CSA046921

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

"SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO"
INVENTARIO

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-81889

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: NUEVOS DERIVADOS DE 3-AMINO-PIRROLO [3,4-C] PIRAZOL-5(1H, 4H,6H)CARBALDEHÍDO

SOLICITANTE: PFIZER INC

DIRECCIÓN: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, E. U. A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 05 de Agosto de 2009

P2009/0000144

OLARTERAISBECK OKZ

OLARTE RAISBECK MOURE &

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-081889- -00000-0000
Fecha: 2009-08-05 17:21:59 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 318

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2009/000144**

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2)

SOLICITANTE (71)

Nombre: PFIZER INC
Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 E.U.A
Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense
Lugar de Constitución: Estados Unidos
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8ª-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2008/000297 Fecha Febrero 4, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/096260 Fecha Agosto 14, 2008

(6) **Título (54)** **NUEVOS DERIVADOS DE 3-AMINO-PIRROLO [3,4-C]PIRAZOL-5(1H, 4H, 6H)CARBALDEHÍDO**

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04, A61K 31/4162, A61P 3/00

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Febrero 7, 2007	60/888,749
US	Noviembre 19, 2008	61/989,086
US	Enero 14, 2008	61/020,965

(9) **Comprobante de pago No.** 09- **Fecha** Agosto , de 2009

ANEXOS

2

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-018.680
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

3

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2008/000297

HUI LI
10555 Science Center Drive
San Diego, California, 92121
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

SEIJI NUKUI
10555 Science Center Drive
San Diego, California, 92121
Estados Unidos
Nacionalidad: China

STEPHANIE ANNE SCALES
10555 Science Center Drive
San Diego, California, 92121
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

MIN TENG
5185 Seachase Street,
San Diego, California, 92130
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

CHUNFENG YIN
10555 Science Center Drive
San Diego, California, 92121
Estados Unidos
Nacionalidad: China

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-081889- -00000-0000

Fecha: 2009-08-05 17:21:59 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 318

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 58,197
FECHA : AGOSTO 5 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105799621	05/08/2009	3,402,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

6

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____

Date/Fecha: July 14, 2003

City,Country/Ciudad,País: New York, USA

[redacted]

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Assistant General Patent Counsel of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in
New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legitima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham in Surrey
This 14th Day Of July 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / a été signé par: **K Greenwood**

3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de: **Notary Public**

4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de: **The Said Notary Public**

5. at London/à Londres

   Certified/Attesté

6. the/le **17 July 2003**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs / par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G210434**

9. Stamp: / timbre:

10. Signature: **R. Bawden**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
14 August 2008 (14.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/096260 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2008/000297

(22) International Filing Date: 4 February 2008 (04.02.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/888,749	7 February 2007 (07.02.2007)	US
60/989,086	19 November 2007 (19.11.2007)	US
61/020,965	14 January 2008 (14.01.2008)	US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **PFIZER INC.** [US/US]; 235 East 42nd, New York, New York 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **LI, Hui** [CN/US]; Pfizer Global Research and Development, 10555 Science Center Drive, San Diego, California 92121 (US). **NUKUI, Seiji** [JP/US]; Pfizer Global Research and Development, 10770 Science Center Drive, San Diego, California 92121 (US). **SCALES, Stephanie Anne** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 10555 Science Center Drive, San Diego, California 92121 (US). **TENG, Min** [US/US]; 5185 Seachase Street, San Diego, California 92130 (US). **YIN, Chunfeng** [CN/US]; Pfizer Global Research and Development Inc., 10555 Science Center Drive, San Diego, California 92121 (US).

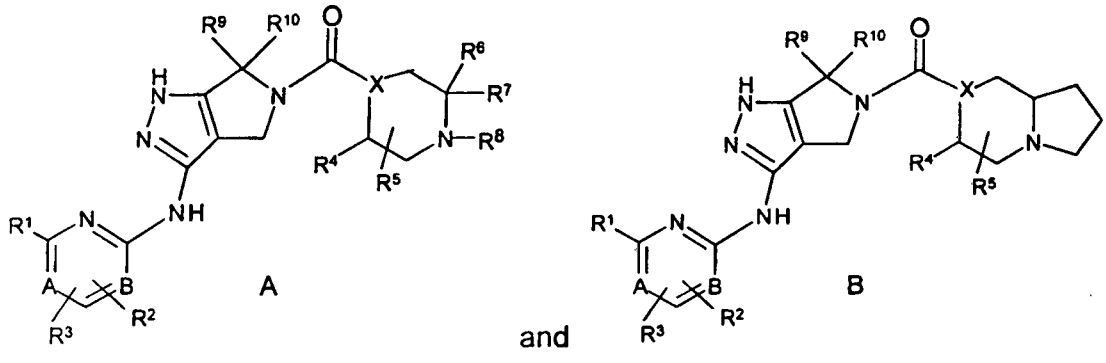
(74) Agents: **FULLER, Grover F. Jr.** et al.; Pfizer Inc., 150 East 42nd Street, New York, New York 10017 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(54) Title: 3-AMINO-PYRROLO[3,4-C] PYRAZOLE- 5 (1H, 4H, 6H) CARBALDEHYDE DERIVATIVES AS PKC INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds and pharmaceutically acceptable salts of Formulas A and B: (A) and (B) wherein A, B, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 and R^{10} are as defined above. The invention further relates to pharmaceutical compositions comprising the compounds and pharmaceutically acceptable salts and to methods of treating diabetes mellitus and its complications, cancer, ischemia, inflammation, central nervous system disorders, cardiovascular disease, Alzheimer's disease and dermatological disase pression, virus diseases, inflammatory disorders, or diseases in which the liver is a target organ.

WO 2008/096260 A1

3-AMINO-PYRROLO[3,4-C]PYRAZOLE-5 (1H, 4H, 6H) CARBALDEHYDE DERIVATIVES AS PKC INHIBITORS

This application claims the benefit of U. S. Provisional Application No. 60/888,749 filed February 7, 2007, U.S Provisional Application No. 60/989,086 filed November 19, 2007, and U. S. Provisional Application No. 61/020,965 filed January 14, 2008, the contents of which are hereby incorporated by reference in their entireties.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel compounds, to pharmaceutical compositions comprising the compounds, as well as to the use of the compounds in medicine and for the preparation of a medicament which acts on the human protein kinase C enzyme, and in particular the beta II isoform (pkcβII).

BACKGROUND OF THE INVENTION

Protein kinase C (PKC) is a superfamily of lipid-activated Ser/Thr kinases involved in multiple signal transduction pathways. There are thirteen PKC-isoforms that have been identified and are classified according to their regulation by cellular signaling molecules such as diacylglycerol, phospholipids, and calcium. The protein kinase C isozymes, alpha, beta (two splice variants PKCßI and PKCßII) and gamma, require membrane phospholipids, calcium and diacylglycerolphorbol esters for full activation. The delta, epsilon, eta, and theta forms of PKC are calcium-independent in their mode of activation. The zeta and lambda forms of PKC are independent of both calcium and diacylglycerol and are believed to require only membrane phospholipids for their activation.

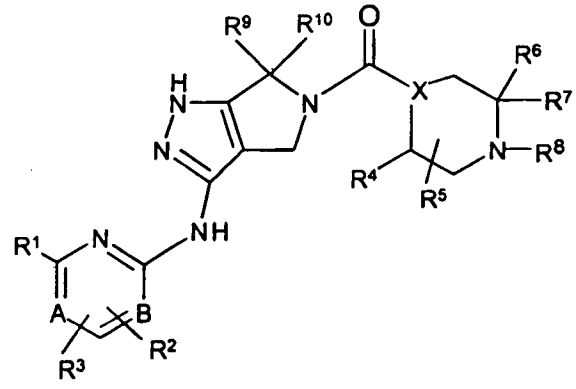
The tissue-specific expression and activation of PKC-isoforms suggests that individual PKC-isoforms might be potential therapeutic targets. For diabetes, activation of PKC-beta has been demonstrated in tissues of diabetic animals and has been implicated in the development of microvascular abnormalities related to the hyperglycemic state. Genetic polymorphisms have been identified in the 5'-flanking upstream region of the PKCß gene in Japanese patients with type II diabetes. This PKCß genetic variation was associated with a significant increase in the susceptibility to develop diabetic vascular complications and macrovascular diseases such as coronary heart disease.

In a large case-control study at the Joslin Diabetes Center, additional polymorphisms were identified in the PKCß promoter region that had an association with type I diabetes mellitus (duration <24 years) and a greater risk for development of diabetic nephropathy. Administration of PKCß inhibitors such as ruboxistaurin mesylate (LY333531, Lilly) in diabetic animal models, was shown to prevent or ameliorate the hemodynamic changes and vascular damage associated with diabetic nephropathy, diabetic peripheral neuropathy, and diabetic retinopathy. Way, K.J. et al, Diabet.Med. 18: 945-959 (2001); Vinik, A., Expert Opin. Investig.Drugs 14: 1547-1559 (2005). Together with additional data from phase II and phase III clinical studies of ruboxistaurin mesylate for treatment of diabetes and diabetic microvascular complications, there is a building body of evidence to support the rationale that PKCß can function as a molecular target for diabetic complications and for the development of selective- PKCß inhibitors as potential therapeutic agents.

The compounds of the present invention are protein kinase C beta II inhibitors, and are therefore believed to be useful in the treatment of conditions associated with diabetes mellitius and its complications, cancer, ischemia, inflammation, central nervous system disorders, cardiovascular disease and dermatological disease.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to a compound or pharmaceutically acceptable salt of Formula A,



(A)

wherein

X is C-R^{11} or N, wherein R^{11} is H, halo, OH, C_1-C_3alkyl, CF_3, or CN;

A and B are independently C or N;

R^1, R^2 and R^3 are each independently selected from H, R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-C(O)R^a,-$(R^d)_m$-C(O)OR^a,-$(R^d)_m$-C(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-OR^a,-$(R^d)_m$-OC(O)R^a,-$(R^d)_m$-OC(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-O-S(O)R^a,-$(R^d)_m$-OS(O)$_2R^a$,-$(R^d)_m$-OS(O)$_2$N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-OS(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-NO_2,-$(R^d)_m$-N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-N(R^a)C(O)R^b,-$(R^d)_m$-N(R^a)C(O)OR^b,-$(R^d)_m$-N(R^c)C(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-N(R^a)S(O)$_2R^b$,-$(R^d)_m$-N(R^a)S(O)R^b,-$(R^d)_m$-SR^a,-$(R^d)_m$-S(O)R^a,-$(R^d)_m$-S(O)$_2R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-S(O)$_2$N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-N$R^a R^b$ or –($R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; wherein R^2 and R^3 may together optionally cyclize to form a saturated or unsaturated 3-7 membered heterocyclyl fused to the 6-membered N-containing heteroaryl to which they are attached; and wherein any of the said alkyl, alkenyl, alkynyl, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, phenyl or 3-15 membered heterocyclyl, may independently be further optionally substituted by 0-3 R^{12} groups;

R^4 and R^5 are each independently selected from H, R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-C(O)R^a,-$(R^d)_m$-C(O)OR^a,-$(R^d)_m$-C(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-OR^a,-$(R^d)_m$-OC(O)R^a,-$(R^d)_m$-OC(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-O-S(O)R^a,-$(R^d)_m$-OS(O)$_2R^a$,-$(R^d)_m$-OS(O)$_2$N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-OS(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-NO_2,-$(R^d)_m$-N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-N(R^a)C(O)R^b,-$(R^d)_m$-N(R^a)C(O)OR^b,-$(R^d)_m$-N(R^c)C(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-N(R^a)S(O)$_2R^b$,-$(R^d)_m$-N(R^a)S(O)R^b,-$(R^d)_m$-SR^a,-$(R^d)_m$-S(O)R^a,-$(R^d)_m$-S(O)$_2R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-S(O)$_2$N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-N$R^a R^b$ or –($R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; wherein any of the said alkyl, alkenyl, alkynyl, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, aryl or 3-15 membered heterocyclyl are independently optionally further substituted by 0-3 R^{12} groups,

R^6 and R^7 are each independently H, R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-C(O)R^a,-$(R^d)_m$-C(O)OR^a,-$(R^d)_m$-C(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-OR^a,-$(R^d)_m$-OC(O)R^a,-$(R^d)_m$-OC(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-O-S(O)R^a,-$(R^d)_m$-OS(O)$_2R^a$,-$(R^d)_m$-OS(O)$_2$N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-OS(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-NO_2,-$(R^d)_m$-N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-N(R^a)C(O)R^b,-$(R^d)_m$-N(R^a)C(O)OR^b,-$(R^d)_m$-N(R^c)C(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-N(R^a)S(O)$_2R^b$,-$(R^d)_m$-N(R^a)S(O)R^b,-$(R^d)_m$-SR^a,-$(R^d)_m$-S(O)R^a,-$(R^d)_m$-S(O)$_2R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-S(O)$_2$N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-N$R^a R^b$ or –($R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; wherein

R^6 and R^7 may together optionally cyclize to form a C_3-C_7 cycloalkyl and wherein any of the said alkyl, alkenyl, alkynyl, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, aryl or 3-15 membered heterocyclyl are independently optionally further substituted by 0-3 R^{12} groups;

R^8 is H, R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-C(O)R^a,-$(R^d)_m$-C(O)OR^a,-$(R^d)_m$-C(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-O$R^a$,-$(R^d)_m$-OC(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-OC(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-O-S(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-OS(O)$_2$$R^a$,-$(R^d)_m$-OS(O)$_2NR^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-OS(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-$NO_2$,-$(R^d)_m$-N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)C(O)$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)C(O)O$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^c$)C(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)S(O)$_2$$R^b$,-(($R^d$)$_m$-N($R^a$)S(O)$R^b$,-$(R^d)_m$-S$R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)$_2$$R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-S(O)$_2NR^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-N$R^a$$R^b$ or –$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; and wherein any of the said alkyl, alkenyl, alkynyl, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, phenyl, or 3-15 membered heterocyclyl are independently optionally further substituted by 1-3 groups selected from –F, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 perfluoroalkyl, hydroxyl, C_1-C_6alkoxyl, or oxo;

R^9 and R^{10} are each independently C_1-C_2 alkyl or can together cyclize to form a cyclopropyl or cyclobutyl;

each R^{12} is independently H, R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-C(O)R^a,-$(R^d)_m$-C(O)OR^a,-$(R^d)_m$-C(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-O$R^a$,-$(R^d)_m$-OC(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-OC(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-O-S(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-OS(O)$_2$$R^a$,-$(R^d)_m$-OS(O)$_2NR^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-OS(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-$NO_2$,-$(R^d)_m$-N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)C(O)$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)C(O)O$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^c$)C(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)S(O)$_2$$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)S(O)$R^b$,-$(R^d)_m$-S$R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)$_2$$R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-S(O)$_2NR^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-O--$(R^e)_m$-N$R^a$$R^b$ or-$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; and wherein any of the said alkyl, alkenyl, alkynyl, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, phenyl, or 3-15 membered heterocyclyl, are independently optionally further substituted by 1-3 groups selected from –F, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 perfluoroalkyl, hydroxyl, C_1-C_6alkoxyl or oxo;

each R^a, R^b and R^c is independently selected from H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_8 cycloalkyl),-$(R^d)_m$-(C_3-C_8 cycloalkenyl), C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-phenyl, or-$(R^d)_m$-(3-7 membered heterocyclyl), and each R^a, R^b and R^c is independently

optionally further substituted by 1-3 groups selected from halide, hydroxyl,-CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 perfluoroalkyl, C_1-C_6 alkoxyl and C_1-C_6 alkylamino; or, when connected to the same nitrogen, R^a and R^b may together optionally form a 3-7 membered heterocyclyl, which may optionally be further substituted by 0-3 groups selected from halide, hydroxyl, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 perfluoroalkyl, C_1-C_6 alkoxyl or C_1-C_6 alkylamino;

each R^d and R^e is independently-(C_1-C_3 alkylene)-,-(C_2-C_5 alkenylene)-,or-(C_2-C_5 alkynylene)-;

and each m is independently 0 or 1;

with the proviso that when X is N, R^6 and R^7 are not both H, and that when X is C-R^{11}, R^6 and R^7 are both H.

In one embodiment of the invention, R^9 and R^{10} are both methyl.

In another embodiment of the invention, X is N and R^6 and R^7 are each independently H or C_1-C_6alkyl but are not both H.

In one embodiment of the invention, A is N and B is C. In an alternative embodiment, A is C and B is N.

In another embodiment of the invention, R^6 and R^7 are both methyl. In an alternative embodiment, R^6 is H and R^7 is methyl.

In one embodiment of the invention, R^4 is R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-C(O)R^a,-$(R^d)_m$-C(O)OR^a,-$(R^d)_m$-C(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-O$R^a$,-$(R^d)_m$-OC(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-OC(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-O-S(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-OS(O)$_2$$R^a$,-$(R^d)_m$-OS(O)$_2NR^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-OS(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-$NO_2$,-$(R^d)_m$-N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)C(O)$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)C(O)O$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^c$)C(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)S(O)$_2$$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)S(O)$R^b$,-$(R^d)_m$-S$R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)$_2$$R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-S(O)$_2NR^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-O--$(R^e)_m$-N$R^a$$R^b$ or-$(R^d)_m$-NR^a--(R^e)-OR^b; wherein the said R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, aryl, 3-15 membered heterocyclyl, are independently optionally further substituted by 0-3 R^{12} groups.

In a further embodiment of the invention, R^4 is methyl.

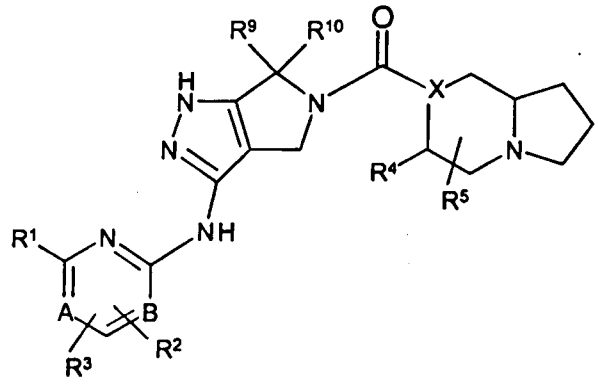
In another embodiment of the invention, R^1 is R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-C(O)R^a,-$(R^d)_m$-C(O)OR^a,-$(R^d)_m$-C(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-O$R^a$,-$(R^d)_m$-OC(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-OC(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-O-

$S(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-NO_2,-$(R^d)_m$-NR^aR^b,-$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$,-$(R^d)_m$-SR^a,-$(R^d)_m$-$S(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b or –$(R^d)_m$-NR^a--(R^e)-OR^b; wherein the said- R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, aryl, the said 3-15 membered heterocyclyl, are independently optionally further substituted by 0-3 R^{12} groups.

In a further embodiment of the invention, R^1 is-$(R^d)_m$-OR^a, C_1-C_8 alkyl, or-$(R^d)_m$-NR^aR^b. In another further embodiment of the invention, R^8 is R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-OR^a , or-$(R^d)_m$-NR^aR^b.

In another embodiment of the invention, each R^d and R^e is independently an –(C_1-C_3 alkylene).

The present invention is further directed to a compound or pharmaceutically acceptable salt of Formula B,



(B)

wherein

X is C-R^{11} or N, wherein R^{11} is H, halo, OH, C_1-C_3alkyl, CF_3, or CN;

A and B are independently C or N;

R^1 is R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-$C(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$,-$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-OR^a,-$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$,-$(R^d)_m$-

$OS(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-NO_2,-$(R^d)_m$-NR^aR^b,-$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$,-$(R^d)_m$-SR^a,-$(R^d)_m$-$S(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b or –($R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; and wherein any of the said alkyl, alkenyl, alkynyl, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, phenyl or 3-15 membered heterocyclyl, may independently be further optionally substituted by 0-3 R^{12} groups;

~~R^2 and R^3 are each independently selected from H, R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8~~ alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-$C(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$,-$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-OR^a,-$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-NO_2,-$(R^d)_m$-NR^aR^b,-$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$,-$(R^d)_m$-SR^a,-$(R^d)_m$-$S(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b or –($R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; wherein R^2 and R^3 may together optionally cyclize to form a saturated or unsaturated 3-7 membered heterocyclyl fused to the 6-membered N-containing heteroaryl to which they are attached; and wherein any of the said alkyl, alkenyl, alkynyl, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, phenyl or 3-15 membered heterocyclyl, may independently be further optionally substituted by 0-3 R^{12} groups;

R^4 and R^5 are each independently selected from H, R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-$C(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$,-$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-OR^a,-$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-NO_2,-$(R^d)_m$-NR^aR^b,-$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$,-$(R^d)_m$-SR^a,-$(R^d)_m$-$S(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b or –($R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; wherein any of the said alkyl, alkenyl, alkynyl, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, aryl or 3-15 membered heterocyclyl are independently optionally further substituted by 0-3 R^{12} groups,

R^8 is H, R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6

perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-$C(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$,-$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-OR^a,-$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-NO_2,-$(R^d)_m$-NR^aR^b,-$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$,-$((R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$,-$(R^d)_m$-SR^a,-$(R^d)_m$-$S(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b or –$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; and wherein any of the said alkyl, alkenyl, alkynyl, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, phenyl, or 3-15 membered heterocyclyl are independently optionally further substituted by 1-3 groups selected from –F, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 perfluoroalkyl, hydroxyl, C_1-C_6alkoxyl, or oxo;

R^9 and R^{10} are each independently C_1-C_2 alkyl or can together cyclize to form a cyclopropyl or cyclobutyl;

each R^{12} is independently H, R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-$C(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$,-$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-OR^a,-$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-NO_2,-$(R^d)_m$-NR^aR^b,-$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$,-$(R^d)_m$-SR^a,-$(R^d)_m$-$S(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-O--$(R^e)_m$-NR^aR^b or-$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; and wherein any of the said alkyl, alkenyl, alkynyl, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, phenyl, or 3-15 membered heterocyclyl, are independently optionally further substituted by 1-3 groups selected from –F, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 perfluoroalkyl, hydroxyl, C_1-C_6alkoxyl or oxo;

each R^a, R^b and R^c is independently selected from H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_8 cycloalkyl),-$(R^d)_m$-(C_3-C_8 cycloalkenyl), C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-phenyl, or-$(R^d)_m$-(3-7 membered heterocyclyl), and each R^a, R^b and R^c is independently optionally further substituted by 1-3 groups selected from halide, hydroxyl,-CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 perfluoroalkyl, C_1-C_6 alkoxyl and C_1-C_6 alkylamino; or, when connected to the same nitrogen, R^a and R^b may together optionally form a 3-7 membered heterocyclyl, which may optionally be further substituted by 0-3 groups selected from halide, hydroxyl, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 perfluoroalkyl, C_1-C_6 alkoxyl or C_1-C_6 alkylamino;

each R^d and R^e is independently-(C_1-C_3 alkylene)-,-(C_2-C_5 alkenylene)-,or-(C_2-C_5 alkynylene)-;

and each m is independently 0 or 1.

In one embodiment of the invention of Formula (B), A is N and B is C.

In a further embodiment of Formula (B), wherein R^9 and R^{10} are both methyl.

In another embodiment of Formula (B), R^4 is-$(R^d)_m$-OR^a, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl or C_2-C_8 alkynyl. In a further embodiment, R^4 is methyl.

In another embodiment of Formula (B), R^1 is $-(R^d)_m$-OR^a, C_1-C_8 alkyl, or-$(R^d)_m$-NR^aR^b.

In another embodiment of Formula (B), each R^d and R^e is independently an-(C_1-C_3 alkylene)-.

The present invention is directed to compounds or pharmaceutically acceptable salts selected from the group consisting of:

*N*4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-N2-ethyl-5-fluoropyrimidine-2,4-diamine ,

N^4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-5-fluoro-N^2,N^2-dimethylpyrimidine-2,4-diamine,

N2-cyclopropyl-N4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-5-fluoropyrimidine-2,4-diamine

N^4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-5-fluoro-N^2-methylpyrimidine-2,4-diamine,

N^4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-5-fluoro-N^2-isopropylpyrimidine-2,4-diamine ,

N^4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-N^2-ethylpyrimidine-2,4-diamine,

N^4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-N^2,N^2-dimethylpyrimidine-2,4-diamine,

5-{[(8*S*)-6,8-dimethyl-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]carbonyl}-*N*-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

*N*4-(5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-yl)-*N*2-ethyl-5-fluoropyrimidine-2,4-diamine,

N^4-(5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-yl)-N^2-ethyl-5-fluoropyrimidine-2,4-diamine,

N^2-ethyl-5-fluoro-N^4-(5-{[(2S,5R)-4-(3-methoxypropyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)pyrimidine-2,4-diamine acetate salt,

N^4-(6,6-dimethyl-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-yl)-N^2-ethyl-5-fluoropyrimidine-2,4-diamine,

4-[(6,6-dimethyl-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)amino]pyrimidine-2-carbonitrile,

N-(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine,

N-(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(3-methoxypropyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amin,

2-((5*S*)-4-{[3-[(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-(5-fluoro-2-propylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine,

N-(5-fluoro-2-isopropylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine,

N-(3-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

5-{[(3*S*,8a*S*)-3,8a-dimethylhexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-*N*-(3-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-(3-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(3*S*,8a*S*)-3-methylhexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-(3-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-[5-fluoro-2-(methoxymethyl)pyrimidin-4-yl]-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

5-{[(2S,5R)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}-N-(4-methoxypyrimidin-2-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-*N*-(4-methylpyrimidin-2-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-*N*-[4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-*N*-(4-methylpyrimidin-2-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine,

N-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[4-ethyl(2*S*,5*R*)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(2-methoxyethyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(3-methoxypropyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-4-yl]-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(3-methoxypropyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-4-yl]-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-4-yl]-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

~~5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-~~(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine ,

2-((5*S*)-4-{[3-[(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol ,

2-((5*S*)-4-{[3-[(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol ,

5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-*N*-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-4-yl]-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-[5-fluoro-2-(methoxymethyl)pyrimidin-4-yl]-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

2-((5*S*)-4-{[3-{[5-fluoro-2-(methoxymethyl)pyrimidin-4-yl]amino}-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol.

The present invention is further directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound according to any of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention is further directed to a method of treating diabetes mellitus and its complications, cancer, ischemia, inflammation, central nervous system disorders, cardiovascular disease, Alzheimer's disease and dermatological disase pression, virus diseases, inflammatory disorders, or diseases in which the liver is a target organ, the

method comprising administering to a mammal an effective amount of a compound according to any of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention is further directed to a method of treating diabetic mellitus and its complications, the method comprising administering to a mammal an effective amount of a compound according to any of the preceding claims. In a further embodiment of this invention, the complications comprise diabetic retinopathy (including macular edema), nephropathy and neuropathy.

DEFINITIONS

As used herein, the terms "comprising" and "including" are used in their open, non-limiting sense. As used herein, the terms "C_1-C_8" or "C_2-C_8" and so forth, refer to moieties having 1 to 8 or 2 to 8 carbon atoms, respectively.

The term "alkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight or branched moieties. Exemplary alkyl moieties have carbon atoms in the range of 1 to 8 carbon atoms, 1 to 6 carbon atoms or 1 to 4 carbon atoms.

The term "alkenyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes alkyl moieties having at least one carbon-carbon double bond wherein alkyl is as defined above and including E and Z isomers of said alkenyl moiety.

The term "alkynyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes alkyl moieties having at least one carbon-carbon triple bond wherein alkyl is as defined above.

The term "alkoxyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes O-alkyl groups wherein alkyl is as defined above.

The term "hydroxyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes –OH.

The term "amino", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to include the

$-NH_2$ radical, and any substitutions of the N atom.

The terms "halogen" and "halo", as used herein, unless otherwise indicated, represent chlorine, fluorine, bromine or iodine.

The term "trifluoromethyl", as used herein, unless otherwise indicated, is meant to represent a $-CF_3$ group.

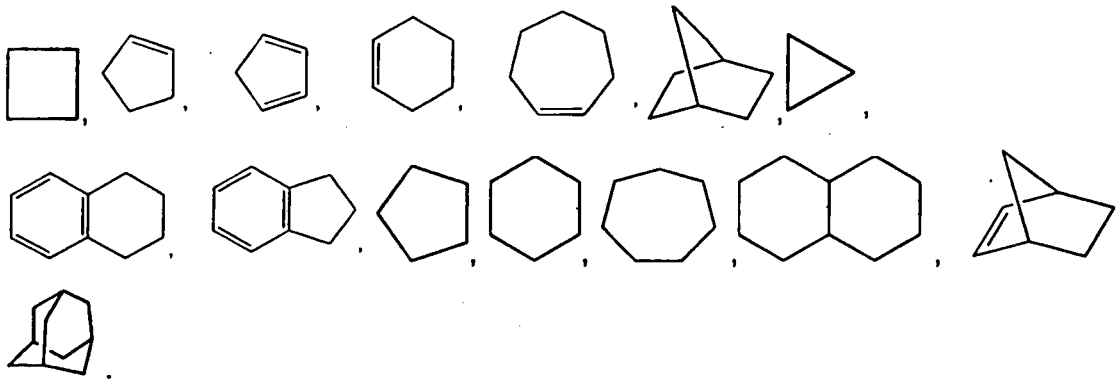
The term "perfluoroalkyl", as used herein, is meant to represent an alkyl group in which all hydrogens attached to the carbons have been replaced by fluorine, such as CF_3, CF_2-CF_3, $C(CF_2)(CF_2)$ and so on.

The term "trifluoromethoxy", as used herein, unless otherwise indicated, is meant to represent a $-OCF_3$ group.

The term "cyano", as used herein, unless otherwise indicated, is meant to represent a –CN group.

The term "CH_2Cl_2", as used herein, unless otherwise indicated, is meant to represent dichloromethane.

The term "C_3-C_{12} cycloalkyl" or "C_5-C_8 cycloalkyl", as used herein, unless otherwise indicated, refers to a non-aromatic, saturated or partially saturated, monocyclic or fused, spiro or unfused bicyclic or tricyclic hydrocarbon referred to herein containing a total of from 3 to 12 carbon atoms, or 5-8 ring carbon atoms, respectively. Exemplary cycloalkyls include rings having from 3-10 carbon atoms, such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and adamantyl. Illustrative examples of cycloalkyl are derived from, but not limited to, the following:

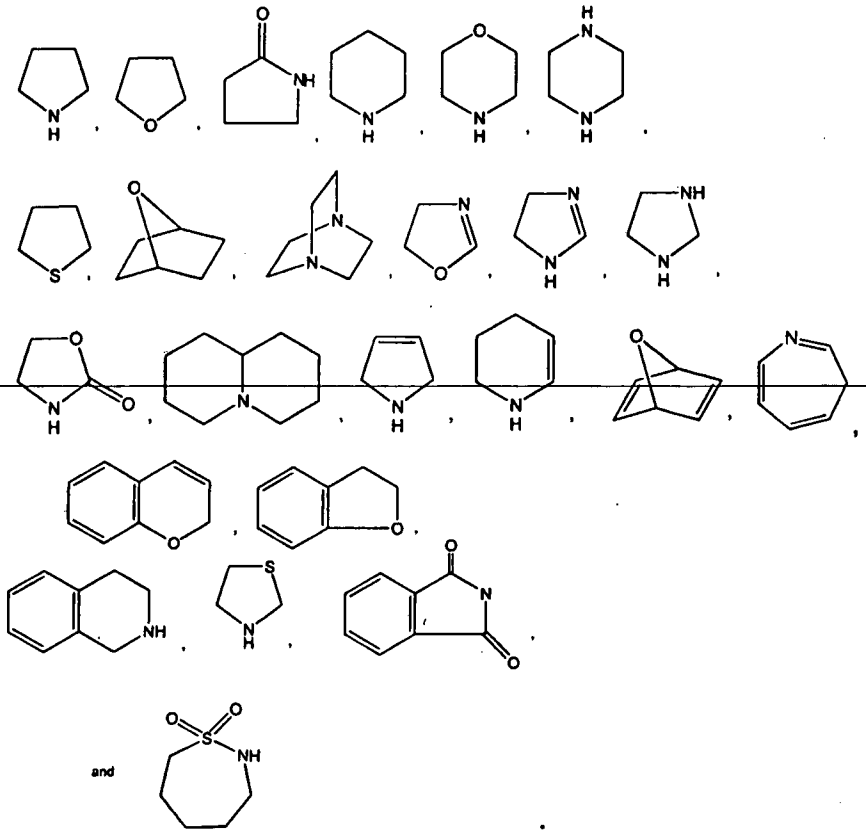

, and

.

The term "aryl", as used herein, unless otherwise indicated, includes an organic radical derived from an aromatic hydrocarbon by removal of one hydrogen, such as phenyl or naphthyl.

The term "(3-15)-membered heterocycyl", "(3-7)-membered heterocyclyl", "(6-10)-membered heterocyclyl", or "(4 to 10)-membered heterocyclyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes aromatic and non-aromatic heterocyclic groups containing one to four heteroatoms each selected from O, S and N, wherein each heterocyclic group has from 3-15, 3-7, 6-10, or 4 to 10 atoms, respectively, in its ring system, and with the proviso that the ring of said group does not contain two adjacent O or S atoms. Non-aromatic heterocyclic groups include groups having only 3 atoms in their ring

system, but aromatic heterocyclic groups must have at least 5 atoms in their ring system. The heterocyclic groups include benzo-fused ring systems. An example of a 3 membered heterocyclic group is aziridine, an example of a 4 membered heterocyclic group is azetidinyl (derived from azetidine). An example of a 5 membered heterocyclic group is thiazolyl, an example of a 7 membered ring is azepinyl, and an example of a 10 membered heterocyclic group is quinolinyl. Examples of non-aromatic heterocyclic groups are pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidino, morpholino, thiomorpholino, thioxanyl, piperazinyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, homopiperidinyl, oxepanyl, thiepanyl, oxazepinyl, diazepinyl, thiazepinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolinyl, dithianyl, dithiolanyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanyl, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanyl, 3H-indolyl and quinolizinyl. Heterocycles include monocyclic and polycyclic aromatic ring structures, with "(5-12)-membered heteroaryls" referring to those that are heterocycles having 5 to 12 atoms in their ring system(s). Examples of "(5-12)-membered heteroaryls" are pyridinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indolizinyl, phthalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, pteridinyl, purinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, and furopyridinyl. The foregoing groups, as derived from the groups listed above, may be C-attached or N-attached where such is possible. For instance, a group derived from pyrrole may be pyrrol-1-yl (N-attached) or pyrrol-3-yl (C-attached). Further, a group derived from imidazole may be imidazol-1-yl (N-attached) or imidazol-3-yl (C-attached). The above-mentioned heterocyclic groups may be optionally substituted on any ring carbon, sulfur, or nitrogen atom(s) by one to two oxo, per ring. An example of a heterocyclic group wherein 2 ring carbon atoms are substituted with oxo moieties is 1,1-dioxo-thiomorpholinyl. Other Illustrative examples of 4 to 10 membered heterocyclic are derived from, but not limited to, the following:



The term "(12-15)-membered heterocyclyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes aromatic and non-aromatic heterocyclic groups that are in a partially fused or spirocyclic configuration and which contain at least one N and optionally additional 1 to 5 heteroatoms each selected from O, S and N, wherein the heterocyclic group has from 12 to 15 atoms, respectively, in its system, and with the proviso that any ring of said group does not contain two adjacent O or S atoms. The heterocyclic groups include tricyclic fused ring and spirocyclic systems. An example of a 13-membered tricyclic heterocyclic group is 3,4-dihydropyrazino[1,2-a]benzimidazole and an example of a 15-membered spirocyclic heterocyclic group is 3,4-dihydro-1'H-spirochromene.

Unless otherwise indicated, the term "oxo" refers to =O.

A "solvate" is intended to mean a pharmaceutically acceptable solvate form of a specified compound that retains the biological effectiveness of such compound. Examples of solvates include compounds of the invention in combination with water, isopropanol, ethanol, methanol, DMSO (dimethylsulfoxide), ethyl acetate, acetic acid, or ethanolamine.

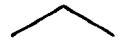
The phrase "pharmaceutically acceptable salt(s)", as used herein, unless otherwise indicated, includes salts of acidic or basic groups which may be present in the

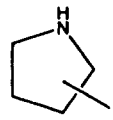
compounds of formula (A) or formula (B). The compounds of formula (A) or formula (B) that are basic in nature are capable of forming a wide variety of salts with various inorganic and organic acids. The acids that may be used to prepare pharmaceutically acceptable acid addition salts of such basic compounds of formula (A) or formula (B) are those that form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, such as the acetate, benzenesulfonate, benzoate, bicarbonate, bisulfate, bitartrate, borate, bromide, calcium edetate, camsylate, carbonate, chloride, clavulanate, citrate, dihydrochloride, edetate, edislyate, estolate, esylate, ethylsuccinate, fumarate, gluceptate, gluconate, glutamate, glycollylarsanilate, hexylresorcinate, hydrabamine, hydrobromide, hydrochloride, iodide, isothionate, lactate, lactobionate, laurate, malate, maleate, mandelate, mesylate, methylsulfate, mucate, napsylate, nitrate, oleate, oxalate, pamoate (embonate), palmitate, pantothenate, phospate/diphosphate, polygalacturonate, salicylate, stearate, subacetate, succinate, tannate, tartrate, teoclate, tosylate, triethiodode, and valerate salts.

The term "treating", as used herein, unless otherwise indicated, means reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment", as used herein, unless otherwise indicated, refers to the act of treating as "treating" is defined immediately above.

The phrase "therapeutically effective amount", as used herein, refers to that amount of drug or pharmaceutical agent that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal, or human that is being sought by a researcher, veterinarian, medical doctor or other.

The term "substituted" means that the specified group or moiety bears one or more substituents. The term "unsubstituted" means that the specified group bears no substituents. The term "optionally substituted" means that the specified group is unsubstituted or substituted by one or more substituents.

In accordance with convention, in some structural formula herein, the carbon atoms and their bound hydrogen atoms are not explicitly depicted e.g.,  represents a methyl group,  represents an ethyl group,  represents a cyclopentyl group, etc. Moreover, the depiction of any cylic group (aryl, heterocyclic or cycloalkyl)

with a bond that is not directly attached to a ring atom, e.g.,  indicates that the point of attachment may be on any available ring atom of the cyclic group.

Certain compounds of formula (A) or formula (B) may have asymmetric centers and therefore exist in different enantiomeric forms. All optical isomers and stereoisomers of the compounds of formula (A) or formula (B), and mixtures thereof, are considered to be within the scope of the invention. With respect to the compounds of formula (A) or formula (B), the invention includes the use of a racemate, one or more enantiomeric forms, one or more diastereomeric forms, or mixtures thereof. The compounds of formula (A) or formula (B) may also exist as tautomers. This invention relates to the use of all such tautomers and mixtures thereof.

Certain functional groups contained within the compounds of the present invention can be substituted for bioisosteric groups, that is, groups which have similar spatial or electronic requirements to the parent group, but exhibit differing or improved physicochemical or other properties. Suitable examples are well known to those of skill in the art, and include, but are not limited to moieties described in Patini et al., Chem. Rev, 1996, 96, 3147-3176 and references cited therein.

The subject invention also includes isotopically-labelled compounds, which are identical to those recited in formula (A) or formula (B), but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, and ^{36}Cl, respectively. Compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable salts or solvates of said compounds which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^{3}H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^{3}H, and carbon-14, i.e., ^{14}C, isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^{2}H, can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage

requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of formula (A) or formula (B) of this invention thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

The term "mmol", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean millimole. The term "equiv", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean equivalent. The term "mL", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean milliliter. The term "U", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean units. The term "mm" as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean millimeter. The term "g", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean gram. The term "kg", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean kilogram. The term "h", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean hour. The term "min", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean minute. The term "µL", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean microliter. The term "µM", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean micromolar. The term "µm", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean micrometer. The term "M", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean molar. The term "N", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean normal. The term "nm", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean nanometer. The term "nM", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean nanoMolar. The term "amu", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean atomic mass unit. The term "°C", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean Celsius. The term "m/z", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean, mass/charge ratio. The term "wt/wt", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean weight/weight. The term "v/v", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean volume/volume. The term "mL/min", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean milliliter/minute. The term "UV", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean ultraviolet. The term "APCI-MS", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean atmospheric pressure chemical ionization mass spectroscopy. The term "HPLC", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean high performance liquid chromatograph. The chromatography was

performed at a temperature of about 20 °C, unless otherwise indicated. The term "LC", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean liquid chromatograph. The term "LCMS", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean liquid chromatography mass spectroscopy. The term "TLC", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean thin layer chromatography. The term "SFC", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean supercritical fluid chromatography. The term "sat" as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean saturated. The term "aq" as used herein, is intended to mean aqueous. The term "ELSD" as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean evaporative light scattering detection. The term "MS", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean mass spectroscopy. The term "HRMS (ESI)", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean high-resolution mass spectrometry (electrospray ionization). The term "Anal.", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean analytical. The term "Calcd", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean calculated. The term "N/A", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean not tested. The term "RT", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean room temperature. The term "Mth.", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean Method. The term "Celite®", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean a white solid diatomite filter agent commercially available from World Minerals located in Los Angeles, California USA. The term "Eg.", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean example.

Terms such as-$(CR^3R^4)_t$ or-$(CR^{10}R^{11})_v$, for example, are used, R^3, R^4, R^{10} and R^{11} may vary with each iteration of t or v above 1. For instance, where t or v is 2 the terms-$(CR^3R^4)_v$ or
-$(CR^{10}R^{11})_t$ may equal-CH_2CH_2-, or-$CH(CH_3)C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$-, or any number of similar moieties falling within the scope of the definitions of R^3, R^4, R^{10} and R^{11}.

The term "K_i", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean values of enzyme inhibition constant. The term "K_i app", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean K_i apparent. The term "IC_{50}", as used herein, unless otherwise indicated, is intended to mean concentrations required for at least 50% enzyme inhibition.

Other aspects, advantages, and features of the invention will become apparent from the detailed description below.

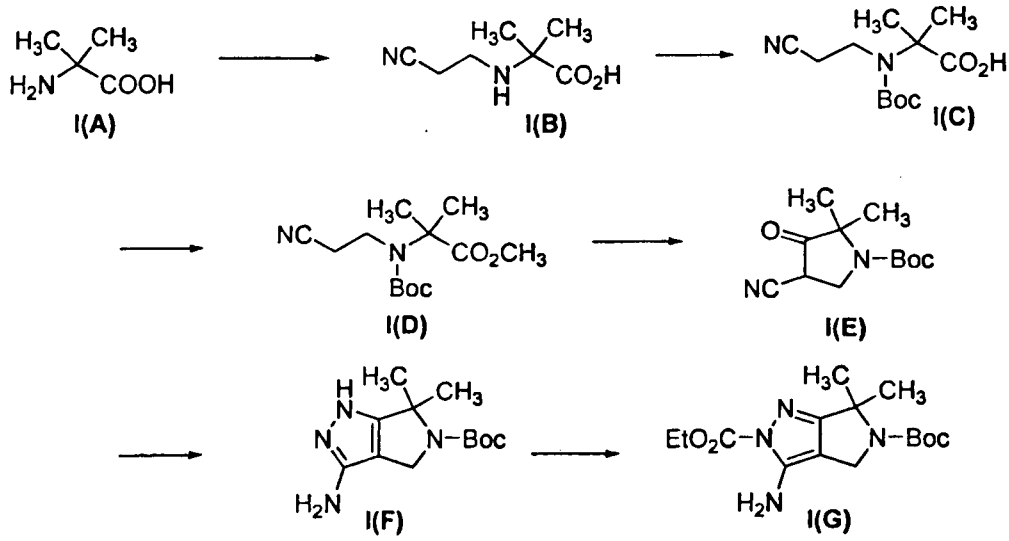
DETAILED DESCRIPTION AND EMBODIMENTS OF THE INVENTION

The following reaction Schemes illustrate the preparation of the compounds of the present invention. Unless otherwise indicated, R^1 through R^{12} and R^a through R^e in the reaction schemes and the discussion that follows are as defined above.

Detailed Description

Compounds of formulas I-III can be made following the synthetic routes in Scheme 1 and Scheme 2. In Scheme 1 and Scheme 2 and the descriptions following, "BOC", "Boc" or "boc" means N-*tert*-butoxycarbonyl, DCM means CH_2Cl_2, DIPEA (also known as Hunig's base) means diisopropyl ethyl amine, DMA means dimethyl amine, "DMF" means dimethyl formamide, "DMSO" means dimethylsulfoxide, Et means-CH_2CH_3, "MTBE" means methyl t-butyl ether, NMP means 1-methyl-2-pyrrolidinone, TEA means triethyl amine, TFA means trifluoro acetic acid, THF means tetrahydrofuran. While schemes 1 and 2 and the description refer to compound **I**, schemes 1 and 2 and the description are equally applicable to compounds **II** and **III**.

Scheme 1

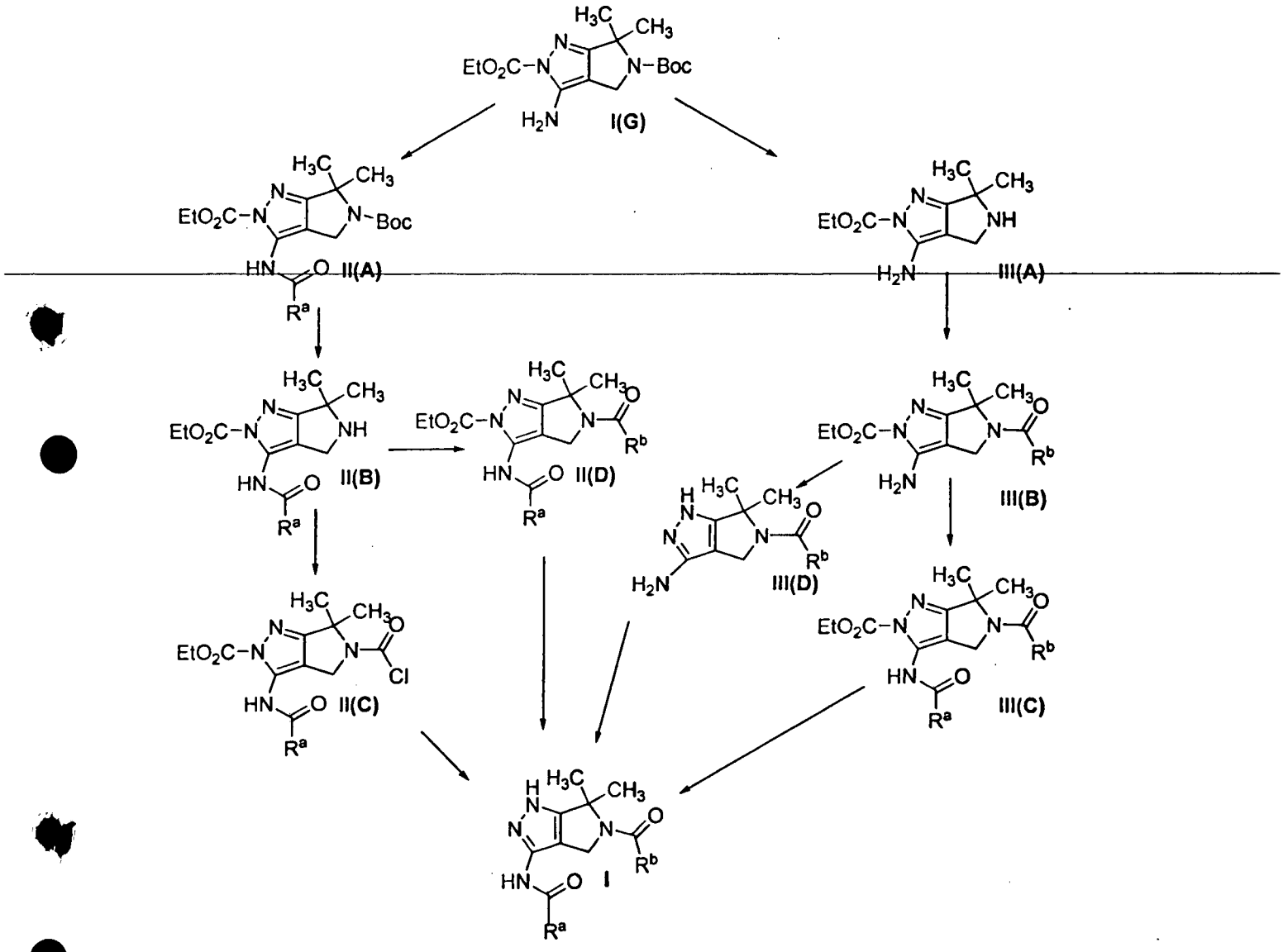


Scheme 1 illustrates the synthesis of the intermediate **I(A)** used to make compounds of formula **I**. The amino group of the substituted amino acid **I(A)** is alkylated to give compound **I(B)**. This can typically be done by treating compound **I(A)** with an alkylating agent in the presence of a base. An activated electrophilic double

bond moiety is a commonly used alkylating reagent. A typical reaction condition of alkylating **I(A)** with an activated electrophilic double bond moiety is to treat **I(A)** with the activated double bond moiety in the presence of a strong base. Subsequent aqueous work up affords compound **I(B)**. The amino group of compound **I(B)** is then protected with a boc group to give compound **I(C)**. This can typically be done by treating compound **I(B)** with Boc agent in the presence of a base. A typical condition is to treat compound **I(B)** with $(Boc)_2O$ in the presence of Me_4NOH in MeCN as a solvent. The carboxylic acid group of compound **I(C)** is then converted into a methyl ester of compound **I(D)**. A typical condition of converting the carboxylic acid group into the methyl ester group is to treat **I(C)** with methyl iodide in DMF in the presence of a base. Compound **I(D)** then undergoes an intramolecular aldol condensation to give compound **I(E)**. This can typically be done by treating compound **I(D)** with a strong base in an aprotic solvent. A typical condition is to treat compound **I(D)** with t-BuOK in toluene. Subsequent aqueous workup gives compound **I(E)**. Compound **I(E)** then undergoes a 2+3 cyclization with a hydrazine moiety to form compound **I(F)**. A typical condition of the cyclization is to reflux compound **I(E)** with hydrazine and acetic acid in EtOH. The free base pyrazole nitrogen of compound **I(F)** is then acylated to give compound **I(G)**. A typical condition of the acylation is to treat compound **I(F)** with chloro ethyl carbonate in THF.

More detailed synthetic conditions to compound **I(G)** of Scheme 1 can be found in U.S. Patent Application Publication No. 2003/0171357 and PCT Publication WO 02/12242, the disclosures of which are incorporated herein by reference.

Scheme 2



Scheme 2 illustrates two routes through which compounds of formula **I** can be made from intermediate **I(G)**. In the first route of Scheme 2, compound **I(G)** undergoes a nucleophilic reaction with an R^a electrophile moiety. This nucleophilic reaction can be an acylation, alkylation, sulfonylation, reductive amination or one of many other reactions that an amine functionality carries out. A typical acylation reaction condition is to treat compound **I(G)** with an acylating agent such as R^a-COCl, in the presence of a base such as 2 equivalents of DIPEA, in a solvent such as dichloromethane. The reaction mixture is stirred at between 0°C and room temperature for 12 hours. Subsequent aqueous workup gives compound **II(A)**. The Boc group on the pyrrole nitrogen of compound **II(A)** is then removed to give compound **II(B)**. This can typically

be done by treating **II(A)** with a strong acid. A typical reaction condition is to treat compound **II(A)** with 4N HCl in dioxane and DCM. Subsequent aqueous workup affords compound **II(B)**. The pyrrole NH of compound **II(B)** is then coverted to the chloroformate **II(C)**. This can typically be done using phosgene, triphosgene, or some equivalent. A typical reaction condition is to treat **II(B)** with 2 equivalents of triphosgene in DCM at 0°C for four hours. Subsequent mild basic workup with saturated $NaHCO_3$ and purification gives compound **II(C)**. Compound **II(C)** is then treated with an R^a nucleophile moiety. The nucleophile can be an alcohol, amine or one of any other functionalities that can react with the electrophile **II(C)**. A typical reaction involves treating **II(C)** with a nucleophile such as 1.5 equivalents of an alcohol in the presence of 2 equivalents of base such as K_2CO_3 in a solvent such as DME. The reaction is heated to 80°C for eight hours and the solvent removed. Alternatively, **II(C)** can be treated with 1.5 equivalents of an amine in the presence of 1 equivalent of base such as DIPEA in a solvent such as THF. Subsequent work up in a protic solvent such as methanol in the presence of base such as TEA followed by purification give compound of formula **I**.

Alternatively, compound **II(B)** can then undergoes a nucleophilic reaction with an (COR^b) electrophile to give compound **II(D)**. The nucleophilic reaction carried out for this transformation can be an alkylation, acylation, sulfonylation, reductive amination. An acylation reaction of **II(B)** to give **II(D)** is carried out by treating compound **II(B)** with an acylating reagent in the presence of base. A typical reaction condition is to mix compound **II(B)** with excess of base, such as DIPEA in DCM and adding the resulting solution to an isocyanate at 0°C. The reaction in stirred for 2 hours and subsequent aqueous workup gives compound **II(D)**. The ethyl ester protecting group on the pyrazole nitrogen of compound **II(D)** is removed to give compound of formula **I**. This can typically be done by treating compound **II(D)** with a base. A typical reaction condition is to reflux compound **II(D)** in dioxane and DCM in the presence of 2-3 equivalents of LiOH. Subsequent aqueous workup affords compound of formula **I**.

In the second route of Scheme 2, the Boc group on the pyrrole nitrogen is removed to give compound **III(A)**. The reaction can typically be carried out by treating compound **I(G)** with a strong acid. A typical reaction condition is to treat compound **I(G)** with 4N HCl in dioxane and DCM. Subsequent aqueous workup affords compound **III(A)**. Compound **III(A)** can then undergo a nucleophilic reaction with an (COR^b) electrophile to give compound **III(B)**. Because the $-NH_2$ group attached to the pyrazole

in compound **III(A)** is less reactive than the pyrrole nitrogen of **III(A)**, the transformation of **III(A)** to **III(B)** can be carried out without protecting the pyrazole $-NH_2$ group of compound **III(A)**. The nucleophilic reaction carried out for this transformation can be an alkylation, acylation, sulfonylation, reductive amination. Relative mild reaction conditions are preferred to achieve the reaction selectivity. An acylation reaction of **III(A)** to give **III(B)** is carried out by treating compound **III(A)** with an acylating reagent in the presence of base. A typical reaction condition is to mix compound **III(A)** with excess of base, such as DIPEA in DCM and adding the resulting solution to an isocyanate at 0°C. The reaction mixture is held at 0°C for about two hours and subsequent aqueous workup gives compound **III(B)**.

Compound **III(B)** then undergoes a nucleophilic reaction with an R^a electrophile moiety. This nucleophilic reaction can be an acylation, alkylation, sulfonylation, reductive amination or one of many other reactions that an amine functionality carries out. A typical acylation reaction condition is to treat compound **III(B)** with an acylating agent such as R^a-NCO in the presence of a base such as 2 equivalents of DIPEA in a solvent such as dichloromethane for 2 hours. Alternatively, **III(B)** can be treated with an acylating agent such as R^a-COOR, where R is an activating group such as p-nitrophenyl, in the presence of a base such as 2 equivalents of DIPEA, in a solvent such as 1,2-dichloroethane. Subsequent aqueous workup gives compound **III(C)**. The ethyl ester protecting group on the pyrazole nitrogen of compound **III(C)** is removed typically with a base to give the free base compound **I**. A typical reaction condition is to mix compound **III(C)** with TEA in a protic solvent such as methanol followed by purification to give compound of formula **I**.

Alternatively, the ethyl ester protecting group on the pyrazole nitrogen of compound **III(B)** is removed to give the free base compound **III(D)**. This can typically be done by treating compound **III(B)** with a base. A typical reaction condition is to reflux compound **III(B)** in dioxane and DCM in the presence of 2-3 equivalents of LiOH. Subsequent aqueous workup affords compound **III(D)**. Compound **III(D)** then undergoes a nucleophilic reaction with an R^a electrophile moiety. This nucleophilic reaction can be an acylation, alkylation, sulfonylation, reductive amination or one of many other reactions that an amine functionality carries out. A typical acylation reaction condition is to treating compound **III(D)** with an acylating agent such as R^a-COCl, in the presence of a base such as 2 equivalents of DIPEA in a solvent such as

dichloromethane. The reaction mixture is stirred for four hours and subsequent aqueous workup and purification gives compound of formula I.

Any of the above compounds of formula (A) and (B) as defined above can be converted into another analogous compound by standard chemical manipulations. All starting materials, regents, and solvents are commercially available and are known to those of skill in the art unless otherwise stated. These chemical manipulations are known to those skilled in the art and include (a) removal of a protecting group by methods outlined in T. W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., John Wiley and Sons, New York, 1991; (b) displacement of a leaving group (halide, mesylate, tosylate, etc) with a primary or secondary amine, thiol or alcohol to form a secondary or tertiary amine, thioether or ether, respectively; (c) treatment of primary and secondary amines with an isocyanate, acid chloride (or other activated carboxylic acid derivative), alkyl/aryl chloroformate or sulfonyl chloride to provide the corresponding urea, amide, carbamate or sulfonamide; (d) reductive amination of a primary or secondary amine using an aldehyde.

The compounds of the present invention may have asymmetric carbon atoms. Diastereomeric mixtures can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical chemical differences by methods known to those skilled in the art, for example, by chromatography or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by converting the enantiomeric mixtures into a diastereomric mixture by reaction with an appropriate optically active compound (e.g., alcohol), separating the diastereomers and converting (e.g., hydrolyzing) the individual diastereomers to the corresponding pure enantiomers. All such isomers, including diastereomeric mixtures and pure enantiomers are considered as part of the invention.

The compounds of formula (A) or formula (B) that are basic in nature are capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate the compound of formula (A) or formula (B) from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert the latter back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent and subsequently convert the latter free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the base compounds of this invention are readily prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the

chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent, such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the desired solid salt is readily obtained. The desired acid salt can also be precipitated from a solution of the free base in an organic solvent by adding to the solution an appropriate mineral or organic acid.

Those compounds of formula (A) or formula (B) that are acidic in nature are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include the alkali metal or alkaline-earth metal salts and particularly, the sodium and potassium salts. These salts are all prepared by conventional techniques. The chemical bases which are used as reagents to prepare the pharmaceutically acceptable base salts of this invention are those which form non-toxic base salts with the acidic compounds of formula (A) or formula (B). Such non-toxic base salts include those derived from such pharmacologically acceptable cations as sodium, potassium, calcium, and magnesium, etc. These salts can easily be prepared by treating the corresponding acidic compounds with an aqueous solution containing the desired pharmacologically acceptable cations, and then evaporating the resulting solution to dryness, preferably under reduced pressure. Alternatively, they may also be prepared by mixing lower alkanolic solutions of the acidic compounds and the desired alkali metal alkoxide together, and then evaporating the resulting solution to dryness in the same manner as before. In either case, stoichiometric quantities of reagents are preferably employed in order to ensure completeness of reaction and maximum yields of the desired final product.

The compounds of the present invention are inhibitors of protein kinase C and preferably selectively inhibit beta-1, beta-2 and optionally alpha isozymes of protein kinase C. With respect to the beta-2 isozyme in particular, the compounds of the present invention have Ki values of less than 100 nM.

As an inhibitor of protein kinase C the compounds are useful in the treatment of conditions in which protein kinase C has demonstrated a role in the pathology. Conditions recognized in the art include: diabetes mellitus and its complications, cancer, ischemia, inflammation, central nervous system disorders, cardiovascular disease, Alzheimer's disease and dermatological disase.

Protein kinase C has been linked to several different aspects of diabetes. Excessive activity of protein kinase C has been linked to insulin signaling defects and

therefore to the insulin resistance seen in Type II diabetes. Karasik, A. et al. J. Biol. Chem. 265: 10226-10231 (1990); Chen, K.S. et al. Trans.Assoc.Am.Physicians 104: 206-212 (1991); Chin, J.E. et al J. Biol. Chem. 268: 6338-6347 (1993). In addition, studies have demonstrated a marked increase in protein kinase C activity in tissues known to be susceptible to diabetic complications when exposed to hyperglycemic conditions. Lee, T.S. et al., J. Clin. Invest. 83: 90-94 (1989); Lee, T.S. et al. Proc. Natl. Acad.Sci USA 86: 5141-5145 (1989); Craven, P.A. and DeRubertis, F.R. J. Clin. Invest. 83: 1667-1675 (1989); Wolf, B.A. J. Clin. Invest. 87: 1643-1648 (1991).

Protein kinase C activity has long been associated with cell growth, tumor promotion and cancer. Rotenberg, S.A. and Weinstein, I.B. Biochem. Mol.Aspects Sel. Cancer 1: 25-73 (1991). Ahamd et al., Molecular Pharmacology: 43, 858-862 (1993). It is known that inhibitors of protein kinase C inhibitors are effective in preventing tumor growth in animals. Meyer, T. et al. Int. J. Cancer 43: 851-856 (1989); Akinagaka, S. et al. Cancer Res. 51: 4888-4892 (1991). More recently, the protein kinase Cβ inhibitor, Enzastauring (LY317615.HCl) was shown to have a direct tumor effect by inducement of apoptosis and suppression of proliferating cultured tumor cell, in particular on human glioblastoma and colon carcinoma. Graff et al, Cancer Res.16: 7462- 7469 (2005). The compounds of the present invention also act as multridrug reversal (MDR) agents making them effective compounds when administered in conjunction with other chemotherapeutic agents.

