3,53 - 3,66 (m, 1 H), 3,69 - 3,85 (m, 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 (br s, 2 H), 8,62 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 9,52 (s, 1 H). [M+H] calculado para C₁₅H₁₆FN₅O₂S, 350; experimental, 350.

[0895] Ejemplo 129: 6-((1R,2S)-2-Aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-2-il)-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0896] En un vial de vidrio con tapa hermética, de 30 ml, se disolvieron (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 ter-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) en dioxano (5 ml). Se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ 2N (0,5 ml), la tapa fue cerrada herméticamente, y la mezcla se dejó reaccionar a 85 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con agua (5 ml) y se extrajo en 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 hora para eliminar los grupos protectores. A continuación, se evaporó el TFA a partir de la mezcla de reacción. El producto se reconstituyó en DMSO (8 ml) y se purificó a continuación mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05% de TFA) y ACN (gradiente 15-45 %, 0,035% de TFA). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a un volumen mínimo. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con AcOEt (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%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 - 1,80 (m, 8 H), 3,18 (br s, 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; experimental, 347.

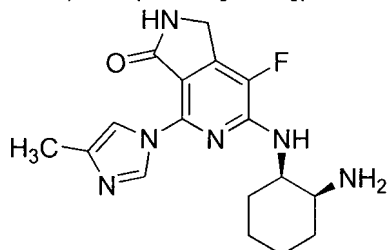
[0897] Ejemplo 130: 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)-1H-pirrollo[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0898] En un vial de vidrio con tapa hermética, de 10 ml, se disolvió 6-((3R,4R)-3-

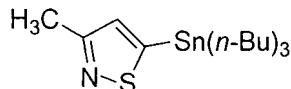
(ter-butoxicarbonilamino)tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-cloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de ter-butilo (60 mg, 0,120 mmol), 4-(trifluorometil)-1H-imidazol (48,9 mg, 0,359 mmol) y K₂CO₃ (66,2 mg, 0,479 mmol) en ACN (2 ml). La tapa se cerró herméticamente y la mezcla se hizo reaccionar a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró posteriormente a través de un embudo Büchner para eliminar K₂CO₃ 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 (2 ml) a temperatura ambiente durante 20 minutos para eliminar los grupos protectores. A continuación, se evaporó el TFA a partir de la mezcla de reacción. El producto se reconstituyó en DMSO (5 ml) y se purificó luego por HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05% de TFA) y ACN (gradiente 15-45 %, 0,035% de TFA). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron a un volumen mínimo, y se liofilizaron para dar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color marrón (4,2 mg, 8,8%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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 (br s, 2 H), 7,54 (d, J=5,56 Hz, 1 H), 7,85 (br s, 2 H), 8,67 - 8,80 (m, 2 H). [M+H] calculado para C₁₆H₁₆F₄N₆O₂, 401; experimental, 401.

[0899] 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



[0900] En un vial de vidrio con tapa hermética, de 10 ml, se disolvió (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 ter-butilo (50 mg, 0,091 mmol), 4-metil-1H-imidazol (22,43 mg, 0,273 mmol) y K₂CO₃ (50,3 mg, 0,364 mmol) en ACN (2 ml). La tapa fue cerrada herméticamente y la mezcla se hizo reaccionar a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró posteriormente a través de un embudo Büchner para eliminar 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 hora para eliminar los grupos protectores. A continuación, se evaporó el TFA a partir de la mezcla de reacción. El residuo resultante se reconstituyó en DMSO (5 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05% de TFA) y ACN (gradiente 15-65 %, 0,035% de TFA). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron a 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%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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 (br s, 1 H). [M+H] calculado para C₁₇H₂₁FN₆O, 345; experimental, 345.