Protein kinase C inhibitors have been shown to block inflammatory responses such as neutrophil oxidative burst, CD3 down-regulation in T-lymphocytes, and phorbol-induced paw edema. Towemy, B. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 171: 1087-1092 (199)); Mulqueen, M.J. et al. Agents Actions 37: 85-89 (1992). Accordingly, as inhibitors of PKC, the present compounds are useful in treating inflammation.

Protein kinase C activity plays a central role in the functioning of the central nervous system. Huang, K.P. Trends Neurosci. 12: 425-432 (1989). In addition, protein kinase C inhibitors have been shown to prevent the damage seen in focal and central ischemic brain injury and brain edema. Hara, H. et al. J. Cereb.. Blood Flow Metab. 10: 646-653(1990); Shibata, S. et al. Brain Res. 594: 290-294 (1992). Protein kinase C has also been determined to be implicated in Alzheimer's disease. Shimohama, S. et al. Neurology 43: 1407-1413 (1993). Accordingly, the compounds of the present invention are useful in treating Alzheimer's disease and ischemic brain injury.

Protein kinase C activity also plays an important role in cardiovascular disease. Increased protein kinase C activity in the vasculature has been shown to cause increased vasoconstriction and hypertension. A known protein kinase C inhibitor prevented this increase. Bilder, G.E. et al. J. Pharmacol. Exp. Ter. 252: 526-430 (1990). Because protein kinase C inhibitors demonstrate inhibition of the neutrophil oxidative burst, protein kinase C inhibitors are also useful in treating cardiovascular ischemia and improving cardiac function following ischemia. Muid, R.E. et al. FEBS Lett.293: 169-172 (1990); Sonoki, H. et al. Kokyu-To Junkan 37: 669-674 (1989). The role of protein kinase C in platelet function has also been investigated and as shown elevated protein kinase C levels being correlated with increased response to agonists. Bastyr III, E.J. and Lu, J. Diabetes 42: (Suppl. 1) 97A (1993). PKC has been implicated in the biochemical pathway in the platelet-activity factor modulation of microvascular permeability. Kobayashi et al., Amer. Pjus. Soc. H1214-H1220 (1994). Potent protein kinase C inhibitors have been demonstrated to affect agonist-induced aggregation in platelets. Toullec, D. et al. J. Biol. Chem. 266: 15771-15781 (1991). Protein kinase C inhibitors also block agonist-induced smooth muscle cell proliferation. Matsumoto, H. and Sasaki, Y. Biochem. Biophys. Res. Commun. 158: 105-109 (1989). Therefore, the present compounds are useful in treating cardiovascular disease, atherosclerosis and restenosis.

Abnormal activity of protein kinase C has also been linked to dermatological disorders such as psoriasis. Horn, F. et al. J. Invest. Dermatol. 88: 220-222 (1987); Raynaud, F. and Evain-Brion, D. Br. J. Dermatol. 124: 542-546 (1991). Psoriasis is characterized by abnormal proliferation of keratinocytes. Known protein kinase C inhibitors have been shown to inhibit keratinocyte proliferation in a manner that parallels their potency as PKC inhibitors. Hegemann, L. et al. Aarch. Dermatol. Res. 283: 456-460 (1991); Bollag, W.B. et al. J. Invest. Dermatol. 100: 240-246 (1993). Accordingly, PKC inhibitors are useful in treating psoriasis.

The compounds of the invention are also isozyme-selective. The compounds preferentially inhibit protein kinase C beta-1 and beta-2 isozyme and optionally the alpha isozyme, over the remaining protein kinase C isozymes, i.e., gamma, delta, epsilon, zeta nad eta. Accordingly, compounds of the present invention inhibit beta-1 and beta-2 isozymes of protein kinase C, and optionally the alpha isozyme at much lower concentrations with minimal inhibition of the other PKC isozymes.

The compounds of the present invention are particularly useful in treating those disease states in which protein kinase C isozyme beta-1, beta-2, and optionally alpha, are associated. For example, the elevated blood glucose levels found in diabetes leads to an isozyme-specific elevation of the beta-2 isozyme in vascular tissues. Proc. Natl Acad. Sci. USA 89: 11059-11065 (1992). A diabetes-linked elevation of the beta isozyme in human plateles has been correlated with their altered response to agonists. Bastyr III, E.J. and Lu, J. Diabetes 42: (Suppl 1) 97A (1993). The human vitamin D receptor has been shown to be selectively phosphorylated by protein kinase C beta. This phosphorylation has been linked to alterations in the functioning of the receptor. Hsieh et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 931509319 (1991); Hsieh et al. J. Biol. Chem. 268: 15118-15126 (1993). In addition, recent work has shown that the beta-2 isozyme is responsible for erythroleukemia cell proliferation while the alpha isozyme is involved in megakaryocyte differentiation in these same cells. Murray et al., J. Biol. Chem. 268: 15847-15853 (1993).

In addition to the beta-1 and beta-2 isozymes discussed above, the protein kinase C alpha isozyme has been shown to have potential in the treatment of nephropathy: a PKC-alpha knockout mouse having STZ-induced diabetes showed improved nephropathy. Menne et al, Diabetes 53: 2101-2109 (2005). PKC alpha was implicated in heart contractility, Braz et al. Nature Medicine 10: 248-254 (2004); and also in the regulation of Akt activation and eNOS phosphorylation in endothelial cells. Partovian & Simons, Cellular Signalling 16: 951-957 (2004).

ASSAY

Protein Kinase C beta 2 (PKCβII) catalyzes the production of ADP from ATP that accompanies the phosphoryl transfer to the PKC Pseudosubstrate peptide (A-> S, RFARKGSLRQKNV). This transfer is coupled to the oxidation of β-NADH through the activities of Pyruvate Kinase (PK) and Lactate Dehydrogenase (LDH). β-NADH conversion to NAD+ is monitored by the decrease in absorbance at 340 nm (e = 6.22 $cm^{-1}mM^{-1}$) using a Molecular Devices SPECTRA max PLUS spectrophotometer.

A typical assay was carried out on a 96-well, clear microtiter plate in a Molecular Devices spectrophotometer for 20 minutes at 30°C in 0.1 mL of assay buffer containing 50 mM HEPES, pH 7.4, 5 nM PKC, 23 units of pyruvate kinase, 33 units of lactate

dehydrogenase, 0.15 mM peptide, 0.1 mM ATP, 1 mM DTT, 4 mM PEP, 8 mM $MgCl_2$, 0.3 mM NADH, 60 mM $CaCl_2$, 10 mg/mL PS, 50 ng/mL PMA, 7.5% DMSO and from about 10,000 nM to 0.169 nM compound inhibitor. Stock solutions of 3-sn-phosphatidyl-L-serine (PS) and phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA) were sonicated for 30 seconds just prior to addition to assay buffer and assays were initiated by the addition of 100 μM ATP.

Steady-state kinetic parameters for the *bi-bi* kinase reaction were determined at saturating phospho-acceptor peptide substrate concentration (0.15 mM) by fitting initial velocity data to the Michaelis-Menten equation,

$$v = V_{max}[S]/(K_M + [S])$$

where v is the measured initial velocity, V_{max} is the maximal enzyme velocity, [S] is the ATP substrate concentration, and K_M is the Michealis constant for ATP. Enzyme turnover values (k_{cat}) were calculated according to $k_{cat} = V_{max}[E]$, where [E] is the total enzyme concentration. Enzyme inhibition constants (apparent K_i values) were determined by fitting initial velocities at variable inhibitor concentrations to a model for ATP competitive inhibition based on the Morrison equation). Morrison, J.F., Biochim. Biophys Acta 185: 269-286 (1969).

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS/FORMULATIONS, DOSAGING AND MODES OF ADMINISTRATION

Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a specific amount of active compound are known, or will be apparent, to those skilled in this art. In addition, those of ordinary skill in the art are familiar with formulation and administration techniques. Such topics would be discussed, *e.g.* in Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, current ed., Pergamon Press; and Remington's Pharmaceutical Sciences, current ed., Mack Publishing, Co., Easton, PA. These techniques can be employed in appropriate aspects and embodiments of the methods and compositions described herein. The following examples are provided for illustrative purposes only and are not meant to serve as limitations of the present invention.

The compounds of formula (A) and (B) may be provided in suitable topical, oral and parenteral pharmaceutical formulations for use in the treatment of PKCβII mediated diseases. The compounds of the present invention may be administered orally as

tablets or capsules, as oily or aqueous suspensions, lozenges, troches, powders, granules, emulsions, syrups or elixirs. The compositions for oral use may include one or more agents for flavoring, sweetening, coloring and preserving in order to produce pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets may contain pharmaceutically acceptable excipients as an aid in the manufacture of such tablets. As is conventional in the art these tablets may be coated with a pharmaceutically acceptable enteric coating, such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate, to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract to provide a sustained action over a longer period.

Formulations for oral use may be in the form of hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin. They may also be in the form of soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, such as peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

Aqueous suspensions normally contain active ingredients in admixture with excipients suitable for the manufacture of an aqueous suspension. Such excipients may be a suspending agent, such as sodium carboxymethyl cellulose, methyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; a dispersing or wetting agent that may be a naturally occurring phosphatide such as lecithin, a condensation product of ethylene oxide and a long chain fatty acid, for example polyoxyethylene stearate, a condensation product of ethylene oxide and a long chain aliphatic alcohol such as heptadecaethylenoxycetanol, a condensation product of ethylene oxide and a partial ester derived from a fatty acid and hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate or a fatty acid hexitol anhydrides such as polyoxyethylene sorbitan monooleate.

The pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleagenous suspension. This suspension may be formulated according to know methods using those suitable dispersing or wetting agents and suspending agents that have been mentioned above. The sterile injectable preparation may also be formulated as a suspension in a non toxic perenterally-acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringers solution and isotonic sodium chloride solution. For this purpose any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or

diglycerides. In addition fatty acids such as oleic acid find use in the preparation of injectables.

The compounds of formula (A) and (B) may also be administered in the form of suppositories for rectal administration of the drug. These compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient that is solid at about 25 Celsius but liquid at rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such materials include cocoa butter and other glycerides.

For topical use preparations, for example, creams, ointments, jellies solutions, or suspensions, containing the compounds of the present invention are employed.

The compounds of formula (A) and (B) may also be administered in the form of liposome delivery systems such as small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles and multimellar vesicles. Liposomes can be formed from a variety of phospholipides, such as cholesterol, stearylamine or phosphatidylcholines.

Dosage levels of the compounds of the present invention are of the order of about 0.5 mg/kg body weight to about 100 mg/kg body weight. A preferred dosage rate is between about 30 mg/kg body weight to about 100 mg/kg body weight. It will be understood, however, that the specific dose level for any particular patient will depend upon a number of factors including the activity of the particular compound being administered, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, route of administration, rate of excretion, drug combination and the severity of the particular disease undergoing therapy. To enhance the therapeutic activity of the present compounds they may be administered
concomitantly with other orally active antidiabetic compounds such as the sulfonylureas, for example, tolbutamide and the like.

For administration to the eye, a compound of the present invention is delivered in a pharmaceutically acceptable ophthalmic vehicle such that the compound is maintained in contact with the ocular surface for a sufficient time period to allow the compound to penetrate the cornea and/or sclera and internal regions of the eye, including, for example, the anterior chamber, posterior chamber, vitreous body, aqueous humor, vitreous humor, cornea, iris/ciliary body, lens, choroid/retina and sclera. The pharmaceutically acceptable ophthalmic vehicle may be an ointment, vegetable oil, or an encapsulating material. A compound of the invention may also be injected directly into the vitreous humor or aqueous humor.

Further, a compound may be also be administered by well known, acceptable methods, such as subtenon and/or subconjunctival injections. As is well known in the ophthalmic art, the macula is comprised primarily of retinal cones and is the region of maximum visual acuity in the retina. A Tenon's capsule or Tenon's membrane is disposed on the sclera. A conjunctiva covers a short area of the globe of the eye posterior to the limbus (the bulbar conjunctiva) and folds up (the upper cul-de-sac) or down (the lower cul-de-sac) to cover the inner areas of the upper eyelid and lower eyelid, respectively. The conjunctiva is disposed on top of Tenon's capsule. The sclera and Tenon's capsule define the exterior surface of the globe of the eye. For treatment of age related macular degeneration (ARMD), choroid neovascularization, retinopathies (such as diabetic retinopathy (including macular edema), retinopathy of prematurity), retinitis, uveitis, cystoid macular edema (CME), glaucoma, and other diseases or conditions of the posterior segment of the eye, it is preferable to dispose a depot of a specific quantity of an ophthalmically acceptable pharmaceutically active agent directly on the outer surface of the sclera and below Tenon's capsule. In addition, in cases of ARMD and CME it is most preferable to dispose the depot directly on the outer surface of the sclera, below Tenon's capsule, and generally above the macula.

The compounds may be formulated as a depot preparation. Such long-acting formulations may be administered by implantation (for example, subcutaneously or intramuscularly) intramuscular injection or by the above mentioned subtenon or intravitreal injection. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle, e.g., sterile pyrogen-free water, before use.

Within particularly preferred embodiments of the invention, the compounds may be prepared for topical administration in saline (combined with any of the preservatives and antimicrobial agents commonly used in ocular preparations), and administered in eyedrop form. The solution or suspension may be prepared in its pure form and administered several times daily. Alternatively, the present compositions, prepared as described above, may also be administered directly to the cornea.

Within preferred embodiments, the composition is prepared with a muco-adhesive polymer which binds to cornea. Thus, for example, the compounds may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example, as an

emulsion in an acceptable oil) or ion-exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

A pharmaceutical carrier for hydrophobic compounds is a cosolvent system comprising benzyl alcohol, a nonpolar surfactant, a water-miscible organic polymer, and an aqueous phase. The cosolvent system may be a VPD co-solvent system. VPD is a solution of 3% w/v benzyl alcohol, 8% w/v of the nonpolar surfactant polysorbate 80, and 65% w/v polyethylene glycol 300, made up to volume in absolute ethanol. The VPD co-solvent system (VPD:5W) contains VPD diluted 1:1 with a 5% dextrose in water solution. This co-solvent system dissolves hydrophobic compounds well, and itself produces low toxicity upon systemic administration. Naturally, the proportions of a co-solvent system may be varied considerably without destroying its solubility and toxicity characteristics. Furthermore, the identity of the co-solvent components may be varied: for example, other low-toxicity nonpolar surfactants may be used instead of polysorbate 80; the fraction size of polyethylene glycol may be varied; other biocompatible polymers may replace polyethylene glycol, e.g. polyvinyl pyrrolidone; and other sugars or polysaccharides may be substituted for dextrose.

Alternatively, other delivery systems for hydrophobic pharmaceutical compounds may be employed. Liposomes and emulsions are known examples of delivery vehicles or carriers for hydrophobic drugs. Certain organic solvents such as dimethylsulfoxide also may be employed, although usually at the cost of greater toxicity. Additionally, the compounds may be delivered using a sustained-release system, such as semipermeable matrices of solid hydrophobic polymers containing the therapeutic agent. Various sustained-release materials have been established and are known by those skilled in the art. Sustained-release capsules may, depending on their chemical nature, release the compounds for a few weeks up to over 100 days. Depending on the chemical nature and the biological stability of the therapeutic reagent, additional strategies for protein stabilization may be employed.

The pharmaceutical compositions also may comprise suitable solid- or gel-phase carriers or excipients. Examples of such carriers or excipients include calcium carbonate, calcium phosphate, sugars, starches, cellulose derivatives, gelatin, and polymers such as polyethylene glycols.

Some of the compounds of the invention may be provided as salts with pharmaceutically compatible counter ions. Pharmaceutically compatible salts may be

formed with many acids, including hydrochloric, sulfuric, acetic, lactic, tartaric, malic, succinic, etc. Salts tend to be more soluble in aqueous or other protonic solvents than are the corresponding free-base forms.

The preparation of preferred compounds of the present invention is described in detail in the following examples, but the artisan will recognize that the chemical reactions described may be readily adapted to prepare a number of other compounds of the invention. For example, the synthesis of non-exemplified compounds according to the invention may be successfully performed by modifications apparent to those skilled in the art, e.g., by appropriately protecting interfering groups, by changing to other suitable reagents known in the art, or by making routine modifications of reaction conditions. Alternatively, other reactions disclosed herein or known in the art will be recognized as having applicability for preparing other compounds of the invention.

EXAMPLES

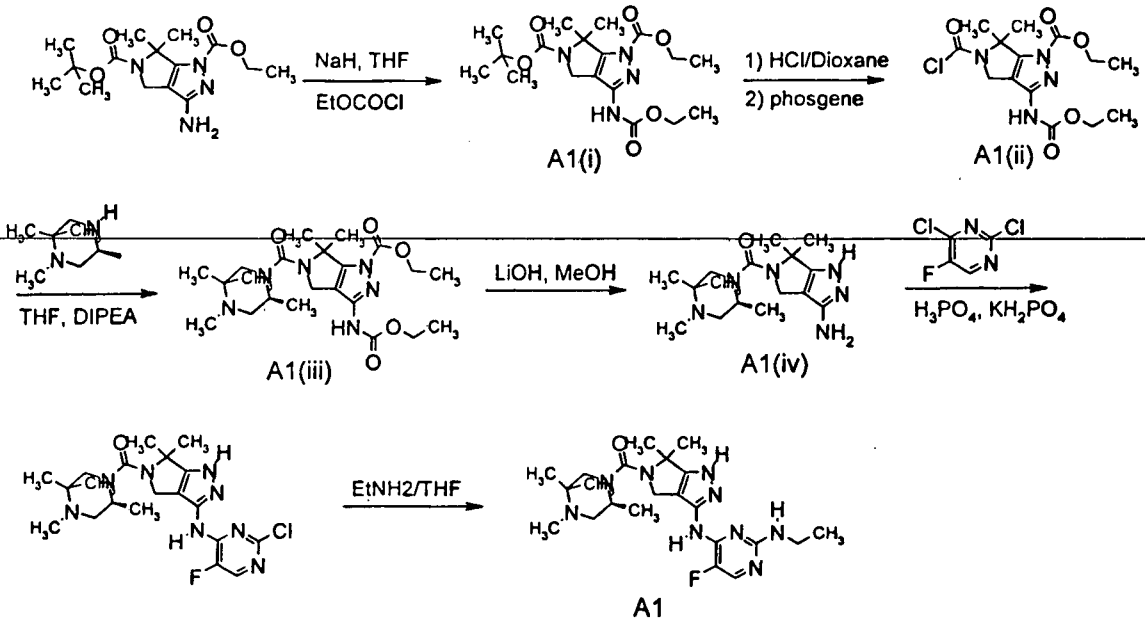
The examples and preparations provided below further illustrate and exemplify the compounds of the present invention and methods of preparing such compounds. It is to be understood that the scope of the present invention is not limited in any way by the scope of the following examples and preparations. In the following examples molecules with a single chiral center, unless otherwise noted, exist as a racemic mixture. Those molecules with two or more chiral centers, unless otherwise noted, exist as a racemic

mixture of diastereomers. Single enantiomers/diastereomers may be obtained by methods known to those skilled in the art.

The structures of the compounds are confirmed by either elemental analysis or NMR, where peaks assigned to the characteristic protons in the title compound are presented where appropriate. ^{1}H NMR shift (δ_H) are given in parts per million (ppm) down field from an internal reference standard.

The invention will now be described in reference to the following examples. These examples are not to be regarded as limiting the scope of the present invention, but shall only serve in an illustrative manner. Table 1 provides a full listing of the compounds of the present invention and includes relevant H NMR data and Ki values as available.

EXAMPLE A1: *N*4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-N2-ethyl-5-fluoropyrimidine-2,4-diamine



Intermediate A1(i): To a 0 °C solution of 5-tert-butyl 1-ethyl 3-amino-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate (16.2 g, 49.9 mmol) in THF (100 mL) was added NaH (2.4 g, 59.9 mmol) in 3 portions. The reaction was stirred for 15 min in an ice bath, then ethyl chloroformate (6.5 g, 59.9 mmol) was added over 10 min. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 16h, then quenched with NH_4Cl (sat) and extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The combined extracts were washed with brine then dried ($MgSO_4$) filtered and concentrated to give the desired compound A1(i) (19.8 g, 99%). Mass spectrum: Calcd for $C_{18}H_{29}N_4O_6$ (M+H): 397. Found 397.

Intermediate A1(ii): Ethyl 5-(chlorocarbonyl)-3-[(ethoxycarbonyl)amino]-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxylate.

To a solution of A1(i) (19.8 g, 49.9 mmol) in dioxane (20 mL) was added HCl (60 mL, 4M in dioxane). The reaction was stirred at room temperature for 3h then concentrated and dried under vacuum. The HCl salt of ethyl 3-[(ethoxycarbonyl)amino]-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-1(4*H*)-carboxylate was taken up in CH_2Cl_2 (60 mL). DIPEA (16.1 g, 125 mmol) was added and the reaction mixture was cooled in an ice bath. Phosgene (30 mL, 20% in toluene) was added slowly then the reaction was

warmed to room temperature and run overnight. The reaction was concentrated then taken up in EtOAc (100 mL) and water (100 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 25 mL) then the combined organic extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The crude material was purified by silica gel column chromatography using CH_2Cl_2-2% 7N NH_3/MeOH in CH_2Cl_2 to give the title compound A1(ii) as a white solid (9.58 g, 54%). Mass spectrum: Calcd for $C_{14}H_{20}ClN_4O_5$ (M+H): 359. Found 359.

Intermediate A1(iii): Ethyl 3-[(ethoxycarbonyl)amino]-6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxylate.

To a sealed tube was added (5*S*)-1,2,2,5-tetramethylpiperazine (2.8 g, 20 mmol), DIPEA (7.63 g, 59.1 mmol) and THF (40mL) followed by A1(ii) (7.1 g, 20 mmol). The tube was sealed and placed in an oil bath at 80 °C and heated for 16 h. The reaction was cooled to room temperature then concentrated and purified by silica gel column chromatography using CH_2Cl_2- 3% (7N NH_3/MeOH) in CH_2Cl_2 to give the title compound A1(iii) (4.62 g, 51%). Mass spectrum: Calcd for $C_{22}H_{37}N_6O_5$ (M+H): 465. Found 465.

Intermediate A1(iv): 6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine.

To a microwave vial was added A1(iii) (4.6 g, 10 mmol), MeOH (45 mL) and LiOH (6.4 g, 40 mmol). The reaction was heated at 110 °C in the microwave for 20 min. The crude reaction mixture was concentrated and taken up in THF (75 mL). The insoluble material was filtered off and the filtrate was concentrated to give the title compound A1(iv) (2.3 g, 72%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.02 (s, 3 H), 1.08- 1.18 (m, 6 H), 1.66 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.25- 2.41 (m, 1 H), 2.59- 2.70 (m, 1 H), 2.70- 2.91 (m, 2 H), 3.42- 3.57 (m, 1 H), 4.28- 4.51 (m, 2 H). Mass spectrum: Calcd for $C_{16}H_{29}N_6O$ (M+H): 321. Found 321.

Intermediate A1(v): N-(2-chloro-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine.

To a solution of A1(iv) (1.92 g, 5.9 mmol) and 2,4-dichloro-5-fluoropyrimidine (1.0 g, 5.9 mmol) in DMSO (8 mL) was added potassium dihygrogenphosphate (0.82 g, 5.9 mmol) followed by H_3PO_4 (0.12 g, 1.2 mmol). The reaction was place in a 90 °C oil bath and heated for 20h. The crude reaction was cooled to room temperature then poured into ice cold $NaHCO_3$ (30 mL) and extracted with EtOAc (2 x 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine then dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The

crude solid was triturated with EtOAc then the filtrate was purified by silica gel column chromatography using 1%-4% 7N NH_3/MeOH in CH_2Cl_2 to provide the title compound A1(v) as a white solid (1.4 g, 53%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) □ppm 0.90 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 1.06 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H), 1.58 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 2.14-2.25 (m, 1 H), 2.55- 2.64 (m, 2 H), 2.73- 2.89 (m, 1 H), 3.38- 3.51 (m, 1 H), 4.51- 4.72 (m, 2 H), 7.95- 8.45 (m, 1 H), 10.68 (s, 1 H), 11.81- 12.75 (m, 1 H). Mass spectrum: Calcd for $C_{20}H_{29}ClN_8O$ (M+H): 451. Found 451.

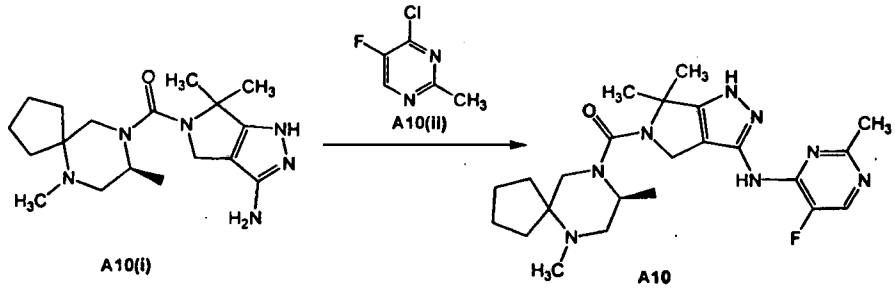
Example A1: N4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-N2-ethyl-5-fluoropyrimidine-2,4-diamine.

To a microwave vial was added A1(v)(200 mg, 0.44 mmol) and ethylamine (5 mL, 2M in MeOH). The vial was heated to 150 °C in the microwave for 1.5h. The crude sample was concentrated then purified by silica gel column chromatography using 1%-4% 7N NH_3/MeOH in CH_2Cl_2 to give the desired product A1 as a yellow solid (161 mg, 79%). See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLES A2-A9:

Examples A2 through A9 were prepared using methods analogous to Example A1 above. See Table 1 below for names and NMR data

EXAMPLE A10: 5-{[(8*S*)-6,8-dimethyl-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]carbonyl}-*N*-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine



Intermediate A10(i): 5-{[(8S)-6,8-dimethyl-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine

Using the same procedure as in the preparation of intermediate A1(iv) above, the titled intermediate was purified by flash chromatography eluting with methylene chloride containing 5% 7N NH_3 in methanol to a yellow solid (506 mg, 90%). For the synthesis of spiro cyclopentyl piperazine, please refer to the general synthesis of piperazines. 1H

NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.13 (3 H, d, *J*=6.32 Hz), 1.36 – 1.41 (1 H, m), 1.52- 1.64 (8 H, m), 1.66 (3 H, s), 1.77 (3 H, s), 2.20- 2.22 (3 H, m), 2.23- 2.29 (1 H, m), 2.60 (1 H, dd, *J*=11.75, 3.66 Hz), 2.78- 2.89 (2 H, m), 3.49 (2 H, s), 3.52 – 3.56 (1 H, m), 3.64 (1 H, s), 4.33- 4.44 (2 H, m).

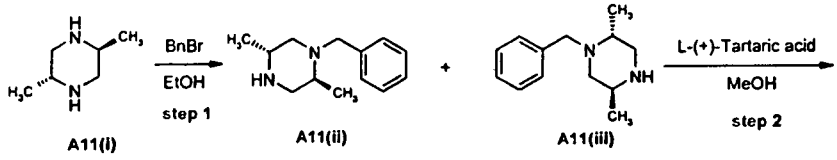
Intermediate A10(ii): 4-Chloro-5-fluoro-2-methylpyrimidine

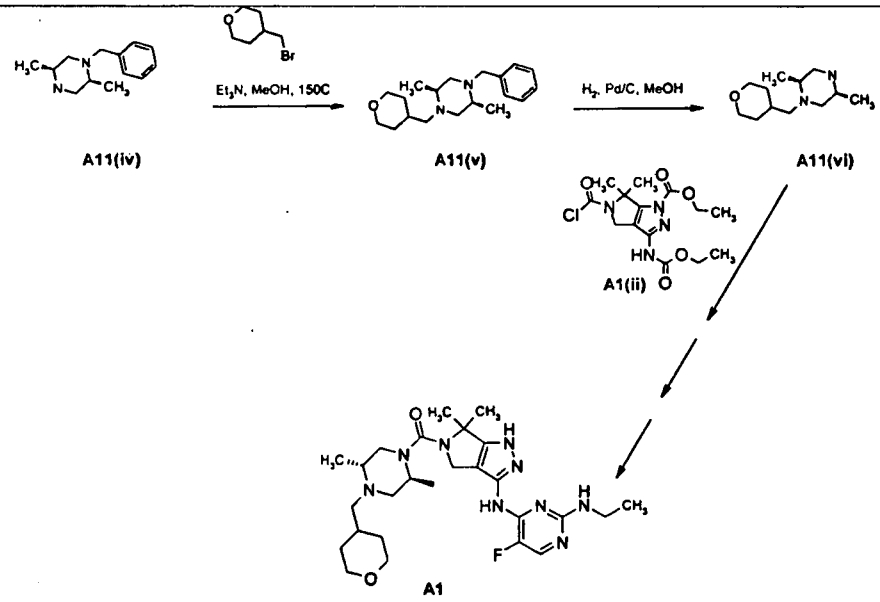
Sodium hydride (60%, 5.0g, 125 mmol) was washed with hexane to remove the mineral oil and dried, then suspended in THF (50 mL) and cooled to 0°C. Ethyl fluoroacetate (13.30 g, 125 mmol) and ethyl formate (15.14 mL, 187 mmol) were mixed together and added to the stirring suspension. The reaction was slowly warmed to ambient temperature and stirred 3 days. The solvent was removed. A mixture of acetamidine hydrochloride (11.81 g, 125 mmol), sodium ethoxide (8.86 g, 125 mmol), and ethanol (60 mL) were added to the reaction followed by refluxing overnight. The ethanol was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in a minimum of water and acidified to pH = 6 with concentrated HCl. The crude products were then extracted by salting out from the aqueous phase and washing exhaustively with 4:1 $CHCl_3$/isopropanol. The combined organic phases were dried ($MgSO_4$) and evaporated. The crude solid was purified by silica gel chromatography eluting with 5-90% EtOAc/hexane to give a white solid (0.95 g, 6%). R_f = 0.08 (75% EtOAc/hexane). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 2.25 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 7.93 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 12.95 (br, 1H). LCMS 129. 2-Methyl-5-fluorouracil (1.04g, 7.21 mmol) and *N,N*-dimethylaniline (1.80 mL) were heated in $POCl_3$ at 110°C for 90 minutes. After cooling, the reaction was added carefully to ice. The product was extracted with diethylether. The ether layer was washed with sequentially with 2N HCl, water, and brine followed by drying ($MgSO_4$). The ether was carefully removed under reduced pressure to give a volatile liquid (0.39g, 34%) which was used without further purification. R_f = 0.26 (10% EtOAc/hexane). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 3.91 (s, 3H), 8.79 (s, 1H).

Example A10: 5-{[(8S)-6,8-dimethyl-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]carbonyl}-N-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine

Using the same procedure as described above for intermediate A1(v), title compound A10 was purified to a white powder (49.7 mg, 24%). See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLE A11: N^4-(5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-yl)-N^2-ethyl-5-fluoropyrimidine-2,4-diamine





Intermediates A11(ii) and A11(iii): (2S,5R)-1-benzyl-2,5-dimethylpiperazine and A11(iii) ((2R,5S)-1-benzyl-2,5-dimethylpiperazine

Compound A11(i) (800 g, 7 mol) was dissolved in 12.8 L of EtOH. A solution of benzyl bromide (1 kg, 5.8 mol) in 1.6 L of EtOH was added dropwise at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. TLC (CH_2Cl_2: MeOH = 10:1) showed the reaction was complete. The solvent was removed in vacuum. The residue was diluted with 32 L of water and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, then filtered. The filtrate was extracted with CH_2Cl_2 (8 L×3). The organic phase was dried over Na_2SO_4 and concentrated to dryness to give a mixture of compound A11(ii) and A11(iii) (800 g, 56%) as brown oil.

Intermediate A11(iv) ((2S,5R)-1-benzyl-2,5-dimethylpiperazine):

To a stirred solution of compound A11(ii) and A11(iii) (300 g, 1.48 mol) in MeOH (1 L) was added a solution of *L*-(+)-tartaric acid (444 g, 2.96 mol) in MeOH (2 L).

After the mixture was stirred at room temperature for 20 minutes, then left standing at 0 °C for 24 hours. The solid formed was collected by filtration, which was re-crystallized from MeOH (2 L) to give a solid. The solid was dissolved in 1.6 L of water. The resulting mixture was basified to pH = 9-10 with saturated aqueous Na_2CO_3. Then the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (1.5 L×2). The organic phase was dried over Na_2SO_4 and concentrated to dryness to give A11(iv) (122 g, 81%) as yellow liquid. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21-7.13(m, 5H), 4.02(d, 1H), 3.00(d, 1H), 2.82-2.51(m, 4H), 2.15(m, 1H), 1.57(m, 2H), 1.05(d, 3H), 0.85(d, 3H).

Intermediate A11(v): (2*S*,5*R*)-1-benzyl-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazine.

To a microwave vial was added A11(iv) (7.50g, 36.7 mmol), (bromomethyl)tetrahydropyran (6.57g, 36.7 mmol), triethylamine (12.8 mL, 91.8 mmol), and MeOH (9 mL). The reaction mixture was heated to 150 °C for 2 hours in the microwave, at which time the resulting solid was triturated with MeOH, filtered, and dried to give the desired product as a white solid A11(v) (6.1 g, 55%). Mass Spectrum: Calcd for $C_{19}H_{31}N_2O$ (M+H): 303. Found: 303.

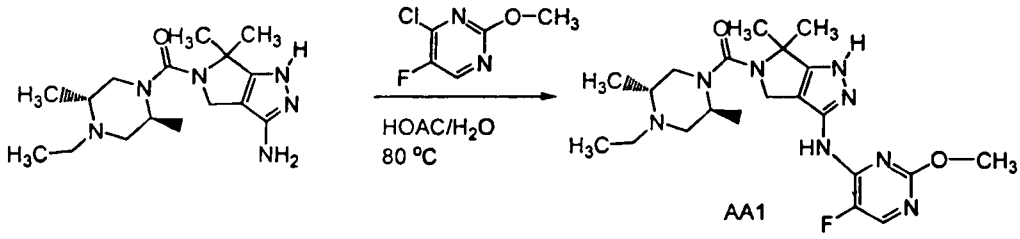
Intermediate A11(vi):(2R,5S)-2,5-dimethyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)piperazine.

To a solution of A11(v) (6.10 g, 20.0 mmol) in MeOH (200 mL) was added 10% palladium on carbon (0.600 g, 0.570 mmol). The suspension was evacuated and backfilled with hydrogen (x 3) and allowed to stir for 15 h under hydrogen. The suspension was filtered through celite, the filter cake washed with CH_2Cl_2, and the filtrate concentrated to give the desired product as a colorless oil A11(vi) (4.3 g, 88%). Mass Spectrum: Calcd. for $C_{12}H_{25}N_2O$ (M+H): 213. Found: 213.

Example A11: N^4-(5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-yl)-N^2-ethyl-5-fluoropyrimidine-2,4-diamine.

The title compound was prepared using methods analogous to Example A1 except that A11(vi) was substituted in place of (5*S*)-1,2,2,5-tetramethylpiperazine. See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLE AA1: 5-{[(2*S*,5*R*)-4-ethyl-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(5-fluoro-2-methoxypyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine

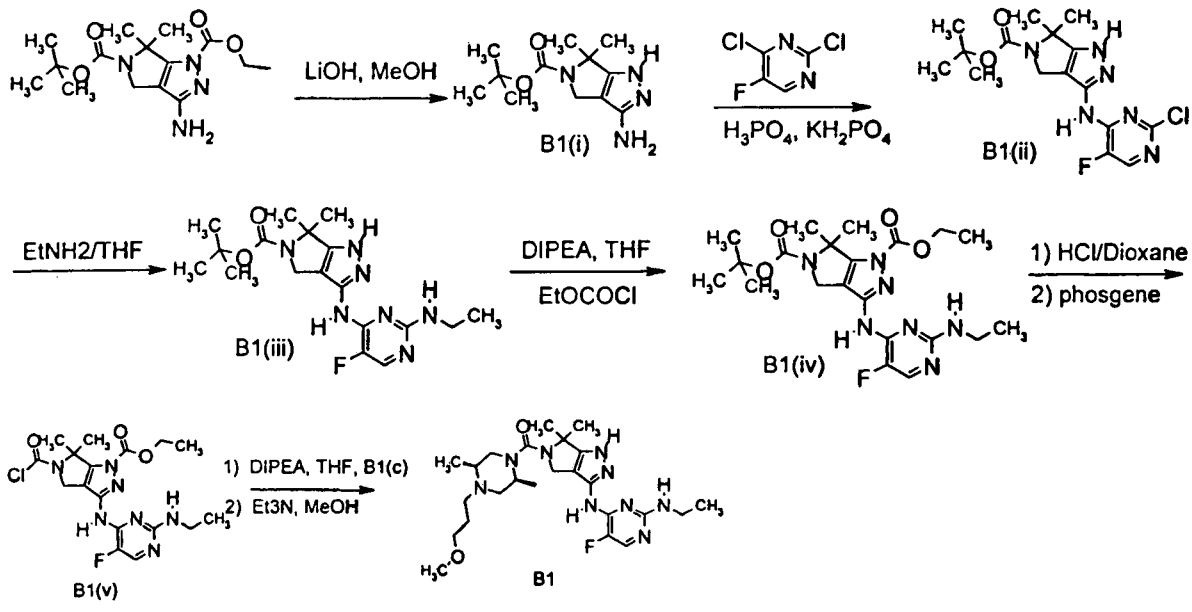


A solution of 5-{[(2*S*,5*R*)-4-ethyl-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine (289 mg, 0.9 mmol) and 4-chloro-5-fluoro-2-methoxypyrimidine (257 mg, 2 eq) in 5 mL of 50% acetic acid in water was heated in a microwave for 30 min at 80°C. Purification as described in Example A1 afforded the title compound AA1 as a white powder (13.1 mg, 3%). See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLES AA2 – AA5:

Examples AA2 through AA5 were prepared using methods analogous to Example AA1. See Table 1 below for names and NMR data.

EXAMPLE B1: N^2-ethyl-5-fluoro-N^4-(5-{[(2S,5R)-4-(3-methoxypropyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)pyrimidine-2,4-diamine acetate salt



Intermediate B1(i): Tert-butyl 3-amino-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate.

To a slurry of 5-tert-butyl 1-ethyl 3-amino-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate (25.00 g, 77.1 mmol) in MeOH (50 mL) was added LiOH (1.92 g, 77.1 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 2h then concentrated. The crude reaction mixture was taken up in EtOAc (50 mL) then washed with $NaHCO_3$ (20 mL) and water (20 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to give an orange solid which was triturated with ACN then filtered and rinsed with ACN (50 mL) to give the title compound B1(i) as a white solid (14.8 g, 76%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40- 1.46 (m, 9 H), 1.47- 1.54 (m, 6 H), 4.03- 4.17 (m, 2 H), 4.95 (br. s., 1 H), 11.15 (s, 1 H). Mass spectrum: Calcd for $C_{12}H_{21}N_4O_2$ (M+H): 253. Found 253.

Intermediate B1(ii): tert-butyl 3-[(2-chloro-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate.

To a solution of B1(i) (8.01 g, 31.7 mmol) and 2,4-dichloro-5-fluoro pyrimidine (5.30 g, 31.7 mmol) in DMSO (40 mL) was added potassium dihygrogenphosphate (4.32 g, 31.7 mmol) followed by H_3PO_4 (0.62 g, 6.4 mmol). The reaction was placed in a 95 °C oil bath and heated for 20h. The crude reaction was cooled to room temperature then poured into ice cold $NaHCO_3$ (sat,100 mL) followed by addition of EtOAC (75 mL). The resulting mixture was filtered to give the desired compound B1(ii) as a white solid (6.1 g, 50%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35- 1.50 (m, 9 H), 1.56- 1.65 (m, 6 H), 4.37- 4.64 (m, 2 H), 8.09- 8.42 (m, 1 H), 10.70 (br. s., 1 H), 12.53 (br. s., 1 H). Mass spectrum: Calcd for $C_{16}H_{21}ClFN_6O_2$ (M+H): 383. Found 383.

Intermediate B1(iii): tert-butyl 3-{[2-(ethylamino)-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino}-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate

To a sealed tube was added B1(ii) (7.64 g, 20.0 mmol) and ethylamine (40.0 mL, 2M in MeOH). The sealed tube was heated in an oil bath at 150 °C for 16 h. The reaction was allowed to cool to room temperature and the resulting solid was filtered and rinsed with cold MeOH to give the title compound B1(iii) as a white solid (6.1 g, 78%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.39- 1.48 (m, 9 H), 1.53- 1.61 (m, 6 H), 3.18- 3.27 (m, 2 H), 4.23- 4.37 (m, 2 H), 7.06 (br. s., 1 H), 7.93 (s, 1 H), 10.10 (br. s., 1 H), 12.45 (br. s., 1 H). Mass spectrum: Calcd for $C_{18}H_{27}FN_7O_2$ (M+H): 392. Found 392.

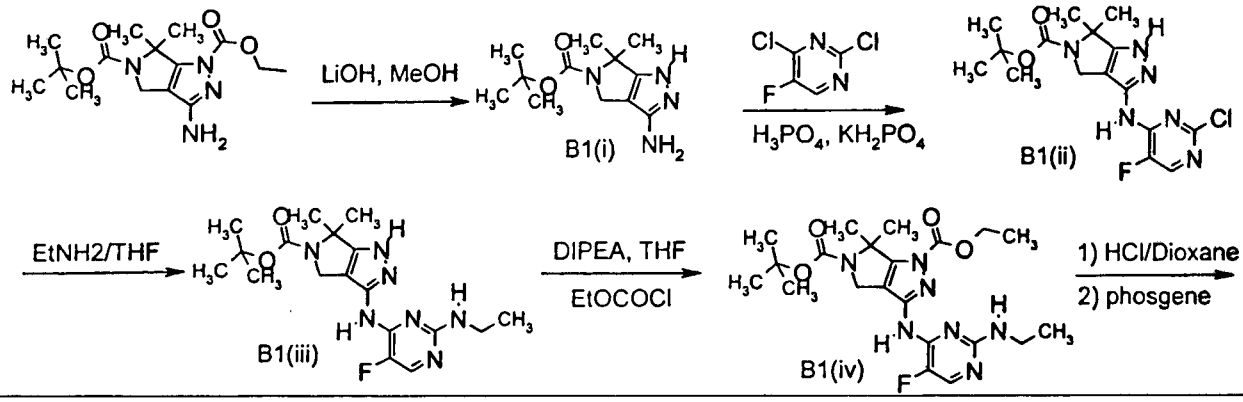
Intermediate B1(iv): 5-tert-butyl 1-ethyl 3-{[2-(ethylamino)-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino}-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate

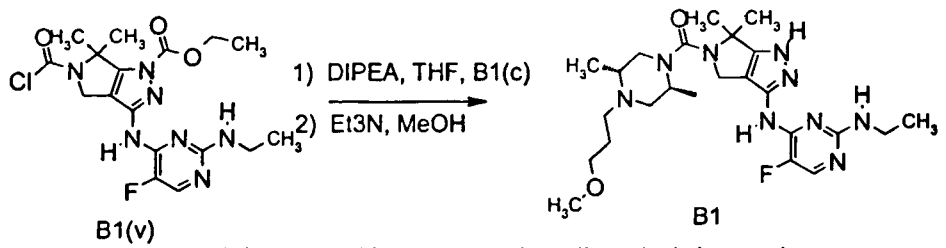
A solution of B1(iii) (5.14 g, 13.1 mmol) in THF (60 mL) and DIPEA (4.24g, 13.1 mmol) was cooled in an ice bath then ethylchloroformate (1.42 g, 13.1 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was slowly warmed to room temperature and stirred for 5h, then quenched with water (50 mL) and extracted with EtOAc (2x 100 mL). The combined extracts were washed with brine (50 mL) then dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The crude material was purified by silica gel column chromatography using 10-40% EtOAC in CH_2Cl_2 to provide the title compound B1(iv) as a white foam (5.8 g, 95%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01- 1.11 (m, 3 H), 1.33 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.38- 1.49 (m, 9 H), 1.70- 1.83 (m, 6 H), 3.13- 3.27 (m, 2 H), 4.28- 4.50 (m, 4 H), 6.54- 6.86 (m, 1 H), 7.94 (m, 1 H), 10.06- 10.41 (m, 1 H). Mass spectrum: Calcd for $C_{21}H_{31}FN_7O_4$ (M+H): 464. Found 464.

Intermediate B1(v): Ethyl 5-(chlorocarbonyl)-3-{[2-(ethylamino)-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino}-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxylate

To a suspension of B1(iv) (4.43 g, 9.6 mmol) in dioxane (25 mL) was added HCl (20 mL, 4M in dioxane). The reaction was stirred at room temperature for 2 h then concentrated. To a solution of the HCl salt of ethyl 3-{[2-(ethylamino)-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino}-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-1(4*H*)-carboxylate (1.27 g, 2.7 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) was added DIPEA (1.57 g, 12.1). The reaction was cooled to-78 °C and triphosgene (0.48 g, 0.6 mmol) was added in a solution of CH_2Cl_2 (10 mL) with an addition funnel over 15 min. The reaction was quenched at-78 °C with water then warmed to room temperature. The mixture was made to pH 8-9 with $NaHCO_3$ and extracted with CH_2Cl_2 (2 x 15 mL). The combined extracts were washed with brine (15 mL) then dried, filtered and concentrated. The crude material was purified by silica gel column chromatography using 0-3%7N NH_3/MeOH in CH_2Cl_2 to give the desired compound B1(v) as a white foam (489 mg, 36%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.33 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.78- 1.84 (m, 6 H), 3.12- 3.28 (m, 2 H), 4.42 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H), 4.78 (s, 2 H), 6.69- 6.97 (m, 1 H), 7.77- 8.08 (m, 1 H), 10.41 (s, 1 H). Mass spectrum: Calcd for $C_{17}H_{22}ClFN_7O_3$ (M+H): 426. Found 426.

Preparation of Side-chain B1(c):





Intermediate B1(a): (2S,5R)-1-benzyl-2,5-dimethylpiperazine

To a solution of starting material (3.00 g, 9.85 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) was added 4 N HCl in 1,4-dioxane (20 mL). The solution was stirred for 1 hour, at which time the volatiles were removed *in vacuo* to yield the desired product as a white solid in quantitative yield. Mass Spectrum: Calcd for $C_{13}H_{21}N_2$ (M+H): 205. Found: 205.

Intermediate B1(b): (2S,5R)-1-benzyl-4-(3-methoxypropyl)-2,5-dimethylpiperazine

To a microwave vial was added starting material (1.60g, 5.77 mmol), 1-bromo-3-methoxypropane (3.09 g, 20.2 mmol), triethylamine (6.03 mL, 43.3 mmol), THF (6 mL), and MeOH (6 mL). The suspension was heated at 150 °C in the microwave for 2 hours. The cooled solution was diluted with EtOAc (20 mL) and the organic layer washed with $NaHCO_3$ (sat., aq.) (3 x 25 mL) and brine (1 x 25 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated to give the desired product as brown oil (1.5 g, 92%). Mass Spectrum: Calcd for $C_{17}H_{29}N_2O$ (M+H): 277. Found: 277.

Intermediate B1(c): (2R,5S)-1-(3-methoxypropyl)-2,5-dimethylpiperazine

To a solution of starting material (1.50 g, 5.43 mmol) in MeOH (50 mL) was added 10% palladium on carbon (0.150 g, 1.41 mmol). The suspension was evacuated and backfilled with hydrogen (x 3) and allowed to stir for 15 h under hydrogen. The suspension was filtered through Celite, the filter cake washed with CH_2Cl_2, and the filtrate concentrated to give the desired product as a brown foam (0.83 g, 82%). Mass Spectrum: Calcd. for $C_{10}H_{23}N_2O$ (M+H): 187. Found: 187.

Example B1: N^2-ethyl-5-fluoro-N^4-(5-{[(2S,5R)-4-(3-methoxypropyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)pyrimidine-2,4-diamine acetate salt

To a sealed tube was added B1(v) (393 mg, 0.92 mmol) in a solution of THF (10 mL) followed by DIPEA (537 mg, 4.2 mmol) and B1(c) (172 mg, 0.92 mmol). The reaction was placed in an 85 °C oil bath and heated for 16 h. The crude reaction was concentrated then taken up in MeOH (5 mL) and Et_3N (5 mL) then stirred for an addition 16 h. Preparative HPLC using 5-50% ACN/H_2O (0.1% AcOH) provided the title compound B1 as a white solid (185 mg, 36%). See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLES B2 – B5:

Examples B2 to B5 were prepared using methods analogous to Example B1 above. See Table 1 below for names and NMR data.

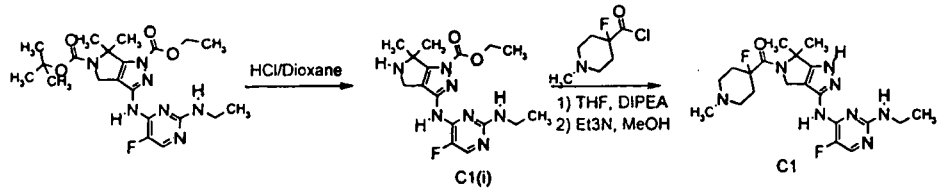
EXAMPLE B6: 4-[(6,6-dimethyl-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)amino]pyrimidine-2-carbonitrile

Example B6 was prepared using methods analogous to Example B1 above except that (2R, 5S)-1,2,5-trimethylpiperazine hydrochloride was substituted in place of intermediate B1(b) and 4-chloropyrimidine-2-carbonitrile was substituted in place of 2,4-dichloro-5-fluoropyrimidine during the preparation of intermediate B1(ii). See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLE B7: N-(5-fluoro-2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine.

Example B7 was prepared using methods analogous to Example B1 above except that (2R,5S)-1,2,5-trimethylpiperazine hydrochloride was substituted in place of intermediate B1(b) and morpholine was substituted in place of ethylamine during the preparation of intermediate B1(iii). See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLE C1: N^2-ethyl-5-fluoro-N^4-{5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl}pyrimidine-2,4-diamine



C1(i) C1

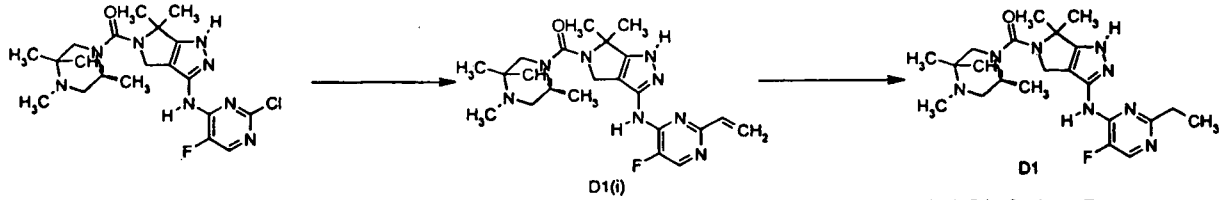
Intermediate C1(i): Ethyl 3-{[2-(ethylamino)-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino}-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxylate.

To a suspension of 5-*tert*-butyl 1-ethyl 3-{[2-(ethylamino)-5-fluoropyrimidin-4-yl]amino}-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-1,5-dicarboxylate (4.43 g, 9.6 mmol) in dioxane (25 mL) was added HCl (20 mL, 4M in dioxane). The reaction was stirred at room temperature for 2 h then concentrated to give the title compound C1(i) as the tri HCl salt (3.8 g, 84%). Mass spectrum: Calcd for $C_{16}H_{23}FN_7O_2$ (M+H): 364. Found 364.

Example C1: N^2-ethyl-5-fluoro-N^4-{5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl}pyrimidine-2,4-diamine

To a sealed tube was added C1(i) (400 mg, 0.85 mmol) in a solution of THF (10 mL) followed by DIPEA (492 mg, 3.8 mmol) and 4-fluoro-1-methylpiperidine-4-carbonyl chloride (228 mg, 1.3 mmol). The reaction was heated in an oil bath at 80 °C for 16 h then concentrated and taken up in MeOH (3 mL) and Et_3N (5 mL) and stirred for an addition 10 h. The crude reaction was concentrated then purified by silica gel column chromatography using 1-3 % 7N NH_3/MeOH in CH_2Cl_2 to give the title compound C1 as a yellow solid (175 mg, 47%). See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLE D1: N-(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine



D1(i) D1

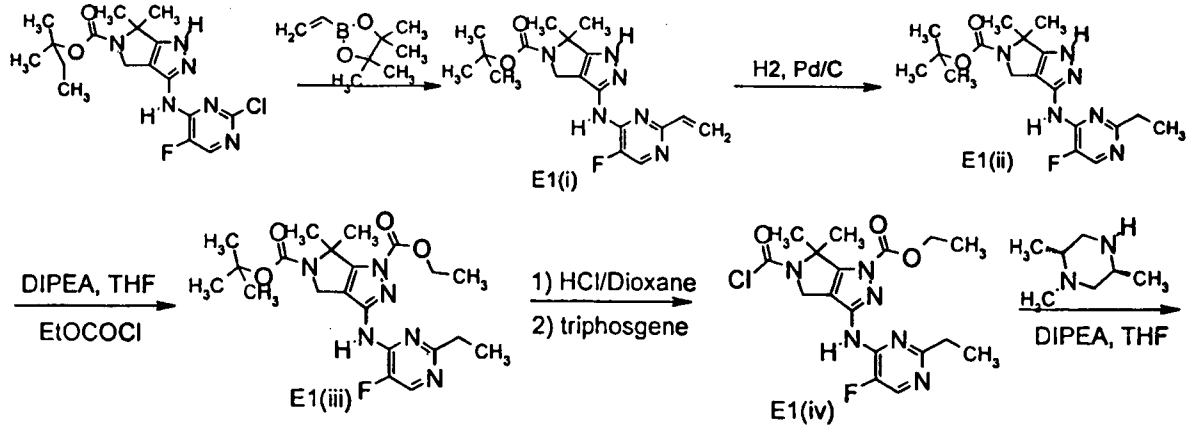
Intermediate D1(i): N-(5-fluoro-2-vinylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine.

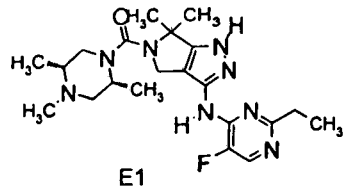
To a septum capped sealed tube was added *N*-(2-chloro-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine (109 mg, 0.242 mmol), 4,4,5,5-tetramethyl-2-vinyl-1,3,2 dioxaborolane (122 mg, 0.725 mmol), Na_2CO_3 (77 mg, 0.73 mmol) and dichloro[1,1'-

bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloromethane adduct (40 mg, 0.048 mmol) followed by DME (2.5 mL) and water (0.5 mL). The reaction mixture was purged with argon for 2 min. then placed in a preheated 100 °C oil bath and stirred for 16 h. The crude reaction was concentrated, taken up in EtOAc (15 mL) and washed with water (10 mL). The EtOAc solution was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. Purification by silica gel column chromatography using 1-3 % 7N NH_3/MeOH in CH_2Cl_2 provided the title compound D1(i) as a yellow solid (45 mg, 42%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.18 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.25- 2.36 (m, 1 H), 2.63- 2.75 (m, 1 H), 2.76- 2.95 (m, 2 H), 3.52- 3.73 (m, 1 H), 4.57- 4.81 (m, 2 H), 5.65 (m, 1 H), 6.40 (m, 1 H), 6.76 (m, 1 H), 8.13- 8.31 (m, 1 H), 8.53 (s, 1 H). Mass spectrum: Calcd for $C_{22}H_{32}FN_8O$ (M+H): 443. Found 443.

Example D1: N-(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine. To a nitrogen purged flask containing D1(i) (54 mg, 0.12 mmol) was added Pd/C (6.5 mg, 0.006 mmol) and MeOH (3 mL). A H_2 balloon was applied and the reaction was stirred for 16h. The crude mixture was poured over a bed of Celite and rinsed with MeOH (30 mL) then concentrated and purified by column chromatography using 1-3% 7N NH_3/MeOH in CH_2Cl_2 to provide the title compound D1 as a pale yellow solid (33 mg, 61%). See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLE E1: N-(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine acetate salt





E1

Intermediate E1(i): Tert-butyl 3-[(5-fluoro-2-vinylpyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate

To a septum capped sealed tube was added *tert*-butyl 3-[(2-chloro-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-5(1*H*)-carboxylate (2.00 g, 5.22 mmol), 4,4,5,5-tetramethyl-2-vinyl-1,3,2 dioxaborolane (2.41 g, 15.7 mmol), Na_2CO_3 (1.66 g, 15.7 mmol) and dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloromethane adduct (850 mg, 1.04 mmol) followed by DME (50 mL) and water (12 mL). The reaction mixture was purged with argon for 2 min. then placed in a preheated 100 °C oil bath and stirred for 16 h. The crude reaction was concentrated then taken up in EtOAc (100 mL) and washed with water (50 mL). The EtOAc solution was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. Purification was performed by silica gel column chromatography using 1-10 % 7N NH_3/MeOH in CH_2Cl_2 to provided the desired compound E1(i) as an orange solid (1.8 g, 91%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45- 1.58 (m, 9 H), 1.65- 1.78 (m, 6 H), 4.45- 4.71 (m, 2 H), 5.58- 5.71 (m, 1 H), 6.34- 6.46 (m, 1 H), 6.68- 6.82 (m, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.12- 8.32 (m, 1 H). Mass spectrum: Calcd for $C_{18}H_{24}FN_6O_2$ (M+H): 375. Found 375.

Intermediate E1(ii): tert-butyl 3-[(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate.

To a nitrogen purged flask containing E1(i) (1.71 g, 4.50 mmol) was added Pd/C (241 mg, 0.277 mmol) and MeOH (30 mL). A H_2 balloon was applied and the reaction was stirred for 16h. The crude mixture was poured over a bed of Celite and rinsed with MeOH (75 mL) then concentrated. The dark brown solid was triturated with Et_2O (35 mL) to give the title compound E1(ii) as an off-white solid (1.02 g, 60%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 1.40- 1.49 (m, 9 H), 1.52- 1.65 (m, 6 H), 2.60 - 2.87 (m, 2 H), 4.37 - 4.68 (m, 2 H), 8.01 - 8.55 (m, 1 H), 9.75 - 10.42 (m, 1 H), 11.60 - 12.54 (m, 1 H). Mass spectrum: Calcd for $C_{18}H_{26}FN_6O_2$ (M+H): 377. Found 377.

Intermediate E1(iii): 5-tert-butyl 1-ethyl 3-[(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate

A solution of E1(ii) (1.00 g, 2.66 mmol) in THF (40 mL) and DIPEA (858 mg, 6.64 mmol) was cooled in an ice bath. Ethyl chloroformate (317 mg, 2.92 mmol) was added and the reaction was warmed to room temperature and stirred for 16 h. The reaction was quenched with water (50 mL) and extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The combined extracts were washed with brine (50 mL) then dried (MgSO4), filtered and concentrated. Purification was performed by silica gel column chromatography using 0-40% EtOAc in CH_2Cl_2 to give the title compound E1(iii) as a yellow solid (879 mg, 74%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.28- 1.34 (m, 3 H), 1.47 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.50- 1.56 (m, 9 H), 1.79- 1.90 (m, 6 H), 2.75- 2.87 (m, 2 H), 4.45- 4.56 (m, 2 H), 4.74- 4.77 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 8.06- 8.31 (m, 1 H). Mass spectrum: Calcd for $C_{21}H_{30}FN_6O_4$ (M+H): 449. Found 449.

Intermediate E1(iv): Ethyl 5-(chlorocarbonyl)-3-[(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxylate

To a suspension of E1(iii) (879 mg, 1.96 mmol) in dioxane (5 mL) was added HCl (10 mL, 4M in dioxane). The reaction was stirred at room temperature for 2 h then concentrated. The di HCl salt was taken up in CH_2Cl_2 (40 mL) and DIPEA (1.27 g, 9.8 mmol) was added then the reaction was cooled to-78 °C and triphosgene (0.41 g, 1.37 mmol) in a solution of CH_2Cl_2 (10 mL) was added slowly with an addition funnel over 15 min. The reaction was quenched at-78C with water then warmed to room temperature. The mixture was made to pH 8-9 with $NaHCO_3$ and extracted with CH_2Cl_2 (2 x 15 mL). The combined extracts were washed with brine (15 mL) then dried, filtered and concentrated. The crude material was purified by silica gel column chromatography using 0-3%7N NH_3/MeOH in CH_2Cl_2 to give the title compound E1(iv) as a white solid (244 mg, 31%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.19- 1.30 (m, 3 H), 1.32- 1.42 (m, 3 H), 1.69 (s, 6 H), 2.67- 2.95 (m, 2 H), 4.47 (q, *J*=7.0 Hz, 2 H), 4.66- 5.51 (m, 2 H), 8.27- 8.76 (m, 1 H), 9.73- 10.36 (m, 1 H). Mass spectrum: Calcd for $C_{17}H_{21}ClFN_6O_3$ (M+H): 411. Found 411.

Example E1: N-(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine acetate salt

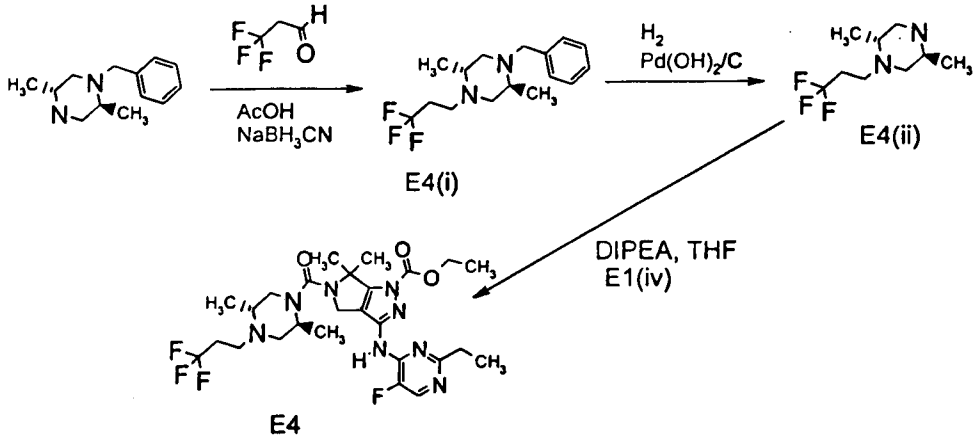
To a sealed tube was added E1(iv) (200 mg, 0.487 mmol), DIPEA (283 mg, 2.19 mmol) and THF (10 mL). The tube was placed in a 90 °C oil bath and heated for 16h. The reaction was concentrated then taken up in MeOH (5 mL) and Et_3N (5 mL) and stirred at

room temperature for an additional 16h. Preparative HPLC was performed using 5-50% ACN (0.1% AcOH) to give the title compound E1 as the acetate salt (61 mg, 26%). See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLES E2 and E3:

Examples E2 and E3 were prepared using methods analogous to Example E1 above. See Table 1 below for names and NMR data.

EXAMPLE E4: 5-{[(2S,5R)-2,5-dimethyl-4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-N-(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine



Intermediate E4(i): (2S,5R)-1-benzyl-2,5-dimethyl-4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazine

To a solution of (2S,5R)-1-benzyl-2,5-dimethylpiperazine (2.00 g, 7.21 mmol) in THF (10 mL), MeOH (10 mL), and TEA (1.0 mL) was added 3,3,3-trifluoropropionaldehyde (1.62 g, 14.4 mmol) and AcOH (0.826 mL, 14.4 mmol) followed by sodium cyanoborohydride (0.907 g, 14.4 mmol) . The reaction was allowed to stir for 2 h, at which time the reaction was quenched with water (15 mL) then made basic with $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated *in vacuo* to yield a white powder (2.0 g, 90%). Mass Spectrum: Calcd for $C_{16}H_{24}N_2F_3$ (M+H): 301. Found: 301.

Intermediate E4(ii): (2R,5S)-2,5-dimethyl-1-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazine

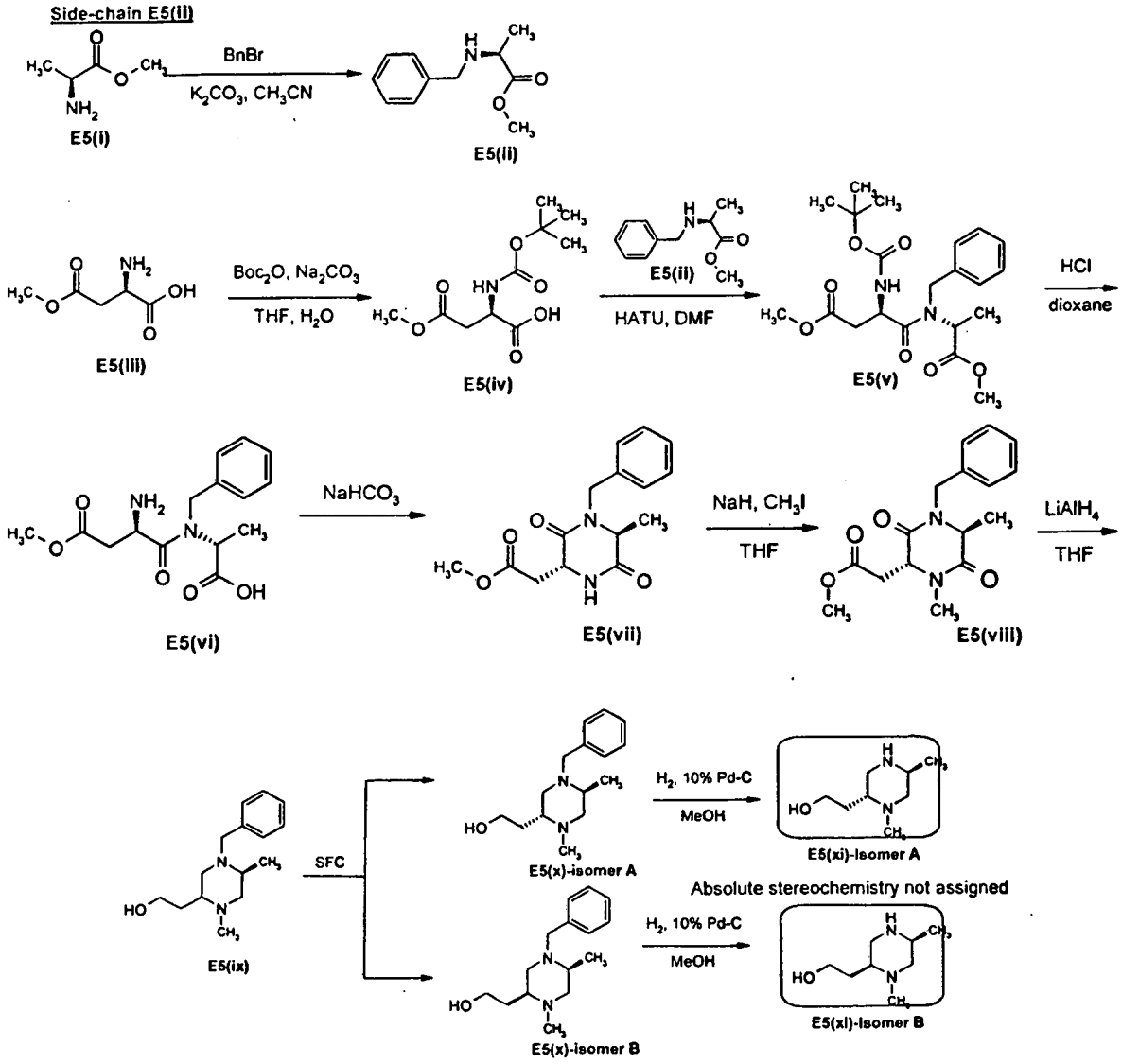
To a solution of E4(i)(1.90 g, 6.30 mmol) in MeOH (20 mL) was added $Pd(OH)_2$ (1.00g, 7.10 mmol). The suspension was evacuated/backfilled with hydrogen (x 3) and allowed to stir for 15 h under hydrogen. The suspension was filtered through Celite, the filter

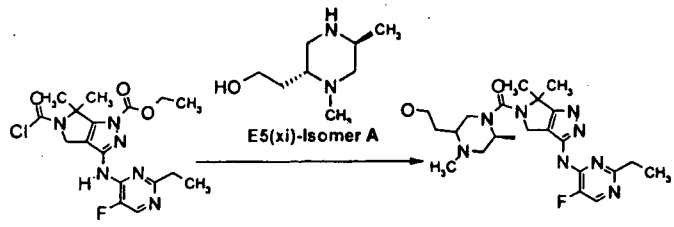
cake washed with CH_2Cl_2, and the filtrate concentrated to yield a white solid (1.3 g, 96%). Mass Spectrum: Calcd for $C_9H_{18}N_2F_3$ (M+H): 211. Found: 211.

Example E4: 5-{[(2S,5R)-2,5-dimethyl-4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-N-(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine

Example E4 was prepared using methods analogous to Example E1 above, except that intermediate E4(ii) was substituted in place of (2R,5S)-1,2,5-trimethylpiperazine hydrochloride. See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLE E5: 2-((5*S*)-4-{[3-[(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol





E1(iv) E5

Side-chain E5(ii) ((S)-methyl 2-(benzylamino)propanoate):

To a mixture of compound E5(i) (27.7 g, 0.2 mol) in CH_3CN (350 mL) at 0° was added K_2CO_3 in portion, after which BnBr (34.2 g, 0.2 mol) was added dropwise over a period of 1 hour. After addition, the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. TLC (petrol ether/ ethyl acetate=4/1) suggested that the reaction was complete. The reaction was quenched by water (500 mL), and extracted with ethyl acetate (400 mL×3). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4. Filtration and concentration gave the crude, which was purified by column chromatography (eluted with petrol ether/ ethyl acetate=50/1 to 4/1) to give compound E5(ii) (15 g, 39%) as a colourless liquid.^{1}H NMR CDCl3 1.2 (d, 3H), 1.9 (bs, 1H), 3.3 (q, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.8 (d, 1H), 3.7 (s, 3H), 7.1-7.3 (m 5H)

Intermediate E5(iv) ((R)-2-(tert-butoxycarbonyl)-4-methoxy-4-oxobutanoic acid):

To a stirred solution of compound E5(iii) (73.5 g, 0.5 mol) in THF (500 mL) and water (500 mL) was added Na_2CO_3 (106 g, 1 mol), followed by Boc_2O (120 g, 0.55 mol). Then the mixture was stirred at room temperature overnight. TLC (dichloromethane/methanol=10/1) suggested that the reaction was complete. The reaction mixture was concentrated, and the residue was dissolved in water (200 mL), extracted with ethyl acetate (500 mL×2). The aqueous layer was separated, and acidified with 1N HCl to pH=5, extracted with ethyl acetate (500 mL×20). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4. Filtration and concentration gave the compound E5(iv) (75 g, 61%) as an oil.

^{1}H NMR CDCl3 1.4 (s, 9H), 2.8 (dd, 1H), 3.0 (dd, 1H), 3.6 (s, 3H), 4.6 (m, 1H), 5.5 (d, 1H), 9.3 (br, 1H)

Intermediate E5(v) ((R)-methyl 4-(benzyl((R)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)-3-(tert-butoxycarbonyl)-4-oxobutanoate):

To a stirred solution of compound E5(iv)(117.5 g, 0.475 mol) in DMF (1.5 L) was added NMM (80.1 g, 0.792 mol), HATU (150.6 g, 0.396 mol) in turn. The mixture was stirred at 0° for 30 minutes, then compound 9 (76.5 g, 0.396 mol) was added dropwise. The

solution was stirred at room temperature overnight. TLC (petrol ether/ ethyl acetate=1/1) suggested that the reaction was complete. The reaction solution was poured into water (1 L), and extracted with ethyl acetate (1 L×3). The combined organic layers was washed with 1 N HCl (200 mL×2), aqueous $NaHCO_3$ (200 mL×2), brine (400 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated to give compound E5(v)(152 g, 91%) as an oil, which was used the next step without further purification.

Intermediate E5(vi) ((R)-2-((R)-2-amino-N-benzyl-4-methoxy-4-oxobutanamido)propanoic acid):

To a stirred solution of compound E5(v) (152 g, 0.362 mol) in dioxane (200 mL) was added HCl (g) in dioxane (1 L). The solution was stirred at room temperature overnight. The solution was concentrated to give compound E5(vi) (100 g , 94%) as an oil, which was used the next step without further purification.

Intermediate E5(vii) (methyl 2-((2R,5S)-4-benzyl-5-methyl-3,6-dioxopiperazin-2-yl)acetate):

Compound E5(vi) (110 g, 0.307 mol) was dissolved in dichloromethane/water (1 L/500 mL). With stirring, aq. $NaHCO_3$ was added dropwise till pH=9, then the solution was stirred at room temperature for one hour. The dichloromethane layer was separated, and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (300 mL×2). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4. Filtration and evaporation gave compound E5(vii) (95 g, 99%) as an oil.^{1}H NMR CDCl3 1.3-1.4 (d, 3H), 2.7-2.8 (m, 1H), 3.0-3.1(m, 1H), 3.6 (s, 3H), 3.8 (m, 1H), 4.0 (d, 1H), 4.4 (m, 1H), 5.2 (d, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H), 7.7 (br, 1H)

Intermediate E5(viii) (methyl 2-((2R,5S)-4-benzyl-1,5-dimethyl-3,6-dioxopiperazin-2-yl)acetate):

To a solution of compound E5(vii) (1.45 g , 5 mmol) in THF (30 mL) was added NaH (0.24 g, 5 mmol) in portion at 0°C, The mixture was stirred for 20 minutes, then CH_3I (0.85 g, 6mmol) in THF (10 ml) was added dropwise. Then the mixture was stirred at room temperature for 5 hours. TLC (petrol ether/ ethyl acetate=1/1) suggested that the reaction was complete. The reaction was quenched by water (20 mL), and extracted with ethyl acetate (30 mL×2). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4. Filtration and concentration gave the crude, which was purified by column chromatography (eluted with petrol ether/ ethyl acetate=5/1) to give compound E5(viii)

(0.7 g, 46%) as an oil.^{1}H NMR CDCl3 1.4 (m, 3H), 2.9 (s, 3H), 3.0-3.2 (m, 1H), 3.5-3.7 (s, 3H), 3.8-4.1 (m, 2H), 4.2-4.4 (m, 1H), 5.1-5.3 (m, 1H), 7.1-7.3 (m 5H)

Intermediate E5(ix) (2-((5S)-4-benzyl-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol):

To a solution of compound E5(ix) (12 g , 0.04 mmol) in THF (250 mL) was added $LiAlH_4$ (7.6 g, 0.2 mol) in portion at 0°C . After addition, the reaction mixture was heated to reflux for 36 hours. TLC (dichloromethane/methanol=10/1) suggested that the reaction was complete. The reaction was quenched by water (5 mL), and the mixture was filtered, the cake was washed with ethyl acetate several times. The filtrate was washed with Na_2SO_4. Filtration and concentration gave the crude, which was purified by column chromatography (eluted with dichloromethane/methanol=100/1 to 10/1) to give racemic compound E5(ix) (8.3 g, 84%) as an oil.

Intermediate E5(x) – Isomers A and B: 2-((2R,5S)-4-benzyl-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol and 2-((2S,5S)-4-benzyl-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol

The racemic compound E5(ix) was separated by SFC using AS-H (0.46 x 2.5 cm x 5μm) column with 5%MeOH (0.025% DEA) and 95% CO_2 as mobile phase to give compounds E5(x) - Isomer A and B (5.2 g and 1.9 g respectively). E5(x)-Isomer A: ^{1}H NMR CDCl3 1.0 (d, 3H), 1.4 (m,1H), 1.7 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.4 (m, 1H), 2.6 (dd, 1H), 2.7 (dd, 1H), 3.0 (d, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 4.0 (d, 1H), 4.2 (br, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H). E5(x)-Isomer B: ^{1}H NMR CDCl3 1.0 (d, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.2-2.7 (m, 9H), 3.2 (d, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.8 (d, 1H), 4.8 (br, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H).

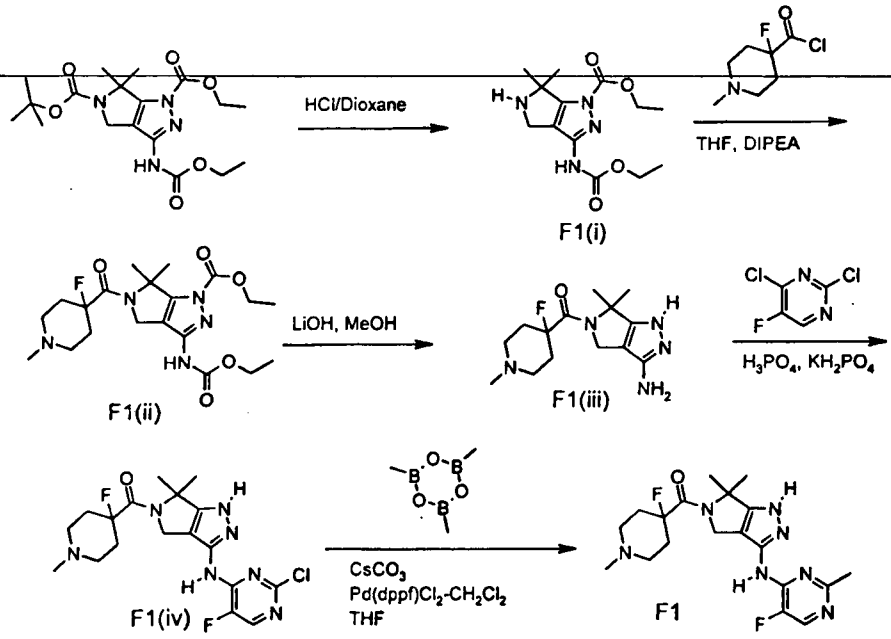
Intermediates E5(xi) – Isomers A and B: 2-((2R,5S)-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol and 2-((2S,5S)-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol

The mixture of compound E5(x)-Isomer A (5.2 g, 0.021 mol) and Pd/C (0.5 g) in MeOH (40 mL) or the mixture of compound E5(x)-Isomer B (1.9 g, 7.7 mmol) and Pd/C (0.2 g) in MeOH (40 mL) under 50 psi of H_2 was stirred at room temperature overnight. TLC (dichloromethane/methanol=10/1) suggested that the reaction was complete. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated to give E5(xi)-Isomer A (3.1 g, 94%) as an offwhite solid or E5(xi)-Isomer B (1.2 g, 93%) as an offwhite solid. E5(xi)-Isomer A: ^{1}H NMR CDCl3 1.0 (d, 3H) 1.8 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 2.4-3.1 (m, 9H), 3.8 (m, 2H). E5(xi)-Isomer B: ^{1}H NMR CDCl3 1.0 (d, 3H), 1.5 (m, 1H), 1.8 (t, 1H), 2.0-2.3 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.7-3.0 (m, 4H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (m, 1H).

Example E5: 2-((5*S*)-4-{[3-[(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol

The title compound was prepared using a method analogous to Example E1 above except that E5(xi)-Isomer A was substituted in place of ((2*R*,5*S*)-1,2,5-trimethylpiperazine. See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLE F1: 5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-*N*-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine



Intermediate F1(i): Ethyl 3-[(ethoxycarbonyl)amino]-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxylate.

To a solution of 3-Ethoxycarbonylamino-6,6-dimethyl-4,6-dihydro-pyrrolo[3,4-c]pyrazole-1,5-dicarboxylic acid 5-tert-butyl ester 1-ethyl ester (5.69 g, 14.4 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added 4M HCl in 1,4-dioxane (20 mL). The solution was stirred for 1 h, at which time the volatiles were removed *in vacuo* to yield the desired product F1(i) as a white solid (4.8 g, 91%). Mass Spectrum: Calcd for $C_{13}H_{21}N_4O_4$ (M+H): 297. Found: 297.

Intermediate F1(ii): Ethyl 3-[(ethoxycarbonyl)amino]-5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxylate.

To a pressure vessel was added F1(i) 4.80 g, 16.2 mmol), 4-fluoro-1-methylpiperidine-4-carbonyl chloride (2.45 g, 13.6 mmol), diisopropylethylamine (9.06 mL, 52.0 mmol), and THF (300 mL). The suspension was heated at 80 °C for 15 h. The volatiles were

removed *in vacuo* to yield the desired product F1(ii) as a brown foam (5.6 g, 98%). Mass Spectrum: Calcd for $C_{20}H_{31}N_5O_5F$ (M+H): 440. Found: 440.

Intermediate F1(iii): 5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine.

To a microwave vial was added F1(ii) (9.80 g, 22.0 mmol) in a solution of MeOH (35 mL) and LiOH (2.14 g, 89.2 mmol). The reaction was heated at 110 °C in the microwave for 2 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to give the desired product F1(iii) as a tan foam (4.4 g, 67%). Mass Spectrum: Calcd for $C_{14}H_{23}N_5OF$ (M+H): 296. Found: 296.

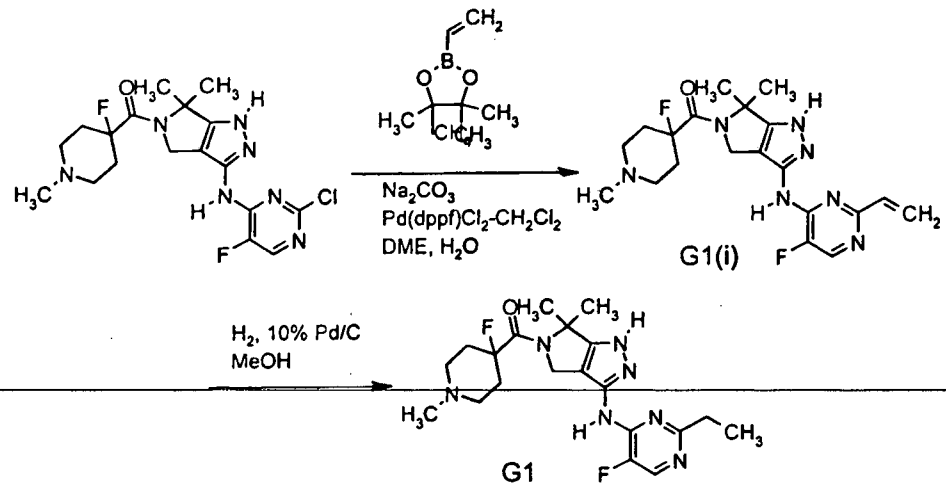
Intermediate F1(iv): N-(2-chloro-5-fluoropyrimidin-4-yl)-5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine.

To a solution of F1(iii) (1.40 g, 4.74 mmol) and 2,4-dichloro-5-fluoro pyrimidine (0.791 g, 4.74 mmol) in DMSO (10 mL) was added potassium dihydrogenphosphate (0.645 g, 4.74 mmol) followed by H_3PO_4 (0.0929 g, 0.948 mmol). The reaction heat to 95 °C for 15 h. The crude reaction mixture was cooled to 22 °C then poured into ice cold $NaHCO_3$ (sat., aq.) (100 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 50 mL) and the combined organic layers washed with brine (2 x 50 mL), dried over magnesium sulfate, and concentrated to give the desired product F1(iv) as a brown solid (0.633 g, 31%). Mass Spectrum: Calcd for $C_{18}H_{23}N_7OF_2Cl$ (M+H): 426. Found: 426.

Example F1: 5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-N-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine.

To a pressure vessel was added F1(iv) (0.225 g, 0.528 mmol), trimethylboroxine (1.47 mL, 10.6 mmol), cesium carbonate (3.44 g, 10.6 mmol), dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloromethane adduct (0.0647 g, 0.0792 mmol), H_2O (0.8 mL), and THF (8.0 mL). The suspension was purged with argon for 2 min, then heat at 100 °C for 15 h. The cooled solution was filtered to remove undissolved solids, concentrated, and redissolved in MeOH. Preparative HPLC using 20-60% ACN/H_2O (0.1% AcOH) provided the desired product F1 as a white solid (0.020 g, 9.3%). See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLE G1: *N*-(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)-5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine.



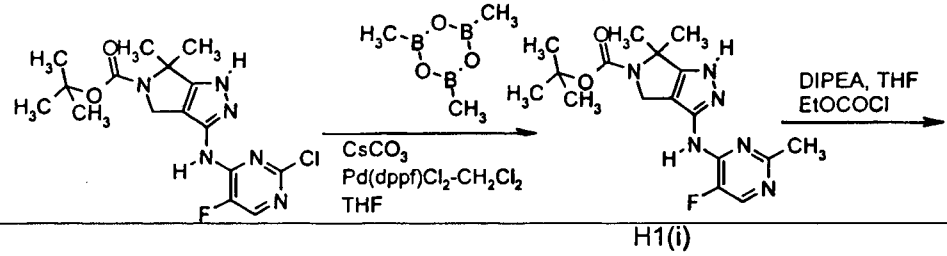
Intermediate G1(i): 5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-N-(5-fluoro-2-vinylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine.

To a pressure vessel was added starting material [3-(2-Chloro-5-fluoro-pyrimidin-4-y lamino)-6,6-dimethyl-4,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-5-yl]-(4-fluoro-1-methyl-piperidin-4-yl)-methanone (0.375 g, 0.881 mmol), 4,4,5,5-tetramethyl-2-vinyl-1,3,2 dioxaborolane (0.407 g, 2.64 mmol), Na_2CO_3 (0.280 g, 2.64 mmol) and dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloromethane adduct (0.144 g, 0.176 mmol) followed by DME (10 mL) and water (2 mL). The reaction mixture was purged with argon for 2 min, then heat to 100 °C for 15 h. The volatiles were concentrated *in vacuo* and the residue redissolved in EtOAc (15 mL). The organic layer was washed with water (10 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated to give the desired product G1(i) as a brown foam (0.35 g, 95%). Mass Spectrum: Calcd for $C_{20}H_{26}N_7OF_2$ (M+H): 418. Found: 418.

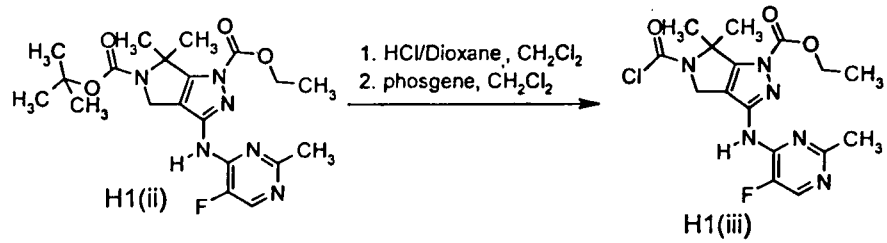
Example G1: N-(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)-5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine.

To a solution of starting material (0.413 g, 0.989 mmol) in MeOH (10 mL) was added 10% palladium on carbon (0.0400 g, 0.380 mmol). The suspension was evacuated/backfilled with hydrogen for 3 times and allowed to stir for 15 h under hydrogen. The suspension was filtered through Celite, the filter cake washed with CH_2Cl_2, and the filtrate concentrated. Preparative HPLC provided the desired product G1 as a white solid (0.018 g, 4.4%). See Table 1 below for NMR data.

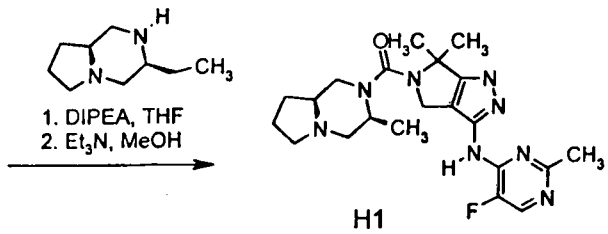
EXAMPLE H1: *N*-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(3*S*,8a*S*)-3-methylhexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine



H1(i)



H1(ii) H1(iii)



H1

Intermediate H1(i): tert-butyl 3-[(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate.

To a pressure vessel was added 3-(2-Chloro-5-fluoro-pyrimidin-4-ylamino)-6,6-dimethyl-4,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyrazole-5-carboxylic acid tert-butyl ester (1.50 g, 3.90 mmol), trimethylboroxine (10.9 mL, 78.4 mmol), cesium carbonate (25.5 g, 78.4 mmol), dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloromethane adduct (0.480 g, 0.588 mmol), H_2O (6 mL), and THF (60 mL). The suspension was purged with argon for 2 min, then heat at 100 °C for 15 h. The cooled solution was filtered to remove undissolved solids. Purification by silica gel column chromatography using 0-10% ammoniated methanol in CH_2Cl_2 provided the desired product H1(i) as a brown solid (0.80 g, 56%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.41 (s, 9 H) 1.57 (s, 6 H) 2.38 (s, 3 H) 4.43- 4.58 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 10.02 (s, 1 H) 12.34 (s, 1 H). Mass Spectrum: Calcd for $C_{17}H_{24}N_6O_2F$ (M+H): 363. Found: 363.

Intermediate H1(ii): 5-tert-butyl 1-ethyl 3-[(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate.

To a 0 °C solution of H1(i) (0.800 g, 2.21 mmol) in THF (10 mL) was added NaH (60% dispersion in mineral oil, 0.124g, 3.09 mmol). The solution was stirred at 0 °C for 10 min, at which time ethylchloroformate (0.421 mL, 4.41 mmol) was added. The solution was warmed to 22 °C and stirred for 15 h. The reaction was quenched with NH_4Cl (sat., aq.) (10 mL) and the aqueous layer extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (1 x 20 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated to give the desired product H1(ii) as a brown solid (0.92 g, 96%). Mass Spectrum: Calcd for $C_{20}H_{28}N_6O_4F$ (M+H): 435. Found: 435.

Intermediate H1(iii): Ethyl 5-(chlorocarbonyl)-3-[(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxylate.

To a solution of H1(ii) (0.919 g, 2.12 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added 4M HCl in dioxane (10 mL). The solution was stirred for 1 h, concentrated *in vacuo*, and redissolved in CH_2Cl_2 (40 mL) and diisopropylethylamine (1.67 mL, 9.58 mmol). The solution was cooled to-78 °C and triphosgene (0.569 g, 1.92 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added dropwise over 30 min. The reaction was quenched with H_2O (10 mL), warmed to 22 °C, and made pH 8-9 with $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2x 30 mL) and the combined organic layers washed with brine (1 x 30 mL), dried over $MgSO_4$, and concentrated to give the desired product H1(iii) as a brown solid (0.49 g, 46%). Mass Spectrum: Calcd for $C_{16}H_{19}ClN_6O_4F$ (M+H): 397. Found: 397.

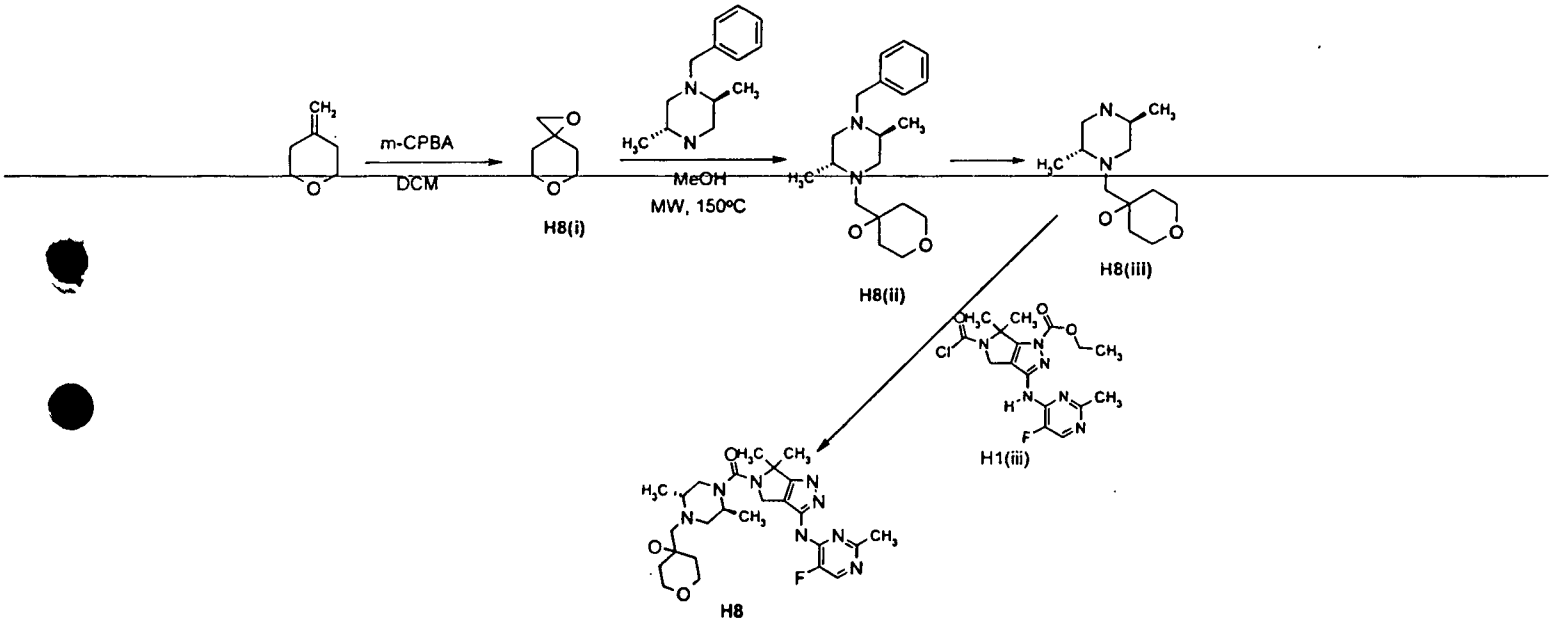
Example H1: N-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(3S,8aS)-3-methylhexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine.

To a pressure vessel was added H1(iii) (0.244 g, 0.615 mmol), (3*S*,8a*S*)-3-methyloctahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (0.0862 g, 0.615 mmol), diisopropylethylamine (0.428 mL, 2.46 mmol), and THF (5 mL). The suspension was stirred at 90 °C for 2 h. Volatiles were removed *in vacuo* and the residue redissolved in MeOH (10 mL). Triethylamine (5 mL) was added and the solution stirred for 15 h. Preparative HPLC using 20-60% ACN/H_2O (0.1% AcOH) provided the desired product H1 as a white solid (0.12 g, 38%).

EXAMPLES H2 – H7:

Examples H2 through H7 were prepared using methods analogous to Example H1 above. See Table 1 below for names and NMR data.

EXAMPLE H8: 4-[((2*R*,5*S*)-4-{[3-[(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-2,5-dimethylpiperazin-1-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol



Intermediate H8(i): 1,6-dioxaspiro[2.5]octane

A solution of 4-methylenetetrahydro-2*H*-pyran (1.00 g, 10.2 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) was placed in an ice bath then *meta*-chloroperoxybenzoic acid (2.46 g, 14.3 mmol) was added in three portions. The reaction was slowly warmed to RT and stirred for 3h then quenched with 10% NaOH(aq) (10 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (2 x 15 mL). The combined extracts were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to provide intermediate H8(i) as a clear oil (607 mg, 52%).

Intermediate H8(ii) (4-(((2R,5S)-4-benzyl-2,5-dimethylpiperazin-1-yl)methyl)-tetrahydro-2H-pyran-4-ol):

To a microwave vial was added H8 (i) (259 mg, 2.3 mmol) and (2*S*,5*R*)-1-benzyl-2,5-dimethylpiperazine (464 mg, 2.3 mmol) and 5 mL of MeOH. The vial was heated to 150°C for 2h in the microwave. The crude reaction was concentrated to provide intermediate H8(ii) (723 mg, 100%)

Intermediate H8(iii) 4-{[(2*R*,5*S*)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]methyl}tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol

To a solution of H8(ii) (723 mg, 2.3 mmol) in MeOH (15 mL) was added Pd/C (72 mg, 0.07 mmol). The reaction was subject evacuation-backfill (3x) with H_2 gas

then run under an H_2 atmosphere overnight. The completed reaction mixture was filtered through a bed of Celite, rinsed with $CH_2Cl_2$and MeOH then concentrated to give the title compound (500 mg, 97%) as a yellow-orange semi solid H8(iii).

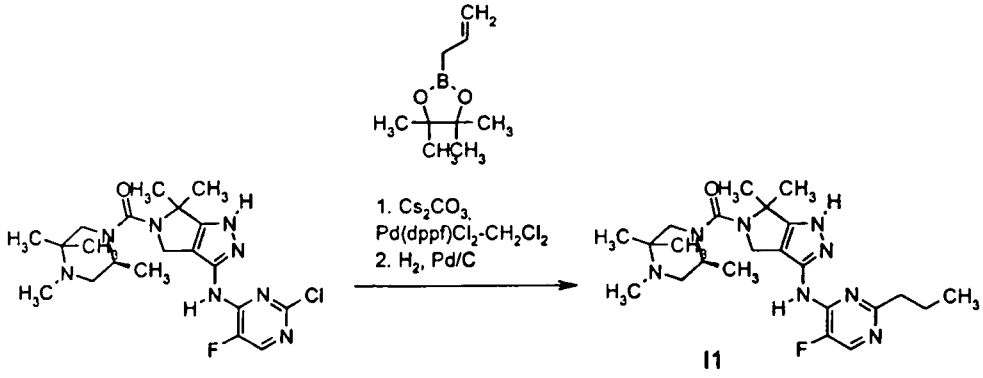
Example H8: 4-[((2*R*,5*S*)-4-{[3-[(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-2,5-dimethylpiperazin-1-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol.

The title compound was prepared using methods analogous to Example H1 above. See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLES H9 –H10:

Examples H9 and H10 were prepared using methods analogous to Example H1 above, except E5(xi)-Isomers A and B, respectively, were substituted in place of (3*S*,8a*S*)-3-methyloctahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine. See Table 1 below for names and NMR data.

EXAMPLE I1: N-(5-fluoro-2-propylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine.



I1

To a pressure vessel was added [3-(2-Chloro-5-fluoro-pyrimidin-4-ylamino)-6,6-dimethyl-4,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-5-yl]-((S)-2,4,5,5-tetramethyl-piperazin-1-yl)-

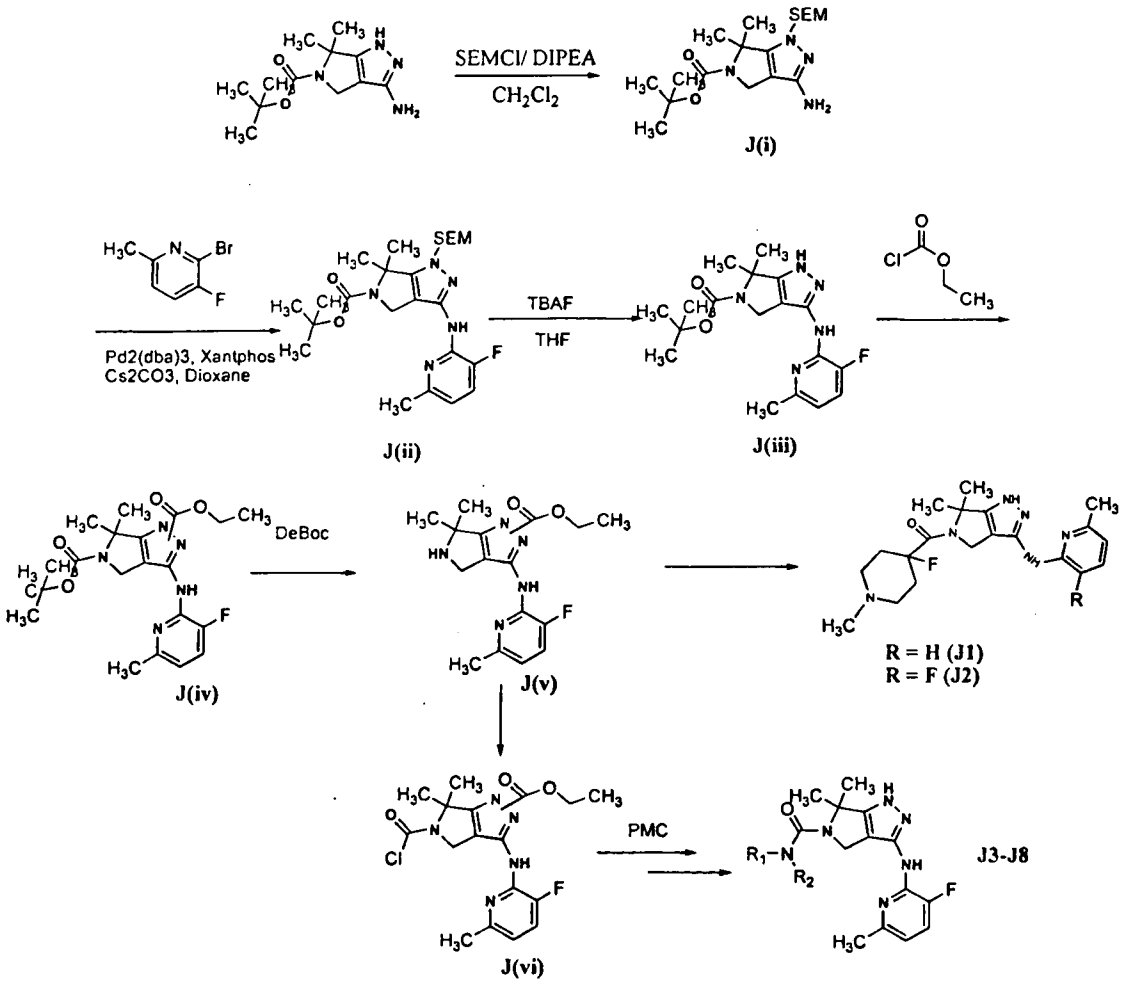
methanone (0.150 g, 0.330 mmol), 2-allyl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (1.12 g, 6.66 mmol), cesium carbonate (0.543 g, 1.66 mmol), dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloromethane adduct (0.0408 g, 0.0498 mmol), H_2O (0.3 mL), and THF (3 mL). The suspension was purged with argon for 2 min, then stirred at 100 °C for 15 h. The cooled solution was filtered to remove undissolved solids and the volatiles removed *in vacuo.* The residue was redissolved in MeOH (5 mL) and 10% palladium on carbon (0.0400 g, 0.380 mmol) was added. The

suspension was evacuated and backfilled with hydrogen for 3 times and allowed to stir for 15 h under hydrogen. The suspension was filtered through Celite, the filter cake washed with CH_2Cl_2, and the filtrate concentrated. Preparative HPLC provided the desired product I1 as a white solid (0.025 g, 14%).

EXAMPLE I2:

Example I2 was prepared using methods analogous to Example I1 above. See Table 1 below for name and NMR data.

EXAMPLES J1-J8:



Intermediate J(i): tert-butyl 3-amino-6,6-dimethyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate.

To a suspension of *tert*-butyl 3-amino-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-5(1*H*)-carboxylate (8.5 g, 33.9 mmol) and diisopropyl ethylamine (18mL, 3.0 equiv) in

dichloromethene (200 mL) was added 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (6.0 mL, 1.0 equiv) dropwise at 0 °C under nitrogen. The mixture was been stirred at 0 °C under nitrogen for two hours then warmed to room temperature and stirred over night. The reaction mixture was concentrated and purified by column chromatography to give the title compound J(i) as a white solid (2.27 g, 18%). 1H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4): δ ppm 0.81- 0.97 (m, 2 H) 1.45- 1.59 (m, 9 H) 1.72 (d, *J*=5.29 Hz, 13 H) 3.53- 3.67 (m, 2 H) 4.26 (d, *J*=7.55 Hz, 2 H) 5.17 (s, 2 H). 2D-NOESY NMR showed proton at 5.17 ppm is correlated with proton at 1.72ppm.

Intermediate J(ii): tert-butyl 3-[(3-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)amino]-6,6-dimethyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate.

To a flask equipped with a condenser was added J(i) (4.7g, 12.3 mmol), Cesium Carbonate (8.0g, 25mmol), 2-bromo-3-fluro-picoline (2.6 g, 14mmol), $Pd_2(dba)_3$ (600mg , 0.6 mmol, 10 mol% Pd), Xantphos (700mg, 1.2 mmol, 10 mol%) and 1,4 dioxane (150 mL). The reaction mixture was stirred for 15 min under nitrogen atmosphere. While the mixture was being stirred, degassed water (50) mL was added. The mixture was heated at 100°C for 16 hours under nitrogen atmosphere and then evaporated 4/5 volumn solvent. Water was introduced and the mixture extracted with ethyl acetate (3x100 mL). The combined organics were washed with water and saturated aqueous sodium chloride, dried (anhydrous sodium sulfate), filtered, concentrated and purified by column chromatography to give the title compound J(ii) as a white solid (2.9 g, 48%).

Intermediate J(iii): tert-butyl 3-[(3-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6 dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate.

To a solution of J(ii) (2.9 g, 5.9mmol) in THF (100 mL) was added TBAF (7.7g , 29.5 mmol, 5 equiv). The reaction mixture was heated at 70 °C for 16 hours and then evaporated 4/5 volumn solvent. Water was introduced and the mixture extracted with ethyl acetate twice. The combined organics were washed with water and saturated aqueous sodium chloride, dried (anhydrous sodium sulfate), filtered, concentrated and purified by column chromatography to give the title compound J(iii) as a white solid (1.6 g, 76%). LCMS (API-ES, $M+H^+$): 362.

Intermediate J(iv): Ethyl acetate- *tert*-butyl 3-[(3-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-5(1*H*)-carboxylate.

A solution of carboethoxy chloride (0.58g, 5.35 mmol, 1.2 equiv.) in THF (5 mL) was added slowly to a suspension mixture of J(iii) (1.6g, 4.46mmol) and DIPEA (3.9 mL, 5

equiv) in THF (80 mL) at 0 °C under nitrogen. The reaction was kept at 0 ° for two hours and then warmed to room temperature and stirred over night. The reaction mixture was concentrated and purified by column chromatography to give the title compound J(iv) as a white solid (627 mg, 35%).

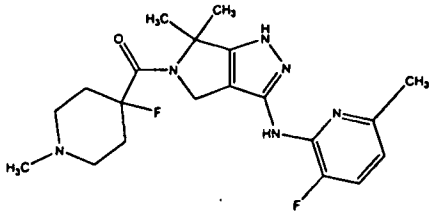
Intermediate J(v): Ethyl acetate- N-(3-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine.

To a clear solution of J(iv) (627 mg, 1.45 mmol) in Dioxane (10 mL), 4M HCl in dioxane(10.8 mL, 30equiv) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 hours. Evaporated solvent and volatile, dried in vacumn to give the title compound J(v) as HCl salt.

Intermediate J(vi) (applicable to Examples J3-J6): Ethyl acetate- 3-[(3-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carbonyl chloride.

To a clear solution of triphosgene (472 mg, 1.59 mmol) in DCM, DIPEA (1.26 mL, 7.23 mmol) was added dropwise (white smoke) under N2 at 0 °C. The suspension of the crude product J(v) (489 mg, 1.27 mmol) in DCM (20 mL) was added dropwise. The reaction mixture was warmed to room temperature slowly and stirred at room temperature under nitrogen over night. Evaporated solvent and volatile, dried in vacuum to give the title compound J(vi) as HCl salt. See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLE J1: 5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-*N*-(3-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine

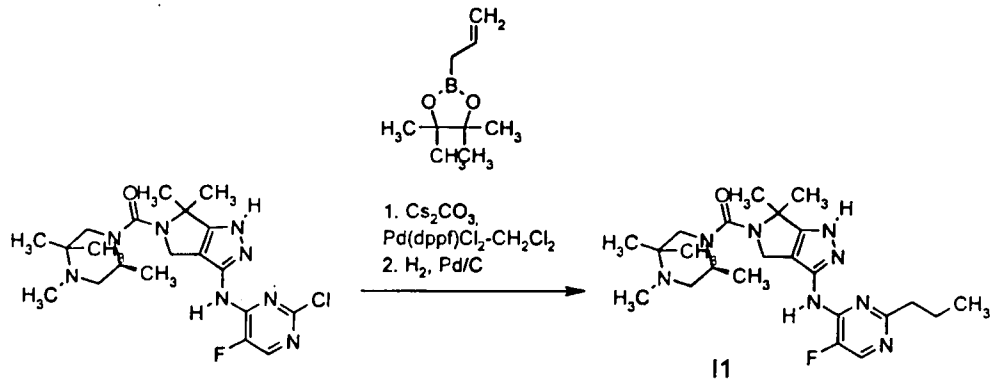


A solution of J(v) (68 mg, 0.17 mmol), 4-fluoro-1-methylpiperidine-4-carbonyl chloride (74.2 mg, 2 equiv), and DIPEA (0.18mL) in THF (10mL) was heated to 70°C for 16 hrs. THF was concentrated. The reaction mixture was dissolved in CH_3OH (10mL) and Et_3N (5mL) then stirred at room temperature for 16 hrs. The residue was purified by HPLC (0.1% HOAc as a buffer) to give the title compound J1 as a solid (80 mg, 20 % yield). See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLES J2-J8:

Examples J2 through J8 were prepared using methods analogous to Example J1 above, with Examples J3 through J8 being further derived from Intermediate J(vi) as described in the schematic above. See Table 1 below for names and NMR data.

EXAMPLE J9: *N*-[5-fluoro-2-(methoxymethyl)pyrimidin-4-yl]-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine



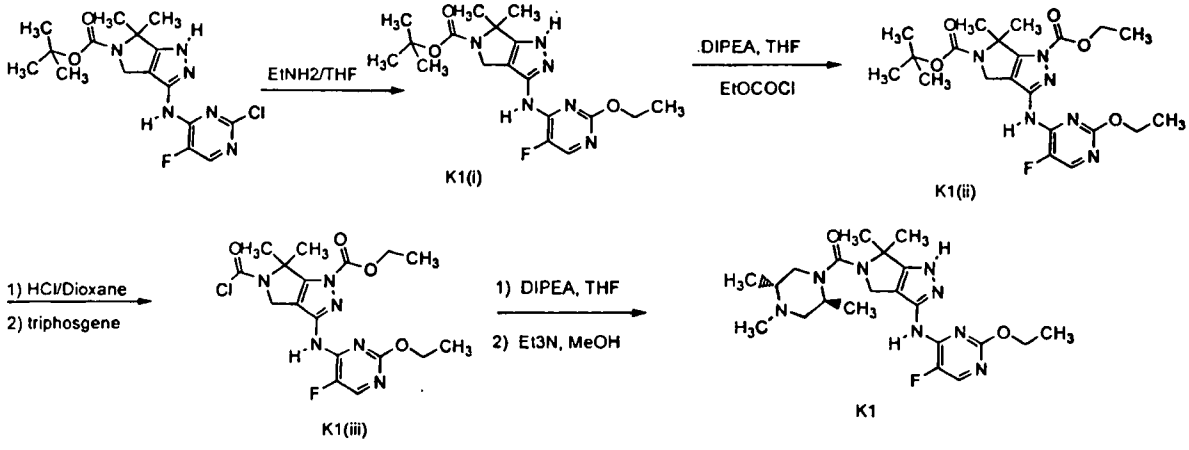
I1

Example J9 was prepared using methods analogous to Examples J1 through J8, except substituting A1(iv) in place of J(i) as shown above. See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLES J10-J16:

Examples J10 through J16 were prepared using methods analogous to Example J9 above. See Table 1 below for names and NMR data.

EXAMPLE K1: *N*-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine



K1(i) K1(ii) K1(iii) K1

Intermediate K1(i): tert-butyl 3-[(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carboxylate.

A fresh solution of sodium ethoxide was prepared by dissolving 7g of sodium metal in 140ml of anhydrous ethanol. Twelve 20ml Biotage microwave vials, equipped with magnetic stir bars, were charged with 1.2g of the chloride (total 14.4g, 38mmol). To each vial was added 10ml of the aforementioned sodium ethoxide solution followed by 5ml of anhydrous ethanol. The vials were sealed, and processed in a batchwise fashion using a Biotage Initiator microwave. Each reaction was heated to 160°C for 10 minutes. After being cooled, the reaction vials were opened (the reaction was shown to be complete by LC-MS), and the contents combined. Each vial was rinsed with 5ml of ethanol, and 10ml of water (a solid precipitate deposits at the bottom of the vial), and the washings combined with the original contents of the vial. The ethanol was removed *in vacuo*, and the aqueous extracted with ethyl acetate (3 x 150ml). The organic extracts were dried over sodium sulfate, and the solvent removed *in vacuo* to afford the product as a slightly yellow solid (14.1g, 96%). This was sufficiently pure to be used directly in the next step.

Note: Thermal heating to reflux for an extended period of time (18 hours) did not effect the transformation. Use of a sealed tube was not attempted. Microwave heating at 140°C for 10 minutes lead to a 60% conversion by LC-MS.

Intermediate K1(ii): 5-tert-butyl 1-ethyl 3-[(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate.

To a solution of K1(i)(175 mg, 0.44 mmol) in methylene chloride was added triethyl amine (0.07 mL, 1.2 eq) followed by ethyl chloroformate (0.04 mL, 1.0 eq). After stirring at room temperature for 12 hours, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between methylene chloride and water. The organic layer was separated then concentrated to a yellow solid K1(ii) which was carried on without further purification.

Intermediate K1(iii): Ethyl 5-(chlorocarbonyl)-3-[(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-1(4H)-carboxylate.

To a solution of K1(ii) (170 mg, 0.36 mmol) in 6 mL of dry dioxane was added 1 mL of 4M HCl in dioxane. After stirring at room temperature for 48 hours, the solvent was removed *in vacuo* and the white solid residue was dried for several hours under high vacuum and carried on without further purification. The reaction with triphosgene was

carried out using the same procedure as in the preparation of intermediate E1(iv) ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1.38- 1.43 (3 H, m), 1.49- 1.54 (3 H, m), 1.78- 1.86 (6 H, m), 4.32- 4.42 (2 H, m), 4.61 (2 H, qd, *J*=7.13, 1.26 Hz), 5.17 (2 H, d, *J*=59.42 Hz), 8.08 (1 H, t, *J*=2.39 Hz), 10.27 (1 H, d, *J*=9.57 Hz). LCMS $(M+H)^+$ 427.1

Example K1: N-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine.

To a solution of K1 (iii) (70 mg, 0.16 mmol) in tetrahydrofuran (4 mL) was added (2*R*,5*S*)-1,2,5-trimethylpiperazine hydrochloride (108 mg, 4 equiv) and diisopropylethyl amine (0.15 mL, 6.8 equiv). The resulting mixture was heated in a sealed tube at 80 °C for 16 hours and then allowed to cool to ambient temperature. To the crude reaction mixture was added one sodium hydroxide pellet dissolved in 2 mL methanol and stirring was continued at room temperature for one hour. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by reverse-phase HPLC using a gradient of 15% to 35% acetonitrile in water (0.1% acetic acid modifier) ramped over 25 minutes. Overnight lyophilization afforded the title compound K1 as a white powder (37 mg, 44%). See Table 1 below for NMR data.

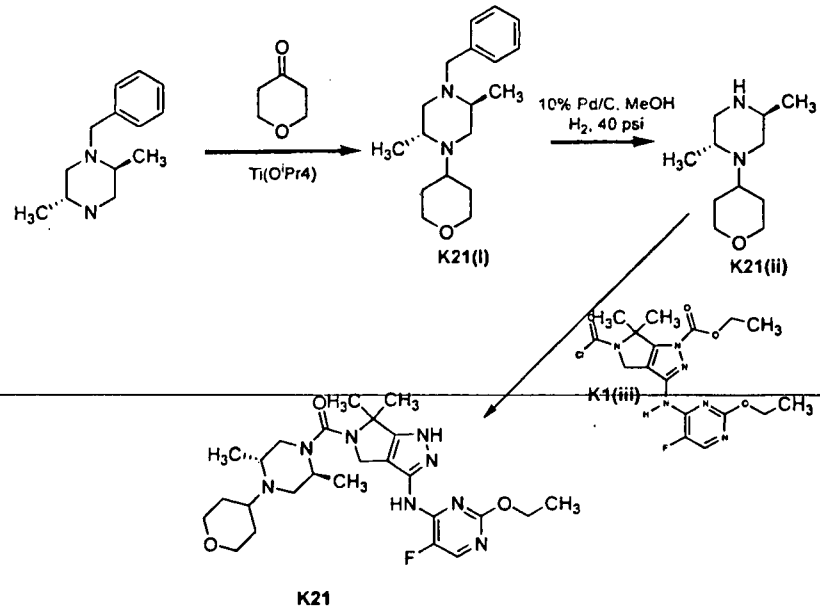
EXAMPLES K2 – K19:

Examples K2 through K19 were prepared using methods analogous to Example K1 above. See Table 1 below for names and NMR data.

EXAMPLE K20: *N*-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-5-{[(3*S*,8a*S*)-3-isopropylhexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine

Example K20 was prepared using methods analogous to Example K1 above, except that E4(ii) was substituted in place of (2R, 5S)-1,2,5-trimethylpiperazine hydrochloride. See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLE K21: 5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine



Intermediate K21(i): (2*S*,5*R*)-1-benzyl-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperazine.

To a mixture of (2*S*,5*R*)-1-benzyl-2,5-dimethylpiperazine (11.0 g, 53.8 mmol) and of tetrahydro-4*H*-pyran-4-one (5.39 g, 53.8 mmol) at 0°C was added Ti(IV) isopropoxide (19.2 mL, 67.3 mmol). The resulting mixture was stirred at rt overnight and an orange suspension was obtained. To the suspension was added EtOH (25 mL) and NaCNBH3 (4.27 g, 64.6 mmol, 1.20 eq). The resulting mixture was stirred at rt for 24 h. The reaction mixture was then quenched with water (5.0 mL) and a yellow solid was generated. The suspension was diluted with EtOAc (400 mL) and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was again diluted with EtOAc (500 mL), dried over Na2SO4, and filtered. The filtrate was collected and concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil. The oil was diluted in THF (400 mL) and PS-isocyanate was added to remove secondary amine. The suspension was filtered and the filtrate concentrated. The residue was purified by column chromatography using 50:5:1 CHCl3/MeOH/Et3N to afford the desired compound as yellow oil (13.0g, 84%)

Intermediate K21(ii): (2*R*,5*S*)-2,5-dimethyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperazine. (2*S*,5*R*)-1-benzyl-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperazine (13.0 g, 45.1 mmol) was dissolved in MeOH (500 mL).

The solution was added into a Shaker container, which was previously charged with wet 10 % Pd/C. Hydrogenation was carried out in shaker under 40 psi Hydrogen pressure. The reaction was complete after 12 h. The reaction mixture was filtered through celite and the filtrate was concentrated to afford the desired compound (9.0g, 100%). 1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 1.02 (d, J=3.58 Hz, 3 H), 1.04 (d, J=3.39 Hz, 3 H), 1.44 - 1.54 (m, 2 H), 1.58 (dd, J=8.57, 3.67 Hz, 2 H), 1.78 - 1.98 (m, 2 H), 2.44 - 2.67 (m, 2 H), 2.73 - 2.85 (m, 2 H), 2.85 - 2.94 (m, 1 H), 3.00 - 3.15 (m, 1 H), 3.25 - 3.37 (m, 1 H), 3.37 - 3.49 (m, 1 H), 4.03 (dd, J=6.97, 5.46 Hz, 2 H).

Example K21: 5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine

The title compound was prepared using methods analogous to Example K1 above. See Table 1 below for NMR data.

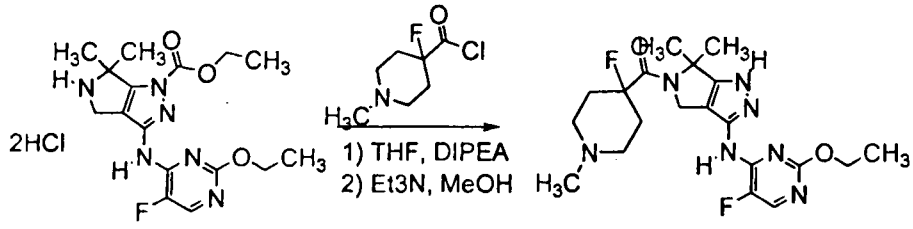
EXAMPLE K22: 4-[((2*R*,5*S*)-4-{[3-[(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-2,5-dimethylpiperazin-1-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol

Example K22 was prepared using methods analgous to Example K1 above, except H8(iii) was substituted in place of (2*R*, 5*S*)-1,2,5-trimethylpiperazine. See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLES K23-K26 :

Examples K23 and K24 were prepared using the method described in Example K1 above, except that E5(xi)-Isomers A and B, respectively, were substituted in place of (2*R*,5*S*)-1,2,5-trimethylpiperazine. Examples K25 and K26 were also prepared using methods analogous to Example K1 above, except that E5(xi)-Isomers A and B, respectively, were substituted in place of (2*R*,5*S*)-1,2,5-trimethylpiperazine and sodium methoxide was substituted in place of sodium ethoxide. See Table 1 below for names and NMR data.

EXAMPLE L1: *N*-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine



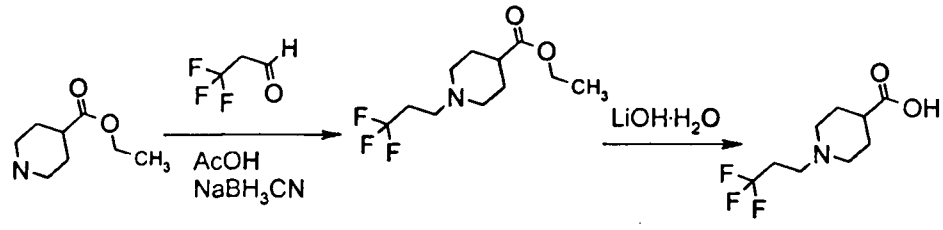
L1

To a solution of ethyl 3-[(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-1(4*H*)-carboxylate dihydrochloride (120 mg, 0.27 mmol) in 15 mL THF containing diisopropylethyl amine (0.23 mL, 4 eq) was added a 5 mL THF suspension of 4-fluoro-1-methylpiperidine-4-carbonyl chloride (128 mg, 2.6 eq). After heating for 5 hours at 65°C, the reaction was concentrated to dryness and carried on without further purification. To a solution of ethyl 3-[(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-1(4*H*)-carboxylate in methanol was added 2 mL of a 10% sodium hydroxide solution in methanol. After removing the solvent *in vacuo*, the residue was purified as in Example K1 above. See Table 1 below for NMR data.

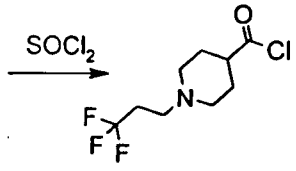
EXAMPLES L2 – L4:

Examples L2 through L4 were prepared using methods analogous to Example L1 above. See Table 1 below for names and NMR data.