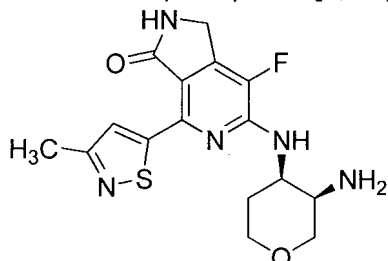
[0901] Preparación 52: 3-Metil-5-(tributylestannil)isotiazol



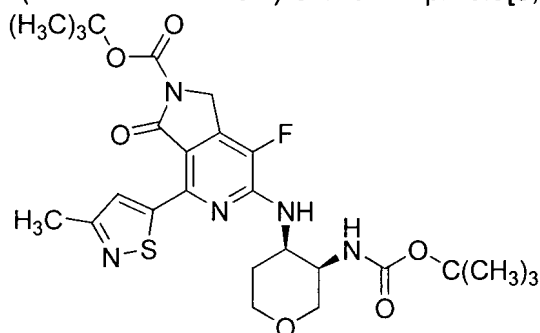
[0902] A una solución fría (-78 °C) de 3-metilisotiazol (100 mg, 1,0 mmol) en THF anhidro (2,0 ml) se añadió n-butil-litio (0,693 ml, 1,1 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 60 min a -78 °C, se añadió una solución de tributilclorostannano (0,326 ml, 1,210 mmol) en THF anhidro (0,5 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante un período de 2 a 3 h. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y

se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (9:1 hexano/acetato de etilo, columna Flash 60) para dar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) 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)

- 5 **[0903]** Ejemplo 132: 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(3-metilisotiazol-5-il)-1H-pirrol-3(2H)-ona



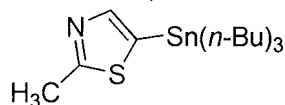
- [0904]** A. 6-((3R,4R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(3-metilisotiazol-5-il)-3-oxo-1H-pirrol-2(3H)-carboxilato de ter-butilo



10 **[0905]** Una solución de 6-((3R,4R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-cloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrol-2(3H)-carboxilato de ter-butilo (10 mg, 0,02 mmol), 3-metil-5-(tributylestannil)isotiazol (23,25 mg, 0,06 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (23,07 mg, 0,02 mmol) en tolueno (3 ml) se calentó a 120 °C durante 45 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. Después de la eliminación del disolvente, el material en bruto resultante se reconstituyó en DMF y se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05% de TFA) y ACN (gradiente 55-80 %, 0,035% de TFA). Las fracciones recolectadas se combinaron y el ACN se eliminó mediante evaporación rotatoria. La solución resultante se neutralizó con NaHCO_3 acuoso saturado acuoso y se lavó con EtOAc (2 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y la fase orgánica se destiló hasta sequedad mediante evaporación rotatoria para dar el compuesto del título. $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_6\text{S}$, 564; experimental, 564.

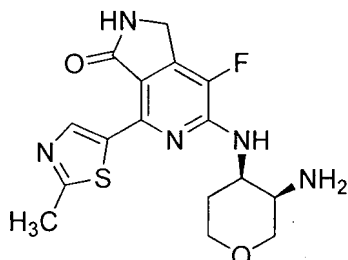
- 25 **[0906]** B. 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(3-metilisotiazol-5-il)-1H-pirrol-3(2H)-ona

30 **[0907]** A una solución de 6-((3R,4R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(3-metilisotiazol-5-il)-3-oxo-1H-pirrol-2(3H)-carboxilato de ter-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 temperatura ambiente durante 1 h, y se concentró al vacío. El material en bruto resultante se reconstituyó en DMF y se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05% de TFA) y ACN (gradiente 55-80%, 0,035% de TFA). Las fracciones recolectadas se combinaron y el ACN se eliminó mediante evaporación rotatoria. La solución resultante se neutralizó con NaHCO_3 acuoso saturado, se lavó con EtOAc (2 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y la fase orgánica se destiló hasta sequedad mediante evaporación rotatoria. El residuo se recrystalizó en THF/hexano para dar una sal de TFA del compuesto del título. $[\text{M}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$, 364; experimental, 364.

[0908] Preparación 53: 1: 2-Metil-5-(tributilestannil)tiazol

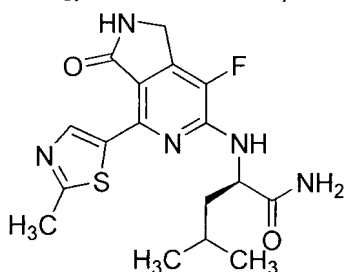
[0909] A una solución fría (-78 °C) de 2-metiltiazol (2,80 g, 28,2 mmol) en THF anhidro (100 ml) se añadió butil-litio (19,41 ml, 31,1 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 60 min a -78 °C, se añadió una solución de tributilclorostannano (9,14 ml, 33,9 mmol) en THF anhidro a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante un período de 2 a 3 h. Se añadió NaHCO₃ acuoso 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 en una columna de gel de sílice eluyendo con 10-50% de EtOAc en hexano durante un período de 60 min. Se recolectaron las fracciones y el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (72%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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).

[0910] Ejemplo 133: 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(2-metiltiazol-5-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



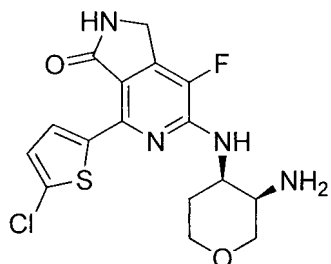
[0911] Se preparó una sal de TFA del compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 132 utilizando 2-metil-5-(tributilestannil)tiazol en lugar de 3-metil-5-(tributilestannil)isotiazol. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,24 (s, 1 H), 1,73 (d, J=12,69 Hz, 1 H), 1,93 - 2,03 (m, 1 H), 2,57 - 2,71 (m, 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 (br s, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 7,06 (br s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 9,21 - 9,34 (m, 1 H). [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₁₈FN₅O₂S, 364; experimental, 364.

[0912] Ejemplo 134: (R)-2-(7-Fluoro-4-(2-metiltiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilamino)-4-metilpentanamida



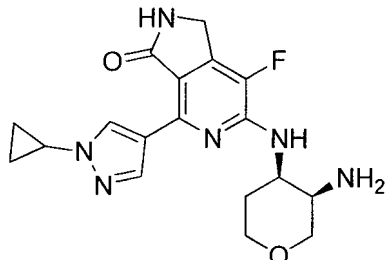
[0913] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 113 utilizando 2-metil-5-(tributilestannil)tiazol en lugar de tributil(furan-2-il)estannano. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,74 - 0,98 (m, 6 H), 1,54 - 1,63 (m, 1 H), 1,64 - 1,83 (m, 2 H), 2,61 - 2,68 (m, 3 H), 4,41 (s, 2 H), 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; experimental, 378.

[0914] Ejemplo 135: 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-(5-clorotiofen-2-il)-7-fluoro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0915] A una solución de 6-((3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-7-fluoro-4-(tiofen-2-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona (12 mg, 0,034 mmol) en DCM (3 ml) se añadió piridina (8,17 mg, 0,103 mmol) y 1-cloropirrolidin-2,5-diona (4,60 mg, 0,034 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con MeOH (3 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,05% de TFA) y ACN (gradiente 45-70%, 0,035% de TFA). Las fracciones recolectadas se combinaron y el disolvente se eliminó por evaporación rotativa. El producto resultante se purificó por segunda vez con un eluyente de gradiente de ACN 15-45% en 0,035% de TFA (aq). Las fracciones recolectadas se combinaron y el disolvente se eliminó por evaporación rotativa para dar una sal de TFA del compuesto del título (2 mg, 15%). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) 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). [M+H]⁺ calculado para C₁₆H₁₆ClFN₄O₂S, 383; experimental, 383.

[0916] Ejemplo 136: 6-((3R,4R)-3-Aminotetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-7-fluoro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-3(2H)-ona