EXAMPLE L5: N-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[1-(3,3,3-trifluoropropyl)piperidin-4-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine



L5(i) L5(ii)



L5 (iii)

Intermediate L5(i): ethyl 1-(3,3,3-trifluoropropyl)piperidine-4-carboxylate.

To a solution of ethyl isonipecotate (3.00 g, 19.1 mmol) in THF (20 mL) and MeOH (20 mL) was added 3,3,3-trifluoropropionaldehyde (2.14 g, 19.1 mmol) and AcOH (1.09 mL, 19.1 mmol) followed by sodium cyanoborohydride (1.20 g, 19.1 mmol) . The reaction was allowed to stir for 10 min., at which time the reaction was quenched with water (15 mL) then made basic with $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried and concentrated *in vacuo* to yield a white powder (3.3 g, 68%). Mass Spectrum: Calcd for $C_{11}H_{19}NF_3O_2$ (M+H): 254. Found: 254.

Intermediate L5(ii): 1-(3,3,3-trifluoropropyl)piperidine-4-carboxylic acid.

To a solution of ethyl 1-(3,3,3-trifluoropropyl)piperidine-4-carboxylate (3.30 g, 13.0 mmol) in THF (40 mL) and MeOH (40 mL) was added LiOH-H_2O (1.64 g, 39.1 mmol). The reaction was allowed to stir for 15 h at which time the solution was filtered to remove undissolved solids and the filtrate concentrated. The resulting material was diluted with water (10 mL), made to pH 5 with HCl (conc), then concentrated *in vacuo* to yield a white solid (2.9 g, 150%). Mass Spectrum: Calcd for $C_9H_{15}NF_3O_2$ (M+H): 226. Found:226.

Intermediate L5(iii): 1-(3,3,3-trifluoropropyl)piperidine-4-carbonyl chloride.

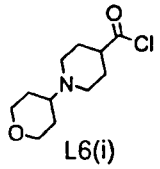
A suspension of 1-(3,3,3-trifluoropropyl)piperidine-4-carboxylic acid (4.40 g, 20.0 mmol) in thionyl chloride (20 mL) was heat to 80°C for 15 h. The solution was cooled and concentrated *in vacuo* to yield a brown foam (3.0 g, 68%).

Example L5: N-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[1-(3,3,3-trifluoropropyl)piperidin-4-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine

The title compound L5 was prepared using methods analogous for the preparation of example L1 above, except 4-fluoro-1-methylpiperidine-4-carbonyl chloride was substituted with intermediate L5(iii). See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLE L6: *N*-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperidin-4-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine.

Intermediate L6(i): (1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidine-4-carbonyl chloride



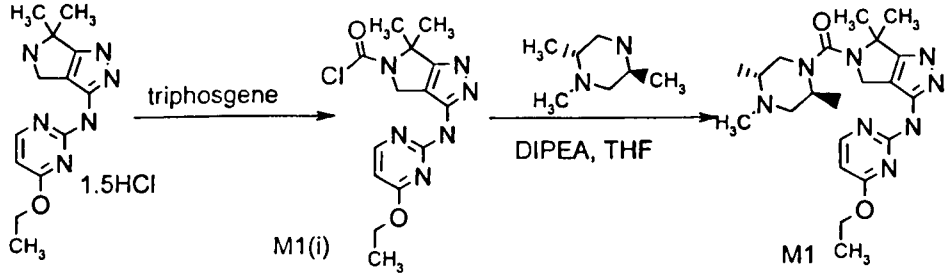
L6(i)

Intermediate L6(i) was prepared using methods analogous to intermediate L5 above, except tetrahydro-2H-pyran-4-carbaldehyde was substituted in place of 3,3,3-trifluoropropionaldehyde.

Example L6: N-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperidin-4-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine

The title compound L6 was prepared using methods analogous to L1 above, except 4-fluoro-1-methylpiperidine-4-carbonyl chloride was substituted with intermediate L6(i). See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLE M1: N-(4-ethoxypyrimidin-2-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine



Intermediate M1(i): 3-[(4-ethoxypyrimidin-2-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazole-5(1H)-carbonyl chloride.

To a-78°C solution of N-(4-ethoxypyrimidin-2-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine hydrochloride (0.300 g, 1.09 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) and diisopropylethylamine (0.952 mL, 5.47 mmol) was added triphosgene (0.227 g, 0.766 mmol) in CH2Cl2 (5 mL) dropwise over 10 min. The reaction was quenched with H_2O (10 mL), warmed to 22°C, and made pH 8-9 with $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2x 30 mL) and the combined organic layers washed with brine (1 x 30 mL), dried over $MgSO_4$, and concentrated to give the desired product M1(i) as a brown solid (0.35 g, 95%). Mass Spectrum: Calcd for $C_{14}H_{18}ClN_6O_2$ (M+H): 337. Found: 337.

Example M1: N-(4-ethoxypyrimidin-2-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine.

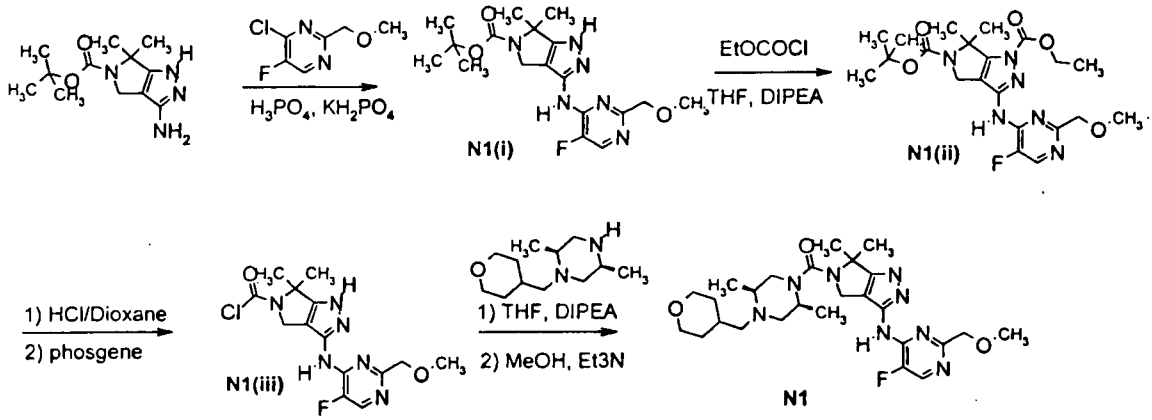
To a solution of M1(i) (0.350 g, 1.04 mmol) in THF (4mL) was added (2R,5S)-1,2,5-trimethylpiperazine hydrochloride (0.133 g, 1.04 mmol) and DIPEA (0.905 mL, 5.20 mmol). Solution was heat to 90°C in a sealed tube overnight. The cooled solution was

filtered to remove undissolved solids, concentrated, and redissolved in DMSO. Preparative HPLC provided the desired product M1 as a white solid (0.030 g, 6.7%). See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLE M2: N-(4-ethoxypyrimidin-2-yl)-5-{[(2S,5R)-4-(3-methoxypropyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine

Example M2 was prepared using methods analogous to Example M1 above. See Table 1 below for NMR data.

EXAMPLE N1: 5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-[5-fluoro-2-(methoxymethyl)pyrimidin-4-yl]-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine.



Intermediate N1(i): *tert*-butyl 3-{[5-fluoro-2-(methoxymethyl)pyrimidin-4-yl]amino}-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-5(1*H*)-carboxylate.

To a solution of *tert*-butyl 3-amino-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-5(1*H*)-carboxylate (3.00 g, 11.6 mmol) and 4-chloro-5-fluoro-2-(methoxymethyl)pyrimidine (2.06 g, 11.6 mmol) in DMSO (8 mL) was added potassium dihygrogenphosphate (1.58 g, 2.3 mmol) followed by H_3PO_4 (0.29 g, 2.3 mmol). The reaction was place in a 90 °C oil bath and heated for 20h. The crude reaction was cooled to room temperature then poured into ice cold $NaHCO_3$ (60 mL) and extracted with EtOAc (2 x 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine then dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The crude solid was triturated with EtOAc to provide the title compound N1(i) as a white solid (3.2 g, 70%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.44 (s, 9 H), 1.59

(s, 3 H), 1.61 (s, 3 H), 3.34 (s, 3 H), 4.29 - 4.44 (m, 2 H), 4.45 - 4.64 (m, 2 H), 8.32 (d, *J*=3.20 Hz, 1 H), 10.25 (br. s., 1 H), 12.24 (br. s., 1 H). Mass Spectrum: Calcd for $C_{18}H_{25}FN_6O_3$ (M+H): 393. Found: 393.

Intermediate N1(ii): 5-*tert*-butyl 1-ethyl 3-{[5-fluoro-2-(methoxymethyl)pyrimidin-4-yl]amino}-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-1,5-dicarboxylate.

A solution of N1(i) (2.90 g, 13.1 mmol) in THF (60 mL) and DIPEA (2.39 g, 18.0 mmol) was cooled in an ice bath then ethylchloroformate (0.89 g, 8.1 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was slowly warmed to room temperature and stirred for 5h, then quenched with water (50 mL) and extracted with EtOAc (2x 100 mL). The combined extracts were washed with brine (50 mL) then dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to provide the title compound N1(ii) as a yellow foam (3.3 g, 96%). Mass Spectrum: Calcd for $C_{21}H_{29}FN_6O_5$ (M+H): 465. Found: 465.

Intermediate N1(iii): 3-{[5-fluoro-2-(methoxymethyl)pyrimidin-4-yl]amino}-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-5(1*H*)-carbonyl chloride.

To a solution of N1(ii) (3.40 g, 7.3 mmol) in dioxane (10 mL) was added HCl (20 mL, 4M in dioxane). The reaction was stirred at room temperature for 3h then concentrated and dried under vacuum. The HCl salt of ethyl 3-{[5-fluoro-2-(methoxymethyl)pyrimidin-4-yl]amino}-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazole-1(4*H*)-carboxylate was taken up in CH_2Cl_2 (150 mL). DIPEA (4.26 g, 5.1 mmol) was added and the reaction mixture was cooled in a dry ice/acetone bath. Triphosgene (1.52 g, 32.9 mmol) was added drop wise in a solution of CH_2Cl_2 (50 mL). The cold reaction was quenched with water (100 mL) and warmed to RT then extracted with CH_2Cl_2 (2x 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The crude material was triturated with ether to give the title compound N1(iii) as a white solid (1.55 g, 50%). Mass spectrum: Calcd for $C_{17}H_{20}FClN_6O_4$ (M+H): 427. Found 427.

Example N1: 5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-[5-fluoro-2-(methoxymethyl)pyrimidin-4-yl]-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine.

To a sealed tube was added N1(iii) (420 mg, 0.98 mmol) in a solution of THF (10 mL) followed by DIPEA (445 mg, 3.4 mmol) and (2R,5S)-2,5-dimethyl-1-(tetrahydro-2H-

pyran-4-ylmethyl)piperazine (209 mg, 0.98 mmol). The reaction was placed in an 85 °C oil bath and heated for 16 h. The crude reaction was concentrated then taken up in MeOH (5 mL) and Et_3N (5 mL) then stirred for an addition 16 h. The crude reaction was concentrated then taken up in DCM (10 mL) and NaHCO3 (sat) (20 mL) and the solid was filtered, rinsed CH_2Cl_2 (10 mL) and water (10 mL) and dried to give the title compound N1 as a white solid (245 mg, 47%). See Table 1 below for NMR data.

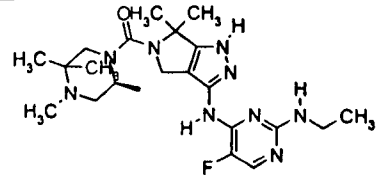
EXAMPLES N2 AND N3:

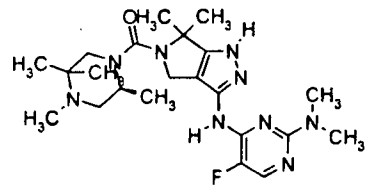
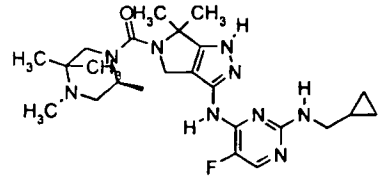
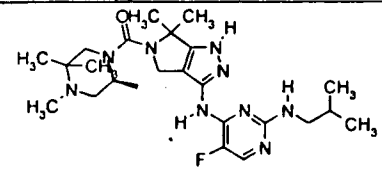
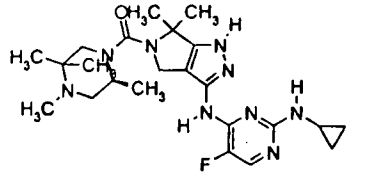
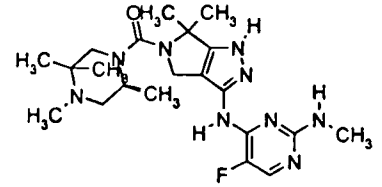
Examples N2 and N3 were prepared using methods analogous to Example N1 above, except E5(xi)-Isomers A and B, respectively, were substituted in place of 2R,5S)-2,5-dimethyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)piperazine. See Table 1 below for names and NMR data.

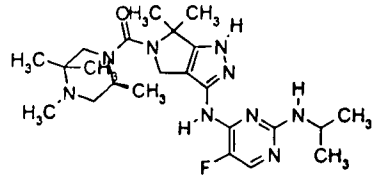
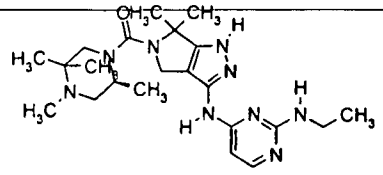
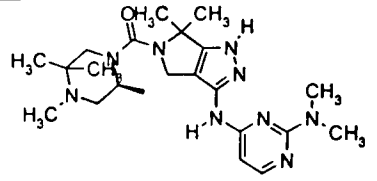
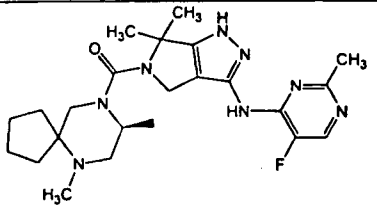
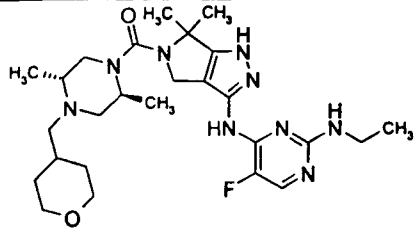
The following Table 1 depicts further Ki app, structure, nomenclature, and NMR data of further embodiments of the invention. Unless otherwise mentioned, compounds in Table 1 were synthesized starting from commercially available materials or by known methods using routine modifications of the above described examples.

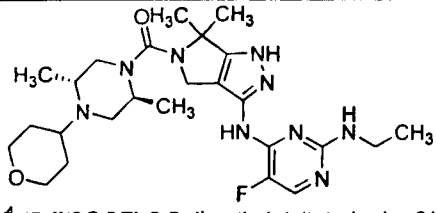
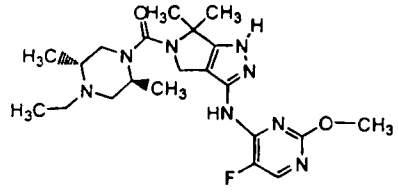
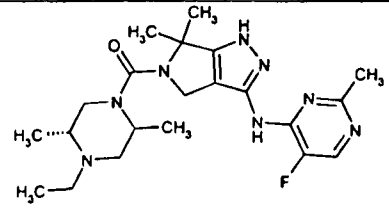
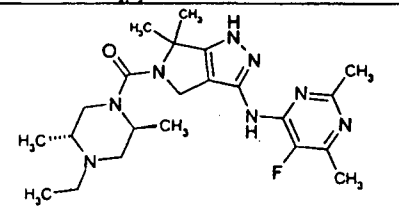
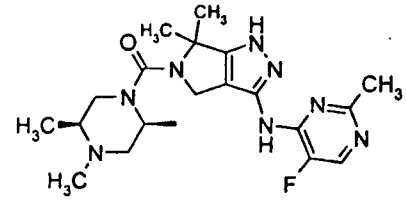
Table 1

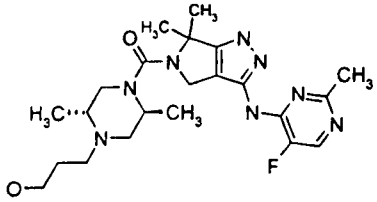
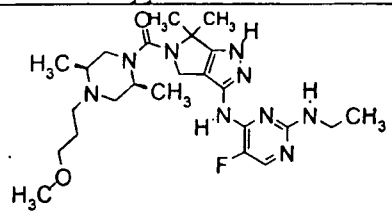
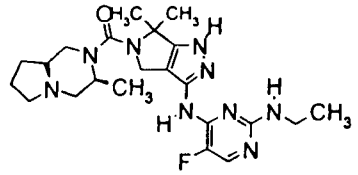
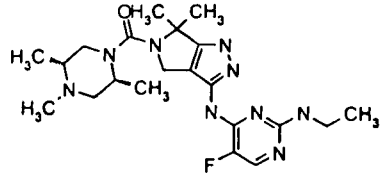
While the invention has been illustrated by reference to specific embodiments, those skilled in the art will recognize that variations and modifications may be made through routine experimentation and practice of the invention. Thus, the invention is intended not to be limited by the foregoing description, but to be defined by the appended claims and their equivalents. The foregoing detailed description and examples have been given for clarity of understanding only.

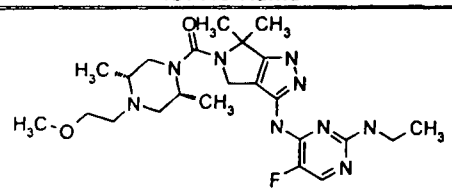
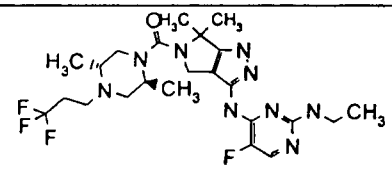
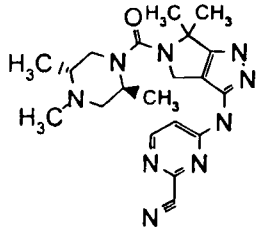
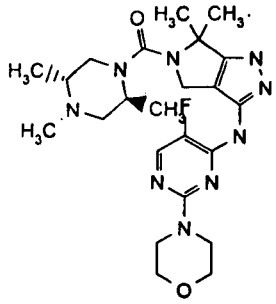
Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
A1	2.69	 *N*4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-N2-ethyl-5-fluoropyrimidine-2,4-diamine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 mixture of rotamers) δ ppm 0.93 (s, 3 H), 0.98-1.07 (m, 6 H), 1.08- 1.20 (m, 3 H), 1.55 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 2.14- 2.29 (m, 1 H), 2.52- 2.64 (m, 2 H), 2.77- 2.94 (m, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 4.32-4.53 (m, 2 H),6.49 (br. s., 0.6 H), 7.09 (br. s., 0.4 H), 7.67- 8.11 (m, 1 H), 9.42 (br. s., 0.6 H), 10.14 (br. s., 0.4 H), 12.28 (br. s., 0.6 H), 12.44 (br. s., 0.4 H).	442

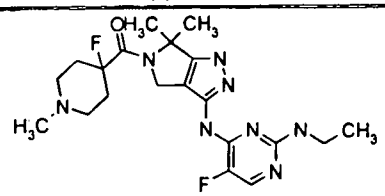
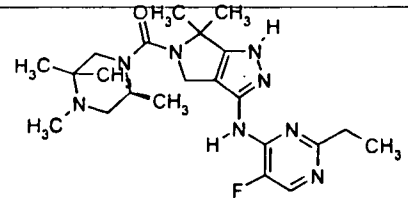
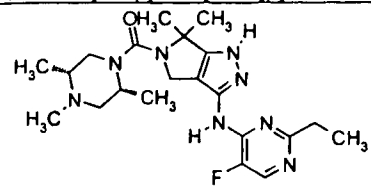
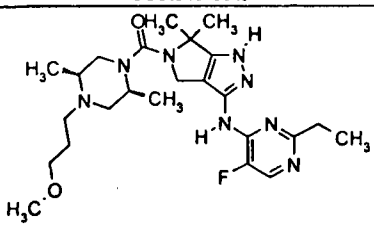
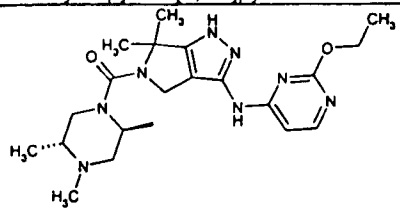
Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
A2	8.75	 N^4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-5-fluoro-N^2,N^2-dimethylpyrimidine-2,4-diamine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 mixture of rotamers) δ ppm 0.92 (s, 3 H), 0.96-1.08 (m, 6 H), 1.55 (s, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 2.11- 2.24 (m, 1 H), 2.53- 2.60 (m, 2 H), 2.71- 2.84 (m, 1 H), 3.03 (s, 6 H), 3.16- 3.28 (m, 1 H), 4.15-4.60 (m, 2 H), 7.84- 8.13 (m, 1 H), 9.40 (br. s., 0.4 H), 9.88 (br. s., 0.6 H), 12.11 (br. s., 0.6 H), 12.36 (br. s., 0.4 H).	460
A3	17.9	 N^2-(cyclopropylmethyl)-N^4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-5-fluoropyrimidine-2,4-diamine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.18 (m, 2 H), 0.35- 0.51 (m, 2 H), 0.93 (s, 3 H), 0.96- 1.08 (m, 7 H), 1.56 (s, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 2.13-2.25 (m, 1 H), 2.51- 2.63 (m, 3 H), 2.84 (d, J=11.9 Hz, 1 H), 3.00- 3.19 (m, 2 H), 4.33- 4.53 (m, 2 H), 6.35- 7.53 (m, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 12.51 (br. s., 1 H).	486
A4	37.6	 N^4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-5-fluoro-N^2-isobutylpyrimidine-2,4-diamine acetate salt	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.85- 0.94 (m, 9 H), 1.02 (s, 3 H), 1.04 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.55 (s, 3 H), 1.62-1.69 (m, 3 H), 1.71- 1.87 (m, 1 H), 1.90 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 2.13- 2.24 (m, 1 H), 2.52- 2.62 (m, 2 H), 2.83 (m, 1 H), 2.92- 3.15 (m, 2 H), 4.27- 4.59 (m, 2 H), 7.03 (br. s., 1 H), 7.83- 8.01 (m, 1 H), 10.05 (br. s., 1 H).	488
A5	3.95	 N2-cyclopropyl-N4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-5-fluoropyrimidine-2,4-diamine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$ mixture of rotamers) δ ppm 0.32- 0.49 (m, 2 H), 0.54- 0.75 (m, 2 H), 0.93 (s, 3 H), 0.97-1.12 (m, 6 H), 1.54 (s, 3 H), 1.63 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 2.12- 2.25 (m, 1 H), 2.53- 2.68 (m, 3 H), 2.76- 2.90 (m, 1 H), 3.20- 3.32 (m, 1 H), 4.15- 4.63 (m, 2 H), 6.81 (br. s., 0.3 H), 7.37 (br. s., 0.7 H), 7.82- 8.11 (m, 1 H), 9.47 (br. s., 0.3 H), 10.26 (br. s., 0.7 H), 12.29 (br. s., 0.3 H), 12.45 (br. s., 0.7 H).	472
A6	10.8	 N^4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-5-fluoro-N^2-methylpyrimidine-2,4-diamine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 mixture of rotamers) δ ppm 0.93 (s, 3 H), 0.97-1.10 (m, 6 H), 1.54 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 2.13- 2.26 (m, 1 H), 2.51- 2.61 (m, 2 H), 2.64- 2.93 (m, 4 H), 3.16- 3.32 (m, 1 H), 4.29- 4.60 (m, 2 H), 6.55 (br. s., 0.3 H), 7.07 (br. s., 0.7 H), 7.76- 8.12 (m, 1 H), 9.46 (br. s., 0.3 H), 10.15 (br. s., 0.7 H), 12.29 (br. s., 0.3 H), 12.43 (br. s., 0.7 H).	446

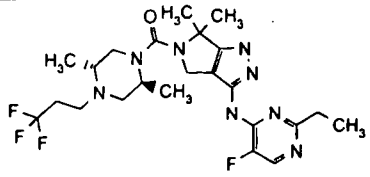
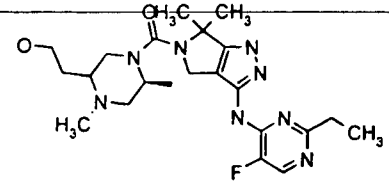
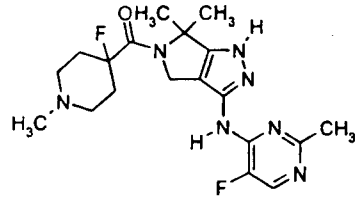
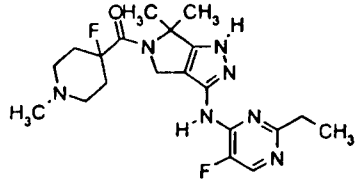
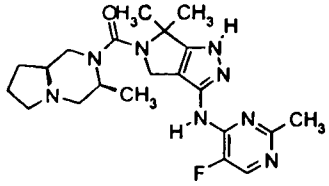
Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
A7	3.81	 N^4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-5-fluoro-N^2-isopropylpyrimidine-2,4-diamine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 mixture of rotamers) δ ppm 0.93 (s, 3 H) 1.00- 1.08 (m, 6 H) 1.10- 1.16 (m, 6 H) 1.54 (s, 3 H) 1.64 (s, 3 H) 2.09 (s, 3 H) 2.14- 2.26 (m, 1 H) 2.51- 2.62 (m, 2 H) 2.78- 2.95 (m, 1 H) 3.36- 3.45 (m, 1 H) 3.90 (s, 1 H) 4.28- 4.60 (m, 2 H) 6.26 (br. s., 0.3 H), 7.05 (br. s., 0.7 H), 7.76- 8.11 (m, 1 H), 9.42 (br. s., 0.3 H), 10.19 (br. s., 0.7 H), 12.29 (br. s., 0.3 H), 12.50 (br. s., 0.7 H).	474
A8	3.39	 N^4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-N^2-ethylpyrimidine-2,4-diamine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 mixture of rotamers) δ ppm 0.93 (s, 3 H), 0.99- 1.06 (m, 6 H), 1.08- 1.18 (m, 3 H), 1.55 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.13- 2.24 (m, 1 H), 2.52- 2.58 (m, 2 H), 2.84 (m, 1 H), 3.22- 3.30 (m, 2 H), 3.37- 3.41 (m, 1 H), 4.30- 4.55 (m, 2 H), 5.97 (s, 1 H), 6.31 (br. s., 0.4 H), 7.10 (br. s., 0.6 H), 7.67- 7.98 (m, 1 H), 9.29 (br. s., 0.4 H), 9.84 (br. s., 0.6 H), 12.13 (br. s., 0.4 H), 12.47 (br. s., 0.6 H).	442
A9	9.73	 N^4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-N^2,N^2-dimethylpyrimidine-2,4-diamine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 mixture of rotamers) δ ppm 0.93 (s, 3 H), 0.96- 1.04 (m, 6 H), 1.56 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 2.12- 2.23 (m, 1 H), 2.52- 2.59 (m, 2 H), 2.80 (m, 1 H), 3.06 (s, 6 H), 3.18- 3.29 (m, 1 H), 4.30- 4.53 (m, 2 H), 5.97 (br. s., 0.5 H), 6.38 (br. s., 0.5 H), 7.78- 8.03 (m, 1 H), 9.24 (br. s., 0.5 H), 9.65 (br. s., 0.5 H), 12.03- 12.26 (m, 1 H).	442
A10	1.01	 5-{[(8*S*)-6,8-dimethyl-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]carbonyl}-*N*-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 0.94- 1.12 (5 H, m), 1.43 (3 H, m), 1.57 (3 H, s), 1.68 (3 H, s), 1.90 (3 H, s), 2.09 (3 H, s), 2.45 (3 H, s), 2.66 (1 H, m), 2.81 (1 H, m), 4.60 (2 H, m), 8.22 (1 H, s), 10.10 (1 H, s).	457
A11	<10	 *N*^{4}-(5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-*N*^{2}-ethyl-5-fluoropyrimidine-2,4-diamine	1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.91 - 1.05 (m, 6 H) 1.05 - 1.28 (m, 6 H) 1.47 - 1.61 (m, 4 H) 1.61 - 1.78 (m, 5 H) 1.90 (s, 3 H) 2.43 (br. s., 2 H) 2.69 - 2.94 (m, 2 H) 3.01 - 3.16 (m, 2 H) 3.17 - 3.29 (m, 3 H) 3.74 - 3.93 (m, 2 H) 4.39 - 4.58 (m, 2 H) 7.95 (br. s., 1 H) 10.06 (br. s., 1 H) 12.29 (br. s., 1 H)	530

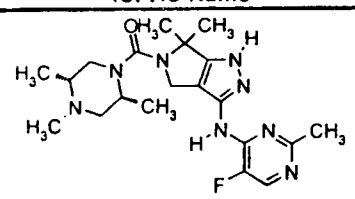
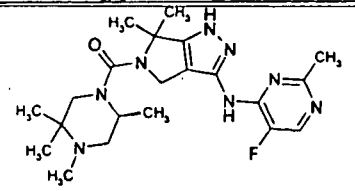
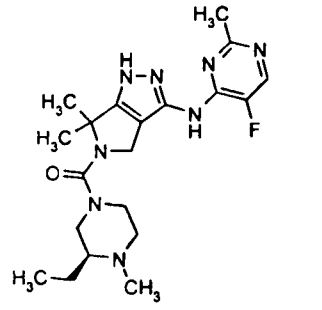
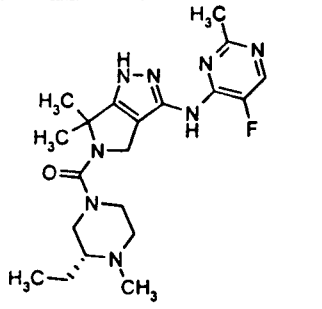
Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
A12	<10	 N^4-(5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-yl)-N^2-ethyl-5-fluoropyrimidine-2,4-diamine	1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.92 - 1.06 (m, 6 H) 1.06 - 1.17 (m, 3 H) 1.37 - 1.50 (m, 1 H) 1.53 (br. s., 1 H) 1.56 (s, 3 H) 1.61 (br. s., 1 H) 1.65 (s, 3 H) 2.03 - 2.23 (m, 1 H) 2.68 - 2.80 (m, 2 H) 2.80 - 2.99 (m, 2 H) 3.02 - 3.16 (m, 2 H) 3.16 - 3.31 (m, 6 H) 3.81 - 3.97 (m, 2 H) 4.38 - 4.55 (m, 1 H) 7.95 (d, J=3.01 Hz, 1 H)	516
AA1	22.9	 5-{[(2*S*,5*R*)-4-ethyl-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(5-fluoro-2-methoxypyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.98 (6 H, s), 1.58 (3 H, s), 1.67 (3 H, s), 1.90 (3 H, s), 2.77 (2 H, bm), 3.05 (2 H, bm), 3.32 (8 H, s), 3.82 (3 H, s), 4.59-4.73 (2 H, m), 8.13 (1 H, s), 10.19 (1 H, s), 11.95 (1 H, s).	447
AA2	18.9	 5-{[(2*S*,5*R*)-4-ethyl-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.98 (8 H, d, *J*=4.04 Hz), 1.59 (3 H, s), 1.68 (3 H, s), 1.91 (1 H, s), 2.38 (2 H, s), 2.47 (3 H, s), 2.74 (1 H, s), 3.05 (2 H, s), 3.32 (18 H, s), 4.70 (2 H, s), 8.21 (1 H, s).	431
AA3	14.8	 5-{[(2*S*,5*R*)-4-ethyl-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(5-fluoro-2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.91- 0.99 (10 H, m), 1.58 (3 H, s), 1.68 (3 H, s), 1.90 (3 H, s), 1.93 (1 H, d, *J*=10.86 Hz), 2.26- 2.30 (3 H, m), 2.31-2.40 (3 H, m), 2.43 (3 H, s), 2.66- 2.78 (2 H, m), 3.04 (2 H, d, *J*=8.34 Hz), 4.63-4.74 (2 H, m).	445
AA4	147	 2(S),5(S)-{[dimethyl-4-methylpiperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.09 (d, *J*=8 Hz, 3 H), 1.33 (d, *J*=8 Hz, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H), 2.21 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.45 (m, 1 H), 2.57 (s, 3H), 2.66- 2.69 (m, 1 H), 2.92-2.98 (m, 1 H), 3.18-3.22 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.60 (d, *J*=16 Hz, 1 H), 4.69 (d, *J*=16 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1H)	417

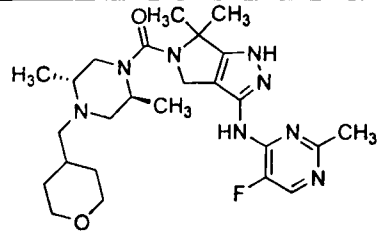
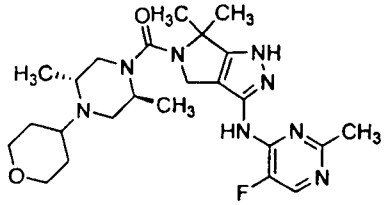
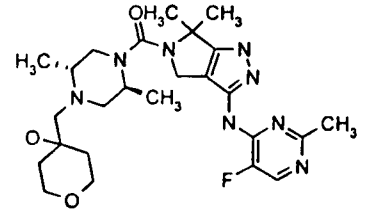
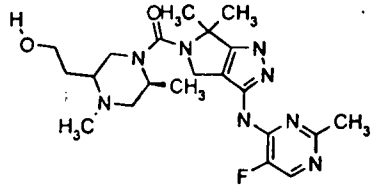
Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
AA5	29.1	 [3-(5-fluoro-2-methyl-pyrimidin-4-ylamino)-6,6-dimethyl-4,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-5-yl]-[4-(3-hydroxy-propyl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-methanone	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.13 (d, *J*=8 Hz, 3 H), 1.21 (d, *J*=8 Hz, 3 H), 1.71 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 1.81 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.71 (m, 2 H), 2.76 (m, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 3.19 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.81 (m, 2 H), 8.11 (s, 1H)	461
B1	5.09	 N^2-ethyl-5-fluoro-N^4-(5-{[(2*S*,5*R*)-4-(3-methoxypropyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)pyrimidine-2,4-diamine acetate salt	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δppm 0.93- 1.01 (m, 6 H), 1.11 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.56 (s, 3 H), 1.58- 1.63 (m, 2 H), 1.65 (s, 3 H), 1.85- 1.96 (m, 2 H), 2.13- 2.26 (m, 1 H), 2.32- 2.43 (m, 2 H), 2.60- 2.72 (m, 1 H), 2.73- 2.81 (m, 1 H), 2.98- 3.14 (m, 2 H), 3.22- 3.28 (m, 2 H), 3.29- 3.37 (m, 4 H), 4.40- 4.55 (m, 2 H), 6.94 (br. s., 1 H), 7.65- 8.09 (m, 1 H), 10.09 (br. s., 1 H), 12.33 (br. s., 1 H).	504
B2	24.5	 N^4-(6,6-dimethyl-5-{[(3S,8aS)-3-methylhexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-N^2-ethyl-5-fluoropyrimidine-2,4-diamine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 mixture of rotamers) δ ppm 1.02- 1.16 (m, 3 H), 1.21 (m, 3 H), 1.30 (m, 1 H), 1.58 (m, 6 H), 1.67- 1.89 (m, 3 H), 1.87- 2.03 (m, 1 H), 2.11- 2.27 (m, 1 H), 2.63- 2.85 (m, 2 H), 2.85- 3.00 (m, 1 H), 3.23 (m, 2 H), 3.30- 3.44 (m, 2 H), 3.74- 3.98 (m, 1 H), 4.20- 4.56 (m, 2 H), 6.46 (br. s., 0.3 H), 7.12 (br. s, 0.7 H), 7.77- 8.11 (m, 1 H), 9.46 (br. s., 0.3 H), 10.18 (br. s., 0.7 H), 12.28 (br. s., 0.3 H), 12.42 (br. s., 0.7 H).	458
B3	2.03	 N^4-(6,6-dimethyl-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-N^2-ethyl-5-fluoropyrimidine-2,4-diamine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.93 (d, *J*=5.65 Hz, 3 H) 0.97 (d, *J*=6.03 Hz, 3 H) 1.12 (t, *J*=6.88 Hz, 3 H) 1.57 (s, 3 H) 1.66 (s, 3 H) 1.76- 1.88 (m, 1 H) 2.00- 2.10 (m, 1 H) 2.14 (s, 3 H) 2.24- 2.38 (m, 1 H) 2.69 (d, *J*=9.80 Hz, 1 H) 2.92- 3.16 (m, 2 H) 3.18- 3.31 (m, 2 H) 4.35- 4.60 (m, 2 H) 7.09 (br. s., 1 H) 7.96 (s, 1 H) 10.24 (br. s., 1 H) 12.47 (br. s., 1 H).	446.4

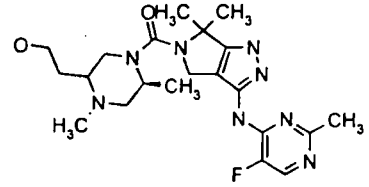
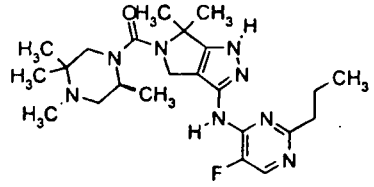
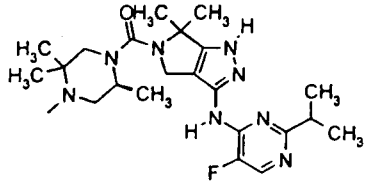
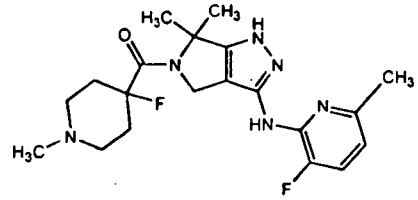
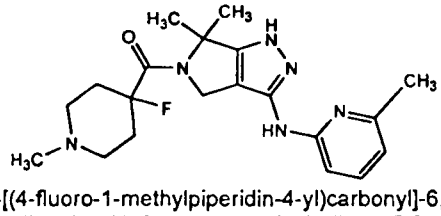
Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
B4	13.5	 N^2-ethyl-5-fluoro-N^4-(5-{[(2*S*,5*R*)-4-(2-methoxyethyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)pyrimidine-2,4-diamine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.92- 1.01 (m, 6 H), 1.11 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.56 (s, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 1.98- 2.09 (m, 1 H), 2.29- 2.48 (m, 3 H), 2.73- 2.87 (m, 2 H), 2.97- 3.05 (m, 1 H), 3.09 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H), 3.17- 3.29 (m, 5 H), 3.40 (t, *J*=5.9 Hz, 2 H), 4.39- 4.57 (m, 2 H), 6.93 (br. s., 1 H), 7.95- 8.01 (m, 1 H), 10.08 (br. s., 1 H), 12.18 (br. s., 1 H).	490.4
B5	29.8	 N4-(5-{[(2S,5R)-2,5-dimethyl-4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-N2-ethyl-5-fluoropyrimidine-2,4-diamine	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 0.91- 1.05 (m, 6 H) 1.06- 1.18 (m, 3 H) 1.57 (s, 3 H) 1.65 (s, 3 H) 1.89- 2.04 (m, 1 H) 2.32- 2.48 (m, 6 H) 2.74- 2.90 (m, 2 H) 3.02- 3.15 (m, 2 H) 3.16- 3.28 (m, 3 H) 4.47 (s, 2 H) 7.85- 8.00 (m, 1 H) 10.26 (bs, 1H).	528
B6	2.43	 4-[(6,6-dimethyl-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)amino]pyrimidine-2-carbonitrile	1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 0.91- 1.05 (m, 3 H) 1.14- 1.29 (m, 6 H) 1.60 (s, 3 H) 1.69 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.27- 2.42 (m, 1 H) 2.64- 2.78 (m, 1 H) 2.96- 3.11 (m, 2 H) 3.16 (s, 1 H) 4.59- 4.72 (m, 2 H) 6.96 – 7.00 (m, 1H) 8.30- 8.40 (m, 1 H)	410
B7	20.1	 N-(5-fluoro-2-morpholin-4-ylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine	1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 0.89- 1.02 (m, 6 H) 1.59 (s, 3 H) 1.66 (s, 3 H) 1.78- 1.89 (m, 1 H) 1.95- 2.08 (m, 1 H) 2.13 (s, 3 H) 2.23- 2.36 (m, 1 H) 2.64- 2.76 (m, 1 H) 2.90- 3.05 (m, 2 H) 3.50- 3.57 (m, 4 H) 3.57- 3.68 (m, 4 H) 4.30- 4.41 (m, 1 H) 4.42- 4.52 (m, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 9.76 (bs, 1H) 12.22 (bs, 1H).	488

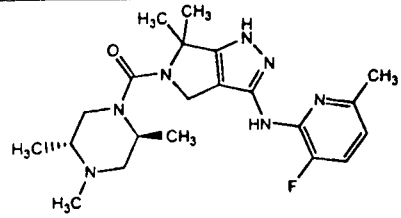
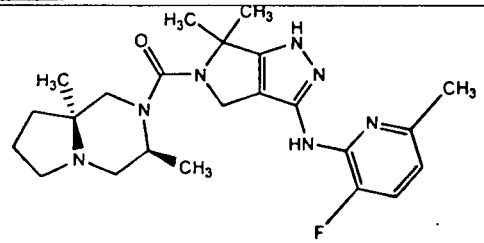
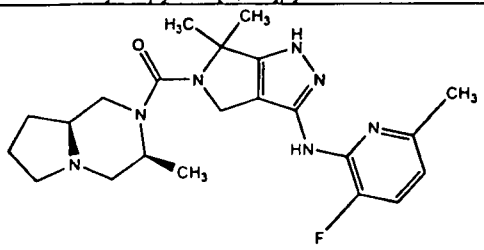
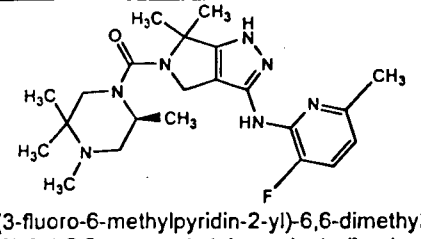
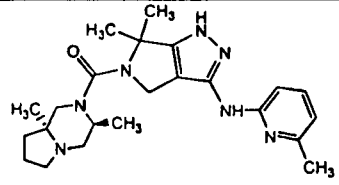
Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
C1	33.4	 N^2-ethyl-5-fluoro-N^4-{5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl}pyrimidine-2,4-diamine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.11 (m, 3 H), 1.66 (s, 6 H), 1.88- 2.15 (m, 6 H), 2.17 (s, 3 H), 2.59- 2.73 (m, 2 H), 3.12- 3.29 (m, 2 H), 4.65- 4.85 (m, 2 H), 6.22 (br. s., 0.2 H), 7.09 (br. s., 0.8 H), 7.97 (s, 1 H), 9.57 (br. s., 0.2 H), 10.34 (br. s., 0.8 H), 12.35 (br. s., 0.2 H), 12.54 (br. s., 0.8 H).	435
D1	5.43	 N-(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 mixture of isomers) δ ppm 0.90 (br. s., 3 H), 0.96 (br. s., 3 H), 1.06 (d, *J*=6.2 Hz, 3 H), 1.22 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 2.13- 2.25 (m, 1 H), 2.53- 2.66 (m, 2 H), 2.66- 2.78 (m, 2 H), 2.77- 2.91 (m, 1 H), 3.37- 3.51 (m, 1 H), 4.37- 4.86 (m, 2 H), 8.11- 8.43 (m, 1 H), 9.99 (br. s., 0.6 H), 10.20 (br. s., 0.4 H), 11.96 (br. s., 0.4 H), 12.40 (br. s., 0.6 H).	445
E1	10.5	 N-(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine acetate salt	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.85- 0.99 (m, 6 H), 1.20- 1.31 (m, 3 H), 1.59 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.73- 1.88 (m, 1 H), 1.90 (s, 3 H), 1.96- 2.07 (m, 1 H), 2.10- 2.18 (m, 3 H), 2.25- 2.39 (m, 1 H), 2.64- 2.82 (m, 3 H), 2.89- 3.06 (m, 3 H), 4.53- 4.91 (m, 2 H), 8.24 (s, 1 H), 10.15 (s, 1 H).	431
E2	1.64	 *N*-(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(3-methoxypropyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.86- 0.92 (m, 1 H), 0.92- 0.99 (m, 6 H), 1.18- 1.30 (m, 3 H), 1.55- 1.65 (m, 5 H), 1.68 (s, 3 H), 1.83- 1.98 (m, 1 H), 2.10- 2.26 (m, 1 H), 2.30- 2.44 (m, 2 H), 2.62- 2.83 (m, 4 H), 2.95- 3.12 (m, 2 H), 3.19- 3.25 (m, 3 H), 3.27- 3.33 (m, 1 H), 4.47- 4.98 (m, 2 H), 8.25 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H), 11.71- 12.69 (m, 1 H).	489
E3	13.1	 *N*-(2-ethoxypyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.96 (dd, *J*=11.75, 5.94 Hz, 6 H), 1.31 (q, *J*=6.74 Hz, 3 H), 1.55- 1.61 (m, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.88 (s, 3 H), 2.10- 2.14 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.33 (t, *J*=10.61 Hz, 1 H), 2.67- 2.74 (m, 1 H), 2.95- 3.04 (m, 2 H), 3.30 (s, 1 H), 3.35 (d, *J*=5.05 Hz, 2 H), 4.25- 4.36 (m, 2 H), 4.61- 4.71 (m, 2 H), 8.03 (d, *J*=5.56 Hz, 1 H).	429

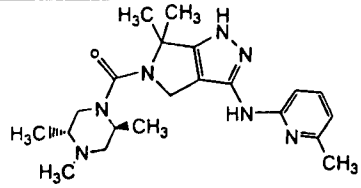
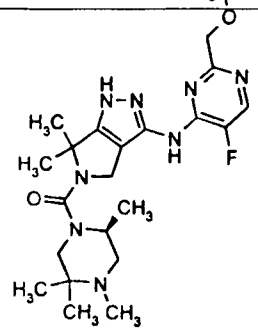
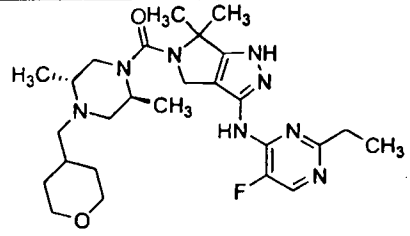
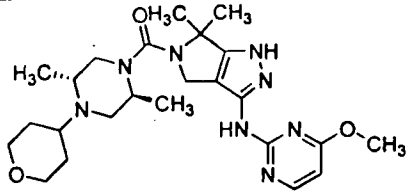
Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
E4	31.5	 5-{[(2S,5R)-2,5-dimethyl-4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-N-(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine	1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 0.93-1.04 (m, 6 H) 1.20- 1.29 (m, 3 H) 1.59 (s, 3 H) 1.69 (s, 3 H) 1.91- 2.02 (m, 1 H) 2.35- 2.48 (m, 3 H) 2.70- 2.78 (m, 1 H) 2.78- 2.91 (m, 2 H) 2.99- 3.12 (m, 1 H) 3.15- 3.23 (m, 4 H) 4.06- 4.18 (m, 2 H) 4.64- 4.79 (m, 2 H) 8.26 (s, 1 H).	513
E5	<10	 2-((5*S*)-4-{[3-[(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.93 (d, *J*=6.03 Hz, 3 H), 1.25 (t, *J*=7.63 Hz, 3 H), 1.37 - 1.53 (m, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.64 - 1.77 (m, 4 H), 1.80 - 1.90 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.36 - 2.47 (m, 1 H), 2.66 - 2.86 (m, 3 H), 2.93 - 3.14 (m, 2 H), 3.37 - 3.51 (m, 2 H), 4.58 - 4.87 (m, 2 H), 8.26 (s, 1 H), 10.11 (s, 1 H), 12.41 (br. s., 1 H).	461
F1	39.9	 5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-*N*-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.67 (s, 6 H) 1.88 (s, 3 H) 1.96- 1.98 (m, 2 H) 2.06- 2.18 (m, 2 H) 2.43 (s, 3 H) 2.62- 2.73 (m, 2 H) 3.17- 3.19 (m, 4 H) 4.98- 4.99 (m, 2 H) 8.19- 8.21 (m, 1 H).	406
G1	25.4	 *N*-(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)-5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.15-1.27 (m, 3 H) 1.68 (s, 6 H) 1.75 (s, 1 H) 1.87- 2.01 (m, 2 H) 2.02- 2.15 (m, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.61- 2.75 (m, 4 H) 3.16 (s, 2 H) 4.91- 5.01 (m, 2 H) 8.22 (s, 1 H).	420
H1	39.8	 *N*-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(3*S*,8a*S*)-3-methylhexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.11-1.23 (m, 3 H) 1.24- 1.38 (m, 1 H) 1.54 (s, 3 H) 1.61 (s, 3 H) 1.66- 1.82 (m, 3 H) 1.90 (s, 3 H) 1.91- 2.00 (m, 1 H) 2.14-2.24 (m, 1 H) 2.44 (s, 3 H) 2.70- 2.84 (m, 2 H) 2.86- 3.00 (m, 1 H) 3.78- 3.93 (m, 1 H) 4.42- 4.55 (m, 1 H) 4.58- 4.72 (m, 1 H) 8.16- 8.22 (m, 1 H), 10.1 (bs, 1H).	429

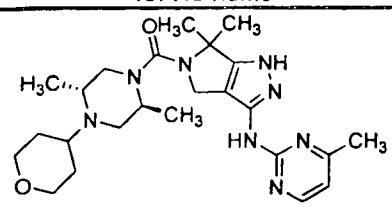
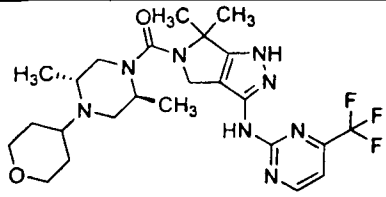
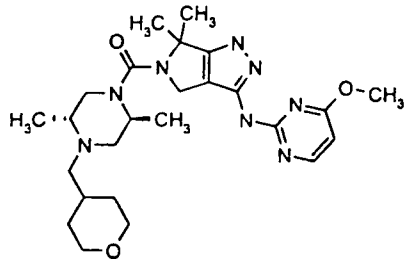
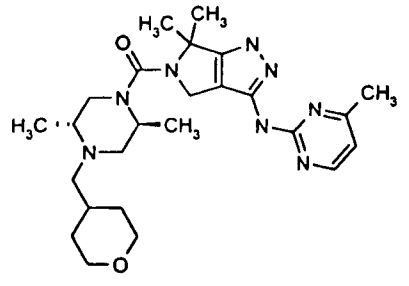
Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
H2	18.1	 *N*-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.89-0.99 (m, 6 H) 1.55 (s, 3 H) 1.68 (s, 3 H) 1.73- 1.85 (m, 1 H) 1.89 (s, 1 H) 1.97-2.09 (m, 1 H) 2.15 (s, 3 H) 2.25- 2.39 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 2.63- 2.76 (m, 1 H) 2.92- 3.06 (m, 2 H) 4.63- 4.78 (m, 2 H) 8.17- 8.23 (m, 1 H) 10.21 (s, 1 H).	417
H3	7.21	 *N*-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.91 (3 H, s), 0.95- 1.02 (3 H, m), 1.06 (3 H, d, *J*=6.06 Hz), 1.57 (2 H, s), 1.68 (2 H, s), 1.91 (3 H, s), 2.09 (2 H, s), 2.20 (1 H, s), 2.45 (2 H, s), 2.61 (1 H, s), 2.81 (1 H, s), 3.33 (9 H, s), 4.60 (1 H, d, *J*=7.58 Hz), 8.22 (1 H, s).	
H4	86	 5-{[(3*S*)-3-ethyl-4-methylpiperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.81 (t, *J*=7.45 Hz, 3 H), 1.37 (dt, *J*=14.46, 7.29 Hz, 1 H), 1.55 (td, *J*=7.14, 2.65 Hz, 1 H), 1.57- 1.65 (m, 7 H), 1.86-1.94 (m, 1 H), 2.08- 2.14 (m, 1 H), 2.16 (s, 4 H), 2.46 (s, 3 H), 2.66- 2.74 (m, 1 H), 2.76- 2.83 (m, 1 H), 3.21- 3.28 (m, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 8.20 (s, 1 H)	417
H5	50.8	 5-{[(3*R*)-3-ethyl-4-methylpiperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.80 (t, *J*=7.45 Hz, 3 H), 1.37 (dt, *J*=14.40, 7.20 Hz, 1 H), 1.56 (dd, *J*=14.15, 7.58 Hz, 1 H), 1.62 (s, 6 H), 1.87- 1.93 (m, 4 H), 2.08- 2.14 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.54 (d, *J*=10.36 Hz, 1 H), 2.71 (d, *J*=11.37 Hz, 1 H), 3.25 (t, *J*=14.02 Hz, 2 H), 3.33 (s, 4 H), 4.61 (s, 2 H), 8.21 (d, *J*=3.28 Hz, 1 H)	417

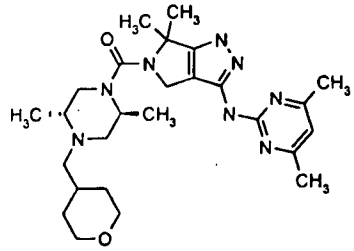
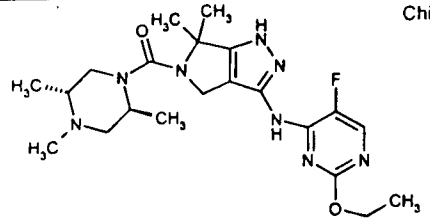
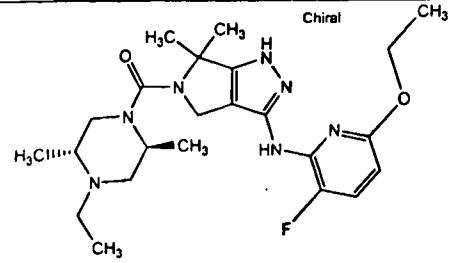
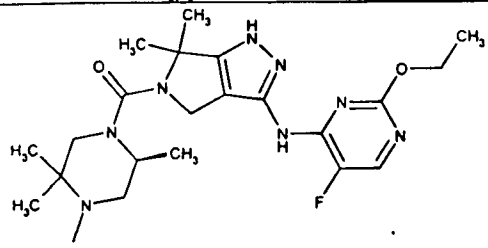
Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
H6	14.9	 5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.91 - 1.01 (m, 6 H) 1.01 - 1.20 (m, 3 H) 1.50 (br. s., 1 H) 1.54 - 1.62 (m, 4 H) 1.68 (s, 6 H) 1.80 - 1.89 (m, 2 H) 2.46 (s, 4 H) 2.53 - 2.55 (m, 1 H) 2.76 - 2.90 (m, 1 H) 3.02 - 3.17 (m, 2 H) 3.20 - 3.30 (m, 2 H) 3.75 - 3.90 (m, 2 H) 4.62 - 4.78 (m, 2 H) 8.21 (d, J=3.39 Hz, 1 H) 10.12 (br. s., 1 H) 12.19 (br. s., 1 H)	501
H7	22.0	 5-{[(2S,5R)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}-N-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine	1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.92 - 1.10 (m, 6 H) 1.13 - 1.25 (m, 1 H) 1.50 - 1.62 (m, 4 H) 1.68 (s, 3 H) 2.09 (br. s., 2 H) 2.47 (br. s., 3 H) 2.53 - 2.57 (m, 2 H) 2.65 - 2.95 (m, 4 H) 3.00 - 3.17 (m, 4 H) 3.80 - 3.96 (m, 2 H) 4.63 - 4.77 (m, 2 H) 8.20 (br. s., 1 H) 10.12 (br. s., 1 H)	487
H8	157	 4-[((2*R*,5*S*)-4-{[3-[(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-2,5-dimethylpiperazin-1-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 (d, *J*=5.27 Hz, 3 H), 1.00 (d, *J*=6.03 Hz, 3 H), 1.23 - 1.45 (m, 2 H), 1.49 - 1.64 (m, 5 H), 1.68 (s, 3 H), 2.01 - 2.17 (m, 2 H), 2.32 - 2.61 (m, 6 H), 2.94 - 3.18 (m, 2 H), 3.19 - 3.28 (m, 1 H), 3.49 - 3.69 (m, 4 H), 4.09 (br. s., 1 H), 4.67 (s, 2 H), 8.21 (d, *J*=3.58 Hz, 1 H), 10.15 (s, 1 H), 12.20 (br. s., 1 H).	517
H9	58.2	 2-((5*S*)-4-{[3-[(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.93 (d, *J*=6.03 Hz, 3 H), 1.35 - 1.50 (m, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.64 - 1.76 (m, 4 H), 1.78 - 1.96 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.35 - 2.47 (m, 1 H), 2.41 - 2.49 (m, 3 H), 2.71 (dd, *J*=11.11, 2.26 Hz, 1 H), 2.92 - 3.02 (m, 1 H), 3.03 - 3.11 (m, 1 H), 3.36 - 3.49 (m, 2 H), 4.56 - 4.85 (m, 2 H), 8.21 (s, 1 H), 10.16 (br. s., 1 H).	447

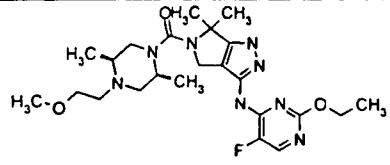
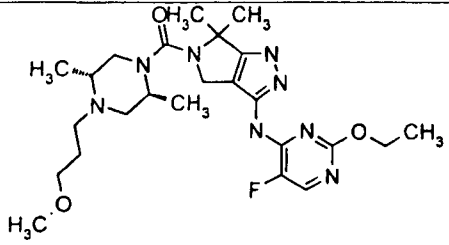
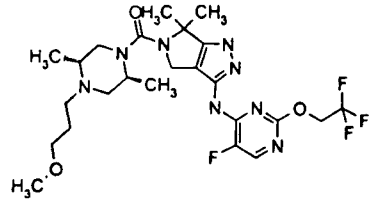
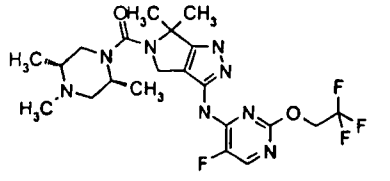
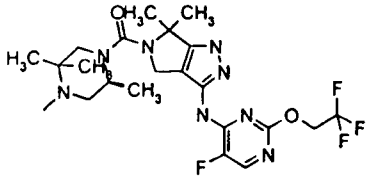
Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
H10	180	 2-((5*S*)-4-{[3-[(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.16 (d, *J*=6.40 Hz, 3 H), 1.38 - 1.53 (m, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 1.68 - 1.83 (m, 1 H), 1.93 - 2.04 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 2.18 - 2.29 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.53 - 2.62 (m, 1 H), 2.74 - 2.91 (m, 1 H), 2.99 - 3.14 (m, *J*=12.53, 2.17 Hz, 1 H), 3.37 - 3.50 (m, 2 H), 3.61 - 3.81 (m, 1 H), 4.36 - 4.80 (m, 2 H), 8.21 (d, *J*=3.77 Hz, 1 H), 10.09 (s, 1 H)	447
I1	1.73	 N-(5-fluoro-2-propylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.90 (s, 3 H) 0.93- 0.94 (m, 2H) 0.97 (s, 3 H) 1.05- 1.07 (m, 3 H) 1.57 (s, 3 H) 1.63 (s, 3 H) 1.73- 1.78 (m, 2H) 1.90 (s, 2 H) 2.08 (s, 3 H) 2.54- 2.63 (m, 3 H) 2.65- 2.72 (m, 2 H) 2.74- 2.90 (m, 2 H) 4.53- 4.66 (m, 2 H) 8.24 (s, 1 H) 10.06 (s, 1 H).	459
I2	3.67	 N-(5-fluoro-2-isopropylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.03- 1.05 (m, 3 H) 1.21- 1.22 (m, 3 H) 1.23- 1.24 (m, 6H) 1.27- 1.28 (m, 3H), 1.32- 1.34 (m, 3H) 1.58- 1.62 (m, 3 H) 1.69- 1.70 (m, 3 H) 2.63- 2.75 (m, 4 H) 2.98- 3.03 (m, 1 H) 3.17- 3.18 (m, 2 H) 4.49- 4.53 (m, 1 H) 4.69- 4.81 (m, 1 H) 8.28- 8.32 (m, 1 H) 10.10 (s, 1 H)	459
J1	21.2	 5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-*N*-(3-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.23 (s, 3 H) 1.66 (s, 6 H) 1.92- 2.18 (m, 6 H) 2.20 (s, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 2.64- 2.76 (m, 2 H) 4.95 (d, *J*=4.03 Hz, 2 H) 6.61 (d, *J*=6.55 Hz, 1 H) 7.34- 7.47 (m, 1 H) 9.31 (br, 1 H) 11.65 (br, 1 H)	405
J2	59.9	 5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-6,6-dimethyl-*N*-(6-methylpyridin-2-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (MEOD, 400 MHz): δppm 1.77 (6H, s), 2.11-2.21 (2H, m), 2.25-2.42 (2H, m), 2.44 (3H, s) 2.52 (3H, s) 2.62-2.73 (m, 2H) 3.03-3.08 (2H, m), 4.99 (2H, d, *J* = 4.5 Hz), 6.6 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.67 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.42-7.51 (1H, m).	387