[0917] Se cargó un vial de microondas de 2 ml, con 6-((3R,4R)-3-(ter-butoxicarbonilamino)tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-4-cloro-7-fluoro-3-oxo-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de ter-butilo (55 mg, 0,11 mmol), 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (77 mg, 0,329 mmol), y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (15,41 mg, 0,022 mmol) y se colocó en un ambiente inerte. Se añadió dioxano (1,1 ml) y la suspensión de color amarillo se desgasificó durante 5 min. A continuación se añadió Na₂CO₃ (220 μl, 0,439 mmol) a la suspensión, que causó que la suspensión de reacción se torne de color naranja. La mezcla se desgasificó durante 3 minutos más. Se tapó el recipiente y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (8 ml) seguido por salmuera (8 ml). La fase orgánica se recolectó, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a 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 hora a temperatura ambiente, y luego se concentró. El residuo se diluyó con MeOH (2 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa para dar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color blanco. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,75 (t, 1 H), 2,03 - 2,17 (m, 1 H), 3,57 - 3,67 (m, 1 H), 3,78 (br s, 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, 2H), 5,15 (dd, J=17,2, 1,5 Hz, 1H), 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). [M+H]⁺ calculado para C₁₈H₂₁FN₆O₂, 373; experimental, 373.

[0918] TABLA 1, a continuación, se enumeran los datos de inhibición de la SYK para muchos de los compuestos que se describen en los ejemplos, donde los valores de pIC50 más grandes representan una mayor potencia. Los compuestos se ensayaron de acuerdo con el ensayo que se describe en la página 63 de la memoria descriptiva.

5

Tabla 1. Inhibición de SYK (pIC50) para Compuestos de Ejemplo (Ej)

Ej	pIC50	Ej	pIC50	Ej	pIC50	Ej	pIC50	Ej	pIC50	Ej	pIC50	Ej	pIC50
1	8,1	21	6,3	41	5,9	61	7,2	81	8,5	101	7,2	121	5,4
2	6,9	22	5,7	42	6,8	62	8,0	82	9,2	102	8,4	122	6,2
3	7,6	23	8,7	43	5,3	63	8,1	83	6,6	103	6,9	123	8,1
4	7,8	24	7,6	44	6,2	64	8,0	84	7,7	104	8,7	124	7,6
5	6,2	25	9,0	45	6,1	65	8,0	85	8,4	105	9,0	125	8,0
6	6,3	26	7,5	46	5,8	66	6,3	86	5,6	106	8,6	126	8,1
7	6,0	27	7,4	47	8,6	67	7,4	87	7,2	107	6,3	127	8,2
8	8,1	28	8,6	48	6,1	68	7,0	88	8,5	108	8,6	128	7,7
9	5,1	29	8,5	49	<4,7	69	6,8	89	8,4	109	8,5	129	8,4
10	<4,7	30	8,4	50	8,6	70	8,8	90	8,0	110	7,3	130	5,0
11	5,9	31	8,6	51	7,2	71	8,1	91	6,6	111	8,1	131	<4,7
12	5,7	32	5,4	52	7,2	72	7,5	92	7,9	112	8,7	132	8,4
13	8,7	33	7,3	53	5,8	73	8,1	93	8,0	113	6,7	133	7,6
14	6,9	34	6,5	54	6,6	74	8,3	94	8,5	114	6,6	134	
15	6,0	35	7,3	55	7,8	75	9,1	95	5,4	115	6,5	135	
16	5,5	36	7,6	56	5,6	76	9,3	96	6,7	116	8,1	136	7,5
17	7,4	37	6,0	57	7,8	77	7,5	97	6,8	117	7,9		
18	7,1	38	6,2	58	5,8	78	8,4	98	5,7	118	7,9		
19	6,6	39	5,5	59	7,1	79	7,7	99	8,5	119	7,8		
20	6,7	40	6,6	60	7,8	80	5,5	100	6,8	120	6,6		

[0919] Tal como se utiliza en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, artículos singulares 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. Así, por ejemplo, la referencia a una composición que contiene “un compuesto” puede incluir un solo compuesto o dos o más compuestos. Se ha de entender que la descripción anterior está destinada a ser ilustrativa y no restrictiva. Numerosas realizaciones serán evidentes para los expertos en la técnica al leer la descripción anterior. Por lo tanto, el alcance de la invención debe ser determinado con referencia a las reivindicaciones adjuntas, e incluye el pleno alcance de equivalentes a los que tales demandas tienen derecho. Las descripciones de todos los artículos y referencias, incluyendo patentes, solicitudes de patentes y publicaciones, se incorporan a la presente memoria por referencia en su totalidad y para todos los propósitos.

20