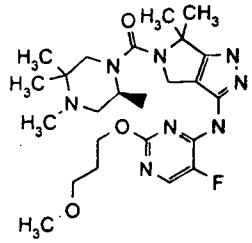
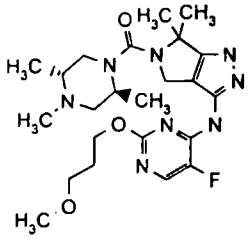
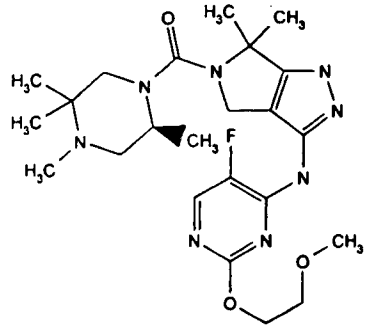
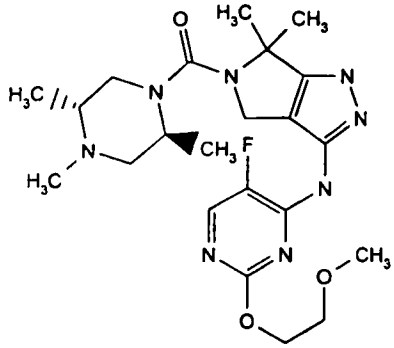
Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
J3	2.63	 *N*-(3-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.90-0.97 (m, 6 H) 1.57 (s, 3 H) 1.66 (s, 3 H) 1.80 (t, J=10.70Hz, 1 H) 1.96-2.08 (m, 1 H) 2.13 (s, 3 H) 2.28-2.36 (m, 1 H) 2.40 (s, 3H) 2.65- 2.75 (m, 1 H) 2.92-3.06 (m, 2 H) 4.61- 4.78 (m, 2 H) 6.58-6.70 (m, 1 H) 7.33-7.49 (m, 1 H) 9.36 (br, 1 H) 11.83 (br, 1 H)	416
J4	8.64	 5-{[(3*S*,8a*S*)-3,8a-dimethylhexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-*N*-(3-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0.86 (s, 3 H) 1.07 (d, *J*=6.55 Hz, 3 H) 1.39- 1.51 (m, 2 H) 1.53 (s, 3 H) 1.60-1.76 (m, 5 H) 2.33- 2.45 (m, 4 H) 2.57-2.69 (m, 2 H) 2.71- 2.78 (m, 1 H) 3.02-3.14 (m, 2 H) 3.80- 3.90 (m, 1 H) 4.40 (d, *J*=12.59 Hz, 1 H) 4.68 (d, *J*=12.59 Hz, 1 H) 6.62 (dd, *J*=8.06, 2.52 Hz, 1 H) 7.40 (dd, *J*=11.33, 8.06 Hz, 1 H) 9.27 (br, 1 H) 11.85 (br, 1 H).	
J5	6.43	 *N*-(3-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(3*S*,8a*S*)-3-methylhexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.19 (d, *J*=6.80 Hz, 3 H) 1.22- 1.35 (m, 1 H) 1.53- 1.84 (m, 11 H) 2.19 (dd, *J*=10.32, 3.53 Hz, 1 H) 2.57- 2.82 (m, 3 H) 2.88- 2.96 (m, 1 H) 3.79- 3.90 (m, *J*=6.55 Hz, 1 H) 4.46 (d, *J*=12.84 Hz, 1 H) 4.63 (d, *J*=12.84 Hz, 1 H) 6.61 (dd, *J*=8.31, 2.64 Hz, 1 H) 7.40 (dd, *J*=10.83, 8.31 Hz, 1 H) 9.25 (br, 1 H) 11.73 (br, 1 H)	428
J6	1.17	 *N*-(3-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.90 (s, 3 H) 0.98 (s, 3 H) 1.05 (d, *J*=6.29 Hz, 3 H) 1.55 (s, 3 H) 1.66 (s, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.15- 2.25 (m, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.53- 2.62 (m, 2 H) 2.74- 2.84 (m, 1 H) 3.36- 3.45 (m, 1 H) 4.51- 4.66 (m, 2 H) 6.62 (dd, *J*=7.81, 2.27 Hz, 1 H) 7.41 (dd, *J*=10.95, 7.81 Hz, 1 H) 9.30 (br, 1 H) 11.86 (br, 1 H).	430
J7	111	 5-{[(3*S*,8a*S*)-3,8a-dimethylhexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-*N*-(6-methylpyridin-2-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.12- 1.22 (m, 6 H) 1.62- 1.85 (m, 8 H) 1.86- 1.99 (m, 2 H) 2.48 (s, 3 H) 2.53- 2.66 (m, 1 H) 2.70- 2.82 (m, 1 H) 3.02- 3.12 (m, 1 H) 3.13- 3.31 (m, 3 H) 3.97- 4.10 (m, 1 H) 4.37 (d, *J*=12.09 Hz, 1 H) 4.53 (d, *J*=12.09 Hz, 1 H) 6.58 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 6.67 (d, *J*=7.30 Hz, 1 H) 7.44-7.48 (m, 1 H)	424

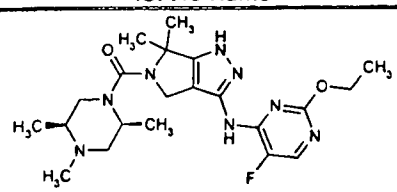
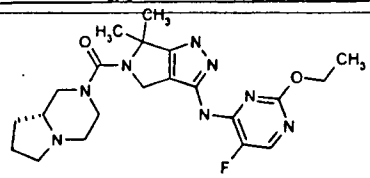
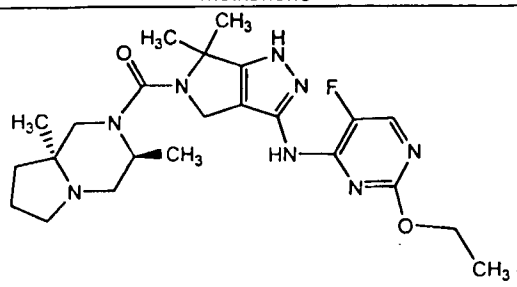
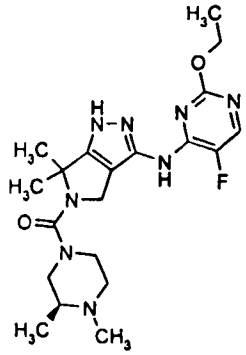
Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
J8	32	 6,6-dimethyl-*N*-(6-methylpyridin-2-yl)-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.04 (d, *J*=6.04 Hz, 3 H) 1.08 (d, *J*=6.29 Hz, 3 H) 1.73 (s, 3 H) 1.81 (s, 3 H) 2.19- 2.34 (m, 4 H) 2.49 (s, 3 H) 2.60- 2.71 (m, 1 H) 2.81 (dd, *J*=11.46, 2.90 Hz, 1 H) 2.91- 2.99 (m, 2 H) 3.22- 3.31 (m, 1 H) 4.48 (d, *J*=13.09 Hz, 1 H) 4.63 (d, *J*=13.09 Hz, 1 H) 6.53 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 6.69 (d, *J*=7.55 Hz, 1 H) 7.46 (t, *J*=7.81 Hz, 1 H	398
J9	2.1	 *N*-[5-fluoro-2-(methoxymethyl)pyrimidin-4-yl]-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.90 (s, 3 H), 0.93- 1.00 (m, 3 H), 1.07 (d, *J*=6.32 Hz, 3 H), 1.56 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.88 (s, 3 H), 2.05- 2.10 (m, 3 H), 2.19 (dd, *J*=11.62, 6.32 Hz, 1 H), 2.54- 2.62 (m, 2 H), 2.83 (d, *J*=12.13 Hz, 1 H), 3.41 (s, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 4.53- 4.65 (m, 2 H), 8.31 (s, 1 H)	461
J10	<10	 5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.89 - 1.02 (m, 6 H) 1.24 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 1.46 - 1.61 (m, 1 H) 1.57 (s, 3 H) 1.61 - 1.69 (m, 5 H) 1.71 (s, 3 H) 1.78 - 1.94 (m, 2 H) 1.86 (br. s., 1 H) 2.67 - 2.79 (m, 3 H) 2.79 - 2.89 (m, 1 H) 2.99 - 3.13 (m, 2 H) 3.05 (br. s., 1 H) 3.74 - 3.89 (m, 2 H) 3.82 (br. s., 1 H) 4.59 - 4.84 (m, 2 H) 8.20 (br. s., 1 H)	515
J11	<10	 5-{[(2S,5R)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}-N-(4-methoxypyrimidin-2-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine	1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.92 - 1.04 (m, 6 H) 1.34 - 1.42 (m, 1 H) 1.45 - 1.53 (m, 2 H) 1.53 - 1.60 (m, 5 H) 1.64 (s, 3 H) 2.07 - 2.16 (m, 1 H) 2.70 - 2.78 (m, 2 H) 2.78 - 2.88 (m, 1 H) 3.04 - 3.13 (m, 2 H) 3.16 (s, 3 H) 3.83 - 3.93 (m, 5 H) 4.06 - 4.15 (m, 1 H) 4.43 - 4.60 (m, 2 H) 6.31 (br. s., 1 H) 8.16 (br. s., 1 H)	485

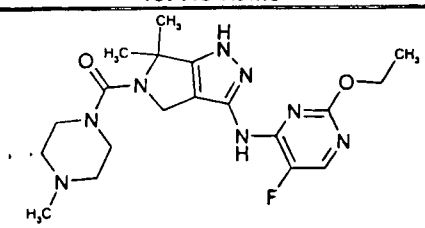
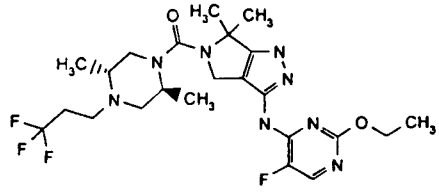
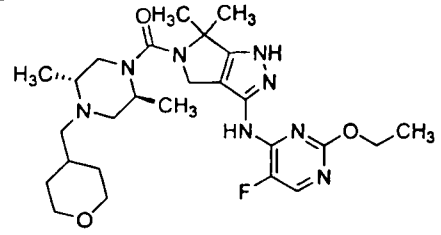
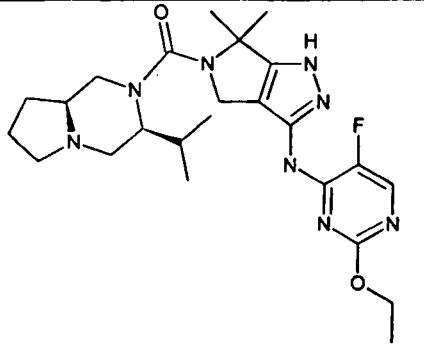
Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
J12	<10	 5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-*N*-(4-methylpyrimidin-2-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.95 - 1.01 (m, 6 H) 1.32 - 1.43 (m, 1 H) 1.52 - 1.60 (m, 6 H) 1.65 (s, 3 H) 2.05 - 2.15 (m, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 2.69 - 2.78 (m, 2 H) 2.80 - 2.90 (m, 1 H) 3.02 - 3.12 (m, 3 H) 3.14 - 3.19 (m, 4 H) 3.83 - 3.91 (m, 2 H) 4.04 - 4.15 (m, 1 H) 4.56 - 4.68 (m, 1 H) 6.72 (br. s., 1 H) 8.26 (br. s., 1 H)	469
J13	<10	 5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-*N*-[4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) □ 0.91 - 1.14 (m, 7 H) 1.52 - 1.63 (m, 6 H) 1.64 - 1.75 (m, 5 H) 2.04 - 2.28 (m, 1 H) 2.70 - 2.90 (m, 2 H) 2.99 - 3.20 (m, 3 H) 3.81 - 3.97 (m, 3 H) 4.60 (br. s., 2 H) 7.24 (br. s., 1 H) 8.75 (br. s., 1 H) 10.49 (br. s., 1 H) 12.35 (br. s., 1 H)	523
J14	19.2	 5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(4-methoxypyrimidin-2-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 (d, *J*=5.84 Hz, 3 H), 1.00 (d, *J*=6.03 Hz, 3 H), 1.05 - 1.26 (m, 2 H), 1.49 - 1.73 (m, 10 H), 1.83 - 1.98 (m, 2 H), 2.31 - 2.45 (m, 2 H), 2.81 (d, *J*=8.67 Hz, 1 H), 3.00 - 3.21 (m, 4 H), 3.82 (dd, *J*=9.61, 1.70 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 4.51 (s, 2 H), 6.30 (d, *J*=5.46 Hz, 1 H), 8.15 (d, *J*=5.65 Hz, 1 H), 9.86 (br. s., 1 H)	499
J15	<10	 5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-*N*-(4-methylpyrimidin-2-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 (d, *J*=5.46 Hz, 3 H), 0.99 (d, *J*=5.84 Hz, 3 H), 1.04 - 1.19 (m, 2 H), 1.46 - 1.73 (m, 10 H), 1.80 - 1.95 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.39 - 2.47 (m, 2 H), 2.76 - 2.87 (m, 1 H), 3.00 - 3.14 (m, 2 H), 3.19 - 3.30 (m, 2 H), 3.82 (d, *J*=8.67 Hz, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 9.88 (br. s., 1 H), 11.90 (br. s., *J*=1.51 Hz, 1 H).	483

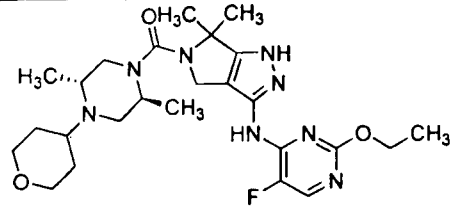
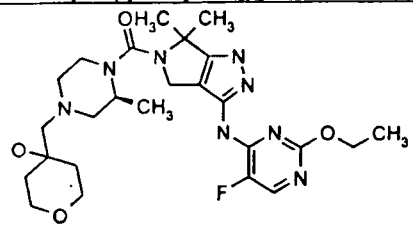
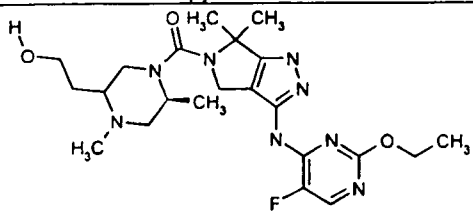
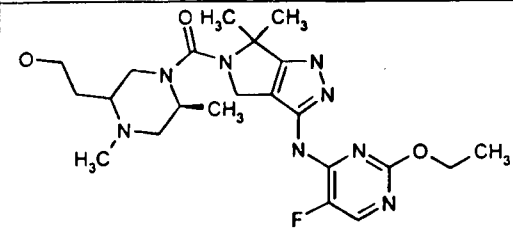
Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
J16	11.1	 *N*-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94 (d, *J*=5.84 Hz, 3 H), 0.98 (d, *J*=6.03 Hz, 3 H), 1.01 - 1.22 (m, 2 H), 1.44 - 1.75 (m, 10 H), 1.78 - 1.90 (m, 2 H), 2.30 (s, 6 H), 2.37 - 2.46 (m, 2 H), 2.82 (d, *J*=10.74 Hz, 1 H), 2.99 - 3.13 (m, 2 H), 3.18 - 3.30 (m, 2 H), 3.82 (d, *J*=7.54 Hz, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 9.68 (br. s., 1 H), 11.90 (br. s., 1 H). Elemental Analysis: Calcd for $C_{26}H_{40}N_8O_2 \cdot 1.47\ H_2O \cdot 0.66\ CH_3COOH$ C 58.31, H 8.16, N 19.91	497
K1	1.12	 Chiral N-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ ppm 0.95 (5 H, dd, *J*=11.49, 6.19 Hz), 1.31 (2 H, t, *J*=7.07 Hz), 1.58 (2 H, s), 1.68 (2 H, s), 1.82- 1.88 (1 H, m), 1.90 (2 H, s), 2.08- 2.13 (1 H, m), 2.15 (2 H, s), 2.30- 2.37 (1 H, m), 2.66- 2.73 (1 H, m), 2.95- 3.03 (2 H, m), 3.34 (7 H, s), 4.23- 4.33 (2 H, m), 4.59- 4.69 (1 H, m), 8.12 (1 H, d, *J*=2.53 Hz).	447
K2	2.11	 Chiral *N*-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[4-ethyl(2*S*,5*R*)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94-0.98 (m, 9 H) 1.28 (t, *J*= 8 H) 1.57 (s, 3 H) 1.66 (s, 3 H) 1.95 (t, *J*= 8, 1 H) 2.28- 2.32 (m, 1 H) 2.37-2.41 (m, 2 H) 2.67- 2.77 (m, 2 H) 3.01–3.08 (m, 2 H) 4.21–4.29 (m, 2H) 4.61 (b, 2 H) 8.1 (m, 1 H) 10.1 (br, 1 H) 12.40 (br, 1 H).	461
K3	0.912	 *N*-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.92 (3 H, s), 0.99 (3 H, s), 1.05 (3 H, d, J=6.32 Hz), 1.30 (3 H, t, J=7.07 Hz), 1.57 (3 H, s), 1.67 (3 H, s), 1.89 (1.4 H, s), 2.09 (3 H, s), 2.19 (1 H, dd, J=11.49, 6.69 Hz), 2.57 (2 H, d, J=12.13 Hz), 2.81 (1 H, d, J=11.87 Hz), 3.31 (24 H, s), 4.24 (2 H, q, J=6.99 Hz), 4.59 (2 H, m), 8.10 (1 H, s).	461

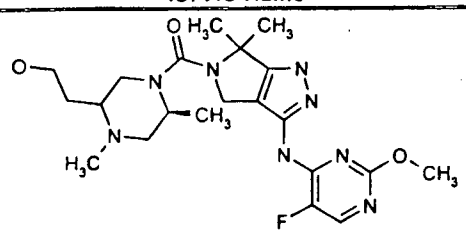
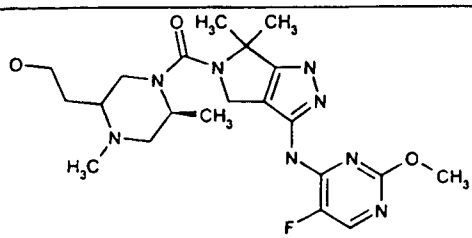
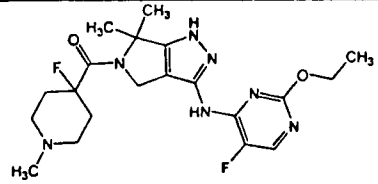
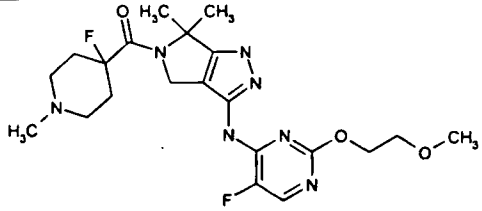
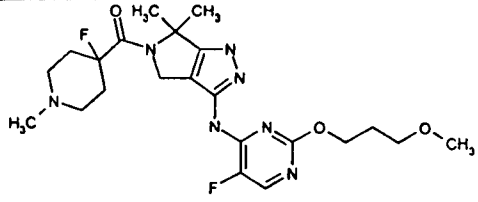
Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
K4	3.33	 *N*-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(2-methoxyethyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine		491.4
K5	0.683	 *N*-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(3-methoxypropyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0.95 (d, *J*=5.09 Hz, 3 H) 0.98 (d, *J*=6.22 Hz, 3 H) 1.29 (t, *J*=6.97 Hz, 3 H) 1.58 (s, 3 H) 1.59- 1.64 (m, 2 H) 1.67 (s, 3 H) 1.88- 2.01 (m, 1 H) 2.11- 2.26 (m, 1 H) 2.43 (d, *J*=6.59 Hz, 2 H) 2.58- 2.73 (m, 1 H) 2.73- 2.84 (m, 1 H) 2.98- 3.16 (m, 2 H) 3.21 (s, 3 H) 3.29- 3.36 (m, 2 H) 4.16- 4.35 (m, 2 H) 4.53- 4.73 (m, 2 H) 8.11 (s, 1 H) 10.09 (br. s., 1 H) 12.36 (br. s., 1 H)	505.4
K6	0.376	 *N*-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-4-yl]-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(3-methoxypropyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.91 (d, *J*=5.46 Hz, 3 H) 0.97 (d, *J*=6.03 Hz, 3 H) 1.58 (s, 3 H) 1.60- 1.65 (m, 2 H) 1.68 (s, 3 H) 1.88- 2.02 (m, 1 H) 2.09- 2.27 (m, 1 H) 2.32- 2.46 (m, 2 H) 2.57- 2.78 (m, 2 H) 2.96- 3.16 (m, 2 H) 3.21 (s, 3 H) 3.29- 3.39 (m, 2 H) 4.45- 4.68 (m, 2 H) 4.78- 5.06 (m, 2 H) 8.18 (s, 1 H) 10.32 (br. s., 1 H) 12.49 (br. s., 1 H)	559.4
K7	0.165	 *N*-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-4-yl]-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.89- 0.96 (m, 6 H), 1.58 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.79- 1.92 (m, 1 H), 1.98- 2.09 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.24- 2.39 (m, 1 H), 2.60- 2.70 (m, 1 H), 2.90- 3.05 (m, 2 H), 4.49- 4.74 (m, 2 H), 4.79- 5.06 (m, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 10.31 (br. s., 1 H), 12.47 (br. s., 1 H)	501.4
K8	0.181	 *N*-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-4-yl]-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.88 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 1.03 (d, *J*=6.2 Hz, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 2.12- 2.24 (m, 1 H), 2.50- 2.62 (m, 2 H), 2.82 (d, *J*=11.7 Hz, 1 H), 3.20- 3.30 (m, 1 H), 4.47- 4.66 (m, 2 H), 4.78- 5.01 (m, 2 H), 8.16 (br. s., 1 H), 10.34 (br. s., 1 H), 12.49 (br. s., 1 H)	515.4

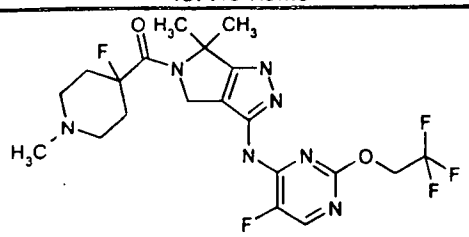
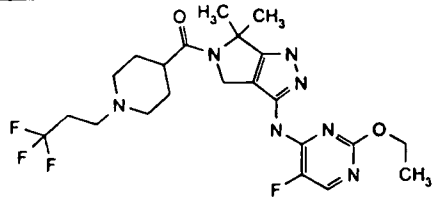
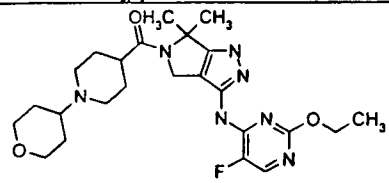
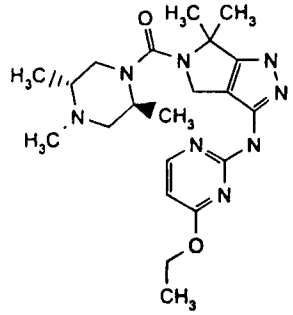
Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
K9	12.8	 N-[5-fluoro-2-(3-methoxypropoxy)pyrimidin-4-yl]-6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine	1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 0.91 (s, 3 H) 0.98 (s, 3 H) 1.01- 1.11 (m, 3 H) 1.57 (s, 3 H) 1.67 (s, 3 H) 1.91- 1.98 (m, 2 H) 2.08 (s, 3 H) 2.15- 2.24 (m, 1 H) 2.53- 2.61 (m, 3 H) 2.76- 2.86 (m, 1 H) 3.16 (s, 1 H) 3.22 (s, 3 H) 3.40- 3.49 (m, 3 H) 4.18- 4.32 (m, 2 H) 4.52- 4.66 (m, 2 H) 8.08- 8.19 (m, 1 H).	505
K10	28.4	 6,6-dimethyl-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine	1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 0.91-1.04 (m, 6 H) 1.58 (s, 3 H) 1.68 (s, 3 H) 1.92- 1.99 (m, 2 H) 2.03- 2.13 (m, 1 H) 2.15 (s, 3 H) 2.27- 2.40 (m, 1 H) 2.65-2.76 (m, 1 H) 2.93- 3.07 (m, 2 H) 3.22 (s, 3 H) 3.39- 3.49 (m, 4 H) 4.18- 4.34 (m, 2 H) 4.54- 4.69 (m, 2 H) 8.12 (d, 1 H) 10.14 (s, 1 H).	491
K11	42.7	 N-[5-fluoro-2-(2-methoxyethoxy)pyrimidin-4-yl]-6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine	1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 0.91 (s, 3 H) 0.98 (s, 3 H) 1.02- 1.09 (m, 3 H) 1.57 (s, 3 H) 1.68 (s, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.16- 2.28 (m, 1 H) 2.53- 2.60 (m, 2 H) 2.77- 2.86 (m, 1 H) 3.16 (s, 2 H) 3.27 (s, 3 H) 3.57- 3.70 (m, 2 H) 4.11 (s, 1 H) 4.27- 4.38 (m, 2 H) 4.50- 4.65 (m, 2 H) 8.12 (s, 1 H)	491
K12	15.2	 N-[5-fluoro-2-(2-methoxyethoxy)pyrimidin-4-yl]-6,6-dimethyl-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine	1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 0.92-1.04 (m, 6 H) 1.58 (s, 3 H) 1.68 (s, 3 H) 1.82- 1.90 (m, 2 H) 2.04- 2.13 (m, 1 H) 2.15 (s, 3 H) 2.29- 2.40 (m, 1 H) 2.65-2.75 (m, 1 H) 2.94- 3.06 (m, 2 H) 3.27 (s, 3 H) 3.55- 3.68 (m, 2 H) 4.27- 4.41 (m, 2 H) 4.53- 4.67 (m, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 10.16 (s, 1 H)	477

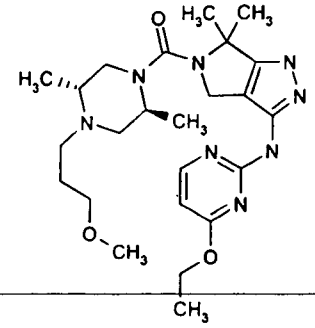
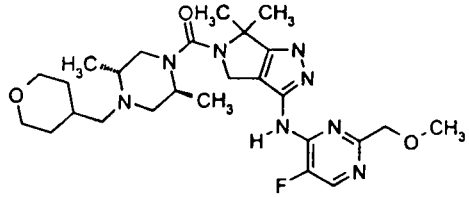
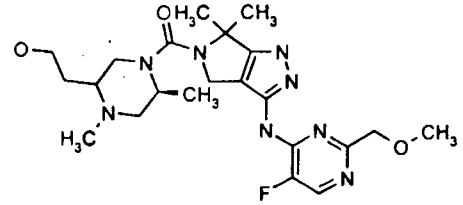
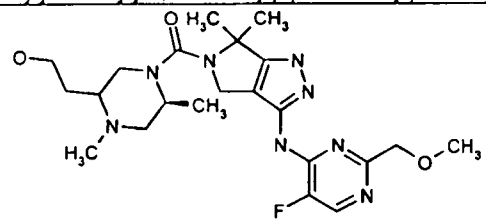
Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
K13	26.5	 2(S),5(S)-{[dimethyl-4-methylpiperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(5-fluoro-2-ethoxypyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.18 (b, 3 H), 1.38 (t, *J*=8 Hz, 3 H), 1.43 (b, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 2.36 (b, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.75 (m, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 3.29 (m, 1 H), 3.88 (m, 1H), 4.34 (q, J = 8 Hz, 2H), 4.63 (d, *J*=16 Hz, 1 H), 4.69 (d, *J*=16 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1H), 8.41 (b, 1H).	447
K14	71.7	 [3-(2-Ethoxy-5-fluoro-pyrimidin-4yl-amino)-6,6-dimethyl-4,6-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]pyrazol-5-yl]-(R)-hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl-methanone	^{1}H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d_3) δ ppm 1.28 (t, *J*=8 Hz, 3 H), 1.60 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.65 (m, 3 H), 1.92 (m, 1 H), 2.03 (m, 1 H), 2.14 (m, 1 H), 2.43 (m, 1 H), 2.76 (m,1 H), 2.90 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 4.23 (q, *J*=8 Hz, 2 H), 4.51(d, J = 12 Hz, 1 H), 4.61 (d, J = 12 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 10.14 (s, 1H), 12.25 (b, 1 H)	445
K15	11.2	 5-{[(3*S*,8a*S*)-3,8a-dimethylhexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-*N*-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.15- 1.25 (m, 6 H) 1.42 (t, *J*=7.05 Hz, 3 H) 1.63- 1.87 (m, 8 H) 1.88- 1.99 (m, 2 H) 2.55- 2.66 (m, 1 H) 2.69- 2.79 (m, 1 H) 3.08- 3.39 (m, 4 H) 4.05- 4.18 (m, 1 H) 4.37 (q, *J*=7.05 Hz, 2 H) 4.53 (d, *J*=12.84 Hz, 1 H) 4.78 (d, *J*=12.84 Hz, 1 H) 8.00 (d, *J*=2.77 Hz, 1 H) 8.66 (brs, 1 H)	473
K16	38.4	 5-{[(3*S*)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97 (d, *J*=6.06 Hz, 2 H), 1.30 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H), 1.61 (s, 5 H), 2.06 (td, *J*=6.32, 3.28 Hz, 1 H), 2.12- 2.17 (m, 1 H), 2.18 (s, 2 H), 2.43 (dd, *J*=12.25, 9.98 Hz, 1 H), 2.69 (d, *J*=11.12 Hz, 1 H), 2.76- 2.85 (m, 1 H), 3.20- 3.29 (m, 1 H), 3.32 (s, 7 H), 4.27 (q, *J*=6.99 Hz, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 8.10 (s, 1 H	456

Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
K17	44.4	 5-{[(3*R*)-3,4-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d_3) δ ppm 1.17- 1.26 (m, 3 H), 1.35 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H), 1.67 (d, *J*=3.03 Hz, 6 H), 2.11 (dt, *J*=4.99, 2.43 Hz, 5 H), 2.53 (s, 3 H), 2.71 (s, 1 H), 2.86 (s, 1 H), 3.43 (d, *J*=11.12 Hz, 2 H), 4.32 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 7.99 (d, *J*=2.78 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H). Calcd for $C_{20}H_{29}FN_8O$ (M+H): 317.	433
K18	25.3	 5-{[(2S,5R)-2,5-dimethyl-4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-N-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine	1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 0.94-1.07 (m, 6 H) 1.23- 1.35 (m, 3 H) 1.58 (s, 3 H) 1.67 (s, 3 H) 1.95- 2.08 (m, 1 H) 2.33- 2.48 (m, 6 H) 2.76- 2.91 (m, 2 H) 3.03- 3.18 (m, 2 H) 4.18- 4.32 (m, 2 H) 4.62 (s, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 10.10 (s, 1 H)	529
K19	<10	 5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.89 - 0.97 (m, 3 H) 0.97 - 1.05 (m, 3 H) 1.05 - 1.20 (m, 3 H) 1.21 - 1.35 (m, 3 H) 1.51 (br. s., 1 H) 1.57 (s, 3 H) 1.67 (s, 5 H) 1.94 (br. s., 1 H) 2.37 - 2.47 (m, 3 H) 2.54 (d, J=0.75 Hz, 1 H) 2.76 - 2.89 (m, 1 H) 3.03 - 3.12 (m, 1 H) 3.12 - 3.21 (m, 1 H) 3.21 - 3.29 (m, 2 H) 3.76 - 3.90 (m, 2 H) 4.18 - 4.36 (m, 2 H) 4.53 - 4.74 (m, 2 H) 8.08 - 8.22 (m, 1 H) 10.14 (br. s., 1 H)	531
K20	26	 *N*-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-5-{[(3*S*,8a*S*)-3-isopropylhexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.83- 1.05 (m, 7 H) 1.30- 1.51 (m, 4 H) 1.61- 1.95 (m, 10 H) 2.21- 2.46 (m, 2 H) 2.92- 3.11 (m, 2 H) 3.14- 3.32 (m, 1 H) 3.49- 3.57 (m, 1 H) 3.59- 3.76 (m, 1 H) 4.36 (q, *J*=6.97 Hz, 2 H) 4.54-4.60 (m, 1 H) 4.75- 4.92 (m, 1 H) 8.00 (d, *J*=2.52 Hz, 1 H)	487

Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
K21	<10	 5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.92 - 1.08 (m, 6 H) 1.28 (t, J=6.97 Hz, 3 H) 1.32 - 1.44 (m, 1 H) 1.46 - 1.55 (m, 2 H) 1.57 (s, 3 H) 1.67 (s, 3 H) 2.08 - 2.21 (m, 1 H) 2.51 - 2.58 (m, 1 H) 2.53 (s, 1 H) 2.68 - 2.86 (m, 3 H) 3.04 - 3.15 (m, 1 H) 3.15 - 3.26 (m, 2 H) 3.26 - 3.48 (m, 3 H) 3.77 - 3.95 (m, 2 H) 4.16 - 4.34 (m, 2 H) 4.51 - 4.70 (m, 1 H) 8.10 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 10.15 (br. s., 1 H)	517
K22	15.3	 4-[((2*R*,5*S*)-4-{[3-[(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-2,5-dimethylpiperazin-1-yl)methyl]tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) □ppm 0.96 (d, *J*=4.52 Hz, 3 H), 1.04 (d, *J*=5.84 Hz, 3 H), 1.22 - 1.44 (m, 5 H), 1.51 - 1.74 (m, 8 H), 2.06 - 2.24 (m, 2 H), 2.36 - 2.47 (m, 1 H), 2.52 - 2.68 (m, 2 H), 2.99 - 3.09 (m, 1 H), 3.11 - 3.22 (m, 1 H), 3.52 - 3.70 (m, 4 H), 4.09 (br. s., 1 H), 4.19 - 4.35 (m, 2 H), 4.50 - 4.73 (m, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 10.14 (s, 1 H), 12.17 (br. s., 1 H).	547
K23	<10	 2-((5*S*)-4-{[3-[(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 (d, *J*=6.03 Hz, 3 H), 1.30 (t, *J*=6.97 Hz, 3 H), 1.42 - 1.54 (m, 1 H), 1.58 (s, 3 H), 1.64 - 1.77 (m, 4 H), 1.83 - 1.99 (m, 1 H), 2.09 - 2.27 (m, 4 H), 2.51 - 2.59 (m, 1 H), 2.66 - 2.79 (m 1 H), 2.94 - 3.13 (m, 2 H), 3.37 - 3.51 (m, 2 H), 4.27 (q, *J*=6.84 Hz, 2 H), 4.52 - 4.72 (m, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 10.13 (s, 1 H), 12.42 (br. s., 1 H).	477
K24	<10	 2-((5*S*)-4-{[3-[(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.19 (d, *J*=6.59 Hz, 3 H), 1.29 (t, *J*=7.06 Hz, 3 H), 1.39 - 1.55 (m, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.63 (s, 3 H), 1.68 - 1.84 (m, 1 H), 1.97 - 2.10 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.23 - 2.36 (m, 1 H), 2.53 - 2.61 (m, 1 H), 2.70 - 2.89 (m, 1 H), 3.04 - 3.15 (m, 1 H), 3.39 - 3.48 (m, 2 H), 3.62 - 3.76 (m, 1 H), 4.26 (q, *J*=6.97 Hz, 2 H), 4.45 - 4.67 (m, 2 H), 8.11 (d, *J*=2.83 Hz, 1 H), 10.12 (s, 1 H).	477

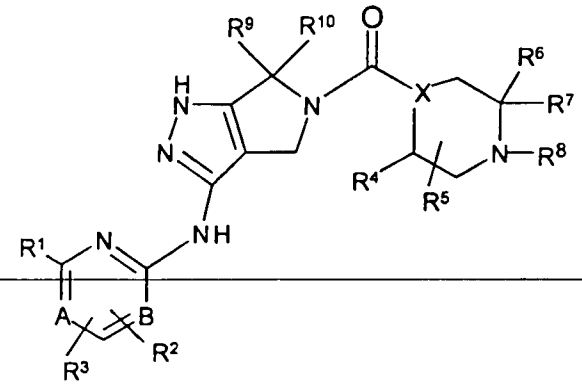
Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
K25	36.5	 2-((5*S*)-4-{[3-[(5-fluoro-2-methoxypyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol	^{1}H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.10 (d, *J*=6.03 Hz, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 3 H), 1.88 - 2.03 (m, 1 H), 2.32 (t, *J*=11.40 Hz, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.76 - 2.89 (m, 1 H), 2.88 - 3.07 (m, 2 H), 3.08 - 3.23 (m, 1 H), 3.28 - 3.43 (m, 2 H), 3.66 - 3.78 (m, 2 H), 3.82 - 3.93 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 4.62 - 4.84 (m, 2 H), 7.99 (d, *J*=2.64 Hz, 1 H), 8.92 (br. s., 1 H).	463
K26	54.7	 2-((5*S*)-4-{[3-[(5-fluoro-2-methoxypyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol	^{1}H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.22 - 1.33 (m, 1 H), 1.38 (d, *J*=6.59 Hz, 3 H), 1.76 (d, *J*=2.64 Hz, 7 H), 2.00 - 2.23 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.50 - 2.63 (m, 2 H), 2.73 - 2.87 (m, 1 H), 3.14 - 3.44 (m, 2 H), 3.68 - 3.88 (m, 2 H), 3.95 (s, 4 H), 4.74 (s, 2 H), 7.99 (d, *J*=2.64 Hz, 1 H)	463
L1	16.8	 *N*-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 1.28 (2 H, t, *J*=7.07 Hz), 1.68 (4 H, s), 1.91 (2 H, s), 1.91- 1.95 (1 H, m), 2.13 (2 H, d, *J*=9.09 Hz), 2.19 (2 H, s), 2.68 (1 H, d, *J*=5.31 Hz), 3.32 (8 H, s), 4.22 (2 H, q, *J*=7.07 Hz), 4.90 (1 H, d, *J*=3.28 Hz), 8.12 (1 H, s), 10.18 (1 H, s).	436
L2	168	 *N*-[5-fluoro-2-(2-methoxyethoxy)pyrimidin-4-yl]-5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 (s, 6 H), 1.84- 2.09 (m, 4 H), 2.10-2.16 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.60- 2.74 (m, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 3.55- 3.66 (m, 2 H), 4.22- 4.38 (m, 2 H), 4.79- 4.96 (m, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 10.14 (br. s., 1 H), 12.46 (br. s., 1 H)	466.4
L3	58.6	 *N*-[5-fluoro-2-(3-methoxypropoxy)pyrimidin-4-yl]-5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 (s, 6 H), 1.83- 1.97 (m, 4 H), 1.97-2.09 (m, 2 H), 2.09- 2.15 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.59- 2.71 (m, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.45 (t, *J*=6.3 Hz, 2 H), 4.21 (t, *J*=6.3 Hz, 2 H), 4.83- 4.98 (m, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 10.15 (br. s., 1 H), 12.47 (br. s., 1 H).	480.4

Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
L4	1.71	 5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-*N*-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-4-yl]-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 (s, 6 H) 1.80- 1.90 (m, 2 H) 1.92- 2.11 (m, 2 H) 2.10- 2.16 (m, *J*=8.48 Hz, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.58- 2.71 (m, 2 H) 4.78- 5.00 (m, 4 H) 8.13- 8.23 (m, *J*=3.01 Hz, 1 H) 8.29 (br. s., 2 H)	490.4
L5	129	 N-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[1-(3,3,3-trifluoropropyl)piperidin-4-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine	1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 1.26- 1.35 (m, 3 H) 1.56- 1.71 (m, 12 H) 1.92- 2.02 (m, 2 H) 2.32- 2.46 (m, 3 H) 2.88- 3.02 (m, 3 H) 4.20- 4.30 (m, 2 H) 4.79 (s, 2 H) 8.04- 8.17 (m, 1 H) 10.18 (s, 1 H)	500
L6	181	 *N*-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperidin-4-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.24- 1.36 (m, 3 H) 1.38- 1.55 (m, 2 H) 1.57- 1.69 (m, 10 H) 2.03- 2.22 (m, 2 H) 2.26- 2.45 (m, 2 H) 2.83- 3.00 (m, 2 H) 3.12- 3.27 (m, 4 H) 3.79- 3.96 (m, 2 H) 4.25 (q, *J*=6.8 Hz, 2 H) 4.68- 4.89 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 10.17 (br. s., 1 H) 12.41 (br. s., 1 H)	488.4
M1	4.24	 N-(4-ethoxypyrimidin-2-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine	1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 1.09 (m, 6 H) 1.42 (m, 3 H) 1.73 (s, 3 H) 1.80 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 2.71 (m, 2 H) 2.83 (m, 2 H) 2.98 (m, 2 H) 3.30 (bs, 2 H) 4.38 (m, 2 H) 4.44- 4.67 (m, 2 H) 6.27 (m, 1 H) 8.16 (m, 1 H)	429

Ex. No.	Ki app (nM)	Structure IUPAC Name	^{1}H NMR	MS (m/z)
M2	16.1	 N-(4-ethoxypyrimidin-2-yl)-5-{[(2S,5R)-4-(3-methoxypropyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine	1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97 (m, 6 H) 1.32 (m, 3 H) 1.56 (s, 3 H) 1.64 (s, 3 H) 1.85- 2.00 (m, 2 H) 2.12- 2.28 (m, 1 H) 2.31- 2.45 (m, 2 H) 2.58- 2.70 (m, 1 H) 2.70- 2.86 (m, 2 H) 2.96- 3.11 (m, 2 H) 3.21 (m, 5 H) 4.26- 4.42 (m, 2 H) 4.42- 4.58 (m, 2 H) 6.20- 6.35 (m, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 9.96 (bs, 1H) 11.96 (bs, 1H)	487
N1	<10	 5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-[5-fluoro-2-(methoxymethyl)pyrimidin-4-yl]-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94 (d, *J*=5.27 Hz, 3 H), 0.99 (d, *J*=5.84 Hz, 3 H), 1.03 - 1.22 (m, 2 H), 1.45 - 1.78 (m, 10 H), 1.82 - 1.98 (m, 2 H), 2.33 - 2.47 (m, 2 H), 2.83 (d, *J*=9.04 Hz, 1 H), 3.07 (d, *J*=9.04 Hz, 2 H), 3.20 - 3.30 (m, 2 H), 3.82 (d, *J*=10.17 Hz, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 4.58 - 4.76 (m, 2 H), 8.33 (s, 1 H), 10.28 (br. s., 1 H), 12.36 (br. s., 1 H).	531
N2	<10	 2-((5*S*)-4-{[3-{[5-fluoro-2-(methoxymethyl)pyrimidin-4-yl]amino}-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol	^{1}H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.11 (d, *J*=5.84 Hz, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 3 H), 1.85 - 1.99 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.92 - 3.09 (m, 3 H), 3.10 - 3.24 (m, 1 H), 3.32 - 3.46 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.68 - 3.80 (m, 1 H), 3.80 - 3.95 (m, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.66 - 4.88 (m, 3 H), 8.19 (d, *J*=2.83 Hz, 1 H), 9.24 (br. s., 1 H)	477
N3	15.6	 2-((5*S*)-4-{[3-{[5-fluoro-2-(methoxymethyl)pyrimidin-4-yl]amino}-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol	^{1}H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1.30 - 1.38 (m, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.81 - 1.90 (m, 1 H), 1.94 - 2.03 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.49 - 2.63 (m, 2 H), 2.75 - 2.86 (m, 1 H), 3.14 - 3.29 (m, 1 H), 3.29 - 3.39 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.72 - 3.85 (m, 2 H), 3.86 - 4.00 (m, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.59 - 4.73 (m, 2 H), 8.23 (d, *J*=2.83 Hz, 1 H), 9.17 (br. s., 1 H)	477

We claim:

1. A compound of Formula A,



(A)

wherein

X is C-R^{11} or N, wherein R^{11} is H, halo, OH, C_1-C_3alkyl, CF_3, or CN;

A and B are independently C or N;

R^1, R^2 and R^3 are each independently selected from H, R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-C(O)R^a,-$(R^d)_m$-C(O)OR^a,-$(R^d)_m$-C(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-O$R^a$,-$(R^d)_m$-OC(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-OC(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-O-S(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-OS(O)$_2$$R^a$,-$(R^d)_m$-OS(O)$_2NR^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-OS(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-$NO_2$,-$(R^d)_m$-N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)C(O)$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)C(O)O$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^c$)C(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)S(O)$_2$$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)S(O)$R^b$,-$(R^d)_m$-S$R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)$_2$$R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-S(O)$_2NR^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-N$R^a$$R^b$ or –(R^d)$_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; wherein R^2 and R^3 may together optionally cyclize to form a saturated or unsaturated 3-7 membered heterocyclyl fused to the 6-membered N-containing heteroaryl to which they are attached; and wherein any of the said alkyl, alkenyl, alkynyl, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, phenyl or 3-15 membered heterocyclyl, may independently be further optionally substituted by 0-3 R^{12} groups;

R^4 and R^5 are each independently selected from H, R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-C(O)R^a,-$(R^d)_m$-C(O)OR^a,-$(R^d)_m$-C(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-O$R^a$,-$(R^d)_m$-OC(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-OC(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-O-S(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-OS(O)$_2$$R^a$,-$(R^d)_m$-OS(O)$_2NR^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-OS(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-$NO_2$,-$(R^d)_m$-N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)C(O)$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)C(O)O$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^c$)C(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-

$N(R^a)S(O)_2R^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$,-$(R^d)_m$-SR^a,-$(R^d)_m$-$S(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b or –($R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; wherein any of the said alkyl, alkenyl, alkynyl, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, aryl or 3-15 membered heterocyclyl are independently optionally further substituted by 0-3 R^{12} groups,

R^6 and R^7 are each independently H, R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-$C(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$,-$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-OR^a,-$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-NO_2,-$(R^d)_m$-NR^aR^b,-$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$,-$(R^d)_m$-SR^a,-$(R^d)_m$-$S(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b or –($R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; wherein R^6 and R^7 may together optionally cyclize to form a C_3-C_7 cycloalkyl and wherein any of the said alkyl, alkenyl, alkynyl, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, aryl or 3-15 membered heterocyclyl are independently optionally further substituted by 0-3 R^{12} groups;

R^8 is H, R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-$C(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$,-$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-OR^a,-$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-NO_2,-$(R^d)_m$-NR^aR^b,-$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$,-$((R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$,-$(R^d)_m$-SR^a,-$(R^d)_m$-$S(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b or –$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; and wherein any of the said alkyl, alkenyl, alkynyl, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, phenyl, or 3-15 membered heterocyclyl are independently optionally further substituted by 1-3 groups selected from –F, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 perfluoroalkyl, hydroxyl, C_1-C_6alkoxyl, or oxo;

R^9 and R^{10} are each independently C_1-C_2 alkyl or can together cyclize to form a cyclopropyl or cyclobutyl;

each R^{12} is independently H, R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered

heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-C(O)R^a,-$(R^d)_m$-C(O)OR^a,-$(R^d)_m$-C(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-OR^a,-$(R^d)_m$-OC(O)R^a,-$(R^d)_m$-OC(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-O-S(O)R^a,-$(R^d)_m$-OS(O)$_2R^a$,-$(R^d)_m$-OS(O)$_2$N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-OS(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-NO_2,-$(R^d)_m$-N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-N(R^a)C(O)R^b,-$(R^d)_m$-N(R^a)C(O)OR^b,-$(R^d)_m$-N(R^c)C(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-N(R^a)S(O)$_2R^b$,-$(R^d)_m$-N(R^a)S(O)R^b,-$(R^d)_m$-SR^a,-$(R^d)_m$-S(O)R^a,-$(R^d)_m$-S(O)$_2R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-S(O)$_2$N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-O--$(R^e)_m$-N$R^a R^b$ or-$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; and wherein any of the said alkyl, alkenyl, alkynyl, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, phenyl, or 3-15 membered heterocyclyl, are independently optionally further substituted by 1-3 groups selected from –F, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 perfluoroalkyl, hydroxyl, C_1-C_6alkoxyl or oxo;

each R^a, R^b and R^c is independently selected from H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_8 cycloalkyl),-$(R^d)_m$-(C_3-C_8 cycloalkenyl), C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-phenyl, or-$(R^d)_m$-(3-7 membered heterocyclyl), and each R^a, R^b and R^c is independently optionally further substituted by 1-3 groups selected from halide, hydroxyl,-CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 perfluoroalkyl, C_1-C_6 alkoxyl and C_1-C_6 alkylamino; or, when connected to the same nitrogen, R^a and R^b may together optionally form a 3-7 membered heterocyclyl, which may optionally be further substituted by 0-3 groups selected from halide, hydroxyl, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 perfluoroalkyl, C_1-C_6 alkoxyl or C_1-C_6 alkylamino;

each R^d and R^e is independently-(C_1-C_3 alkylene)-,-(C_2-C_5 alkenylene)-,or-(C_2-C_5 alkynylene)-;

and each m is independently 0 or 1;

with the proviso that when X is N, R^6 and R^7 are not both H, and that when X is C-R^{11}, R^6 and R^7 are both H;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, , wherein R^9 and R^{10} are both methyl.

3. The compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X is N and R^6 and R^7 are each independently H or C_1-C_6alkyl but are not both H.

4. The compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is N and B is C.

5. The compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is C and B is N.

6. The compound according to any of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^6 and R^7 are both methyl.

7. The compound according to any of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^6 is H and R^7 is methyl.

8. The compound according to any of the preceding claims, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^4 is R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12}cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-C(O)R^a,-$(R^d)_m$-C(O)OR^a,-$(R^d)_m$-C(O)NR^aR^b,-$(R^d)_m$-OR^a,-$(R^d)_m$-OC(O)R^a,-$(R^d)_m$-OC(O)NR^aR^b,-$(R^d)_m$-O-S(O)R^a,-$(R^d)_m$-OS(O)$_2R^a$,-$(R^d)_m$-OS(O)$_2$NR^aR^b,-$(R^d)_m$-OS(O)NR^aR^b,-$(R^d)_m$-NO_2,-$(R^d)_m$-NR^aR^b,-$(R^d)_m$-N(R^a)C(O)R^b,-$(R^d)_m$-N(R^a)C(O)OR^b,-$(R^d)_m$-N(R^c)C(O)NR^aR^b,-$(R^d)_m$-N(R^a)S(O)$_2R^b$,-$(R^d)_m$-N(R^a)S(O)R^b,-$(R^d)_m$-SR^a,-$(R^d)_m$-S(O)R^a,-$(R^d)_m$-S(O)$_2R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)NR^aR^b,-$(R^d)_m$-S(O)$_2$NR^aR^b,-$(R^d)_m$-O--$(R^e)_m$-NR^aR^b or-$(R^d)_m$-NR^a--(R^e)-OR^b; wherein the said R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, aryl, 3-15 membered heterocyclyl, are independently optionally further substituted by 0-3 R^{12} groups.

9. The compound according to any of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^4 is methyl.

10. The compound according to any of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-C(O)R^a,-$(R^d)_m$-C(O)OR^a,-$(R^d)_m$-C(O)NR^aR^b,-$(R^d)_m$-OR^a,-$(R^d)_m$-OC(O)R^a,-$(R^d)_m$-OC(O)NR^aR^b,-$(R^d)_m$-O-S(O)R^a,-$(R^d)_m$-OS(O)$_2R^a$,-$(R^d)_m$-OS(O)$_2$NR^aR^b,-$(R^d)_m$-OS(O)NR^aR^b,-$(R^d)_m$-NO_2,-$(R^d)_m$-

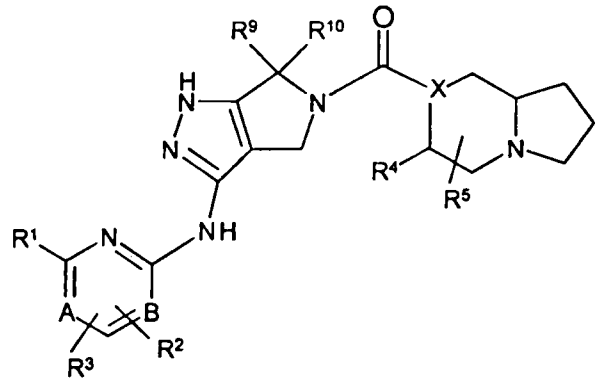
NR^aR^b,-$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$,-$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$,-$(R^d)_m$-SR^a,-$(R^d)_m$-$S(O)R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b or –$(R^d)_m$-NR^a--(R^e)-OR^b; wherein the said- R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, aryl, the said 3-15 membered heterocyclyl, are independently optionally further substituted by 0-3 R^{12} groups.

11. The compound according to any of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is-$(R^d)_m$-OR^a, C_1-C_8 alkyl, or-$(R^d)_m$-NR^aR^b.

12. The compound according to any of the preceding claims, or pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^8 is R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-OR^a , or-$(R^d)_m$-NR^aR^b.

13. The compound according to any of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each R^d and R^e is independently an –(C_1-C_3 alkylene).

14. A compound of Formula B,



(B)

wherein

X is C-R^{11} or N, wherein R^{11} is H, halo, OH, C_1-C_3alkyl, CF_3, or CN;

A and B are independently C or N;

R^1 is R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-C(O)R^a,-$(R^d)_m$-C(O)OR^a,-$(R^d)_m$-C(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-O$R^a$,-$(R^d)_m$-OC(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-OC(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-O-S(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-OS(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-$NO_2$,-$(R^d)_m$-N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)C(O)$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)C(O)O$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^c$)C(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)$S(O)_2R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)S(O)$R^b$,-$(R^d)_m$-S$R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-N$R^a$$R^b$ or –(R^d)$_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; and wherein any of the said alkyl, alkenyl, alkynyl, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, phenyl or 3-15 membered heterocyclyl, may independently be further optionally substituted by 0-3 R^{12} groups;

R^2 and R^3 are each independently selected from H, R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-C(O)R^a,-$(R^d)_m$-C(O)OR^a,-$(R^d)_m$-C(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-O$R^a$,-$(R^d)_m$-OC(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-OC(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-O-S(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-OS(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-$NO_2$,-$(R^d)_m$-N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)C(O)$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)C(O)O$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^c$)C(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)$S(O)_2R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)S(O)$R^b$,-$(R^d)_m$-S$R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-N$R^a$$R^b$ or –(R^d)$_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; wherein R^2 and R^3 may together optionally cyclize to form a saturated or unsaturated 3-7 membered heterocyclyl fused to the 6-membered N-containing heteroaryl to which they are attached; and wherein any of the said alkyl, alkenyl, alkynyl, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, phenyl or 3-15 membered heterocyclyl, may independently be further optionally substituted by 0-3 R^{12} groups;

R^4 and R^5 are each independently selected from H, R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-C(O)R^a,-$(R^d)_m$-C(O)OR^a,-$(R^d)_m$-C(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-O$R^a$,-$(R^d)_m$-OC(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-OC(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-O-S(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-OS(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-$NO_2$,-$(R^d)_m$-N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)C(O)$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)C(O)O$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^c$)C(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)$S(O)_2R^b$,-$(R^d)_m$-N($R^a$)S(O)$R^b$,-$(R^d)_m$-S$R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)$R^a$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)N$R^a$$R^b$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-N$R^a$$R^b$ or –(R^d)$_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; wherein any of the said alkyl, alkenyl, alkynyl, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, aryl or 3-15

membered heterocyclyl are independently optionally further substituted by 0-3 R^{12} groups,

R^8 is H, R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-C(O)R^a,-$(R^d)_m$-C(O)OR^a,-$(R^d)_m$-C(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-OR^a,-$(R^d)_m$-OC(O)R^a,-$(R^d)_m$-OC(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-O-S(O)R^a,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-OS(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-NO_2,-$(R^d)_m$-N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-N(R^a)C(O)R^b,-$(R^d)_m$-N(R^a)C(O)OR^b,-$(R^d)_m$-N(R^c)C(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-N(R^a)$S(O)_2R^b$,-$((R^d)_m$-N(R^a)S(O)R^b,-$(R^d)_m$-SR^a,-$(R^d)_m$-S(O)R^a,-$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-N$R^a R^b$ or –$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; and wherein any of the said alkyl, alkenyl, alkynyl, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, phenyl, or 3-15 membered heterocyclyl are independently optionally further substituted by 1-3 groups selected from –F, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 perfluoroalkyl, hydroxyl, C_1-C_6alkoxyl, or oxo;

R^9 and R^{10} are each independently C_1-C_2 alkyl or can together cyclize to form a cyclopropyl or cyclobutyl;

each R^{12} is independently H, R^a-O-R^b, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_{12} cycloalkyl),-$(R^d)_m$-phenyl,-$(R^d)_m$-(3-15 membered heterocyclyl),-$(R^d)_m$-(C_1-C_6 perfluoroalkyl),-$(R^d)_m$–halide,-$(R^d)_m$-CN,-$(R^d)_m$-C(O)R^a,-$(R^d)_m$-C(O)OR^a,-$(R^d)_m$-C(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-OR^a,-$(R^d)_m$-OC(O)R^a,-$(R^d)_m$-OC(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-O-S(O)R^a,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-OS(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-NO_2,-$(R^d)_m$-N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-N(R^a)C(O)R^b,-$(R^d)_m$-N(R^a)C(O)OR^b,-$(R^d)_m$-N(R^c)C(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-N(R^a)$S(O)_2R^b$,-$(R^d)_m$-N(R^a)S(O)R^b,-$(R^d)_m$-SR^a,-$(R^d)_m$-S(O)R^a,-$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$,-$(R^d)_m$-S(O)N$R^a R^b$,-$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$,-$(R^d)_m$-O--$(R^e)_m$-N$R^a R^b$ or-$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; and wherein any of the said alkyl, alkenyl, alkynyl, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, C_3-C_{12} cycloalkyl, phenyl, or 3-15 membered heterocyclyl, are independently optionally further substituted by 1-3 groups selected from –F, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 perfluoroalkyl, hydroxyl, C_1-C_6alkoxyl or oxo;

each R^a, R^b and R^c is independently selected from H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl,-$(R^d)_m$-(C_3-C_8 cycloalkyl),-$(R^d)_m$-(C_3-C_8 cycloalkenyl), C_2-C_8 alkynyl,-$(R^d)_m$-phenyl, or-$(R^d)_m$-(3-7 membered heterocyclyl), and each R^a, R^b and R^c is independently optionally further substituted by 1-3 groups selected from halide, hydroxyl,-CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 perfluoroalkyl, C_1-C_6 alkoxyl and C_1-C_6 alkylamino; or, when connected to

the same nitrogen, R^a and R^b may together optionally form a 3-7 membered heterocyclyl, which may optionally be further substituted by 0-3 groups selected from halide, hydroxyl, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 perfluoroalkyl, C_1-C_6 alkoxyl or C_1-C_6 alkylamino;

each R^d and R^e is independently-(C_1-C_3 alkylene)-,-(C_2-C_5 alkenylene)-,or-(C_2-C_5 alkynylene)-;

and each m is independently 0 or 1,

~~or a pharmaceutically acceptable salt thereof.~~

15. The compound according to claim 14, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is N and B is C.

16. The compound according to claims 14 or 15, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^9 and R^{10} are both methyl.

17. The compound according to any of claims 14, 15, or 16, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^4 is-$(R^d)_m$-OR^a, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl or C_2-C_8 alkynyl.

18. The compound according to any of claims 14, 15, 16 or 17, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^4 is methyl.

19. The compound according to any of claims 14, 15, 16, 17 or 18, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 is –$(R^d)_m$-OR^a, C_1-C_8 alkyl, or-$(R^d)_m$-NR^aR^b.

20. The compound according to any of claims 14, 15, 16, 17, 18 or 19, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each R^d and R^e is independently an-(C_1-C_3 alkylene)-.

21. A compound selected from the group consisting of:

*N*4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-N2-ethyl-5-fluoropyrimidine-2,4-diamine ,

N^4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-5-fluoro-N^2,N^2-dimethylpyrimidine-2,4-diamine,

N2-cyclopropyl-N4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-5-fluoropyrimidine-2,4-diamine

N^4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-5-fluoro-N^2-methylpyrimidine-2,4-diamine,

N^4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-5-fluoro-N^2-isopropylpyrimidine-2,4-diamine,

N^4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-N^2-ethylpyrimidine-2,4-diamine,

N^4-(6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)-N^2,N^2-dimethylpyrimidine-2,4-diamine,

5-{[(8*S*)-6,8-dimethyl-6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-yl]carbonyl}-*N*-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N^4-(5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-yl)-*N*^{2}-ethyl-5-fluoropyrimidine-2,4-diamine,

N^4-(5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-yl)-*N*^{2}-ethyl-5-fluoropyrimidine-2,4-diamine,

N^2-ethyl-5-fluoro-N^4-(5-{[(2S,5R)-4-(3-methoxypropyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)pyrimidine-2,4-diamine acetate salt,

N^4-(6,6-dimethyl-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-yl)-*N*^{2}-ethyl-5-fluoropyrimidine-2,4-diamine,

4-[(6,6-dimethyl-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-yl)amino]pyrimidine-2-carbonitrile,

N-(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine,

N-(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(3-methoxypropyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amin,

2-((5*S*)-4-{[3-[(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-(5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-(5-fluoro-2-propylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine,

N-(5-fluoro-2-isopropylpyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine,

N-(3-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

5-{[(3*S*,8a*S*)-3,8a-dimethylhexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-*N*-(3-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-(3-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(3*S*,8a*S*)-3-methylhexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-(3-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-[5-fluoro-2-(methoxymethyl)pyrimidin-4-yl]-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(2-ethyl-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

5-{[(2S,5R)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}-N-(4-methoxypyrimidin-2-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-*N*-(4-methylpyrimidin-2-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-*N*-[4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-*N*-(4-methylpyrimidin-2-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-3-amine,

N-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[4-ethyl(2*S*,5*R*)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(2-methoxyethyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(3-methoxypropyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-4-yl]-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(3-methoxypropyl)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-4-yl]-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-trimethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

N-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-4-yl]-6,6-dimethyl-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetramethylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)piperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine ,

2-((5*S*)-4-{[3-[(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol ,

2-((5*S*)-4-{[3-[(2-ethoxy-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol ,

5-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]-*N*-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-4-yl]-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-*N*-[5-fluoro-2-(methoxymethyl)pyrimidin-4-yl]-6,6-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-3-amine,

2-((5*S*)-4-{[3-{[5-fluoro-2-(methoxymethyl)pyrimidin-4-yl]amino}-6,6-dimethyl-4,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(1*H*)-yl]carbonyl}-1,5-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound according to any of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

23. A method of treating diabetes mellitus and its complications, cancer, ischemia, inflammation, central nervous system disorders, cardiovascular disease, Alzheimer's disease and dermatological disase pression, virus diseases, inflammatory disorders, or diseases in which the liver is a target organ, the method comprising administering to a mammal an effective amount of a compound according to any of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. A method of treating diabetic mellitus and its complications, the method comprising administering to a mammal an effective amount of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any of the preceding claims.

25. The method of claim 24, wherein the complications comprise diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy.

NUEVOS DERIVADOS DE 3-AMINO-PIRROLO[3,4-C]PIRAZOL-5(1*H*, 4*H*, 6*H*)CARBALDEHÍDO

Esta solicitud reivindica las ventajas de la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 60/888.749 presentada el 7 de febrero de 2007, la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 60/989.086 presentada el 19 de noviembre de 2007 y la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 61/020.965 presentada el 14 de enero de 2008, cuyos contenidos se incorporan en este documento como referencia en sus totalidades.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos nuevos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, así como al uso de los compuestos en medicina y para la preparación de un medicamento que actúa sobre la enzima proteína quinasa C humana y, en particular, la isoforma beta II (pkcβII).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La proteína quinasa C (PKC) es una superfamilia de Ser/Thr quinasas activadas por lípidos implicadas en múltiples rutas de transducción de señal. Existen trece isoformas de PKC que se han identificado y se clasifican de acuerdo con su regulación por moléculas de señalización celular tales como diacilglicerol, fosfolípidos y calcio. Las isozimas de proteína quinasa C alfa, beta (dos variantes de empalme PKCβI y PKCβII) y gamma, requieren fosfolípidos de membrana, calcio y ésteres de diacilglicerolforbol para activación completa. Las formas delta, epsilon, eta y teta de PKC son independientes de calcio en su modo de activación. Las formas zeta y lambda

de PKC son independientes tanto de calcio como de diacilglicerol y se cree que sólo requieren fosfolípidos de membrana para su activación.

La expresión y activación específica de tejido de isoformas de PKC sugiere que isoformas de PKC individuales pueden ser dianas terapéuticas potenciales. Para la diabetes, la activación de PKC-beta se ha demostrado en tejidos de animales diabéticos y ha estado implicada en el desarrollo de anormalidades microvasculares relacionadas con el estado hiperglicémico. Se han identificado polimorfismos genéticos en la región 5' flanqueante cadena arriba del gen de PKCβ en pacientes japonenses con diabetes de tipo II. Esta variación genética de PKCβ se ha asociado con un aumento significativo en la propensión a desarrollar complicaciones vasculares diabéticas y enfermedades macrovasculares tales como cardiopatía isquémica.

En un estudio extensi de casos y controles en el Joslin Diabetes Center, se identificaron polimorfismos adicionales en la región promotora de PKCβ que tenía una asociación con la diabetes mellitus de Tipo I (duración < 24 años) y un riesgo mayor de desarrollar nefropatía diabética. La administración de inhibidores de PKCβ tales como mesilato de ruboxistaurina (LY333531, Lilly) en modelos animales diabéticos, demostró que prevenía o mejoraba los cambios hemodinámicos y daño vascular asociados con nefropatía diabética, neuropatía periférica diabética y retinopatía diabética. Way, K. J. y col, Diabet. Med. 18: 945-959 (2001); Vinik, A., Expert Opin. Investig. Drugs 14: 1547-1559 (2005). Junto con datos adicionales de estudios clínicos de fase II y fase III de mesilato de ruboxistaurina para tratamiento de diabetes y complicaciones microvasculares diabéticas, existe un componente básico de evidencia que apoya el fundamento de que PKCβ puede funcionar como una diana molecular

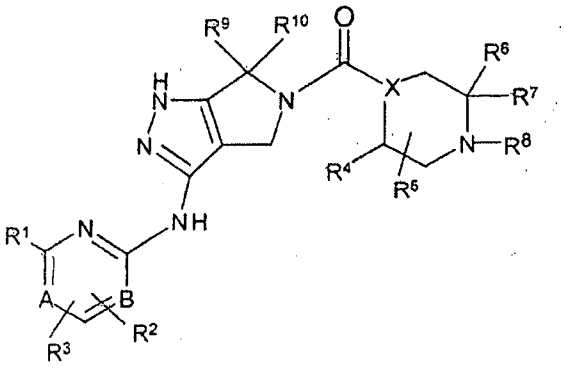
123

para complicaciones diabéticas y para el desarrollo de inhibidores de PKCβ selectivos como agentes terapéuticos potenciales.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de proteína quinasa C beta II y, por lo tanto, se cree que son útiles en el tratamiento de afecciones asociadas con diabetes mellitus y sus complicaciones, cáncer, isquemia, inflamación, trastornos del sistema nervioso central, enfermedad cardiovascular y enfermedad dermatológica.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula A,



(A)

en la que

X es C-R^{11} o N, donde R^{11} es H, halo, OH, alquilo C_1-C_3, CF_3 o CN;

A y B son independientemente C o N;

cada uno de R^1, R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre H, R^a-OR^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, $(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -$(R^d)_m$-fenilo, $(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), -$(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), -$(R^d)_m$-haluro, -$(R^d)_m$-CN, -$(R^d)_m$-$C(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$, -$(R^d)_m$-

$C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OR^a$, $-(R^d)_m-OC(O)R^a$, $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-NO_2$, $-(R^d)_m-NR^aR^b$ $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m-SR^a$, $-(R^d)_m-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b$ o $-(R^d)_m-NR^a-(R^a)-OR^b$; donde R^2 y R^3 pueden ciclarse opcionalmente juntos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros, saturado o insaturado, condensado con el heteroarilo de 6 miembros que contiene N al que están unidos; y donde cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-C_{12}, fenilo o heterociclilo de 3-15 miembros puede estar opcionalmente sustituido independientemente con 0-3 grupos R^{12};

cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre H, R^a-O-R^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, $-(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), $-(R^d)_m$-fenilo, $-(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), $-(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), $-(R^d)_m$-haluro, $-(R^d)_m$-CN, $-(R^d)_m-C(O)R^a$, $-(R^d)_m-C(O)OR^a$, $(R^d)_mC(O)NR^aR^b$, $(R^d)_m-OR^a$, $(R^d)_m-OC(O)R^a$, $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$, $(R^d)_m-O-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_mOS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-NO_2$, $-(R^d)_m-NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m-SR^a$, $-(R^d)_m-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b$ o $-(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b$; donde cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-C_{12}, arilo o heterociclilo de 3-15 miembros está opcionalmente sustituido además independientemente con 0-3 grupos R^{12},

cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H, R^a-O-R^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_8, $-(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), $-(R^d)_m$-fenilo, -

$(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), -$(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), -$(R^d)_m$-haluro, -$(R^d)_m$-CN, -$(R^d)_m$-$C(OR^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-OR^a, -$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$, $(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-NO_2, -$(R^d)_m$-NR^aR^b, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$, $(R^d)_m$-SR^a, -$(R^d)_m$-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b o -$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; donde R^6 y R^7 pueden ciclarse opcionalmente juntos para formar un cicloalquilo C_3-C_7 y donde cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-C_{12}, arilo o heterociclilo de 3-15 miembros está opcionalmente sustituido además independientemente con 0-3 grupos R^{12};

R^8 es H, R^a-OR^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -$(R^d)_m$-fenilo, -$(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), -$(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), -$(R^d)_m$-haluro, -$(R^d)_m$-CN, -$(R^d)_m$-$C(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-OR^a, -$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$OS(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-NO_2, $(R^d)_m$-NR^aR^b, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$,- ($(R^d)_m$-$N(R^8)S(O)R^b$, -$(R^d)_m$-SR^a, -$(R^d)_m$-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b o -$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; y donde cualquiera de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-C_{12}, fenilo o heterociclilo de 3-15 miembros está opcionalmente sustituido además independientemente con 1-3 grupos seleccionados entre -F, alquilo C_1-C_3, perfluoroalquilo C_1-C_3, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_6, u oxo;

cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente alquilo C_1-C_2 o pueden ciclarse juntos para formar un ciclopropilo o ciclobutilo;

cada R^{12} es independientemente H, R^a-O-R^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -$(R^d)_m$-fenilo, -$(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), -$(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), -$(R^d)_m$-haluro, -$(R^d)_m$-CN, -$(R^d)_m$-$C(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-OR^a, -$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-NO_2, $(R^d)_m$-NR^aR^b-$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$, -$(R^d)_m$-SR^a, -$(R^d)_m$-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b o -$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; y donde cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-C_{12}, fenilo o heterociclilo de 3-15 miembros está opcionalmente sustituido además independientemente con 1-3 grupos seleccionados entre -F, alquilo C_1-C_3, perfluoroalquilo C_1-C_3, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_6 u oxo;

cada R^a, R^b y R^c se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_8), -$(R^d)_m$-(cicloalquenilo C_3-C_8), alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-fenilo o -$(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-7 miembros), y cada R^a, R^b y R^c está opcionalmente sustituido independientemente además con 1-3 grupos seleccionados entre haluro, hidroxilo, -CN, alquilo C_1-C_6, perfluoroalquilo C_1-C_6, alcoxilo C_1-C_6 y alquilamino C_1-C_6; o, cuando se conectan al mismo nitrógeno, R^a y R^b pueden formar juntos opcionalmente un heterociclilo de 3-7 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido

además con 0-3 grupos seleccionados entre haluro, hidroxilo, ~CN, alquilo C_1-C_6, perfluoroalquilo C_1-C_6, alcoxilo C_1-C_6 o alquilamino C_1-C_6;

cada R^d y R^e es independientemente -(alquileno C_1-C_3)-,-(alquenileno C_2-C_5)- o -(alquinileno C_2-C_5)-;

y cada m es independientemente 0 ó 1;

con la condición de que cuando X es H, R^6 y R^7 no sean los dos H, y de que cuando X es C-R^{11}, R^6 y R^7 sean los dos H.

En una realización de la invención, R^9 y R^{10} son los dos metilo.

En otra realización de la invención, X es N y cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H o alquilo C_1-C_6 pero no son los dos H.

En una realización de la invención, A es N y B es C. En una realización alternativa, A es C y B es N.

En otra realización de la invención, R^6 y R^7 son los dos metilo. En una realización alternativa, R^6 es H y R^7 es metilo.

En una realización de la invención, R^4 es R^a-OR^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -$(R^d)_m$-fenilo, -$(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), -$(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), -$(R^d)_m$-haluro, -$(R^d)_m$-CN, -$(R^d)_m$-$C(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-OR^a, -$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-NO_2, -$(R^d)_m$-NR^aR^b, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$, -$(R^d)_m$-SR^a, -$(R^d)_m$-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b o -$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; donde dichos R^a, R^b,. R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-C_{12}, arilo y heterociclilo de

3-15 miembros están opcionalmente sustituidos además independientemente con 0-3 grupos R^{12}.

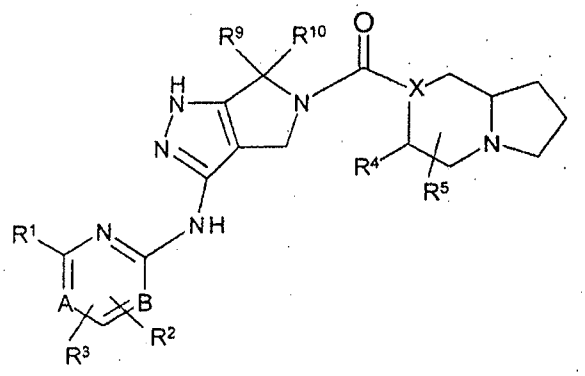
En una realización más de la invención, R^4 es metilo.

En otra realización de la invención, R^1 es R^a-O-R^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -$(R^d)_m$-fenilo, -$(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), -$(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), -$(R^d)_m$-haluro, -$(R^d)_m$-CN, -$(R^d)_m$-$C(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-OR^a, -$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-NO_2, -$(R^d)_m$-NR^aR^b, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$, -$(R^d)_m$-SR^a, -$(R^d)_m$-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b o -$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; donde dichos R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-C_{12}, arilo y heterociclilo de 3-15 miembros están opcionalmente sustituidos además independientemente con 0-3 grupos R^{12}.

En una realización más de la invención, R^1 es -$(R^d)_m$-OR^a, alquilo C_1-C_8 o -$(R^d)_m$-NR^aR^b. En otra realización más de la invención, R^8 es R^a-O-R^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -$(R^d)_m$-fenilo, -$(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), -(R^d)m-(perfluoroalquilo C_1-C_6), -$(R^d)_m$-haluro, -$(R^d)_m$-CN, -$(R^d)_m$-OR^a o -$(R^d)_m$-NR^aR^b.

En otra realización de la invención, cada R^d y R^e es independientemente un -(alquileno C_1-C_3).

La presente invención se refiere además a un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula B,



(B)

en la que

X es C-R^{11} o N, donde R^{11} es H, halo, OH, alquilo C_1-C_3, CF_3 o CN;

A y B son independientemente C o N;

R^1 es R^a-OR^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -$(R^d)_m$-fenilo, -$(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), -$(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), -$(R^d)_m$-haluro, -$(R^d)_m$-CN, -$(R^d)_m$-$C(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-OR^a, -$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-NO_2, -$(R^d)_m$-NR^aR^b, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$, -$(R^d)_m$-SR^a, -$(R^d)_m$-$S(O)R^a$, $(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$, $(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b o -$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; y donde cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, R^a, R^b, R^c, R^d, R^6, cicloalquilo C_3-C_{12}, fenilo o heterociclilo de 3-15 miembros puede estar opcionalmente sustituido independientemente con 0-3 grupos R^{12};

cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre H, R^a-O-R^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -

$(R^d)_m$-fenilo, $-(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), $-(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), $-(R^d)_m$-haluro, $-(R^d)_m$-CN, $-(R^d)_m$-$C(O)R^a$, $-(R^d)_m$-$C(O)OR^a$, $-(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-OR^a, $-(R^d)_m$-$OC(O)R^a$; $(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$, $-(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-NO_2, $-(R^d)_m$-NR^aR^b, $-(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m$-SR^a, $-(R^d)_m$-$S(O)R^a$, $-(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b o $-(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; donde R^2 y R^3 pueden ciclarse opcionalmente juntos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros, saturado o insaturado, condensado con el heteroarilo de 6 miembros que contiene N al que están unidos; y donde cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-C_{12}, fenilo o heterociclilo de 3-15 miembros puede estar opcionalmente sustituido independientemente con 0-3 grupos R^{12};

cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre H, R^a-O-R^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, $-(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), $-(R^d)_m$-fenilo, $-(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), $-(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), $-(R^d)_m$-haluro, $-(R^d)_m$-CN, $-(R^d)_m$-$C(O)R^a$, $-(R^d)_m$-$C(O)OR^a$, $-(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-OR^a, $-(R^d)_m$-$OC(O)R^a$, $-(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$, $-(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-NO_2, $-(R^d)_m$-NR^aR^b, $-(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$, $(R^d)_m$-SR^a, $-(R^d)_m$-$S(O)R^a$, $-(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b o $-(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; donde cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-C_{12}, arilo o heterociclilo de 3-15

miembros está opcionalmente sustituido además independientemente con 0-3 grupos R^{12},

R^8 es H, R^a-O-R^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -$(R^d)_m$-fenilo, -$(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), -$(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), -$(R^d)_m$-haluro, -$(R^d)_m$-CN, -$(R^d)_m$-$C(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-OR^a, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-NO_2, $(R^d)_m$-NR^aR^b, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$, -$((R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$, -$(R^d)_m$-SR^a, -$(R^d)_m$-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b o -$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; y donde cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-C_{12}, fenilo o heterociclilo de 3-15 miembros está opcionalmente sustituido independientemente además con 1-3 grupos seleccionados entre -F, alquilo C_1-C_3, perfluoroalquilo C_1-C_3, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_6 u oxo;

cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente alquilo C_1-C_2 o pueden ciclarse juntos para formar un ciclopropilo o ciclobutilo;

cada R^{12} es independientemente H, R^a-O-R^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -$(R^d)_m$-fenilo, -$(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), -$(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), -$(R^d)_m$-haluro, -$(R^d)_m$-CN, -$(R^d)_m$-$C(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-OR^a, -$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-NO_2, -$(R^d)_m$-NR^aR^b-$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$, -$(R^d)_m$-SR^a, -$(R^d)_m$-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$, -

$(R^d)_m$-S(O)NR^aR^b, -$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b o -$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; y donde cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-C_{12}, fenilo o heterociclilo de 3-15 miembros está opcionalmente sustituido además independientemente con 1-3 grupos seleccionados entre -F, alquilo C_1-C_3, perfluoroalquilo C_1-C_3, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_6 u oxo;

cada R^a, R^b y R^c se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquio C_3-C_8), -$(R^d)_m$-(cicloalquenilo C_3-C_8), alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-fenilo, o -$(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-7 miembros) y cada R^a, R^b y R^c está opcionalmente sustituido independientemente además con 1-3 grupos seleccionados entre haluro, hidroxilo, -CN, alquilo C_1-C_6, perfluoroalquilo C_1-C_6, alcoxilo C_1-C_6 y alquilamino C_1-C_6; o, cuando se conectan al mismo nitrógeno, R^a y R^b pueden formar juntos opcionalmente un heterociclilo de 3-7 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido además con 0-3 grupos seleccionados entre haluro, hidroxilo, -CN, alquilo C_1-C_6, perfluoroalquilo C_1-C_6, alcoxilo C_1-C_6 o alquilamino C_1-C_6;

cada R^d y R^e es independientemente -(alquileno C_1-C_3)-, -(alquenileno C_2-C_5)- o -(alquinileno C_2-C_5)-;

y cada m es independientemente 0 ó 1.

En una realización de la invención de Fórmula (B), A es N y B es C.

En una realización más de Fórmula (B), R^9 y R^{10} son los dos metilo.

En otra realización de Fórmula (B), R^4 es -$(R^d)_m$-OR^8, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8 o alquinilo C_2-C_8.

En una realización más, R^4 es metilo.

En una realización de Fórmula (B), R^1 es $-(R^d)_m-OR^a$, alquilo C_1-C_8 o $-(R^d)_m-NR^aR^b$.

En otra realización de Fórmula (B), cada R^d y R^e es independientemente un -(alquileno C_1-C_3)-.

La presente invención se refiere a compuestos o sales farmacéuticamente aceptables seleccionados entre el grupo constituido por: N4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-N2-etil-5-fluoropiridina-2,4-diamina; N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-5-fluoro-N^2,N^2-dimetilpirimidina-2,4-diamina, N2-ciclopropil-N4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-5-fluoropiridina-2,4-diamina, N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-5-fluoro-N^2-metilpirimidina-2,4-diamina, N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-5-fluoro-N^2-isopropilpirimidina-2,4-diamina, N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-N^2-etilpiridina-2,4-diamina, N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-N^2,N^2-dimetilpirimidina-2,4-diamina, 5-{[(8*S*)-6,8-dimetil-6,9-diazaespiro[4.5]dec-9-il]carbonil}-*N*-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina, N^4-(5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-N^2-etil-5-fluoropiridina-2,4-diamina,

N^4-(5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-pirazn-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-N^2-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina

sal acetato de N^2-etil-5-fluoro-N^4-(5-{[(2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dirrtetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina

N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-tnmetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-N^2-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina,

4-[(6,6-dimetil-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)amino]pirimidina-2-carbonitrilo,

N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

2-((5*S*)-4-{[3-[(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dinietil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1*H*)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-(5-fluoro-2-propilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-(5-fluoro-2-isopropilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

5-{[(3*S*,8a*S*)-3,8a-dimetilhexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]carbonil}-*N*-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-5-{((3*S*,8a*S*)-3-metilhexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-[5-fluoro-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina

5-{[(2*S*,5*R*)-2,6-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

5-{[{2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(4-metoxipirimidin-2-il-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

5-{[{2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-*N*-(4-metilpirirnidin-2-il)-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

5-{[{2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-*N*-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-*N*-(4-metilpirimidin-2-il)-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-diirietil-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[4-etil(2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-{2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(2-metoxietil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-5-{[(2S,5*R*)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*}pirazol-3-amina,

5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

2-((5*S*)-4-{[3-[(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1*H*)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol,

2-((5*S*)-4-{[3-[(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1*H*)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin~2-il)etanol,

5-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-*N*-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-[5-fluoro-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

2-((5S)-4-{[3-{[5-fluoro-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]amino}-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones posteriores, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y a un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para tratar la diabetes mellitus y sus complicaciones, cáncer, isquemia, nflamación, trastornos del sistema nervioso central, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer y presión de enfermedad dermatológica, enfermedades virales, trastornos inflamatorios o enfermedades en las que el

hígado es un órgano diana, comprendiendo el procedimiento administrar a un mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones posteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para tratar la diabetes mellitus y sus complicaciones, comprendiendo el procedimiento administrar a un mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores. En una realización más de esta invención, las complicaciones comprenden retinopatía diabética (incluyendo edema macular), nefropatía y neuropatía.

DEFINICIONES

Como se usan en este documento, los términos "comprendinendo" e "incluyendo" se usan en su sentido abierto no limitante. Como se usan en este documento, los términos "C_1-C_8" o "C_2-C_8", y así sucesivamente, se refieren a restos que tienen de 1 a 8 o de 2 a 8 átomos de carbono, respectivamente.

El término "alquilo", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye radicales hidrocarburo monovalentes, saturados, que tienen restos lineales o ramificados. Los restos alquilo ejemplares tienen átomos de carbono en el intervalo de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "alquenilo", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye restos alquilo que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono donde el alquilo es como se ha definido anteriormente e incluyendo isómeros E y Z de dicho resto alquenilo.

El término "alquinilo", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye restos alquilo que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono donde el alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "alcoxilo", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye grupos O-alquilo donde el alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "hidroxilo", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye -OH.

El término "amino", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende incluir el radical $-NH_2$, y cualquier sustitución del átomo de N.

Los términos "halógeno" y "halo", como se usan en este documento, a menos que se indique otra cosa, representan cloro, flúor, bromo o yodo.

El término "trifluorometilo", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende representar un grupo $-CF_3$.

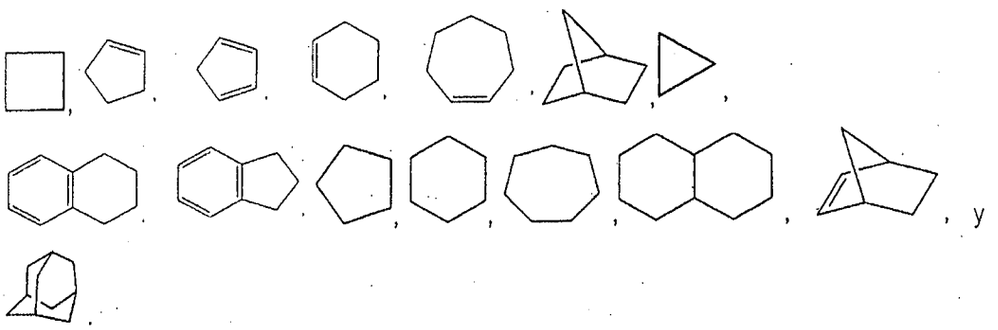
El término "perfluoroalquilo", como se usa en este documento, pretende representar un grupo alquilo en el que todos hidrógenos unidos a los carbonos se han reemplazado por flúor, tales como CF_3, CF_2-CF_3, $C(CF_2)(CF_2)$ y así sucesivamente.

El término "trifluorometoxi", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende representar un grupo $-OCF_3$.

El término "ciano", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende representar un grupo -CN.

El término "CH_2Cl_2", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende representar diclorometano.

El término "cicloalquilo C_3-C_{12}" o "cicloalquilo C_5-C_8", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un hidrocarburo monocíclico o bicíclico o tricíclico condensado, espiro o no condensado, saturado o parcialmente insaturado, no aromático, indicado en este documento que contiene un total de 3 a 12 átomos de carbono, o 5-8 átomos de carbono en el anillo, respectivamente. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen anillos que tienen 3-10 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo. Los ejemplos ilustrativos de cicloalquilo se obtienen, pero sin limitación, a partir de los siguientes:

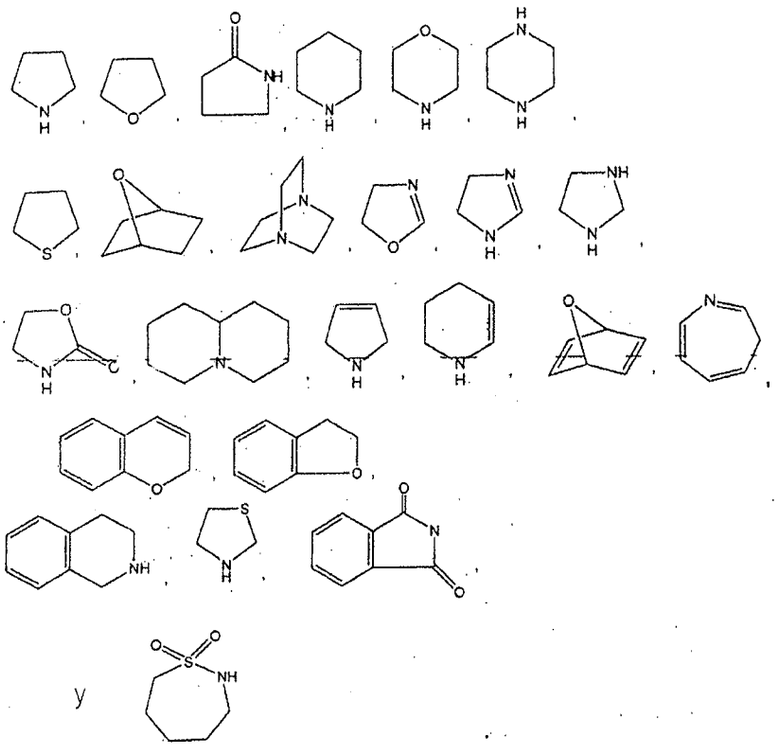


El término "arilo", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye un radical orgánico obtenido a partir de un hidrocarburo aromático por retirada de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo.

El término "heterociclilo de (3-15) miembros", "heterociclilo de (3-7) miembros", "heterociclilo de (6-10) miembros" o "heterociclilo de (4 a 10) miembros", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos que contienen de uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado entre O, S y N, donde cada grupo heterocíclico tiene 3-15, 3-7, 6-10 ó de 4 a 10 átomos,

respectivamente, en su sistema de anillos, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen sólo 3 átomos en su sistema de anillos, pero los grupos heterocíclicos deben tener al menos 5 átomos en su sistema de anillos. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzo-condensados. Un ejemplo de un grupo heterocíclicio de 3 miembros es aziridina, un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidinilo (obtenido a partir de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo, un ejemplo de un grupo heterocíclico de 7 miembros es azepinilo, y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Son ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos pirrolidinilo, tetrahidrofuranoílo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2*H*-piranilo, 4*H*-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pyrazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizinilo. Los heterociclos incluyen estructuras de anillos aromáticos monocíclicos y policíclicos, donde los "heteroarilos de (5-12)" se refieren a los heterociclos que tienen de 5 a 12 átomos en su(s) sistema(s) de anillos(s). Son ejemplos de "heteroarilos de (5-12) miembros" piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, tsoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo,

benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzothlofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos anteriores, que se obtienen a partir de los grupos indicados anteriormente, pueden estar C-enlazados o N-enlazados cuando sea posible. Por ejemplo, un grupo obtenido a partir de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (N-enlazado) o pirrol-3-ilo (C-enlazado). Además, un grupo obtenido a partir de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (N-enlazado) o imidazol-3-ilo (C-enlazado). Los grupos heterocíclicos mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquier átomo o átomos de carbono, azufre o nitrógeno del anillo con uno o dos oxo, por anillo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo es 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Otros ejemplos ilustrativos de grupos heterocíclicos de 4 a 10 miembros se obtienen, pero sin limitación, a partir de los siguientes:



y

El término "heterociclilo de (12-15) miembros", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos que están en una configuración parcialmente saturada o espirocíclica y que contienen al menos un N y opcionalmente de 1 a 5 heteroátomos adicionales, cada uno seleccionado entre O, S y N, donde el grupo heterocíclico tiene de 12 a 15 átomos, respectivamente, en su sistema, y con la condición de que cualquier anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos tricíclicos condensados y espirocíclicos. Un ejemplo de un grupo heterocíclico tricíclico de 13 miembros es 3,4-dihidropirazino[1,2-

a]bencimidazol y un ejemplo de un grupo heterocíclico espirocíclico de 15 miembros es 3,4-dihidro-1'H-espirocromeno.

A menos que se indique otra cosa, el término "oxo" se refiere a =O.

Un "solvato" pretende indicar una forma de solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto especificado que mantiene la eficacia biológica de dicho compuesto. Los ejemplos de solvatos incluyen compuestos de la invención junto con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO (dimetilsulfóxido), acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

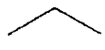
La expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de fórmula (A) o de fórmula (B). Los compuestos de fórmula (A) o de fórmula (B) que son de naturaleza básica son capaces de formar una gran diversidad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables a partir de dichos compuestos básicos de fórmula (A) o de fórmula (B) son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etilsuccinato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato,

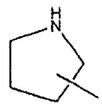
fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato.

El término "tratar", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso de o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere al acto de tratar tla como "tratar" se ha definido justo antes.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en este documento, se refiere a la cantidad de fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se espera por un investigador, veterinario, médico u otro.

El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado tien uno o más sustituyentes. El término "sin sustituir" significa que el grupo especificado no tiene sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes.

De acuerdo con la convención, en algunas fórmulas estructurales de este documento, los átomos de carbono y sus átomos de hidrógeno unidos no se representan explícitcamente, por ejemplo,  representa un grupo metilo,  representa un grupo etilo,  representa un grupo ciclopentilo, etc. Además, la representación de cualquier grupo cíclio (arilo, heterocíclico o cicloalquilo) con un enlace que no está unido directamente a un átomo del

anillo, por ejemplo,  , indica que el punto de unión puede estar en cualquier átomo del anillo disponible del grupo cíclico.

Ciertos compuestos de fórmula (A) o de fórmula (B) pueden tener centros asimétricos y por lo tanto existir en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de fórmula (A) o de fórmula (B), y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la invención. Con respecto a los compuestos de fórmula (A) o de fórmula (B), la invención incluye el uso de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, o mezclas de los mismos. Los compuestos de fórmula (A) o de fórmula (B) también pueden existir en forma de tautómeros. Esta invención se refiere al uso de todos estos tautómeros y mezclas de los mismos.

Ciertos grupos funcionales contenidos dentro de los compuestos de la presente invención pueden estar sustituidos con grupos bioisostéricos, es decir, grupos que tienen requerimientos espaciales o electrónicos similares al grupo parental, pero que muestran propiedades fisicoquímicas o de otro tipo diferentes o mejoradas. Los ejemplos adecuados se conocen bien por los especialistas en la técnica e incluyen, pero sin limitación, los restos descritos en Patini et al, Chem. Rev, 1996, 96, 3147-3176 y referencias citadas en ese documento.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los indicados en la fórmula (A) o la fórmula (B), pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico

que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente. Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Algunos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, se prefeiren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede producir ciertas ventajas producidas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación, e incluso puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (A) o de fórmula (B) de esta invención pueden prepararse en general realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que se muestran a más adelante, sustituyente un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

El término "mmol", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar milimoles. El término "equiv.", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar equivalentes. El término "ml", como se usa en este documento, a menos que se

indique otra cosa, pretende indicar mililitros. El término "U", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar unidades. El término "mm", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar milímetros. El término "g", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar gramos. El término "kg", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar kilogramos. El término "h", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar horas. El término "min", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar minutos. El término "µl", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar microlitros. El término "pM", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar micromolar. El término "µm", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar micrómetros. El término "M", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar molar. El término "N", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar normal. El término "nm", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar nanometros. El término "nM", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar nanoMolar. El término "amu", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar unidades de masa atómica. El término "ºC", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar grados Celsius. El término "m/z", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar la relación masa/carga. El término "p/p", como se usa en este

documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar peso/peso. El término "v/v", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar volumen/volumen. El término "ml/min", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar mililitros/minuto. El término "UV", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar ultravioleta. El término "IQPA-EM", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar espesctroscopía de masas por ionización química a presión atmosférica. El término "HPLC", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar cromatografía líquida de alta resolución. La cromatografía se realizó a una temperatura de aproximadamente 20°C, a menos que se indique otra cosa. El término "CL", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar cromatografía líquida. El término "CLEM", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar cromatografía líquida con espectroscopía de masas. El término "TLC", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar cromatografía de capa fina. El término "SFC", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar cromatografía de fluidos supercríticos. El término "sat.", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar aturado. El término "ac.", como se usa en este documento, pretende indicar acuoso. El término "ELSD", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar detección de dispersión de luz evaporativa. El término "EM", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar espectroscopía de masas. El término "EMAR (IEN)",

como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar espectrometría de masas de alta resolución (ionización por electropulverización). El término "Anál.", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar analítico. El término "Calc.", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar calculado. El término "N/E", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar no ensayado. El término "TA", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar temperatura ambiente. El término "Proc.", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar Procedimiento. El término "Celite®", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar un agente de filtro de diatomita sólido de color blanco disponible en el mercado en World Minerals situada en en Los Ángeles, California, Estados Unidos. El término "Ej.", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar ejemplo.

Se usan términos tales como $-(CR^3R^4)$ o $-(CR^{10}R^{11})_v$, por ejemplo, R^3, R^4, R^{10} y R^{11} pueden variar con cada iteración de t o v por encima de 1. Por ejemplo, cuando t o v es 2, los términos $-(CR^3R^4)_v$ o $-(CR^{10}R^{11})_t$ pueden ser iguales a $-CH_2CH_2$ o $CH(CH_3)C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$, o cualquier número de restos similar que esté dentro del alcance de las definiciones de R^3, R^4, R^{10} y R^{11}.

El término "K", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar los valores de constante de inhibición enzimática. El término "K_i ap", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar el valor K_i aparente. El término "CI_{50}", como se usa en

este documento, a menos que se indique otra cosa, pretende indicar las concentraciones requeridas para una inhibición enzimática de al menos el 50%.

Otros aspectos, ventajas y características de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

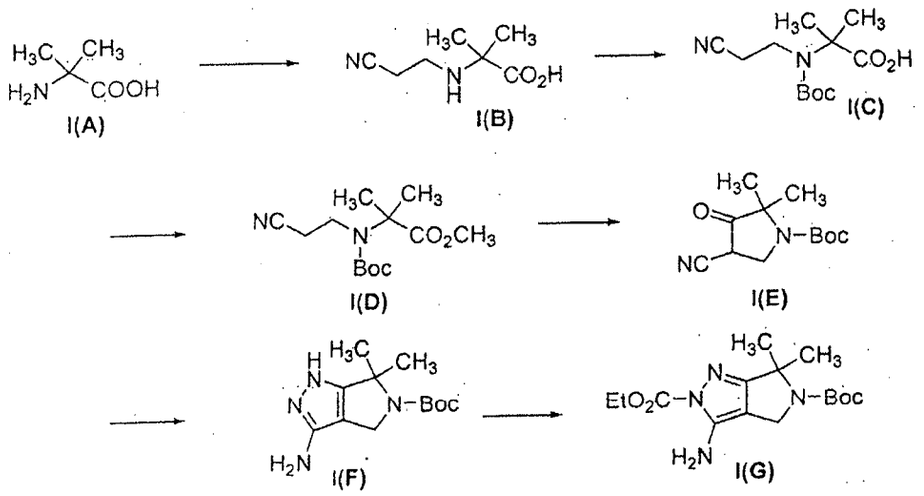
DESCRIPCIÓN DETALLADA Y REALIZACIONES DE LA INVENCIÓN

Los siguientes esquemas de reacción ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención. A menos que se indique otra cosa, R^1 a R^{12} y R^a a R^e en los esquemas de reacción y en la discusión que se muestra más adelante son como se han definido anteriormente.

Descripción Detallada

Los compuestos de fórmulas **I-III** pueden prepararse siguiendo las rutas sintéticas del Esquemas 1 y el Esquema 2. En el Esquema 1 y el Esquema 2 y en las descripciones siguientes, "BOC", "Boc" o "boc" significan N-*terc*-butoxicarbonilo, DCM significa CH_2Cl_2, DIPEA (también conocida como base de Hunig) significa diisopropil etil amina, DMA significa dimetil amina, "DMF" significa dimetil formamida, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, Et significa CH_2CH_3, "MTBE" significa metil *t*-butil éter, NMP significa 1-metil-2-pirrolidinona, TEA significa trietil amina, TFA significa ácido trifluoroacético y THF significa tetrahidrofurano. Aunque los esquemas 1 y 2 y la descripción se refieren al compuesto **I**, los equemas 1 y 2 y la descripción pueden aplicarse igualmente a los compuestos **II** y **III.**

Esquema 1

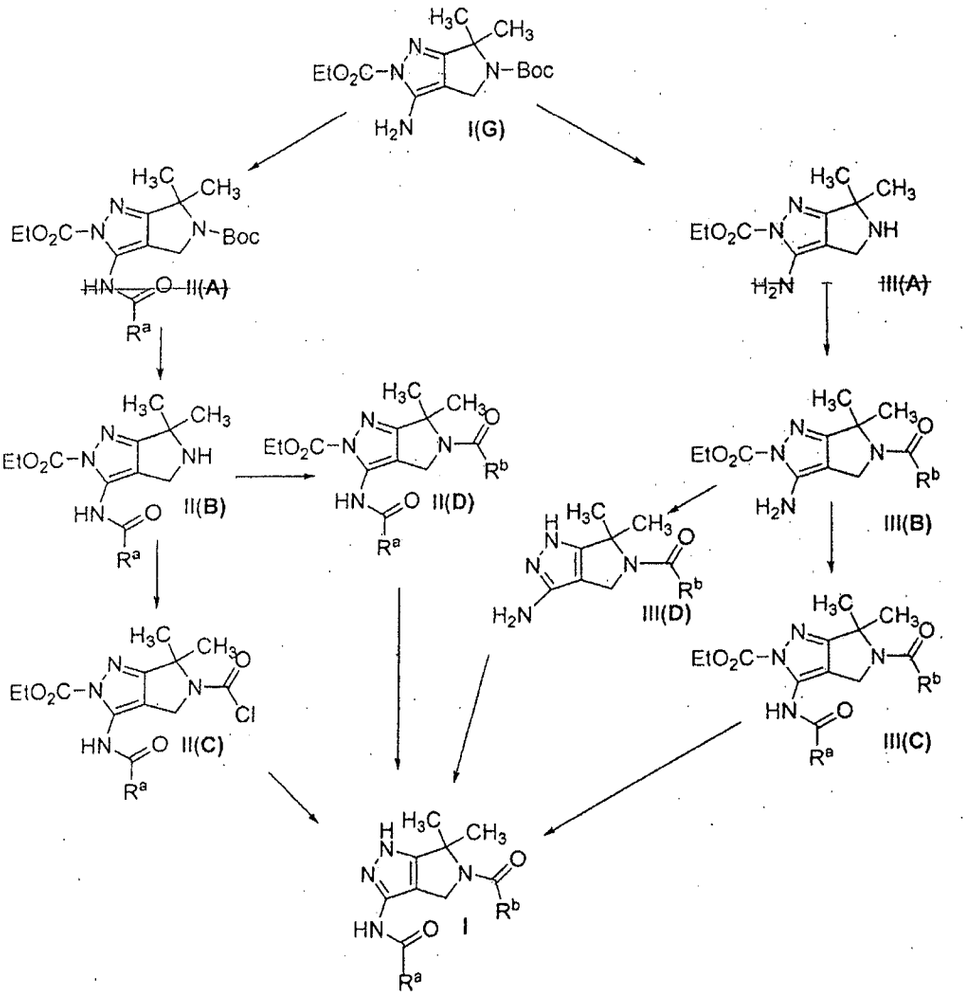


El Esquema 1 ilustra la síntesis del intermedio **I(A)** usado para preparar compuestos de fórmula **I**. El grupo amino del aminoácido sustituido **I(A)** se alquila para dar el compuesto **I(B).** Esto puede realizarse típicamente trtando el compuesto **I(A)** con un agente de alquilación en presencia de una base. Un reactivo de alquilación emlpeado habitualmente es un resto de doble enlace electrófilo activado. Unas condiciones de reacción típicas para la alquilación de **I(A)** con un resto de doble enlace electrófilo son tratar **I(A)** con el resto de doble enlace activado en presencia de una base fuerte. El tratamiento acuoso posterior produce el compuesto **I(B).** El grupo amino del compuesto **I(B)** se protege después con un grupo boc para dar el compuesto **I(C).** Esto puede realizarse típicamente tratando el compuesto **I(B)** con un agente de Boc en presencia de una base. Unas condiciones típicas son to tratar el compuesto **I(B)** con $(Boc)_2O$ en presencia de Me_4NOH en MeCN como disolvente. El grupo ácido carboxílico del compuesto **I(C)** se convierte después en un éster metílico del compuesto **I(D).** Unas condiciones típicas para la conversión del grupo ácido carboxílico en el grupo éster metílico son tratar **I(C)** con yoduro de metilo

en DMF en presencia de una base. El compuesto **I(D)** experimenta después una condensación de aldol intramolecular para dar el compuesto **I(E).** Esto puede realizarse típicamente por tratamiento del compuesto **I(D)** con una base fuerte en un disolvente aprótico. Unas condiciones típicas son tratar el compuesto **I(D)** con *t*-BuOK en tolueno. El tratamiento acuoso posterior da el compuesto **I(E).** El compuesto **I(E)** experimenta después una ciclación 2+3 con un resto de hidrazina para formar el compuesto **I(F).** Unas condiciones típicas de ciclación son calentar un compuesto **I(E)** a la temperatura de reflujo con hidrazina y ácido acético en EtOH. Después, el nitrógeno del pirazol de base libre del compuesto **I(F)** se acila para dar el compuesto **I(G).** Unas condiciones típicas para la acilación son tratar el compuesto **I(F)** con carbonato de cloroetilo en THF.

Pueden encontrarse condiciones sintéticas más detalladas para el compuesto **I(G)** del Esquema 1 en la Publicación de Solicitud de Patente de Estatdos Unidos Nº 2003/0171357 y en la Publicación PCT WO 02/12242, cuyas descripciones se incorporan en este documento como referencia.

Esquema 2



El Esquema 2 ilustra dos rutas a través de las cuales pueden prepararse compuestos de fórmula **I** a partir del intermedio **I(G).** En la primera ruta del Esquema 2, el compuesto **I(G)** experimenta una reacción nucleófila con un resto electrófilo R^8. Esta reacción nucleófila puede ser una acilación, alquilación, sulfonilación, aminación reductora o una de muchas otras reacciones que realiza una funcionalidad amina. Una reacción de acilación típica es tratar el compuesto **I(G)** con un agente de acilación tal como R^a-COCl,

en presencia de una base tal como 2 equivalentes de DIPEA, en un disolvente tal como diclorometano. La mezcla de reacción se agita entre 0°C y la temperatura ambiente durante 12 horas. El tratamiento acuoso posterior da el compuesto **II(A).** Después, el grupo Boc del nitrógeno de pirrol del compuesto **II(A)** se retira para dar el compuesto **II(B).** Esto puede realizarse típicamente por tratamiento de **II(A)** con un ácido fuerte. Unas condiciones de reacción típicas son tratar el compesto **II(A)** con HCl 4 N en dioxano y DCM. El tratamiento acuoso posterior produce el compuesto **II(B).** Después, el pirrol NH del compuesto **II(B)** se convierte en el cloroformiato **II(C).** Esto puede realizarse típicamente usando fosgeno, trifosgeno o algún equivalente. Unas condiciones de reacción típicas son tratar **II(B)** con 2 equivalentes de trifosgeno en DCM a 0°C durante cuatro horas. El tratamiento básico moderado posterior con $NaHCO_3$ saturado y la purificación dan el compuesto **II(C).** Después, el compuesto **II(C)** se trata con un resto nucleófilo R^a. El nucleófilo puede ser un alcohol, amina o una de cualquier otra funcionalidad que pueda reaccionar con el electrófilo **II(C).** Una reacción típica implica tratar **II(C)** con un nucleófilo tal como 1,5 equivalentes de un alcohol en presencia de 2 equivalentes de base tal como K_2CO_3 en un disolvente tal como DME. La reacción se calienta a 80°C durante ocho horas y el disolvente se retira. Como alternativa, **II(C)** puede tratarse con 1,5 equivalentes de una amina en presencia de 1 equivalente de una base tal como DIPEA en un disolvente tal como THF. El tratamiento posterior en un disolvente prótico tal como metanol en presencia de base tal como TEA seguido de purificación da el compuesto de fórmula I.

Como alternativa, el compuesto **II(B)** puede experimentar después una reacción nucleófila con un elecrófilo (COR^b) para dar el compuesto **II(D).** La

PATENTE DE INVENCION

Organización y Digitalización CSA Ltda

09-81889

2/2

reacción nucleófila realizada para esta transformación puede ser una alquilación, acilación, sulfonilación o aminación reductora. Se realiza una reacción de acilación de **II(B)** para dar **II(D)** tratando el compuesto **II(B)** con un reactivo de acilación en presencia de una base. Unas condiciones de reacción típicas son mezclar el compuesto **II(B)** con un exceso de una base, tal como DIPEA en DCM y añadir la solución resultante a un isocianato a 0°C. La reacción permanece en agitación durante 2 horas y el tratamiento acuoso posterior da el compuesto **II(D).** El grupo protector de éster etílico del nitrógeno del pirazol del compuesto **II(D)** se retira para dar compuesto de fórmula I. Esto puede realizarse típicamente por tratamiento del compuesto **II(D)** con una base. Unas condiciones de reacción típicas son calentar el compuesto **II(D)** a la temperatura de reflujo en dioxano y DCM en presencia de 2-3 equivalentes de LiOH. El tratamiento acuoso posterior produce el compuesto de fórmula **I.**

En la segunda ruta del Esquema 2, el grupo Boc del nitrógeno del pirrol se retira para dar el compuesto **III(A).** La reacción puede realizarse típicamente por tratamiento del compuesto **I(G)** con un ácido fuerte. Unas condiciones de reacción típicas son tratar el compuesto **I(G)** con HCl 4 N en dioxano y DCM. El tratamiento acuoso posterior produce el compuesto **III(A).** Después, el compuesto **III(A)** puede experimentar una reacción nucleófila con un electrófilo (COR^b) para dar el compuesto III(B). Como el grupo $-NH_2$ unido al pirazol del compuesto **III(A)** es menos reactivo que el nitrógeno del pirrol de **III(A),** la transformación de **III(A)** en **III(B)** puede realizarse sin proteger el grupo $-NH_2$ del pirazol del compuesto **III(A).** La reacción nucleófila realizada para esta transformación puede ser una alquilación, acilación, sulfonilación o aminación reductora. Se prefieren condiciones de reacción relativamente moderadas para

152

alcanzar la selectividad de la reacción. Se realiza una reacción de acilación de **III(A)** para dar **III(B)** por tratamiento del compuesto **III(A)** con un reactivo de acilación en presencia de una base. Unas condiciones de reacción típicas son mezclar el compuesto **III(A)** con un exceso de una base, tal como DIPEA en DCM y añadir la solución resultante a un isocianato a 0ºC. La mezcla de reacción se mantiene a 0ºC durante aproximadamente dos horas y el tratamiento acuoso posterior da el compuesto **III(B).**

Después, el compuesto **III(B)** experimenta una reacción nucleófila con un resto electrófilo R^a. Esta reacción nucleófila puede ser una acilación, alquilación, sulfonilación, aminación reductora o una de muchas otras reacciones que realiza una funcionalidad amina. Unas condicoines de reacción de acilación típicas son tratar el compuesto **III(B)** con un agente de acilación tal como R^a-NCO en presencia de una base tal como 2 equivalentes de DIPEA en un disolvente tal como diclorometano durante 2 horas. Como alternativa, **III(B)** puede tratarse con un agente de acilación tal como R^a-COOR, donde R es un grupo activador tal como p-nitrofenilo, en presencia de una base tal como 2 equivalentes de DIPEA, en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano. El tratamiento acuoso posterior da el compuesto **III(C).** El grupo protector de éster etílico en el nitrógeno del pirazol del compuesto **III(C)** se retira típicamente con una base para dar el compuesto de base libre **I.** Unas condiciones de reacción típicas son mezclar el compuesto **III(C)** con TEA en un disolvente prótico tal como metanol seguido de purificación para dar el compuesto de fórmula **I.**

Como alternativa, el grupo protector de éster etílico del nitrógeno del pirazol del compuesto **III(B)** se retira para dar el compuesto de base libre **III(D).** Esto puede realizarse típicamente por tratamiento del compuesto **III(B)** con una

base. Unas condiciones de reacción típicas son calentar el compuesto **III(B)** a la temperatura de reflujo en dioxano y DCM en presencia de 2-3 equivalentes de LiOH. El tratamiento acuoso posterior produce el compuesto **III(D).** Después, el compuesto **III(D)** experimenta una reacción nucleófila con un resto electrófilo R^a. Esta reacción nucleófila puede ser una acilación, alquilación, sulfonilación, aminación reductora o una de muchas otras reacciones que realiza una funcionalidad amina. Unas condiciones de reacción de acilación típicas son tratar el compuesto **III(D)** con un agente de acilación tal como R^a-COCl, en presencia de una base tal como 2 equivalentes de DIPEA en un disolvente tal como diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante cuatro horas el tratamiento acuoso posterior y la purificación dan el compuesto de fórmula **I.**

Cualquiera de los compuestos anteriores de fórmula (A) y (B) que se han definido anteriormente puede convertirse en otro compuesto análogo por manipulaciones químicas convencionales. Todos los materiales de partida, reactivos y disolventes están disponibles en el mercado y se conocen por los especialistas en la técnica en la técnica a menos que se indique otra cosa. Estas manipulaciones químicas se conocen por los especialistas en la técnica en la técnica e incluyen (a) retirada de un grupo protector por los procedimientos indicados en T. W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª Ed., John Wiley y Sons, Nueva York, 1991; (b) desplazamiento de un grupo saliente (haluro, mesilato, tosilato, etc) con una amina primaria o secundaria, tiol o alcohol para formar una amina secundaria o terciaria, tioéter o éter, respectivamente; (c) tratamiento de aminas primarias y secundarias con un isocianato, cloruro de ácido (u otro derivado de ácido

159

carboxílico activado), alquil/aril cloroformiato o cloruro de sulfonilo para proporcionar la urea, amida, carbamato o sulfonamida correspondiente; (d) aminación reductora de una amina primaria o secundaria usando un aldehído.

Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisico-químicas por procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo las mezclas enantioméricas en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Todos estos isómeros, incluyendo mezclas diastereoméricas y enantiómeros puros, se consideran parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (A) o de fórmula (B) que son de naturaleza básica son capaces de formar una gran diversidad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque dihcas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para la administración a animales, normalmente es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de fórmula (A) o de fórmula (B) de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertir esta última en el compuesto de base libre por tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir la última base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente por tratamiento del compuesto básico con una cantidad

sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Después de la evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene fácilmente la sal sólida deseada. La sal del ácido deseada también puede precipitar de una solución de la base libre en un disolvente orgánico añadiendo a la solución un ácido mineral u orgánico apropiado.

Los compuestos de fórmula (A) o de fórmula (B) que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen las sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos y, particularmente, las sales de sodio y potasio. Todas estas sales se preparan por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de esta invención son las que forman sales sales de bases no tóxicas con los compuestos ácidos de fórmula (A) o de fórmula (B). Dichas sales no tóxicas de bases incluyen las que se obtienen a partir de cationes farmacológicamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales pueden prepararse fácilmente por tratamiento de los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y después por evaporación de la solución resultante a sequedad, preferiblemente a presión reducida. Como alternativa, también pueden prepararse mezclando soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado, y después evaporando la solución resultante a sequedad de la misma manera que antes. En cualquier caso, preferiblemente se emplean cantidades estequiométricas de reactivos

con el fin de garantizar que se completa la reacción y rendimientos máximos del producto final deseado.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de proteína quinasa C y preferiblemente inhiben selectivamente las isozimas beta 1, beta 2 y opcionalmente alfa de proteína quinasa C. Con respecto a la isozima beta 2 en particular, los compuestos de la presente invención tienen valores de Ki inferiores a 100 nm.

Como un inhibidor de proteína quinasa C, los compuestos son útiles en el tratamiento de afecciones en las que la proteína quinasa C ha demostrado un papel en la patología. Las afecciones reconocidas en la técnica incluyen: diabetes mellitus y sus complicaciones, cáncer, isquemia, inflamación, trastornos del sistema nervioso central, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer y enfermedad dermatológica.

La proteína quinasa C se ha relacionado con varios aspectos diferentes de diabetes. La actividad excesiva de proteína quinasa C se ha relacionado con defectos de señalización de insulina y, por lo tanto, con la resistencia a insulina observada en la diabetes de Tipo II. Karasik, A. y col. J. Biol. Chem. 265: 10226-10231 (1990); Chen, K. S. y col. Trans. Assoc. Am. Physicians 104: 206-212 (1991); Chin, J. E. y col J. Biol. Chem. 268: 6338-6347 (1993). Además, los estudios han demostrado un aumento marcado en la actividad de proteína quinasa C en tejidos que se conoce que son propensos a complicaciones diabéticas cuando se exponen a condiciones hiperglicémicas. Lee, T. S. y col, J. Clin. Invest. 83: 90-94 (1989); Lee, T. S. y col. Proc. Natl. Acad. Sci EE.UU. 86: 5141-5145 (1989); Craven, P. A. y DeRubertis, F. R. J. Clin. Invest. 83: 1667-1675 (1989); Wolf. B. A. J. Clin. Invest. 87: 1643-1648 (1991).

La actividad de proteína quinasa C se ha asociado desde hace mucho tiempo con el crecimiento celular, promoción tumoral y cáncer. Rotenberg, S. A. y Weinstein, I. B. Biochem. Mol. Aspects Sel. Cancer 1: 25-73 (1991). Ahamd y col. Molecular Pharmacology: 43: 858-862 (1993). Se sabe que los inhibidores de proteína quinasa C son eficaces para prevenir el crecimiento tumoral en animales. Meyer, T. y col. Int. J. Cancer 43: 851-856 (1989); Akinagaka, S. y col. Cancer Res. 51: 4888-4892 (1991). Más recientemente, el inhibidor de proteína quinasa Cβ, Enzastauring (LY317615.HCl) ha demostrado tener un efecto tumoral directo mediante la inducción de apoptosis y supresión de células tumorales cultivadas proliferantes, en particular en glioblastoma y carcinoma de colon humano. Graff y col, Cancer Res. 16: 7462-7469 (2005). Los compuestos de la presente invención también actúan como agentes de inversión de multirresistencia (MDR) lo que los hace compuestos eficaces cuando se administran junto con otros agentes quimioterapéuticos.

Los inhibidores de proteína quinasa C han demostrado bloquear respuestas inflamatorias tales como estallido oxidativo de neutrófilos, regulación negativa de CD3 en linfocitos T y edema de pata inducido por forbol. Towemy, B. y col. Biochem. Biophys. Res. Commun. 171: 1087-1092 (199)); Mulqueen, M. J. y col. Agents Actions 37: 85-89 (1992). Por consiguiente, como inhibidores de PKC, los presentes compuestos son útiles para tratar inflamación.

La actividad de proteína quinasa C juega un papel central en el funcionamiento del sistema nervioso central. Huang, K. P. Trends Neurosci. 12: 425-432 (1989). Además, los inhibidores de proteína quinasa C han demostrado prevenir el daño observado en lesión cerebral isquémica focal y

central y edema cerebral. Hara, H. y col. J. Cereb.. Blood Flow Metab. 10: 646-653 (1990); Shibata, S. y col. Brain Res. 594: 290-294 (1992). La proteína quinasa C también se ha determinado que está implicada en la enfermedad de Alzheimer. Shimohama, S. y col. Neurology 43: 1407-1413 (1993). Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer y lesión cerebral isquémica.

La actividad de proteína quinasa C también juega un papel importante en enfermedad cardiovascular. La actividad de proteína quinasa C aumentada en la vasculatura ha demostrado que provoca vasoconstricción e hipertensión aumentada. Un inhibidor de proteína quinasa C conocido evitó este aumento. Bilder, G. E. y col. J. Pharmacol. Exp. Ter. 252: 526-430 (1990). Debido a que los inhibidores de proteína quinasa C demuestran inhibición del estallido oxidativo de neutrófilos, los inhibidores de proteína quinasa C también son útiles para tratar isquemia cardiovascular y mejorar la función cardiaca a continuación de la isquemia. Muid, R. E. y col. FEBS Lett. 293: 169-172 (1990); Sonoki, H. y col. Kokvu-To Junkan 37: 669-674 (1989). El papel de la proteína quinasa C en la función plaquetaria también se ha investigado y como se ha demostrado los niveles elevados de proteína quinasa C están relacionados con la respuesta aumentada a agonistas. Bastyr III, E. J. y Lu, J. Diabetes 42: (Supl. 1) 97A (1993). PKC ha estado implicada en la ruta bioquímica en la modulación del factor de actividad plaquetaria de permeabilidad microvascular. Kobayashi y col, Amer.. Pius. Soc. H1214-H1220 (1994). Los inhibidores de proteína quinasa C potentes han demostrado que influyen en la agregación inducida por agonista en plaquetas. Toullec, D. y col. J. Biol. Chem. 266: 15771-15781 (1991). Los inhibidores de proteína quinasa C también bloquean

la proliferación de células de músculo liso inducida por agonista. Matsumoto, H. y Sasaki, Y. Biochem. Biophys. Res. Commun. 158: 105-109 (1989). Por lo tanto, los presentes compuestos son útiles para tratar enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y restenosis.

La actividad normal de proteína quinasa C también se ha relacionado con trastornos dermatológicos tales como psoriasis. Horn, F. y col. J. Invest. Dermatol. 88: 220-222 (1987); Raynaud, F. y Evain-Brion, D. Br. J. Dermatol. 124: 542-546 (1991). La psoriasis se caracteriza por proliferación anormal de queratinocitos. Los inhibidores de proteína quinasa C conocidos han demostrado que inhiben la proliferación de queratinocitos de una manera que es comparable a su potencia como inhibidores de PKC. Hegemann, L. y col. Aarch. Dermatol. Res. 283: 456-460 (1991); Bollag, W.B. y col. J. Invest. Dermatol. 100: 240-246 (1993). Por consiguiente, los inhibidores de PKC son útiles para tratar la psoriasis.

Los compuestos de la invención también son selectivos de isozima. Los compuestos preferiblemente inhiben las isozimas beta 1 y beta 2 de proteína quinasa C y, opcionalmente, la isozima alfa, por encima de las isozimas de proteína quinasa C restantes, es decir, gamma, delta, épsilon, zeta y eta. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención inhiben las isozimas beta 1 y beta 2 de proteína quinasa C y opcionalmente la isozima alfa en concentraciones mucho menores con inhibición mínima de las otras isozimas de PKC.

Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para tratar las patologías en las que la isozima beta 1 y beta 2 de proteína quinasa C y opcionalmente alfa, están asociadas. Por ejemplo, los niveles de glucosa en sangre elevados observados en la diabetes conducen a una elevación específica de isozima de la isozima beta 2 en tejidos vasculares. Proc. Natl

Acad. Sci. EE.UU. 89: 11059-11065 (1992). Una elevación unida a la diabetes de la isozima beta en las plaquetas humanas se ha correlacionado con su respuesta alterada a agonistas. Bastyr III, EJ. y Lu, J. Diabetes 42: (Supl. 1) 97A (1993). El receptor de vitamina D humano ha demostrado que se fosforila selectivamente por la proteína quinasa C beta. Esta fosforilación se ha relacionado con alteraciones en el funcionamiento del receptor. Hsieh y col, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 88: 931509319 (1991); Hsieh y col. J. Biol. Chem. 268: 15118-15126 (1993). Además, trabajos recientes han demostrado que la isozima beta 2 es responsable de proliferación celular de eritroleucemia mientras que la isozima alfa está implicada en la diferenciación de megacariocitos en estas mismas células. Murray y col., J. Biol. Chem. 268: 15847-15853 (1993).

Además de las isozimas beta 1 y beta 2 descritas anteriormente, la isozima alfa de proteína quinasa C ha demostrado tener potencial en el tratamiento de nefropatía: un ratón knockout de PKC alfa que tiene diabetes inducida por STZ mostró nefropatía mejorada. Menne y col. Diabetes 53: 2101-2109 (2005). PKC alfa estaba implicada en contractilidad cardiaca, Braz y col. Nature Medicine 10: 248-254 (2004); y también en la regulación de activación de Akt y fosforilación de eNOS en células endoteliales. Partovian y Simons, Cellular Signalling 16: 951-957 (2004).

ENSAYO

La Proteína quinasa C beta 2 (PKCβII) cataliza la producción de ADP a partir de ATP que acompaña la transferencia de fosforilo al péptido Pseudosubstrato de PKC (A-> S, RFARKG**S**LRQKNV). Esta transferencia está acoplada a la oxidación de NADH-β a través de las actividades de Piruvato

Quinasa (PK) y Lactato Deshidrogenasa (LDH). La conversión de NADH-β en NAD+ se supervisa mediante la disminución en absorbancia a 340 nm (e = 6,22 cm^{-1} mM^{-1}) usando un espectrofotómetro SPECTRA max PLUS de Molecular Devices.

Se realizó un ensayo típico en una placa de microtitulación transparente de 96 pocillos en un espectrofotómetro Molecular Devices durante 20 minutos a 30ºC en 0,1 ml de tampón de ensayo que contenía HEPES 50 mM, pH 7,4, PKC 5 nM, 23 unidades de piruvato quinasa, 33 unidades de lactato deshidrogenasa, péptido 0,15 mM, ATP 0,1 mM, DTT 1 mM, PEP 4 mM, $MgCl_2$ 8 mM, NADH 0,3 mM, $CaCl_2$ 60 mM, 10 mg/ml de PS, 50 ng/ml de PMA, DMSO al 7,5% e inhibidor de compuesto de aproximadamente 10.000 nM a 0,169 nM. Soluciones madre de 3-sn-fosfatidil-L-serina (PS) y forbol-12-miristato-13-acetato (PMA) se sonicaron durante 30 segundos inmediatamente antes de la adición a tampón de ensayo y los ensayos se iniciaron mediante la adición de ATP 100 μM.

Los parámetros cinéticos de estado continuo para la reacción de quinasa *bi-bi* se determinaron a concentración de sustrato peptídico fosfo-aceptor saturante (0,15 mM) ajustando los datos de velocidad inicial a la ecuación de Michaelis-Menten,

$$v = V_{max}\,[S] / (K_M + [S])$$

donde *v* es la velocidad inicial medida, V_{max} es la velocidad enzimática máxima, [S] es la concentración de sustrato de ATP y K_M es la constante de Michealis para ATP. Los valores de renovación enzimática (k_{cat}) se calcularon de acuerdo con $k_{cat} = V_{max}$ [E], donde [E] es la concentración de enzima total. Las constantes de inhibición enzimática (valores de K_i aparentes) se

determinaron ajustando velocidades iniciales en concentraciones de inhibidor variables a un modelo de inhibición competitiva de ATP basándose en la ecuación de Morrison). Morrison, J. F., Biochim. Biophys Acta 185: 269-286 (1969).

COMPOSICIONES/FORMULACIONES FARMACÉUTICAS, DOSIFICACIÓN Y MODOS DE ADMINISTRACIÓN

Se conocen procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo, o serán evidentes, para los especialistas en esta técnica. Además, los especialistas en la técnica están familiarizados con técnicas de formulación y administración. Tales asuntos se tratarán, por ejemplo, en Goodman y Gilman en The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, ed. actual, Pergamon Press; y Remington Pharmaceutical Sciences, ed. actual, Mack Publishing Co., Easton, PA. Estas técnicas se pueden emplear en aspectos y realizaciones apropiados de los procedimientos y composiciones descritos en este documento. Los siguientes ejemplos se proporcionan con propósitos ilustrativos solamente y no tienen por objeto servir como limitaciones de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (A) y (B) se pueden proporcionar en formulaciones farmacéuticas adecuadas tópicas, orales y parenterales para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por PKCβII. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral como comprimidos o cápsulas, como suspensiones oleosas o acuosas, grageas, trociscos, polvos, gránulos, emulsiones, jarabes o elíxires. Las composiciones para uso oral pueden incluir uno o más agentes para saborizar, edulcorar, colorear y conservar, para producir preparaciones farmacéuticamente elegantes y

apetitosas. Los comprimidos pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables como una ayuda en la fabricación de tales comprimidos. Como es convencional en la técnica, estos comprimidos pueden estar revestidos con un revestimiento entérico farmacéuticamente aceptable, tal como monoestearato de glicerilo o distearato de glicerilo, para retardar la disgregración y absorción en el tracto gastrointestinal, para proporcionar una acción sostenida durante un período más largo.

Las formulaciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. Las mismas también pueden estar en forma de cápsulas de gelatina suave en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas normalmente contienen ingredientes activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa. Tales excipientes pueden ser un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; un agente de dispersión o humectante que puede ser un fosfátido de origen natural tal como lecitina, un producto de condensación de óxido de etileno y un ácido graso de cadena larga, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno y un alcohol alifático de cadena larga tal como heptadecaetilenoxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno y un éster parcial obtenido a partir de un ácido graso y hexitol

tal como monooleato de polioxietilen sorbitol o un anhídrido de hexitol de ácidos grasos tal como monooleato de polioxietilen sorbitán.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con procedimientos conocidos usando los agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también se puede formular como una suspensión en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Con este propósito, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Los compuestos de fórmula (A) y (B) también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a aproximadamente 25 grados Celsius pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se disolverá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y otros glicéridos.

Para uso tópico se emplean preparaciones, por ejemplo, cremas, pomadas, soluciones de gelatina o suspensiones, que contienen los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (A) y (B) también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposoma tales como vesículas

unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamerales. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los niveles de dosis de los compuestos de la presente invención están en el orden de aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Una cantidad de dosis preferida está entre aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, se apreciará que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de varios factores que incluyen la actividad del compuesto particular que se esté administrando, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que está experimentando la terapia. Para mejorar la actividad terapéutica de los presentes compuestos los mismos se pueden administrar conjuntamente con otros compuestos antidiabéticos oralmente activos tales como las sulfonilureas, por ejemplo, tolbutamida y similares.

Para administración al ojo, un compuesto de la presente invención se administra en un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable de manera que el compuesto se mantenga en contacto con la superficie ocular durante un período de tiempo suficiente para permitir al compuesto penetrar la córnea y/o esclerótica y regiones internas del ojo, que incluyen, por ejemplo, la cámara anterior, la cámara posterior, el cuerpo vítreo, el humor acuoso, el humor vítreo, la córnea, el iris/cuerpo ciliar, la lente, la coroides/retina y la esclerótica. El vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable puede ser una pomada, aceite

vegetal o un material encapsulante. Un compuesto de la invención también se puede inyectar directamente en el humor vítreo o el humor acuoso.

Además, un compuesto también se puede administrar mediante procedimientos bien conocidos y aceptables, tales como inyecciones subcapsular y/o subconjuntival. Como se conoce en la técnica oftálmica, la mácula está comprendida principalmente de conos retinales y es la región de agudeza visual máxima en la retina. Una cápsula de Tenon o membrana de Tenon se dispone sobre la esclerótica. Una conjuntiva cubre un área pequeña del globo del ojo posterior al limbo (la conjuntiva bulbar) y se pliega hacia arriba (el fondo de saco superior) o hacia abajo (el fondo de saco inferior) para cubrir las áreas internas del párpado superior y el párpado inferior, respectivamente. La conjuntiva está dispuesta encima de la cápsula de Tenon. La esclerótica y la cápsula de Tenon definen la superficie exterior del globo del ojo. Para el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad (ARMD), neovascularización coroidea, retinopatías (tales como retinopatía diabética (incluyendo edema macular), retinopatía de la prematuridad), retinitis, uveitis, edema macular cistoide (CME), glaucoma y otras enfermedades o afecciones del segmento posterior del ojo, es preferible disponer un depósito de una cantidad específica de un agente activo farmacéuticamente oftálmicamente aceptable directamente en la superficie exterior de la esclerótica y por debajo de la cápsula de Tenon. Además, en casos de ARMD y CME es más preferible disponer el depósito directamente sobre la superficie exterior de la esclerótica, por debajo de la cápsula de Tenon y generalmente por encima de la mácula.

Los compuestos se pueden formular como una preparación de liberación prolongada. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar

mediante implante (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente), inyección intramuscular o mediante la inyección subcapsular o intravítrea mencionada anteriormente. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógeno, antes de su uso.

Dentro de las realizaciones particularmente preferidas de la invención, los compuestos se pueden preparar para administración tópica en solución salina (combinada con cualquiera de los agentes conservantes y antimicrobianos usados comúnmente en preparaciones oculares) y administrarse en forma de gotas oculares. La solución o suspensión se puede preparar en su forma pura y administrarse varias veces al día. Como alternativa, las presentes composiciones, preparadas como se ha descrito anteriormente, también se pueden administrar directamente a la córnea.

Dentro de realizaciones preferidas, la composición se prepara con un polímero muco-adhesivo que se une a la córnea. Por tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Un vehículo farmacéutico para compuestos hidrófobos es un sistema de co-disolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua y una fase acuosa. El sistema de co-disolvente puede ser un sistema de co-disolvente de VPD. VPD es una solución de alcohol bencílico al 3% p/v, el 8% p/v del tensioactivo no polar polisorbato 80 y polietilenglicol 300 al 65% p/v, preparada hasta volumen en

etanol absoluto. El sistema de co-disolvente de VPD (VPD: 5W) contiene VPD diluido 1:1 con una dextrosa al 5% en solución de agua. Este sistema de co-disolvente disuelve bien compuestos hidrófobos y él mismo produce toxicidad baja tras la administración sistémica. Naturalmente, las proporciones de un sistema de co-disolvente se pueden variar considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes del co-disolvente pueden variar: por ejemplo, se pueden usar otros tensioactivos no polares de toxicidad baja en lugar de polisorbato 80; se puede variar el tamaño de la fracción de polietilenglicol; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ejemplo, polivinil pirrolidona y otros azúcares o polisacáridos se pueden sustituir por dextrosa.

Como alternativa, se pueden emplear otros sistemas de administración para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y emulsiones son ejemplos conocidos de vehículos o medios de soporte de administración para fármacos hidrófobos. También se pueden emplear determinados disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque habitualmente a costa de toxicidad mayor. Adicionalmente, los compuestos se pueden administrar usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Los especialistas en la técnica han establecido y conocen diversos materiales de liberación sostenida. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante pocas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para estabilización de proteínas.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes adecuados de fase sólida o en gel. Los ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

Algunos de los compuestos de la invención se pueden proporcionar como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles. Las sales farmacéuticamente compatibles se pueden formar con muchos ácidos, incluyendo clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienen tendencia a ser más solubles en disolventes acuosos u otros disolventes protónicos que las formas de base libre correspondientes.

La preparación de compuestos preferidos de la presente invención se describe con detalle en los siguientes ejemplos, pero el especialista reconocerá que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar varios compuestos diferentes de la invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ilustrados de acuerdo con la invención se puede realizar satisfactoriamente mediante modificaciones evidentes para los especialistas en la técnica, por ejemplo, protegiendo apropiadamente grupos interfirientes, cambiando a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica o realizando modificaciones de rutina de condiciones de reacción. Como alternativa, se reconocerá que otras reacciones descritas en este documento o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

EJEMPLOS

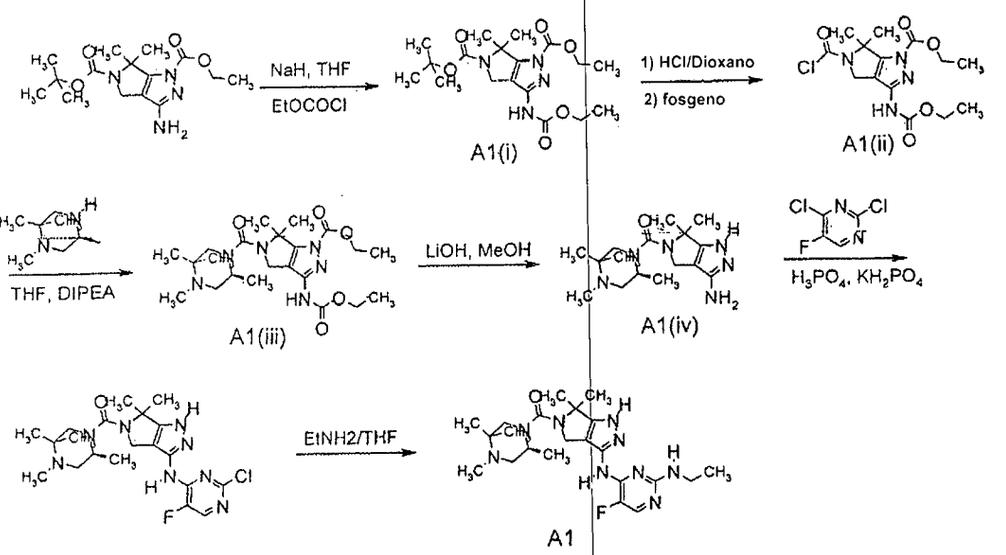
Los ejemplos y preparaciones que se proporcionan a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención

y procedimientos de preparación de dichos compuestos. Debe apreciarse que el alcance de la presente invención no se limita de ningún modo por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, las moléculas con un solo centro quiral, a menos que se indique otra cosa, existen en forma de una mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique otra cosa, existen en una mezcla racémica de diastereómeros. Los enantiómeros/diastereómeros individuales pueden obtenerse por procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica.

Las estructuras de los compuestos se confirman por análisis elemental o RMN, donde se presentan los picos asignados a los protones característicos en el compuesto del título cuando es apropiado. Los desplazamientos de ^{1}H RMN (δ_H) se dan en partes por millón (ppm) campo abajo de un patrón de referencia interno.

La invención se describirá ahora haciendo referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos no deben interpretarse como una limitación del alcance de la presente invención, sino que sólo sirven de una manera ilustrativa. La Tabla 1 proporciona una lista completa de los compuestos de la presente invención e incluye los datos de H RMN y valores de Ki pertinentes cuando están disponibles.

EJEMPLO A1: *N*4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-N^2-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina



Intermedio A1(i): A una solución a 0ºC de 3-amino-6-6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 1-etil 5-*terc*-butilo (16,2 g, 49,9 mmol) en THF (100 ml) se le añadió en 3 porciones NaH (2,4 g, 59,9 mmol). La reacción se agitó durante 15 min en un baño de hielo y después se añadió cloroformiato de etilo (6,5 g, 59,9 mmol) durante 10 min. La reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 16 h, después se interrumpió con NH_4Cl (sat.) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron, dando concentraron, dando el compuesto A1(i) (19,8 g, 99%). Espectro de masas: Calc. para $C_{18}H_{29}N_4O_6$ (M+H): 397. Encontrado 397.

Intermedio A1(ii): 5-(Clorocarbonil)-3-[(etoxicarbonil)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etilo.

A una solución de A1(i) (19,8 g, 49,9 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió HCl (60 ml, 4 M en dioxano). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se concentró y se secó al vacío. La sal HCl de

3-[(etoxicarbonil)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etilo se recogió en CH_2Cl_2 (60 ml). Se añadió DIPEA (16,1 g, 125 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente fosgeno (30 ml, al 20% en tolueno) y después la reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó que se desarrollara durante una noche. La reacción se concentró y después se recogió en EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2-(NH_3 7 N/MeOH) al 2% en CH_2Cl_2 dando el compuesto del título A1(ii) en forma de un sólido de color blanco (9,58 g, al 54%). Espectro de masas: Calc. para $C_{14}H_{20}ClN_4O_5$ (M+H): 359. Encontrado 359.

Intermedio A1(iii): 3-[(Etoxicarbonil)amino]-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etilo.

A un tubo cerrado herméticamente se le añadieron (5S)-1,2,2,5-tetrametilpiperazina (2,8 g, 20 mmol), DIPEA (7,63 g, 59,1 mmol) y THF (40 ml) seguido de A1(ii) (7,1 g, 20 mmol). El tubo se cerró herméticamente, se colocó en un baño de aceite a 80°C y se calentó durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2-(NH_3 7 N/MeOH) al 3% en CH_2Cl_2 dando el compuesto del título A1(iii) (4,62 g, al 51%). Espectro de masas: Calc. para $C_{22}H_{37}N_6O_5$ (M+H): 465. Encontrado 465.

Intermedio A1(iv): 6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.

A un vial para microondas se le añadieron A1(iii) (4,6 g, 10 mmol), MeOH (45 ml) y LiOH (6,4 g, 40 mmol). La reacción se calentó a 110ºC en el microondas durante 20 min. La mezcla de reacción en bruto se concentró y se recogió en THF (75 ml). El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró, dando el compuesto del título A1(iv) (2,3 g, al 72%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1,02 (s, 3H), 1,08-1,18 (m, 6H), 1,66 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,25-2,41 (m, 1H), 2,59-2,70 (m, 1H), 2,70-2,91 (m, 2H), 3,42-3,57 (m, 1H), 4,28-4,51 (m, 2H). Espectro de masas: Calc. para $C_{16}H_{29}N_6O$ (M+H): 321. Encontrado 321.

Intermedio A1(v): *N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.

A una solución de A1(iv) (1,92 g, 5,9 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1,0 g, 5,9 mmol) en DMSO (8 ml) se le añadió dihidrogenofosfato potásico (0,82 g, 5,9 mmol) seguido de H_3PO_4 (0,12 g, 1,2 mmol). La reacción se colocó en un baño de aceite a 90ºC y se calentó durante 20 h. La reacción en bruto se enfrió a temperatura ambiente, después se vertió en $NaHCO_3$ enfriado con hielo (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El sólido en bruto se trituró con EtOAc y después el filtrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando NH_3 7 N al 1%-4%/MeOH en CH_2Cl_2 proporcionando el compuesto del título A1(v) en forma de un sólido de color blanco (1,4 g, al 53%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,06 (d, *J*

= 6,4 Hz, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,14-2,25 (m, 1H), 2,55-2,64 (m, 2H), 2,73-2,89 (m, 1H), 3,38-3,51 (m, 1H), 4,51-4,72 (m, 2H), 7,95-8,45 (m, 1H), 10,68 (s, 1H), 11,81-12,75 (m, 1H). Espectro de masas: Calc. para $C_{20}H_{29}ClN_8O$ (M+H): 451. Encontrado 451.

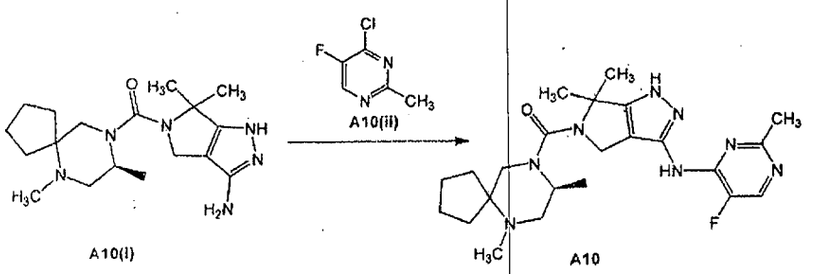
Ejemplo A1: N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-N^2-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina.

A un vial para microondas se le añadieron A1(v) (200 mg, 0,44 mmol) y etilamina (5 ml, 2 M en MeOH). El vial se calentó a 150ºC en el microondas durante 1,5 h. La muestra en bruto se concentró y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando NH_3 7 N al 1%-4%/MeOH en CH_2Cl_2 dando el producto deseado A1 en forma de un sólido de color amarillo (161 mg, al 79%). Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLOS A2-A9:

Los Ejemplos A2 a A9 se prepararon usando procedimientos análogos al Ejemplo A1 anterior. Véase la Tabla 1 a continuación para los nombres y los datos de RMN.

EJEMPLO A10: 5-{[(8S)-6,8-dimetil-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-il]carbonil}-*N*-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina



Intermedio A10(i): 5-{[(8S)-6,8-dimetil-6,9-diazaespiro[4.5]dec-9-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina

Usando el mismo procedimiento que en la preparación de intermedio A1(iv) anterior, el intermedio del título se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con cloruro de metileno que contenía NH_3 7 N al 5% en metanol, dando un sólido de color amarillo (506 mg, al 90%). Para la síntesis de ciclopentil piperazina, por favor remítase a la síntesis general de piperazinas. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,13 (3H, d, *J* = 6,32 Hz), 1,36-1,41 (1H, m), 1,52-1,64 (8H, m), 1,66 (3H, s), 1,77 (3H, s), 2,20-2,22 (3H, m), 2,23-2,29 (1H, m), 2,60 (1H, dd, *J* = 11,75, 3,66 Hz), 2,78-2,89 (2H, m), 3,49 (2H, s), 3,52-3,56 (1H, m), 3,64 (1H, s), 4,33-4,44 (2H, m).

Intermedio A10(ii): 4-Cloro-5-fluoro-2-metilpirimidina

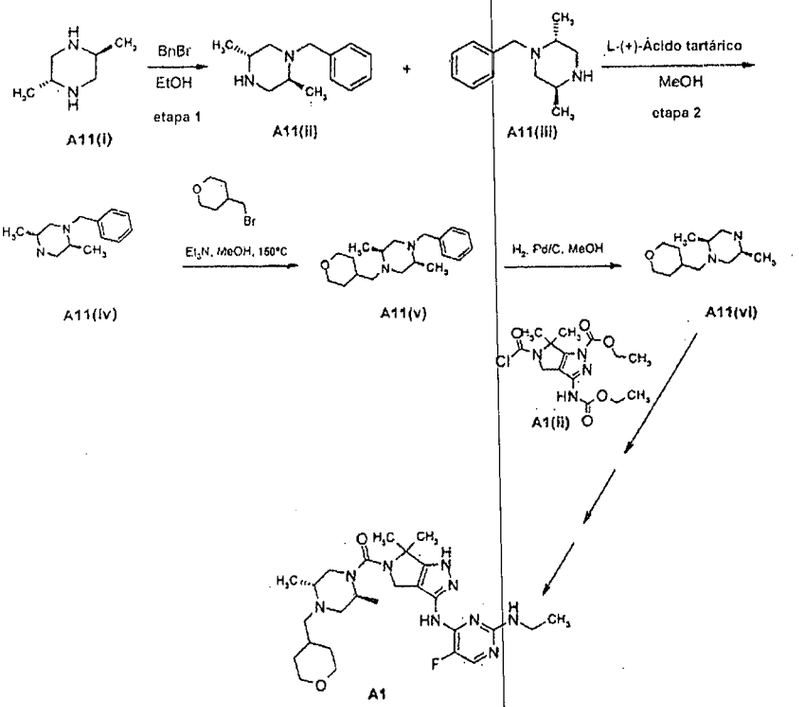
Se lavó hidruro sódico (al 60%, 5,0 g, 125 mmol) con hexano para retirar el aceite mineral, se secó, después se suspendió en THF (50 ml) y se enfrió a 0°C. Se mezclaron juntos fluoroacetato de etilo (13,30 g, 125 mmol) y formiato de etilo (15,14 ml, 187 mmol) y se añadieron a la suspensión en agitación. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. El disolvente se retiró. A la reacción se le añadió una mezcla de clorhidrato de acetamidina (11,81 g, 125 mmol), etóxido sódico (8,86 g, 125 mmol) y etanol (60 ml) seguido de calentamiento a reflujo durante una noche. El etanol se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de agua y se acidificó a pH = 6 con HCl concentrado. Después, los productos en bruto se extrajeron por salado de la fase acuosa y se lavaron exhaustivamente con 4:1 de $CHCl_3$/isopropanol. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. El sólido en bruto se purificó

por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5-90%/hexano, dando un sólido de color blanco (0,95 g, al 6%). R_f = 0,08 (EtOAc al 75%/hexano). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2,25 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 7,93 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 12,95 (a, 1H). CLEM 129. Se calentaron 2-metil-5-fluorouracilo (1,04 g, 7,21 mmol) y *N,N*-dimetilanilina (1,80 ml) en $POCl_3$ a 110°C durante 90 minutos. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se añadió cuidadosamente a hielo. El producto se extrajo con éter dietílico. La fase de éter se lavó secuencialmente con HCl 2 N, agua y salmuera seguido de secado ($MgSO_4$). El éter se retiró cuidadosamente a presión reducida, dando un líquido volátil (0,39 g, al 34%) que se usó sin purificación adicional. R_f = 0,26 (EtOAc al 10%/hexano). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,91 (s, 3H), 8,79 (s, 1H).

Ejemplo A10: 5-{[(8S)-6,8-dimetil-6,9-diazaespiro[4.5]dec-9-il]carbonil}-*N*-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.

Usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el intermedio A1(v), se purificó el compuesto del título A10, dando un polvo de color blanco (49,7 mg, al 24%). Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLO A11: N^4-(5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-N^2-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina



Intermedios A11(ii) y A11(iii): (2S,5R)-1-bencil-2,5-dimetilpiperazina y A11(iii) ((2R,5S)-1-bencil-2,5-dimetilpiperazina

El compuesto A11(i) (800 g, 7 mol) se disolvió en 12,8 l de EtOH. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de bencilo (1 kg, 5,8 mol) en 1,6 l de EtOH a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CCF (CH_2Cl_2:MeOH = 10:1) indicó que la reacción se había completado. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con 32 l de agua y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se filtró. El filtrado se extrajo con CH_2Cl_2 (8 l x 3). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad, dando una mezcla del compuesto A11(ii) y A11(iii) (800 g, al 56%) en forma de un aceite de color pardo.

Intermedio A11(iv) ((2S,5R)-1-bencil-2,5-dimetilpiperazina):

A una solución en agitación del compuesto A11(ii) y A11(iii) (300 g, 1,48 mol) en MeOH (1 l) se le añadió una solución de ácido L-(+)-tartárico (444 g, 2,96 mol) en MeOH (2 l). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se dejó en reposo a 0ºC durante 24 horas. El sólido formado se recogió por filtración, que se recristalizó en MeOH (2 l), dando un sólido. El sólido se disolvió en 1,6 l de agua. La mezcla resultante se basificó a pH = 9-10 con Na_2CO_3 acuoso saturado. Después, la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (1,5 l x 2). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad, dando A11(iv) (122 g, al 81%) en forma de un líquido de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21-7,13 (m, 5H), 4,02 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 2,82-2,51 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,05 (d, 3H), 0,85 (d, 3H).

Intermedio A11(v): (2S,5R)-1-bencil-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazina.

A un vial para microondas se le añadieron A11(iv) (7,50 g, 36,7 mmol), (bromometil)tetrahidropirano (6,57 g, 36,7 mmol), trietilamina (12,8 ml, 91,8 mmol) y MeOH (9 ml). La mezcla de reacción se calentó a 150ºC durante 2 horas en el microondas, momento en el que el sólido resultante se trituró con MeOH, se filtró y se secó, dando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco A11(v) (6,1 g, al 55%). Espectro de masas: Calc. para $C_{19}H_{31}N_2O$ (M+H): 303. Encontrado: 303.

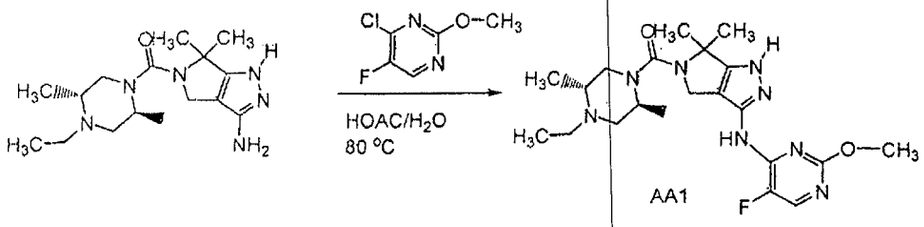
Intermedio A11(vi): (2R,5S)-2,5-dimetil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazina.

A una solución de A11(v) (6,10 g, 20,0 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (0,600 g, 0,570 mmol). La suspensión se evacuó, se recargó con hidrógeno (x 3) y se dejó en agitación durante 15 h en atmósfera de hidrógeno. La suspensión se filtró a través de celite, la torta de filtro se lavó con CH_2Cl_2 y el filtrado se concentró, dando el producto deseado en forma de un aceite incoloro A11(vi) (4,3 g, al 88%). Espectro de masas: Calc. para $C_{12}H_{25}N_2O$ (M+H): 213. Encontrado: 213.

Ejemplo A11: N^4-(5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-N^2-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina

El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo A1 con la excepción de que se sustituyó A11(vi) por (5S)-1,2,2,5-tetrametilpiperazina. Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLO AA1: 5-{[(2S,5R)-4-etil-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-*N*-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina



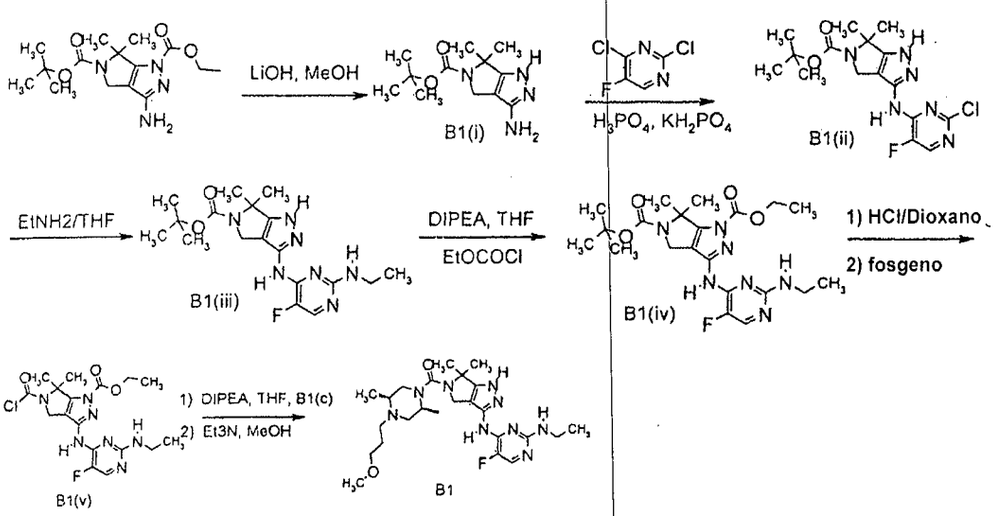
Una solución de 5-{[(2S,5R)-4-etil-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]pirazol-3-amina (289 mg, 0,9 mmol) y 4-cloro-5-fluoro-2-metoxipirimidina (257 mg, 2 equiv.) en 5 ml de ácido acético al 50% en agua se calentó en un microondas durante 30 min a 80°C. La purificación como se ha descrito en el Ejemplo A1 produjo el compuesto del

título AA1 en forma de un polvo de color blanco (13,1 mg, al 3%). Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLOS AA2-AA5:

Los Ejemplos AA2 a AA5 se prepararon usando procedimientos análogos al Ejemplo AA1. Véase la Tabla 1 a continuación para los nombres y los datos de RMN.

EJEMPLO B1: Sal acetato de N^2-etil-5-fluoro-N^4-(5-{[(2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina



Intermedio B1(i): 3-Amino-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-carboxilato de *terc*-butilo.

A una suspensión de 3-amino-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-1,5-dicarboxilato de 1-etil 5-*terc*-butilo (25,00 g, 77,1 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió LiOH (1,92 g, 77,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró. La mezcla de reacción en bruto

se recogió en EtOAc (50 ml) y después se lavó con $NaHCO_3$ (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró, dando un sólido de color naranja que se trituró con ACN, después se filtró y se aclaró con ACN (50 ml), dando el compuesto del título B1(i) en forma de un sólido de color blanco (14,8 g, al 76%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,40-1,46 (m, 9H), 1,47-1,54 (m, 6H), 4,03-4,17 (m, 2H),4,95 (s a, 1H), 11,15 (s, 1H). Espectro de masas: Calc. para $C_{12}H_{21}N_4O_2$ (M+H): 253. Encontrado 253.

Intermedio B1(ii): 3-[(2-Cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-carboxilato de *terc*-butilo.

A una solución de B1(i) (8,01 g, 31,7 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoro pirimidina (5,30 g, 31,7 mmol) en DMSO (40 ml) se le añadió dihidrogenofosfato potásico (4,32 g, 31,7 mmol) seguido de H_3PO_4 (0,62 g, 6,4 mmol). La reacción se puso en un baño de aceite a 95ºC y se calentó durante 20 h. La reacción en bruto se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en $NaHCO_3$ enfriado con hielo (sat., 100 ml) seguido de la adición de EtOAc (75 ml). La mezcla resultante se filtró, dando el compuesto deseado B1(ii) en forma de un sólido de color blanco (6,1 g, al 50%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35-1,50 (m, 9H), 1,56-1,65 (m, 6H), 4,37-4,64 (m, 2H), 8,09-8,42 (m, 1H), 10,70 (s a, 1H), 12,53 (s a, 1H). Espectro de masas: Calc. para $C_{16}H_{21}ClFN_6O_2$ (M+H): 383. Encontrado 383.

Intermedio B1(iii): 3-{[2-(Etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il]amino}-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-carboxilato de *terc*-butilo

A un tubo cerrado herméticamente se le añadieron B1(ii) (7,64 g, 20,0 mmol) y etilamina (40,0 ml, 2 M en MeOH). El tubo cerrado herméticamente se calentó en un baño de aceite a 150ºC durante 16 h. La reacción se dejó enfriar

a temperatura ambiente y el sólido resultante se filtró y se aclaró con MeOH frío, dando el compuesto del título B1(iii) en forma de un sólido de color blanco (6,1 g, al 78%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,10 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,39-1,48 (m, 9H), 1,53-1,61 (m, 6H), 3,18-3,27 (m, 2H), 4,23-4,37 (m, 2H), 7,06 (s a, 1H), 7,93 (s, 1H), 10,10 (s a, 1H), 12,45 (s a, 1H). Espectro de masas: Calc. para $C_{18}H_{27}FN_7O_2$ (M+H): 392. Encontrado 392.

Intermedio B1(iv): 3-{[2-(Etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il]amino}-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-1,5-dicarboxilato de 1-etil 5-*terc*-butilo

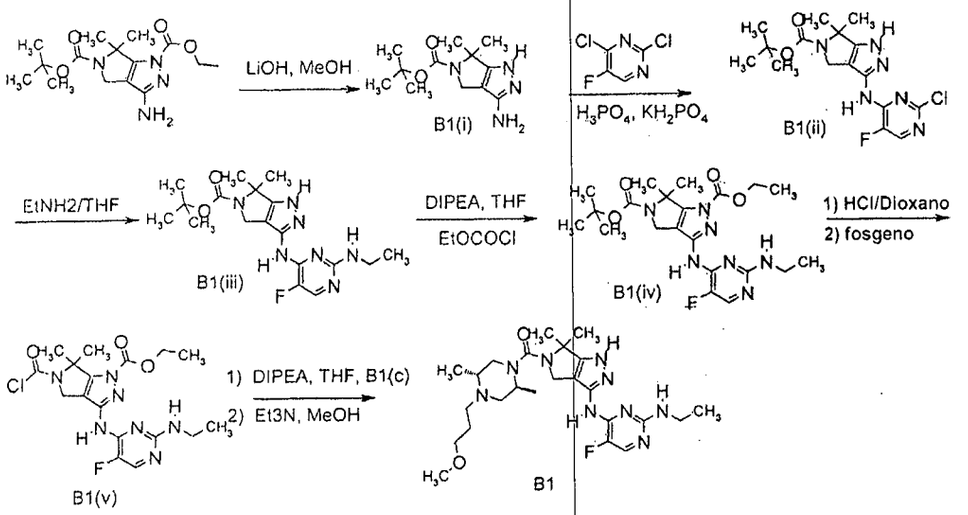
Una solución de B1(iii) (5,14 g, 13,1 mmol) en THF (60 ml) y DIPEA (4,24 g, 13,1 mmol) se enfrió en un baño de hielo y después se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (1,42 g, 13,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h, después se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) después se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc al 10-40% en CH_2Cl_2, proporcionando el compuesto del título B1(iv) en forma de una espuma de color blanco (5,8 g, al 95%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,01-1,11 (m, 3H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,38-1,49 (m, 9H), 1,70-1,83 (m, 6H), 3,13-3,27 (m, 2H), 4,28-4,50 (m, 4H), 6,54-6,86 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 10,06-10,41 (m, 1H). Espectro de masas: Calc. para $C_{21}H_{31}FN_7O_4$ (M+H): 464. Encontrado 464.

Intermedio B1(v): 5-(Clorocarbonil)-3-{[2-(etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il]amino}-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-1(4H)-carboxilato de etilo.

A una suspensión de B1(iv) (4,43 g, 9,6 mmol) en dioxano (25 ml) se le añadió HCl (20 ml, 4 M en dioxano). La reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 2 h y después se concentró. A una solución de la sal HCl de 3-{[2-(etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il]amino}-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-1(4H)-carboxilato de etilo (1,27 g, 2,7 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se le añadió DIPEA (1,57 g, 12,1). La reacción se enfrió a -78ºC y se añadió trifosgeno (0,48 g, 0,6 mmol) en una solución de CH_2Cl_2 (10 ml) con un embudo de adición durante 15 min. La reacción se interrumpió a -78ºC con agua y después se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se llevó a pH 8-9 con $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (15 ml) después se secaron, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando NH_3 7 N al 0-3%/MeOH en CH_2Cl_2 dando el compuesto deseado B1(v) en forma de una espuma de color blanco (489 mg, al 36%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,78-1,84 (m, 6H), 3,12-3,28 (m, 2H), 4,42 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,78 (s-$_t$ 2H), 6,69-6,97 (m, 1H), 7,77-8,08 (m, 1H), 10,41 (s, 1H). Espectro de masas: Calc. para $C_{17}H_{22}ClFN_7O_3$ (M+H): 426. Encontrado 426.

Preparación de Cadena lateral B1(c):



Intermedio B1(a): (2S,5R)-1-bencil-2,5-dimetilpiperazina

A una solución del material de partida (3,00 g, 9,85 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (20 ml). La solución se agitó durante 1 hora, momento en el que los volátiles se retiraron al vacío para producir el producto deseado en forma de un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo. Espectro de masas: Calc. para $C_{13}H_{21}N_2$ (M+H): 205. Encontrado: 205.

Intermedio B1(b): (2S,5R)-1-bencil-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazina

A un vial para microondas se le añadieron el material de partida (1,60 g, 5,77 mmol), 1-bromo-3-metoxipropano (3,09 g, 20,2 mmol), trietilamina (6,03 ml, 43,3 mmol), THF (6 ml) y MeOH (6 ml). La suspensión se calentó a 150ºC en el microondas durante 2 horas. La solución enfriada se diluyó con EtOAc (20 ml) y la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (sat., ac.) (3 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró, dando el producto deseado en forma de un aceite de color pardo (1,5 g, al 92%). Espectro de masas: Calc. para $C_{17}H_{29}N_2O$ (M+H): 277. Encontrado: 277.

Intermedio B1(c): (2R,5S)-1-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazina

A una solución de material de partida (1,50 g, 5,43 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (0,150 g, 1,41 mmol). La suspensión se evacuó, se recargó con hidrógeno (x 3) y se dejó en agitación durante 15 h en atmósfera de hidrógeno. La suspensión se filtró a través de Celite, la torta de filtro se lavó con CH_2Cl_2 y el filtrado se concentró, dando el producto deseado en forma de una espuma de color pardo (0,83 g, al 82%). Espectro de masas: Calc. para $C_{10}H_{23}N_2O$ (M+H): 187. Encontrado: 187.

Ejemplo B1: Sal acetato de N^2-etil-5-fluoro-N^4-(5-{[(2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina

A un tubo cerrado herméticamente se le añadió B1(v) (393 mg, 0,92 mmol) en una solución de THF (10 ml) seguido de DIPEA (537 mg, 4,2 mmol) y B1(c) (172 mg, 0,92 mmol). La reacción se puso en un baño de aceite a 85ºC y se calentó durante 16 h. La reacción en bruto se concentró, después se recogió en MeOH (5 ml) y Et_3N (5 ml) y después se agitó durante 6 h más. La HPLC preparativa usando ACN al 5-50%/H_2O (AcOH al 0,1%) proporcionó el compuesto del título B1 en forma de un sólido de color blanco (185 mg, al 36%). Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLOS B2-B5:

Los Ejemplos B2 a B5 se prepararon usando procedimientos análogos al Ejemplo B1 anterior. Véase la Tabla 1 a continuación para los nombres y los datos de RMN.

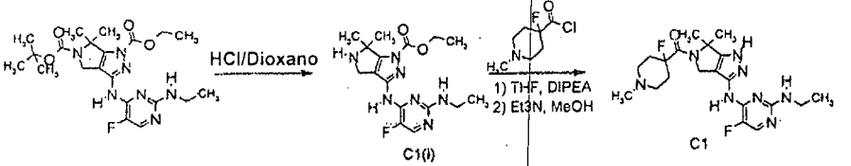
EJEMPLO B6: 4-[(6,6-dimetil-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)amino]pirimidina-2-carbonitrilo

El Ejemplo B6 se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo B1 anterior con la excepción de que se sustituyó clorhidrato de (2R,5S)-1,2,5-trimetilpiperazina por intermedio B1(b) y se sustituyó 4-cloropirimidina-2-carbonitrilo por 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina durante la preparación del intermedio B1(ii). Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLO B7: N-(5-fluoro-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.

El Ejemplo B7 se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo B1 anterior con la excepción de que se sustituyó clorhidrato (2R,5S)-1,2,5-trimetilpiperazina por el intermedio B1(b) y se sustituyó morfolina por etilamina durante la preparación del intermedio B1(iii). Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLO C1: N^2-etil-5-fluoro-N^4-{5-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}pirimidina-2,4-diamina



Intermedio C1(i): 3-{[2-(Etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il]amino}-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etilo.

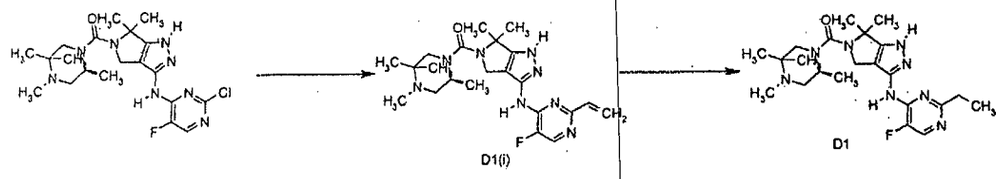
A una suspensión de 3-{[2-(etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)amino}-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 1-etil 5-*terc*-butilo (4,43 g, 9,6 mmol) en dioxano (25 ml) se le añadió HCl (20 ml, 4 M en dioxano). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró, dando el compuesto del título C1(i) en forma de la sal tri HCl (3,8 g,

al 84%). Espectro de masas: Calc. para $C_{16}H_{23}FN_7O_2$ (M+H): 364. Encontrado 364.

Ejemplo C1: N^2-etil-5-fluoro-N^4-{5-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il}pirimidina-2,4-diamina

A un tubo cerrado herméticamente se le añadió C1(i) (400 mg, 0,85 mmol) en una solución de THF (10 ml) seguido de DIPEA (492 mg, 3,8 mmol) y cloruro de 4-fluoro-1-metilpiperidin-4-carbonilo (228 mg, 1,3 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 80ºC durante 16 h, después se concentró, se recogió en MeOH (3 ml) y Et_3N (5 ml) y se agitó durante 10 h más. La reacción en bruto se concentró y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando NH_3 7 N al 1-3%/MeOH en CH_2Cl_2, dando el compuesto del título C1 en forma de un sólido de color amarillo (175 mg, al 47%). Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLO D1: N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.



Intermedio D1(i): N-(5-fluoro-2-vinilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.

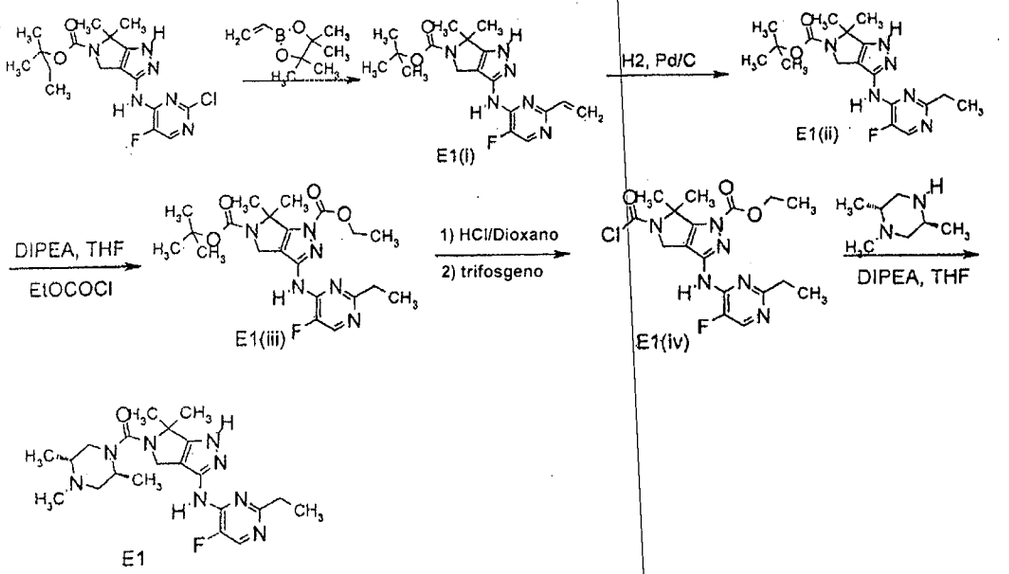
A un tubo cerrado herméticamente con un tapón de goma se le añadieron *N*-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina (109 mg, 0,242 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (122 mg, 0,725 mmol), Na_2CO_3 (77 mg, 0,73 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (40 mg, 0,048 mmol) seguido de DME (2,5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 2 min, después se colocó en un baño de aceite precalentado a 100ºC y se agitó durante 16 h. La reacción en bruto se concentró, se recogió en EtOAc (15 ml) y se lavó con agua (10 ml). La solución de EtOAc se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando NH_3 7 N al 1-3%/MeOH en CH_2Cl_2 proporcionó el compuesto del título D1(i) en forma de un sólido de color amarillo (45 mg, al 42%). ^{1}H RMN (300 MHz, CDCl3) δ ppm 0,99 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,63-2,75 (m, 1H), 2,76-2,95 (m, 2H), 3,52-3,73 (m, 1H), 4,57-4,81 (m, 2H), 5,65 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 8,13-8,31 (m, 1H), 8,53 (s, 1H). Espectro de masas: Calc. para $C_{22}H_{32}FN_8O$ (M+H): 443. Encontrado 443.

Ejemplo D1: N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.

A un matraz purgado con nitrógeno que contenía D1(i) (54 mg, 0,12 mmol) se le añadieron Pd/C (6,5 mg, 0,006 mmol) y MeOH (3 ml). Se empleó un globo de H_2 y la reacción se agitó durante 16 h. La mezcla en bruto se vertió sobre un lecho de Celite, se aclaró con MeOH (30 ml), después se concentró y se purificó por cromatografía en columna usando NH_3 7 N al 1-3%/MeOH en CH_2Cl_2 proporcionando el compuesto del título D1 en forma de un sólido de color amarillo pálido (33 mg, al 61%). Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLO E1: Sal acetato de N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina



Intermedio E1(i): 3-[(5-Fluoro-2-vinilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazolo-5(1H)-carboxilato de *terc*-butilo

A un tubo cerrado herméticamente con un tapón de goma se le añadieron 3-[(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (2,00 g, 5,22 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2 dioxaborolano (2,41 g, 15,7 mmol), Na_2CO_3 (1,66 g, 15,7 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (850 mg, 1,04 mmol) seguido de DME (50 ml) y agua (12 ml). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 2 min, después se colocó en un baño de aceite precalentado a 100ºC y se agitó durante 16 h. La reacción en bruto se concentró, después se recogió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La solución de EtOAc se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró.

La purificación se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando NH_3 7 N al 1-10%/MeOH en CH_2Cl_2 proporcionando el compuesto deseado E1(i) en forma de un sólido de color naranja (1,8 g, al 91%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,45-1,58 (m, 9H), 1,65-1,78 (m, 6H), 4,45-4,71 (m, 2H), 5,58-5,71 (m, 1H), 6,34-6,46 (m, 1H), 6,68-6,82 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,12-8,32 (m, 1H). Espectro de masas: Calc. para $C_{18}H_{24}FN_6O_2$ (M+H): 375. Encontrado 375.

Intermedio E1(ii): 3-[(2-Etil-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-carboxilato de *terc*-butilo.

A un matraz purgado con nitrógeno que contenía E1(i) (1,71 g, 4,50 mmol) se le añadieron Pd/C (241 mg, 0,277 mmol) y MeOH (30 ml). Se empleó un globo de H_2 y la reacción se agitó durante 16 h. La mezcla en bruto se vertió sobre un lecho de Celite, se aclaró con MeOH (75 ml) y después se concentró. El sólido de color pardo oscuro se trituró con Et_2O (35 ml), dando el compuesto del título E1(ii) en forma de un sólido de color blanquecino (1,02 g, al 60%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,40-1,49 (m, 9H), 1,52-1,65 (m, 6H), 2,60-2,87 (m, 2H), 4,37-4,68 (m, 2H), 8,01-8,55 (m, 1H), 9,75-10,42 (m, 1H), 11,60-12,54 (m, 1H). Espectro de masas: Calc. para $C_{18}H_{26}FN_6O_2$ (M+H): 377. Encontrado 377.

Intermedio E1(iii): 3-[(2-Etil-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 1-etil 5-*terc*-butilo

Una solución de E1(ii) (1,00 g, 2,66 mmol) en THF (40 ml) y DIPEA (858 mg, 6,64 mmol) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloroformiato de etilo (317 mg, 2,92 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua (50 ml) y se extrajo con

EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) después se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. La purificación se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc al 0-40% en CH_2Cl_2, dando el compuesto del título E1(iii) en forma de un sólido de color amarillo (879 mg, al 74%). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,28-1,34 (m, 3H), 1,47 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,50-1,56 (m, 9H), 1,79-1,90 (m, 6H), 2,75-2,87 (m, 2H), 4,45-4,56 (m, 2H), 4,74-4,77 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 8,06-8,31 (m, 1H). Espectro de masas: Calc. para $C_{21}H_{30}FN_6O_4$ (M+H): 449. Encontrado 449.

Intermedio E1(iv): 5-(Clorocarbonil)-3-[(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-1(4H)-carboxilato de etilo

A una suspensión de E1(iii) (879 mg, 1,96 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió HCl (10 ml, 4 M en dioxano). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró. La sal di HCl se recogió en CH_2Cl_2 (40 ml), se añadió DIPEA (1,27 g, 9,8 mmol), después la reacción se enfrió a -78ºC y se añadió lentamente trifosgeno (0,41 g, 1,37 mmol) en una solución de CH_2Cl_2 (10 ml) con un embudo de adición durante 15 min. La reacción se interrumpió a -78ºC con agua y después se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se llevó a pH 8-9 con $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), después se secaron, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando NH_3 7 N al 0-3%/MeOH en CH_2Cl_2 dando el compuesto del título E1(iv) en forma de un sólido de color blanco (244 mg, al 31%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,19-1,30 (m, 3H), 1,32-1,42 (m, 3H), 1,69 (s, 6H), 2,67-2,95 (m, 2H), 4,47 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H),

4,66-5,51 (m, 2H), 8,27-8,76 (m, 1H), 9,73-10,36 (m, 1H). Espectro de masas: Calc. para $C_{17}H_{21}ClFN_6O_3$ (M+H): 411. Encontrado 411.

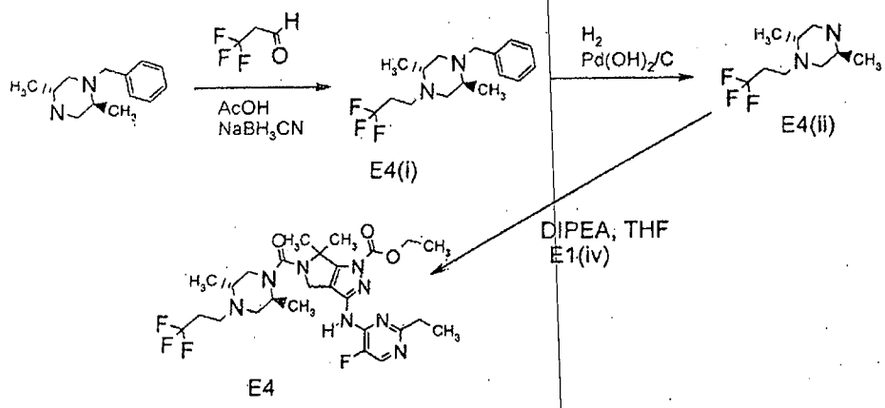
Ejemplo E1: Sal acetato de N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina

A un tubo cerrado herméticamente se le añadieron E1(iv) (200 mg, 0,487 mmol), DIPEA (283 mg, 2,19 mmol) y THF (10 ml). El tubo se puso en un baño de aceite a 90ºC y se calentó durante 16 h. Después, la reacción se concentró, se recogió en MeOH (5 ml) y Et_3N (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h más. La HPLC preparativa se realizó usando ACN al 5-50% (AcOH al 0,1%), dando el compuesto del título E1 en forma de la sal acetato (61 mg, al 26%). Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLOS E2 y E3:

Los Ejemplos E2 y E3 se prepararon usando procedimientos análogos al Ejemplo E4 anterior. Véase la Tabla 1 a continuación para los nombres y los datos de RMN.

EJEMPLO E4: 5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina



Intermedio E4(i): (2S,5R)-1-bencil-2,5-dimetil-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina

A una solución de (2S,5R)-1-bencil-2,5-dimetilpiperazina (2,00 g, 7,21 mmol) en THF (10 ml), MeOH (10 ml) y TEA (1,0 ml) se le añadieron 3,3,3-trifluoropropionaldehído (1,62 g, 14,4 mmol) y AcOH (0,826 ml, 14,4 mmol) seguido de cianoborohidruro sódico (0,907 g, 14,4 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 2 h, momento en el que la reacción se interrumpió con agua (15 ml), después se hizo básica con $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío para producir un polvo de color blanco (2,0 g, al 90%). Espectro de masas; Calc. para $C_{16}H_{24}N_2F_3$ (M+H): 301. Encontrado: 301.

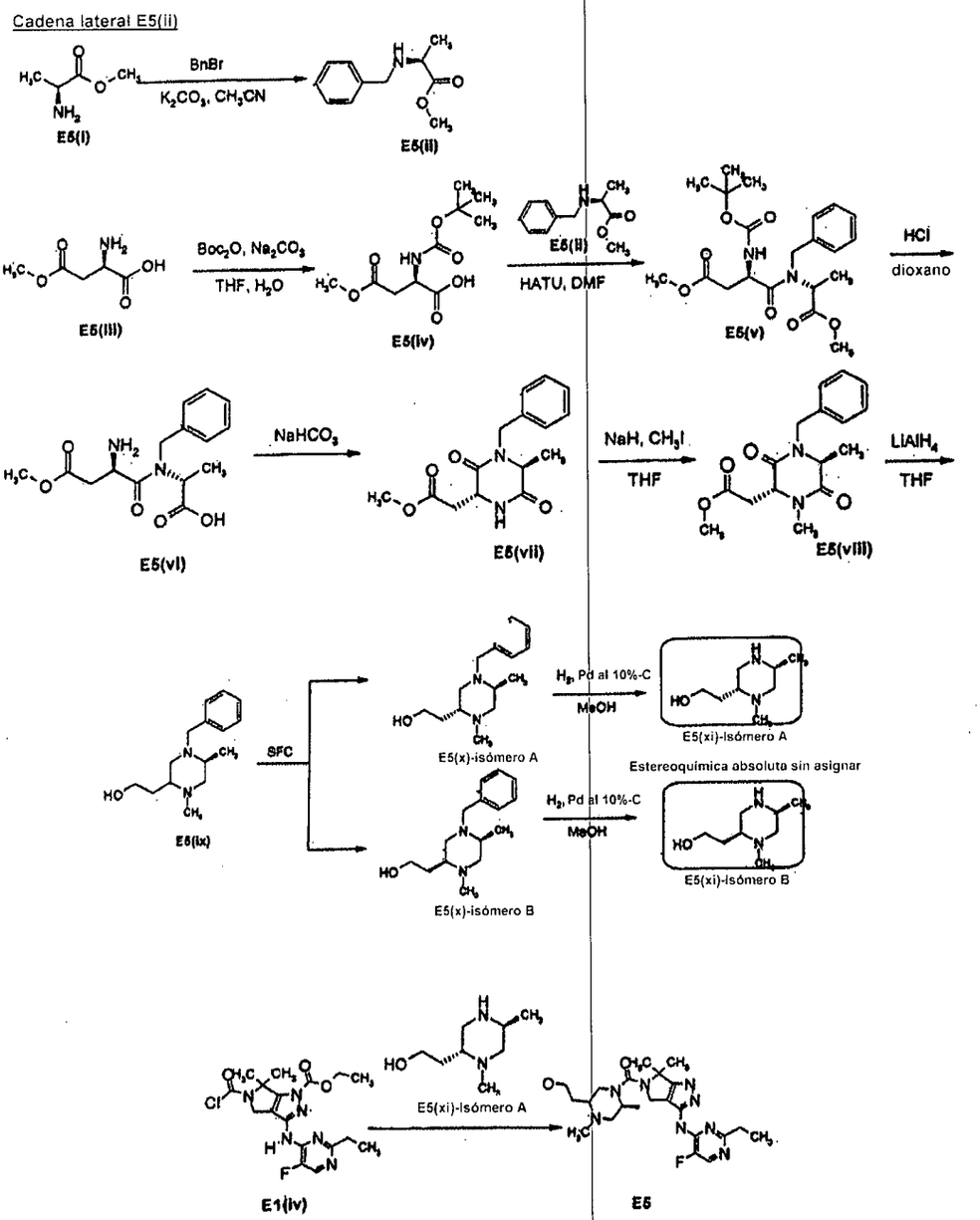
Intermedio E4(ii): (2R,5S)-2,5-dimetil-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina

A una solución de E4(i) (1,90 g, 6,30 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ (1,00 g, 7,10 mmol). La suspensión se evacuó/recargó con hidrógeno (x 3) y se dejó en agitación durante 15 h en atmósfera de hidrógeno. La suspensión se filtró a través de Celite, la torta de filtro se lavó con CH_2Cl_2 y el filtrado se concentró para producir un sólido de color blanco (1,3 g, al 96%). Espectro de masas: Calc. para $C_9H_{18}N_2F3$ (M+H): 211. Encontrado: 211.

Ejemplo E4: 5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina

El Ejemplo E4 se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo E1 anterior, con la excepción de que se sustituyó el intermedio E4(ii) por clorhidrato de (2R,5S)-1,2,5-trimetilpiperazina. Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLO E5: 2-((5S)-4-{[3-[(2-etil-5-fluoropirimidina-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol



Cadena lateral E5(ii): 2-(Bencilamino)propanoato de ((S)-metilo:

A una mezcla del compuesto E5(i) (27,7 g, 0,2 mol) en CH_3CN (350 ml) a 0° se le añadió en porciones K_2CO_3, después de lo cual se añadió gota a

gota BnBr (34,2 g, 0,2 mol) durante un periodo de 1 hora. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por CCF (éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1) sugirió que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (400 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4. La filtración y la concentración dieron el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = de 50/1 a 4/1), dando el compuesto E5(ii) (15 g, al 39%) en forma de un líquido incoloro. ^{1}H RMN $CDCl_3$ 1,2 (d, 3H), 1,9 (s a, 1H), 3,3 (c, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 3,7 (s, 3H), 7,1-7,3 (m 5H).

Intermedio E5(iv): Ácido ((R)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-4-metoxi-4-oxobutanoico):

A una solución en agitación del compuesto E5(ii) (73,5 g, 0,5 mol) en THF (500 ml) y agua (500 ml) se le añadió Na_2CO_3 (106 g, 1 mol) seguido de Boc_2O (120 g, 0,55 mol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CCF (diclorometano/metanol = 10/1) sugirió que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 2). La fase acuosa se separó, se acidificó con HCl 1 N a pH = 5 y se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 20). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4. La filtración y la concentración dieron el compuesto E5(iv) (75 g, al 61%) en forma de un aceite.

^{1}H RMN $CDCl_3$ 1,4 (s, 9H), 2,8 (dd, 1H), 3,0 (dd, 1H), 3,6 (s, 3H), 4,6 (m, 1H), 5,5 (d, 1H), 9,3 (a, 1H).

Intermedio E5(v): (4-(bencil((R)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-4-oxobutanoato de (R)-metilo):

202

A una solución en agitación del compuesto E5(iv) (117,5 g, 0,475 mol) en DMF (1,5 l) se le añadieron por turnos NMM (80,1 g, 0,792 mol) y HATU (150,6 g, 0,396 mol). La mezcla se agitó a 0ºC durante 30 minutos y después se añadió gota a gota el compuesto 9 (76,5 g, 0,396 mol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CCF (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) sugirió que la reacción se había completado. La solución de reacción se vertió en agua (1 l) y se extrajo con acetato de etilo (1 l x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (200 ml x 2), $NaHCO_3$ acuoso (200 ml x 2) y salmuera (400 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron, dando el compuesto E5(v) (152 g, al 91%) en forma de un aceite, que se usó en la siguiente etapa purificación adicional.

Intermedio E5(vi): Ácido ((R)-2-((R)-2-amino-*N*-bencil-4-metoxi-4-oxobutanamido)propanoico):

A una solución en agitación del compuesto E5(v) (152 g, 0,362 mol) en dioxano (200 ml) se le añadió HCl (g) en dioxano (1 l). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró, dando el compuesto E5(vi) (100 g, al 94%) en forma de un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio E5(vii): (2-((2R,5S)-4-bencil-5-metil-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetato de metilo):

El compuesto E5(vi) (110 g, 0,307 mol) se disolvió en diclorometano/agua (1 l/500 ml). Con agitación, se añadió gota a gota $NaHCO_3$ ac. hasta alcanzar pH = 9 y después la solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La fase de diclorometano se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (300 ml x 2). Las fases orgánicas

combinadas se secaron sobre Na_2SO_4. La filtración y la evaporación dieron el compuesto E5(vii) (95 g, al 99%) en forma de un aceite. ^1H RMN $CDCl_3$ 1,3-1,4 (d, 3H), 2,7-2,8 (m, 1H), 3,0-3,1 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,4 (m, 1H), 5,2 (d, 1H), 7,1-7,3 (m, 5H), 7,7 (a, 1H).

Intermedio E5(viii): (2-((2R,5S)-4-bencil-1,5-dimetil-3,6-dioxopiperazin-2-il)acetato de metilo):

A una solución del compuesto E5(vii) (1,45 g, 5 mmol) en THF (30 ml) se le añadió en porciones NaH (0,24 g, 5 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó durante 20 minutos y después se añadió gota a gota CH_3I (0,85 g, 6 mmol) en THF (10 ml). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El análisis por CCF (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) sugirió que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4. La filtración y la concentración dieron el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1), dando el compuesto E5(viii) (0,7 g, al 46%) en forma de un aceite. ^1H RMN $CDCl_3$ 1,4 (m, 3H), 2,9 (s, 3H), 3,0-3,2 (m, 1H), 3,5-3,7 (s, 3H), 3,8-4,1 (m, 2H), 4,2-4,4 (m, 1H), 5,1-5,3 (m, 1H), 7,1-7,3 (m 5H).

Intermedio E5(ix): (2-((5S)-4-bencil-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol):

A una solución del compuesto E5(ix) (12 g, 0,04 mmol) en THF (250 ml) se le añadió en porciones $LiAlH_4$ (7,6 g, 0,2 mol) a 0ºC . Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 36 horas. El análisis por CCF (diclorometano/metanol = 10/1) sugirió que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con agua (5 ml), la mezcla se filtró y la torta se lavó

varias veces con acetato de etilo. El filtrado se lavó con Na_2SO_4. La filtración y la concentración dieron el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con diclorometano/metanol = del 100/1 al 10/1), dando el compuesto racémico E5(ix) (8,3 g, al 84%) en forma de un aceite.

Intermedio E5(x)-Isómeros A y B: 2-((2R,5S)-4-bencil-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol y 2-((2S,5S)-4-bencil-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol

El compuesto racémico E5(ix) se separó por SFC usando una columna AS-H (0,46 x 2,5 cm x 5 μm) con MeOH al 5% (DEA al 0,025%) y CO_2 al 95% como fase móvil dando los compuestos E5(x)-Isómero A y B (5,2 g y 1,9 g respectivamente). E5(x)-Isómero A: ^{1}H RMN $CDCl_3$ 1,0 (d, 3H), 1,4 (m,1H), 1,7 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,4 (m, 1H), 2,6 (dd, 1H), 2,7 (dd, 1H), 3,0 (d, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,0 (d, .1H), 4,2 (a, 1H), 7,1-7,3 (m, 5H). E5(x)-Isómero B: ^{1}H RMN $CDCl_3$ 1,0 (d, 3H), 1,6-1,8 (m, 2H), 2,2-2,7 (m, 9H), 3,2 (d, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,8 (a, 1H), 7,1-7,3 (m, 5H).

Intermedios E5(xi)-Isómeros A y B: 2-((2R,5S)-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol y 2-((2S,5S)-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol

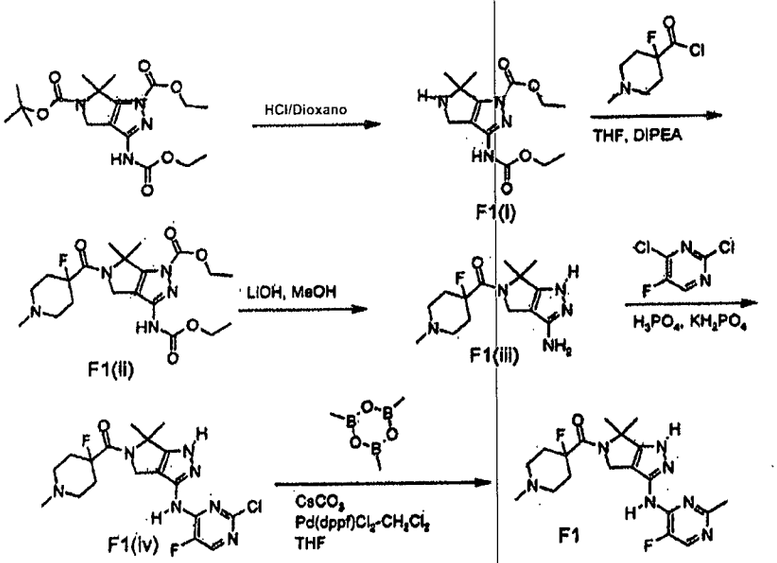
La mezcla del compuesto E5(x)-Isómero A (5,2 g, 0,021 mol) y Pd/C (0,5 g) en MeOH (40 ml) o la mezcla del compuesto E5(x)-Isómero B (1,9 g, 7,7 mmol) y Pd/C (0,2 g) en MeOH (40 ml) en atmósfera de 344,74 kPa (50 psi) de H_2 se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por CCF (diclorometano/metanol = 10/1) sugirió que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró, dando E5(xi)-Isómero A (3,1 g, al 94%) en forma de un sólido de color blanquecino o E5(xi)-Isómero B (1,2 g, al 93%) en forma de un sólido de color blanquecino. E5(xi)-Isómero A:

^{1}H RMN $CDCl_3$ 1,0 (d, 3H) 1,8 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 2,4-3,1 (m, 9H), 3,8 (m, 2H). E5(xi)-Isómero B: ^{1}H RMN $CDCl_3$ 1,0 (d, 3H), 1,5 (m, 1H), 1,8 (t, 1H), 2,0-2,3 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,7-3,0 (m, 4H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (m, 1H).

Ejemplo E5: 2-((5S)-4-{[3-[(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol.

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo E1 anterior con la excepción de que se sustituyó el E5(xi)-Isómero A por ((2R,5S)-1,2,5-trimetilpiperazina. Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLO F1: 5-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-*N*-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina



Intermedio F1(i): 3-[(Etoxicarbonil)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-1(4H)-carboxilato de etilo.

A una solución de ácido 1-etil éster de 5-*terc*-butil éster del ácido 3-etoxicarbonilamino-6,6-dimetil-4,6-dihidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxílico

(5,69 g, 14,4 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 ml). La solución se agitó durante 1 h, momento en el que los volátiles se retiraron al vacío para producir el producto deseado F1(i) en forma de un sólido de color blanco (4,8 g, al 91%). Espectro de masas: Calc. para $C_{13}H_{21}N_4O_4$ (M+H): 297. Encontrado: 297.

Intermedio F1(ii): 3-[(Etoxicarbonil)amino]-5-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-1(4H)-carboxilato de etilo.

A un recipiente a presión se le añadieron F1(i) (4,80 g, 16,2 mmol), cloruro de 4-fluoro-1-metilpiperidina-4-carbonilo (2,45 g, 13,6 mmol), diisopropiletilamina (9,06 ml, 52,0 mmol) y THF (300 ml). La suspensión se calentó a 80°C durante 15 h. Los volátiles se retiraron al vacío al vacío para producir el producto deseado F1(ii) en forma de una espuma de color pardo (5,6 g, al 98%). Espectro de masas: Calc. para $C_{20}H_{31}N_5O_5F$ (M+H): 440. Encontrado: 440.

Intermedio F1(iii): 5-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.

A un vial para microondas se le añadió F1(ii) (9,80 g, 22,0 mmol) en una solución de MeOH (35 ml) y LiOH (2,14 g, 89,2 mmol). La reacción se calentó a 110°C en el microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, dando el producto deseado F1(iii) en forma de una espuma de color castaño (4,4 g, al 67%). Espectro de masas: Calc. para $C_{14}H_{23}N_5OF$ (M+H): 296. Encontrado: 296.

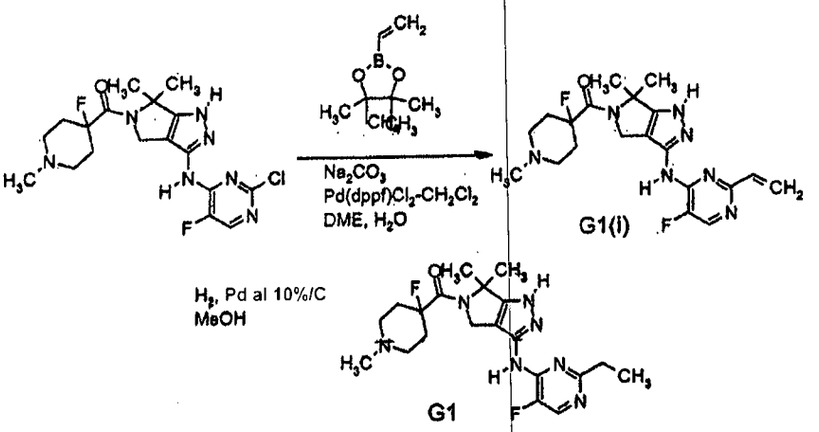
Intermedio F1(iv): N-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.

A una solución de F1(iii) (1,40 g, 4,74 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoro pirimidina (0,791 g, 4,74 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadió dihidrogenofosfato potásico (0,645 g, 4,74 mmol) seguido de H_3PO_4 (0,0929 g, 0,948 mmol). La reacción se calentó a 95ºC durante 15 h. La mezcla de reacción en bruto se enfrió a 22ºC y después se vertió en $NaHCO_3$ enfriado con hielo (sat., ac.) (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron, dando el producto deseado F1(iv) en forma de un sólido de color pardo (0,633 g, al 31%). Espectro de masas: Calc. para $C_{18}H_{23}N_7OF_2Cl$ (M+H): 426. Encontrado: 426.

Ejemplo F1: 5-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-*N*-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina.

A un recipiente a presión se le añadieron F1(iv) (0,225 g, 0,528 mmol), trimetilboroxina (1,47 ml, 10,6 mmol), carbonato de cesio (3,44 g, 10,6 mmol), aducto de diclorometano y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,0647 g, 0,0792 mmol), H_2O (0,8 ml) y THF (8,0 ml). La suspensión se purgó con argón durante 2 min y después se calentó a 100ºC durante 15 h. La solución enfriada se filtró para retirar los sólidos que no se disolvieron, se concentró y se disolvió de nuevo en MeOH. La HPLC preparativa usando ACN al 20-60%/H_2O (AcOH al 0,1%) proporcionó el producto deseado F1 en forma de un sólido de color blanco (0,020 g, al 9,3%). Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLO G1: *N*-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-5-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.



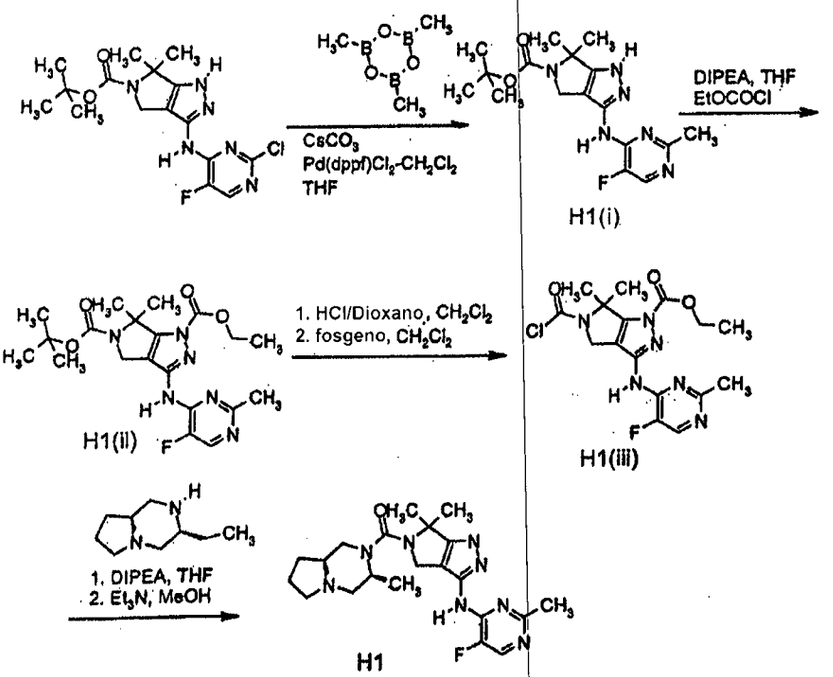
Intermedio G1(i): 5-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-*N*-(5-fluoro-2-vinilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.

A un recipiente a presión se le añadieron el material de partida [3-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-6,6-dimetil-4,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-il]-(4-fluoro-1-metil-piperidin-4-il)-metanona (0,375 g, 0,881 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,407 g, 2,64 mmol), Na_2CO_3 (0,280 g, 2,64 mmol) y aducto de diclorometano y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,144 g, 0,176 mmol) seguido de DME (10 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 2 min y después se calentó a 100ºC durante 15 h. Los volátiles se concentraron al vacío y el residuo se disolvió de nuevo en EtOAc (15 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró, dando el producto deseado G1(i) en forma de una espuma de color pardo (0,35 g, al 95%). Espectro de masas: Calc. para $C_{20}H_{26}N_7OF_2$ (M+H): 418. Encontrado: 418.

Ejemplo G1: N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-5-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.

A una solución de material de partida (0,413 g, 0,989 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (0,0400 g, 0,380 mmol). La suspensión se evacuó/recargó 3 veces con hidrógeno y se dejó en agitación durante 15 h en atmósfera de hidrógeno. La suspensión se filtró a través de Celite, la torta de filtro se lavó con H_2Cl_2 y el filtrado se concentró. La HPLC preparativa proporcionó el producto deseado G1 en forma de un sólido de color blanco (0,018 g, al 4,4%). Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLO H1: N-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(3S,8aS)-3-metilhexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1H)-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina



Intermedio H1(i): 3-[(5-Fluoro-2-metilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazolo-5(1H)-carboxilato de *terc*-butilo.

A un recipiente a presión se le añadió éster *terc*-butílico del ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-6,6-dimetil-4,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-carboxílico (1,50 g, 3,90 mmol), trimetilboroxina (10,9 ml, 78,4 mmol), carbonato de cesio (25,5 g, 78,4 mmol), aducto de diclorometano y dicloro[1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,480 g, 0,588 mmol), H_2O (6 ml) y THF (60 ml). La suspensión se purgó con argón durante 2 min y después se trató a 100°C durante 15 h. La solución enfriada se filtró para retirar los sólidos que no se habían disuelto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol:amoniado al 0-10% en CH_2Cl_2 proporcionó el producto deseado H1(i) en forma de un sólido de color pardo (0,80 g, al 56%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,41 (s, 9H), 1,57 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 4,43-4,58 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 12,34 (s, 1H). Espectro de masas: Calc. para $C_{17}H_{24}N_6O_2F$ (M+H): 363. Encontrado: 363.

Intermedio H1(ii): 3-[(5-Fluoro-2-metilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo(3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 1-etil 5-*terc*-butilo.

A una solución a 0°C de H1(i) (0,800 g, 2,21 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,124 g, 3,09 mmol). La solución se agitó a 0°C 10 min, momento en el que se añadió cloroformato de etilo (0,421 ml, 4,41 mmol). La solución se calentó a 22°C y se agitó durante 15 h. La reacción se interrumpió con NH_4Cl (sat., ac.) (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron, dando el producto deseado H1(ii) en forma de un sólido de color pardo (0,92 g, al 96%). Espectro de masas: Calc. para $C_{20}H_{28}N_6O_4F$ (M+H): 435. Encontrado 435.

Intermedio H1(iii): 5-(Clorocarbonil)-3-[(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-1(4H)-carboxilato de etilo.

A una solución de H1(ii) (0,919 g, 2,12 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (10 ml). La solución se agitó durante 1 h, se concentró al vacío y se disolvió de nuevo en CH_2Cl_2 (40 ml) y diisopropiletilamina (1,67 ml, 9,58 mmol). La solución se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota trifosgeno (0,569 g, 1,92 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) durante 30 min. La reacción se interrumpió con H_2O (10 ml), se calentó a 22°C y se llevó a pH 8-9 con $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron, dando el producto deseado H1(iii) en forma de un sólido de color pardo (0,49 g, al 46%). Espectro de masas: Calc. para $C_{16}H_{19}ClN_6O_4F$ (M+H): 397. Encontrado: 397.

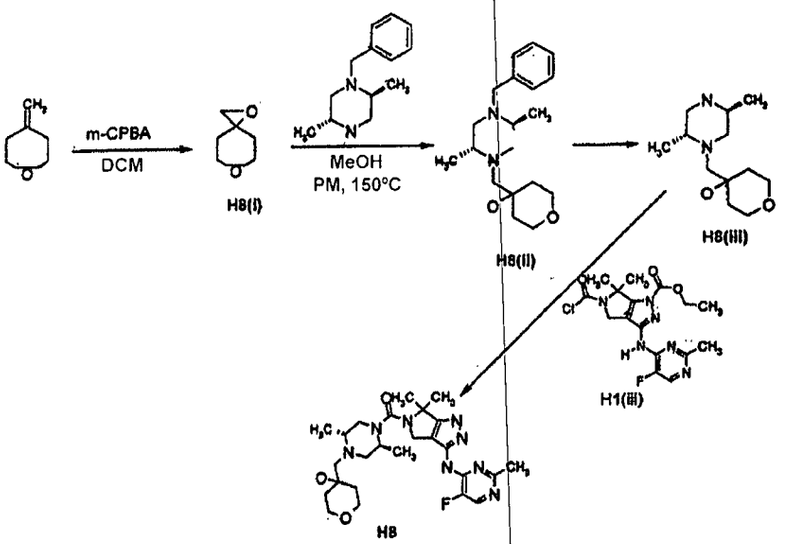
Ejemplo H1: N-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(3S,8aS)-3-metilhexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1H)-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina.

A un recipiente a presión se le añadieron H1(iii) (0,244 g, 0,615 mmol), (3S,8aS)-3-metiloctahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina (0,0862 g, 0,615 mmol), diisopropiletilamina (0,428 ml, 2,46 mmol) y THF (5 ml). La suspensión se agitó a 90°C durante 2 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió de nuevo en MeOH (10 ml). Se añadió trietilamina (5 ml) y la solución se agitó durante 15 h. La HPLC preparativa usando ACN al 20-60%/H_2O (AcOH al 0,1%) proporcionó el producto deseado H1 en forma de un sólido de color blanco (0,12 g, al 38%).

EJEMPLOS H2-H7:

Los Ejemplos H2 a H7 se prepararon usando procedimientos análogos al Ejemplo H1 anterior. Véase la Tabla 1 a continuación para los nombres y los datos de RMN.

EJEMPLO H8: 4-[((2R,5S)-4-{[3-[(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-ol



Intermedio H8(i): 1,6-dioxaespiro[2.5]octano

Una solución de 4-metilenotetrahidro-2*H*-pirano (1,00 g, 10,2 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se puso en un baño de hielo y después se añadió en tres porciones ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (2,46 g, 14,3 mmol). La reacción se calentó lentamente a TA, se agitó durante 3 h, después se interrumpió con NaOH (ac.) al 10% (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron, proporcionando el intermedio H8(i) en forma de un aceite transparente (607 mg, al 52%).

Intermedio H8(ii) (4-(((2R,5S)-4-bencil-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-tetrahidro-2*H*-piran-4-ol):

A un vial para microondas se le añadieron H8(i) (259 mg, 2,3 mmol), (2S,5R)-1-bencil-2,5-dimetilpiperazina (464 mg, 2,3 mmol) y 5 ml de MeOH. El vial se calentó a 150°C durante 2 h en el microondas. La reacción en bruto se concentró, proporcionando el intermedio H8(ii) (723 mg, al 100%).

Intermedio H8(iii) 4-{[(2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-ol

A una solución de H8(ii) (723 mg, 2,3 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió Pd/C (72 ng, 0,07 mmol). La reacción se sometió a evacuación-recarga (3 x) con gas H_2 y después se desarrollo en atmósfera de H_2 durante una noche. La mezcla de reacción completada se filtró a través de un lecho de Celite, se aclaró con CH_2Cl_2 y MeOH y después se concentró, dando el compuesto del título (500 mg, al 97%) en forma de un sólido de color amarillo-naranja H8(iii).

Ejemplo H8: 4-[((2R,5S)-4-{[3-[(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-ol.

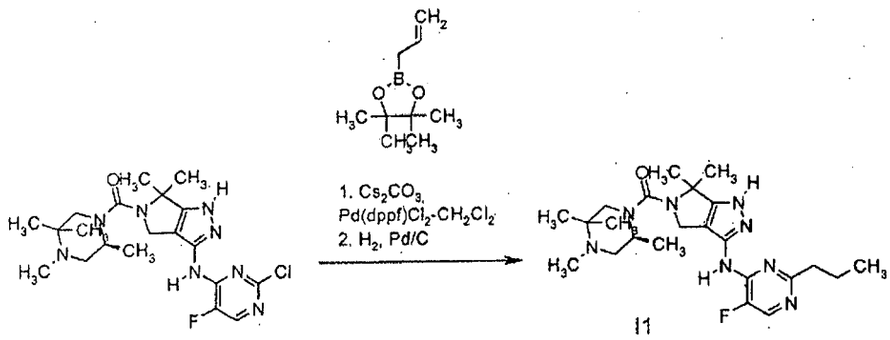
El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo H1 anterior. Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLOS H9-H10:

Los Ejemplos H9 y H10 se prepararon usando procedimientos análogos al Ejemplo H1 anterior, con la excepción de que se sustituyeron los Isómeros A y B de E5(xi), respectivamente, por (3S,8aS)-3-metiloctahidropirrolo[1,2-

a]pirazina. Véase la Tabla 1 a continuación para los nombres y los datos de RMN.

EJEMPLO I1: N-(5-fluoro-2-propilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-



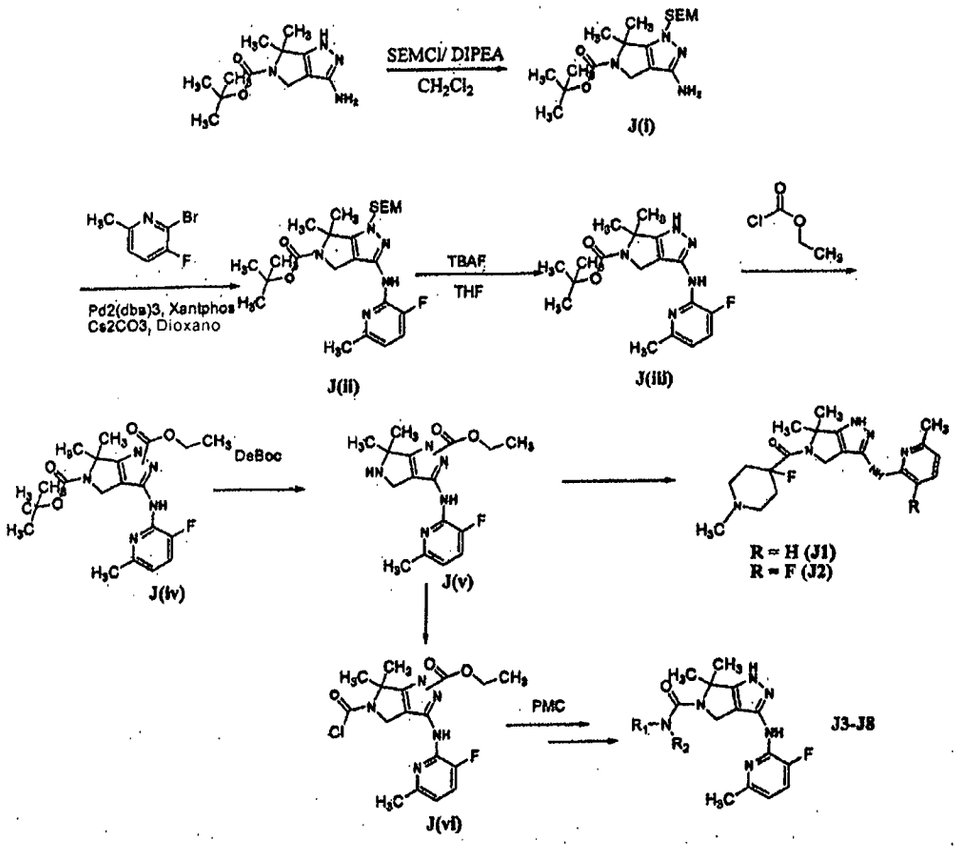
I1

A un recipiente a presión se le añadieron [3-(2-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-ilamino)-6,6-dimetil-4,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-il]-((S)-2,4,5,5-tetrametil-piperazin-1-il)-metanona (0,150 g, 0,330 mmol), 2-alil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolano (1,12 g, 6,66 mmol), carbonato de cesio (0,543 g, 1,66 mmol), aducto de diclorometano y dicloro[1,1'-bis(fenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,0408 g, 0,0498 mmol), H_2O (0,3 ml) y THF (3 ml). La suspensión se purgó con argón durante 2 min y después se agitó a 100ºC durante 15 h. La solución enfriada se filtró para retirar los sólidos que no se habían disuelto y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH (5 ml) y se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,0400 g, 0,380 mmol). La suspensión se evacuó, se recargó 3 veces con hidrógeno y se dejó en agitación durante 15 h en atmósfera de hidrógeno. La suspensión se filtró a través de Celite, la torta de filtro se lavó con CH_2Cl_2 y el filtrado se concentró. La HPLC preparativa proporcionó el producto deseado I1 en forma de un sólido de color blanco (0,025 g, al 14%).

EJEMPLO I2:

El Ejemplo I2 se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo I1 anterior. Véase la Tabla 1 a continuación para los nombres y los datos de RMN.

EJEMPLOS J1-J8:



Intermedio J(i): 3-Amino-6,6-dimetil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-carboxilato de *terc*-butilo.

A una suspensión de 3-amino-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (8,5 g, 33,9 mmol) y diisopropil etilamina (18 ml, 3,0 equiv.) en diclorometano (200 ml) se le añadió gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (6,0 ml, 1,0 equiv.) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La

mezcla permaneció en agitación a 0ºC en atmósfera de nitrógeno durante dos horas, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna, dando el compuesto del título J(i) en forma de un sólido de color blanco (2,27 g, al 18%). ^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4): δ ppm 0,81-0,97 (m, 2H), 1,45-1,59 (m, 9H), 1,72 (d, *J* = 5,29 Hz, 13H), 3,53-3,67 (m, 2H), 4,26 (d, *J* = 7,55 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H). El análisis por 2D-NOESY RMN mostró un protón a 5,17 ppm que se corresponde con un protón a 1,72 ppm.

Intermedio J(ii): 3-[(3-Fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino]-6,6-dimetil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-carboxilato de *terc*-butilo.

A un matraz equipado con un condensador se le añadieron J(i) (4,7 g, 12,3 mmol), carbonato de cesio (8,0 g, 25 mmol), 2-bromo-3-fluoro-picolina (2,6 g, 14 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (600 mg , 0,6 mmol, Pd al 10% en mol), Xantphos (700 mg, 1,2 mmol, 105 en mol) y 1,4-dioxano (150 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min en atmósfera de nitrógeno. Mientras la mezcla se agitaba, se añadió agua desgasificada (50 ml). La mezcla se calentó a 100ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno y después se evaporaron 4/5 en volumen del disolvente. Se introdujo agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 1,00 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y cloruro sódico acuoso saturado, se secaron (sulfato sódico anhidro), se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna, dando el compuesto del título J(ii) en forma de un sólido de color blanco (2,9 g, al 48%).

Intermedio J(iii): 3-[(3-Fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino]-6,6-dimetil-4,6 dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-carboxilato de *terc*-butilo.

A una solución de J(ii) (2,9 g, 5,9 mmol) en THF (100 ml) se le añadió TBAF (7,7 g , 29,5 mmol, 5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 70ºC durante 16 horas y después se evaporaron 4/5 en volumen del disolvente. Se introdujo agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y cloruro sódico acuoso saturado, se secaron (sulfato sódico anhidro), se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna, dando el compuesto del título J(iii) en forma de un sólido de color blanco (1,6 g, al 76%). CLEM (API-ES, $M+H^+$): 362.

Intermedio J(iv): Acetato de etilo-3-[(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-carboxilato de *terc*-butilo.

Se añadió lentamente una solución de cloruro de carboetoxi (0,58 g, 5,35 mmol, 1,2 equiv.) en THF (5 ml) a una mezcla de suspensión de J(iii) (1,6 g. 4,46 mmol) y DIPEA (3,9 ml, 5 equiv.) en THF (80 ml) a 0ºC en atmósfera de nitrógeno. La reacción se mantuvo a 0ºC durante dos horas, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna, dando el compuesto del título J(iv) en forma de un sólido de color blanco (627 mg, al 35%).

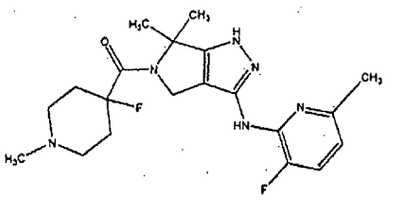
Intermedio J(v): Acetato de etilo-N-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina.

A una solución transparente de J(iv) (627 mg, 1,45 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (10,8 ml, 30 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente y los volátiles se evaporaron y se secaron al vacío, dando el compuesto del título J(v) en forma de sal HCl.

Intermedio J(vi) (aplicable a los Ejemplos J3-J6): Acetato de etilo-cloruro de 3-[(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carbonilo.

A una solución transparente de trifosgeno (472 mg, 1,59 mmol) en DCM se le añadió gota a gota (humo de color blanco) DIPEA (1,26 ml, 7,23 mmol) en atmósfera de N_2 a 0°C. Se añadió gota a gota la suspensión del producto en bruto J(v) (489 mg, 1,27 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente lentamente y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante una noche. El disolvente y los volátiles se evaporaron y se secaron al vacío, dando el compuesto del título J(vi) en forma de una sal HCl. Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLO J1: 5-[(4-Fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-*N*-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.

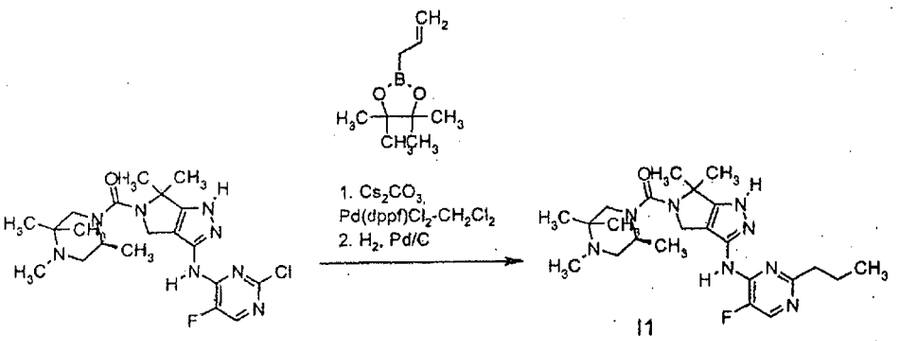


Una solución de J(v) (68 mg, 0,17 mmol), cloruro de 4-fluoro-1-metilpiperidina-4-carbonilo (74,2 mg, 2 equiv.) y DIPEA (0,18 ml) en THF (10 ml) se calentó a 70°C durante 16 h. El THF se concentró. La mezcla de reacción se disolvió en CH_3OH (10 ml) y Et_3N (5 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El residuo se purificó por HPLC (HOAc al 0,1% en forma de un tampón), dando el compuesto del título J1 en forma de un sólido (80 mg, rendimiento del 20%). Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLOS J2-J8:

Los Ejemplos J2 a J8 se prepararon usando procedimientos análogos al Ejemplo J1 anterior, con los Ejemplos J3 a J8 obtenidos adicionalmente a partir del Intermedio J(vi) como se ha descrito en el esquema anterior. Véase la Tabla 1 a continuación para los nombres y los datos de RMN.

EJEMPLO J9: *N*-[5-fluoro-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.



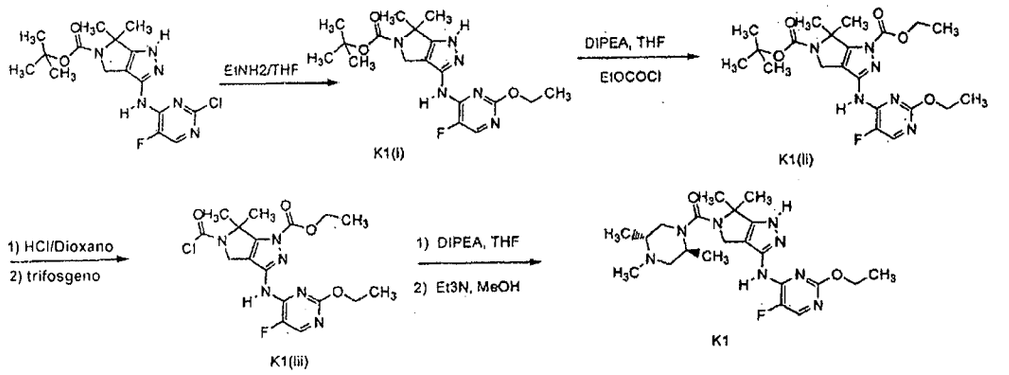
I1

El Ejemplo J9 se preparó usando procedimientos análogos a los Ejemplos J1 a J8, con la excepción de que se sustituyó A1(iv) por J(i) como se ha mostrado anteriormente. Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLOS J10-J16:

Los Ejemplos J10 a J16 se prepararon usando procedimientos análogos al Ejemplo J9 anterior. Véase la Tabla 1 a continuación para los nombres y los datos de RMN.

EJEMPLO K1: *N*-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina-



Intermedio K1(i): 3-[(2-Etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-carboxilato de *terc*-butilo.

Se preparó una solución reciente de etóxido sódico disolviendo 7 g de metal sodio en 140 ml de etanol anhidro. Se cargaron doce viales para microondas Biotage de 20 ml equipados con barras de agitación magnéticas con 1,2 g del cloruro (total 14,4 g, 38 mmol). A cada vial se le añadieron 10 ml de la solución de etóxido sódico que se ha mencionado anteriormente seguido de 5 ml de etanol anhidro. Los viales se cerraron herméticamente y se procesaron por lotes usando un iniciador de microondas Biotage. Cada reacción se calentó a 160°C durante 10 minutos. Después de la refrigeración, los viales de reacción se abrieron (se demostró que la reacción había terminado mediante análisis por LC-MS) y los contenidos se combinaron. Cada vial se aclaró con 5 ml de etanol y 10 ml de agua (se deposita un precipitado sólido en el fondo del vial) y los lavados combinados con los contenidos originales del vial. El etanol se retiró al vacío y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío, produciendo el producto en forma de un

sólido de color ligeramente amarillo (14,1 g, al 96%). Éste era suficientemente puro para usarse directamente en la siguiente etapa.

Nota: El calentamiento térmico a reflujo durante un periodo de tiempo prolongado (18 horas) no produjo la transformación. No se intentó el uso de un tubo cerrado herméticamente. El calentamiento por microondas a 140ºC durante 10 minutos condujo a una conversión del 60% por LC-MS.

Intermedio K1(ii): 1-Etil 3-[(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 5-*terc*-butilo.

A una solución de K1(i) (175 mg, 0,44 mmol) en cloruro de metileno se le añadió trietil amina (0,07 ml, 1,2 equiv.) seguido de cloroformiato de etilo (0,04 ml, 1,0 equiv.). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se separó y después se concentró, dando un sólido de color amarillo K1(ii) que se llevó a continuación sin purificación adicional.

Intermedio K1(iii): 5-(Clorocarbonil)-3-[(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-1(4H)-carboxilato de etilo.

A una solución de K1(ii) (170 mg, 0,36 mmol) en 6 ml de dioxano seco se le añadió 1 ml de HCl 4 M en dioxano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 48 horas, el disolvente se retiró al vacío y el residuo sólido de color blanco se secó varias horas a alto vacío y se llevó a continuación sin purificación adicional. La reacción con trifosgeno se realizó usando el mismo procedimiento que en la preparación del intermedio E1(iv). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,38-1,43 (3H, m), 1,49-1,54 (3H, m), 1,78-1,86 (6H, m), 4,32-4,42 (2H, m), 4,61 (2H, cd, *J* = 7,13, 1,26 Hz), 5,17 (2H, d, *J* = 59,42 Hz), 8,08 (1H, t, *J* = 2,39 Hz), 10,27 (1H, d, *J* = 9,57 Hz). CLEM $(M+H)^+$ 427,1.

Ejemplo K1: N-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.

A una solución de K1(iii) (70 mg, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadieron clorhidrato de (2R,5S)-1,2,5-trimetilpiperazina (108 mg, 4 equiv.) y diisopropiletil amina (0,15 ml, 6,8 equiv.). La mezcla resultante se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80°C durante 16 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción en bruto se le añadió un gránulo de hidróxido sódico en 2 ml de metanol y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente del 15% al 35% de acetonitrilo en agua (modificador de ácido acético al 0,1%) en aumento durante 25 minutos. La liofilización durante una noche produjo el compuesto del título K1 en forma de un polvo de color blanco (37 mg, al 44%). Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

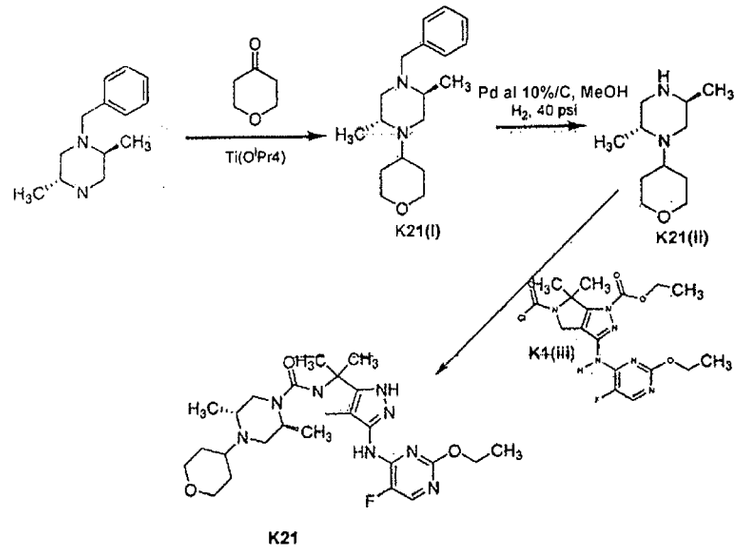
EJEMPLOS K2-K19:

Los Ejemplos K2 a K19 se prepararon usando procedimientos análogos al Ejemplo K1 anterior. Véase la Tabla 1 a continuación para los nombres y los datos de RMN.

EJEMPLO K20: *N*-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-5-{[(3S,8aS)-3-isopropilhexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1H)-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina

El Ejemplo K20 se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo K1 anterior, con la excepción de que se sustituyó E4(ii) por clorhidrato de (2R,5S)-1,2,5-trimetilpiperazina. Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLO K21: 5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.



Intermedio K21(i): (2S,5R)-1-bencil-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazina.

A una mezcla de (2S,5R)-1-bencil-2,5-dimetilpiperazina (11,0 g, 53,8 mmol) y tetrahidro-4*H*-piran-4-ona (5,39 g, 53,8 mmol) a 0ºC se le añadió isopropóxido de Ti(IV) (19,2 ml, 67,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche y se obtuvo una suspensión de color naranja. A la suspensión se le añadieron EtOH (25 ml) y $NaCNBH_3$ (4,27 g, 64,6 mmol, 1,20 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta durante 24 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua (5,0 ml) y se generó un sólido de color amarillo. La suspensión se diluyó con EtOAc (400 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó de nuevo con EtOAc (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se recogió y se concentró a presión

reducida, produciendo un aceite de color amarillo. El aceite se diluyó en THF (400 ml) y se añadió PS-isocianato para retirar la amina secundaria. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando 50:5:1 de $CHCl_3$/MeOH/Et_3N, produciendo el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo (13,0 g, al 84%).

Intermedio K21(ii): (2R,5S)-2,5-dimetil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazina.

Se disolvió (2S,5R)-1-bencil-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazina (13,0 g, 45,1 mmol) en MeOH (500 ml). La solución se añadió a un recipiente agitador que se cargó previamente con Pd húmedo al 10%/C. La hidrogenación se realizó en un agitador en atmósfera de 275,79 kPa (40 psi) de presión de hidrógeno. La reacción se completó después de 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró, produciendo el compuesto deseado (9,0 g, al 100%). ^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,02 (d, *J* = 3,58 Hz, 3H), 1,04 (d, *J* = 3,39 Hz, 3H), 1,44-1,54 (m, 2H), 1,58 (dd, *J* = 8,57, 3,67 Hz, 2H), 1,78-1,98 (m, 2H), 2,44-2,67 (m, 2H), 2,73-2,85 (m, 2H), 2,85-2,94 (m, 1H), 3,00-3,15 (m, 1H), 3,25-3,37 (m, 1H), 3,37-3,49 (m, 1H), 4,03 (dd, *J* = 6,97, 5,46 Hz, 2H).

Ejemplo K21: 5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina

El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo K1 anterior. Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

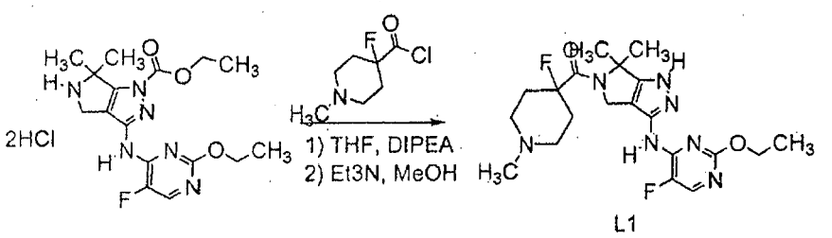
EJEMPLO K22: 4-[((2R,5S)-4-{[3-[(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piral-4-ol

El Ejemplo K22 se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo K1 anterior, con la excepción de que se sustituyó H8(iii) por (2R, 5S)-1,2,5-trimetilpiperazina. Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLOS K23-K26:

Los Ejemplos K23 y K24 se prepararon usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo K1 anterior, con la excepción de que se sustituyeron los Isómeros A y B de E5(xi), respectivamente, por (2R,5S)-1,2,5-trimetilpiperazina. Los Ejemplos K25 y K26 también se prepararon usando procedimientos análogos al Ejemplo K1 anterior, con la excepción de que se sustituyeron los Isómeros A y B de E5(xi), respectivamente, por (2R,5S)-1,2,5-trimetilpiperazina y se sustituyó metóxido sódico por etóxido sódico. Véase la Tabla 1 a continuación para los nombres y los datos de RMN.

EJEMPLO L1: *N*-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-5-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina



L1

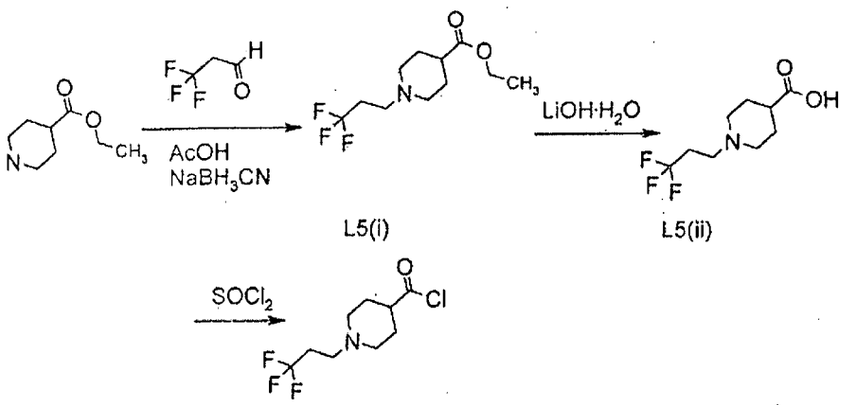
A una solución de diclorhidrato de 3-[(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-1(4H)-carboxilato de etilo (120 mg, 0,27 mmol) en 15 ml de THF que contenía diisopropiletil amina (0,23 ml, 4 equiv.) se le añadió una suspensión de THF de 5 ml de cloruro de 4-fluoro-1-metilpiperidina-4-carbonilo (128 mg, 2,6 equiv.). Después de calentar durante 5 horas a 65°C, la reacción se concentró a sequedad y se llevó a continuación sin purificación. A una solución de 3-[(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-

il)amino]-5-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-1(4H)-carboxilato de etilo en metanol se le añadieron 2 ml de una solución de hidróxido sódico al 10% en metanol. Después de retirar el disolvente al vacío, el residuo se purificó como en el Ejemplo K1 anterior. Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLOS L2-L4:

Los Ejemplos L2 a L4 se prepararon usando procedimientos análogos al Ejemplo L1 anterior. Véase la Tabla 1 a continuación para los nombres y los datos de RMN.

EJEMPLO L5: N-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.



Intermedio L5(i): 1-(3,3,3-Trifluoropropil)piperidina-4-carboxilato de etilo.

A una solución de isonipecotato de etilo (3,00 g, 19,1 mmol) en THF (20 ml) y MeOH (20 ml) se le añadieron 3,3,3-trifluoropropionaldehído (2,14 g, 19,1 mmol) y AcOH (1,09 ml, 19,1 mmol) seguido de cianoborohidruro sódico (1,20 g, 19,1 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 10 min, momento en el

que la reacción se interrumpió con agua (15 ml), después se hizo básica con $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío, produciendo un polvo de color blanco (3,3 g, al 68%). Espectro de masas: Calc. para $C_{11}H_{19}NF_3O_2$ (M+H): 254. Encontrado: 254.

Intermedio L5(ii): Ácido 1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidina-4-carboxílico

A una solución de 1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidina-4-carboxilato de etilo (3,30 g, 13,0 mmol) en THF (40 ml) y MeOH (40 ml) se le añadió $LiOH-H_2O$ (1,64 g, 39,1 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 15 h, momento en el que la solución se filtró para retirar los sólidos sin disolver y el filtrado se concentró. El material resultante se diluyó con agua (10 ml), se llevó a pH 5 con HCl (conc.) y después se concentró al vacío, produciendo un sólido de color blanco (2,9 g, al 150%). Espectro de masas: Calc. para $C_9H_{15}NF_3O_2$ (M+H): 226. Encontrado: 226.

Intermedio L5(iii): Cloruro de 1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidina-4-carbonilo.

Una suspensión de ácido 1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidina-4-carboxílico (4,40 g, 20,0 mmol) en cloruro de tionilo (20 ml) se calentó a 80°C durante 15 h. La solución se enfrió y se concentró al vacío, produciendo una espuma de color pardo (3,0 g, al 68%).

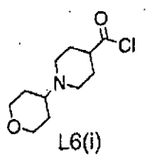
Ejemplo L5: N-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{{1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina

El compuesto del título L5 se preparó usando procedimientos análogos a la preparación de Ejemplo L1 anterior, con la excepción de que se sustituyó

cloruro de 4-fluoro-1-metilpiperidina-4-carbonilo por el intermedio L5(iii). Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLO L6: *N*-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.

Intermedio L6(i): Cloruro de (1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperidina-4-carbonilo



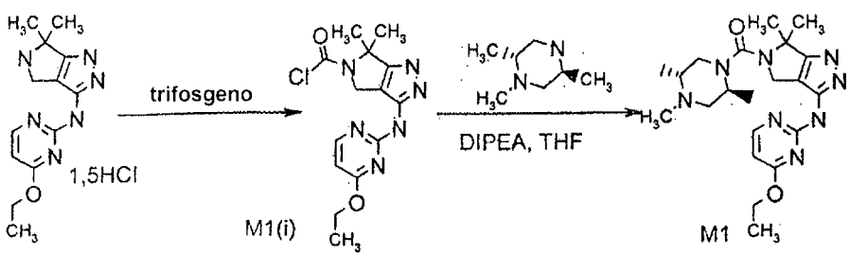
L6(i)

El Intermedio L6 se preparó usando procedimientos análogos al intermedio L5 anterior, con la excepción de que se sustituyó tetrahidro-2*H*-piran-4-carbaldehído por 3,3,3-trifluoropropionaldehído.

Ejemplo L6: N-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina

El compuesto del título L6 se preparó usando procedimientos análogos al L1 anterior, con la excepción de que se sustituyó cloruro de 4-fluoro-1-metilpiperidina-4-carbonilo por el intermedio L6(i). Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLO M1: N-(4-etoxipirimidin-2-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina



Intermedio M1(i): Cloruro de 3-[(4-etoxipirimidin-2-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-carbonilo.

A una solución a -78°C de clorhidrato de N-(4-etoxipirimidin-2-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina (0,300 g, 1,09 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) y diisopropiletilamina (0,952 ml, 5,47 mmol) se le añadió gota a gota trifosgeno (0,227 g, 0,766 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) durante 10 min. La reacción se interrumpió con H_2O (10 ml), se calentó a 22°C y se llevó a pH 8-9 con $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron, dando el producto deseado M1(i) en forma de un sólido de color pardo (0,35 g, al 95%). Espectro de masas: Calc. para $C_{14}H_{18}ClN_6O_2$ (M+H): 337. Encontrado: 337.

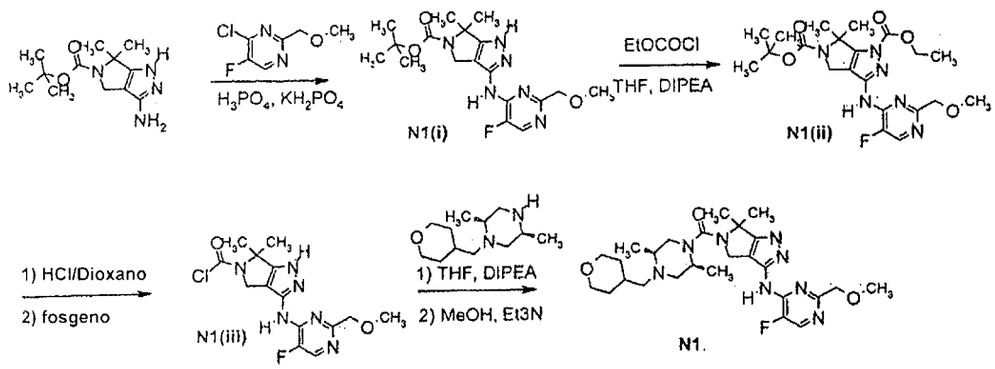
Ejemplo M1: N-(4-etoxipirimidin-2-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.

A una solución de M1(i) (0,350 g, 1,04 mmol) en THF (4 ml) se le añadieron clorhidrato de (2R,5S)-1,2,5-trimetilpiperazina (0,133 g, 1,04 mmol) y DIPEA (0,905 ml, 5,20 mmol). La solución se calentó a 90°C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La solución enfriada se filtró para retirar los sólidos sin disolver, se concentró y se disolvió de nuevo en DMSO. La HPLC preparativa proporcionó el producto deseado M1 en forma de un sólido de color blanco (0,030 g, al 6,7%). Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLO M2: N-(4-etoxipirimidin-2-il)-5-{[(2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina

El Ejemplo M2 se preparó usando procedimientos análogos al Ejemplo M1 anterior. Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLO N1: 5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-[5-fluoro-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina.



Intermedio N1(i): 3-{[5-fluoro-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]amino}-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-carboxilato de *terc*-butilo.

A una solución de 3-amino-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (3,00 g, 11,6 mmol) y 4-cloro-5-fluoro-2-(metoximetil)pirimidina (2,06 g, 11,6 mmol) en DMSO (8 ml) se le añadió dihidrogenfosfato potásico (1,58 g, 2,3 mmol) seguido de H_3PO_4 (0,29 g, 2,3 mmol). La reacción se puso en un baño de aceite a 90°C y se calentó durante 20 h. La reacción en bruto se enfrió a temperatura ambiente, después se vertió en $NaHCO_3$ enfriado con hielo (60 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El sólido en bruto se trituró con EtOAc, proporcionando el compuesto del título N1(i) en forma de un sólido de color blanco (3,2 g, al 70%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,44 (s, 9H), 1,59

(s, 3H), 1,61 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 4,29-4,44 (m, 2H), 4,45-4,64 (m, 2H), 8,32 (d, *J* = 3,20 Hz, 1H), 10,25 (s a, 1H), 12,24 (s a, 1H). Espectro de masas: Calc. para $C_{18}H_{25}FN_6O_3$ (M+H): 393. Encontrado: 393.

Intermedio N1(ii): 1-Etil 3-{[5-fluoro-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]amino}-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 5-*terc*-butilo.

Una solución de N1(i) (2,90 g, 13,1 mmol) en THF (60 ml) y DIPEA (2,39 g, 18,0 mmol) se enfrió en un baño de hielo y después se le añadió gota a gota cloroformiato de etilo (0,89 g, 8,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h, después se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), después se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto del título N1(ii) en forma de una espuma de color amarillo (3,3 g, al 96%). Espectro de masas: Calc. para $C_{21}H_{29}FN_6O_5$ (M+H): 465. Encontrado: 465.

Intermedio N1(iii): Cloruro de 3-{[5-fluoro-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]amino}-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-carbonilo.

A una solución de N1(ii) (3,40 g, 7,3 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió HCl (20 ml, 4 M en dioxano). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se concentró y se secó al vacío. La sal HCl de 3-{[5-fluoro-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]amino}-6,6-dimetil-5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-1(4H)-carboxilato de etilo se recogió en CH_2Cl_2 (150 ml). Se añadió DIPEA (4,26 g, 5,1 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió gota a gota trifosgeno (1,52 g, 32,9 mmol) en una solución de CH_2Cl_2 (50 ml). La reacción enfriada se interrumpió con agua (100 ml), se calentó a TA y después se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Los

extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El material en bruto se trituró con éter dando el compuesto del título N1(iii) en forma de un sólido de color blanco (1,55 g, al 50%). Espectro de masas: Calc. para $C_{17}H_{20}FClN_6O_4$ (M+H): 427. Encontrado 427.

Ejemplo N1: 5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-[5-fluoro-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina.

A un tubo cerrado herméticamente se le añadió N1(iii) (420 mg, 0,98 mmol) en una solución de THF (10 ml) seguido de DIPEA (445 mg, 3,4 mmol) y (2R,5S)-2,5-dimetil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazina (209 mg, 0,98). La reacción se puso en un baño de aceite a 85°C y se calentó durante 16 h. La reacción en bruto se concentró, después se recogió en MeOH (5 ml) y Et_3N (5 ml) y después se agitó durante 16 h más. La reacción en bruto se concentró, después se recogió en DCM (10 ml) y agua (10 ml) y se secó, dando el compuesto del título N1 en forma de un sólido de color blanco (245 mg, al 47%). Véase la Tabla 1 a continuación para los datos de RMN.

EJEMPLOS N2 Y N3:

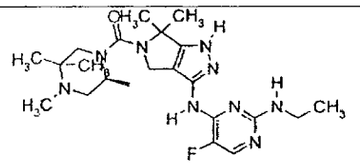
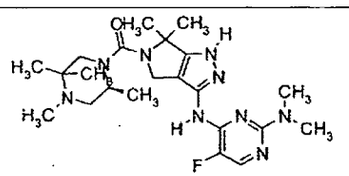
Los Ejemplos N2 y N3 se prepararon usando procedimientos análogos al Ejemplo N1 anterior, con la excepción de que se sustituyeron los Isómeros A y B de E5(xi), respectivamente, por (2R,5S)-2,5-dimetil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazina. Véase la Tabla 1 a continuación para los nombres y los datos de RMN.

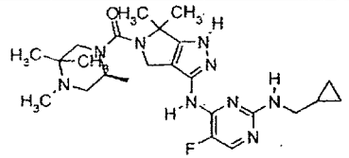
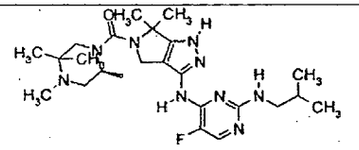
La siguiente Tabla 1 ilustra, además del Ki ap., la estructura, la nomenclatura y los datos de RMN de realizaciones adicionales de la invención.

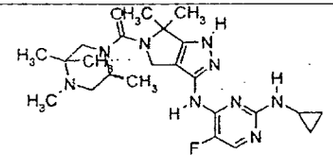
A menos que se indique otra cosa, los compuestos de la Tabla 1 se sintetizaron partiendo de materiales disponibles en el mercado o por procedimientos conocidos usando modificaciones convencionales de los ejemplos que se han descrito anteriormente.

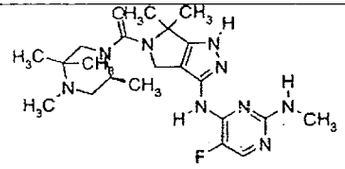
Tabla 1

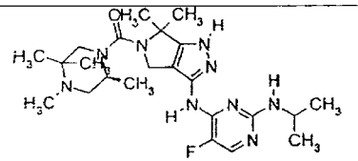
Aunque la invención se ha ilustrado con respecto a realizaciones específicas, los especialistas en la técnica reconocerán que pueden realizarse variaciones y modificaciones a través de la experimentación convencional y la práctica de la invención. Por lo tanto, la invención no pretende limitarse por la descripción anterior, sino definirse por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes. La descripción detallada y los ejemplos anteriores se han dado únicamente para facilitar la compresión.

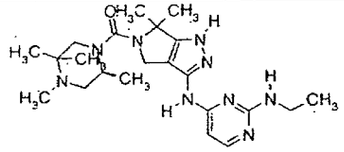
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
A1	2,69	 N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-N^2-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 mezcla de rotámeros) δ ppm 0,93 (s, 3H), 0,98-1,07 (m, 6H), 1,08-1,20 (m, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,14-2,29 (m, 1H), 2,52-2,64 (m, 2H), 2,77-2,94 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 4,32-4,53 (m, 2H), 6,49 (s a, 0,6H), 7,09 (s a, 0,4H), 7,67-8,11 (m, 1H), 9,42 (s a, 0,6H), 10,14 (s a, 0,4H), 12,28 (s a, 0,6H), 12,44 (s a, 0,4H).	442
A2	8,75	 N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-5-fluoro-N^2,N^2-dimetilpirimidina-2,4-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 mezcla de rotámeros) δ ppm 0,92 (s, 3H), 0,96-1,08 (m, 6H), 1,55 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,11-2,24 (m, 1H), 2,53-2,60 (m, 2H), 2,71-2,84 (m, 1H), 3,03 (s, 6H), 3,16-3,28 (m, 1H), 4,15-4,60 (m, 2H), 7,84-8,13 (m, 1H), 9,40 (s a, 0,4H), 9,88 (s a, 0,6H), 12,11 (s a, 0,6H), 12,36 (s a, 0,4H).	460

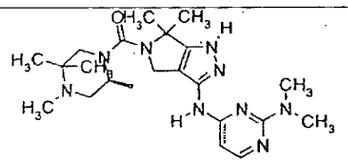
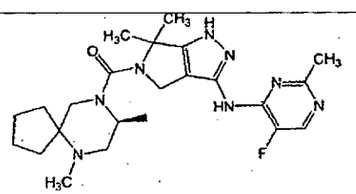
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
A3	17,9	 N^2-(ciclopropilmetil)-N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-5-fluoropirimidina-2,4-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,18 (m, 2H), 0,35-0,51 (m, 2H), 0:93 (s, 3H), 0,96-1,08 (m, 7 H), 1,56 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,13-2,25 (m, 1H), 2,51-2,63 (m, 3H), 2,84 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,00-3,19 (m, 2H), 4,33-4,53 (m, 2H), 6,35-7,53 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 12,51 (s a, 1H).	486
A4	37,6	 sal acetato de N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-5-fluoro-N^2-isobutilpirimidina-2,4-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,85-0,94 (m, 9 H), 1,02 (s, 3H), 1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,62-1,69 (m, 3H), 1,71-1,87 (m, 1H), 1,90 (s, 3H); 2,08 (s, 3H), 2,13-2,24 (m, 1H), 2,52-2,62 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,92-3,15 (m, 2H), 4,27-4,59 (m, 2H), 7,03 (s a, 1H), 7,83-8,01 (m, 1H), 10,05 (s a, 1H).	488

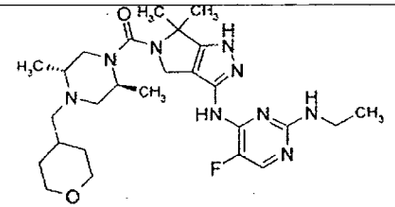
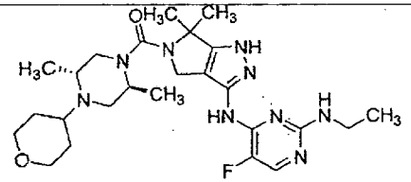
Ej. N°	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
A5	3,95	 N2-ciclopropil-N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-5-fluoropirimidina-2,4-diamina	1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 mezcla de rotámeros) δ ppm 0,32-0,49 (m, 2H), 0,54-0,75 (m, 2H), 0,93 (s, 3H), 0,97-1,12 (m, 6H), 1,54 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,12-2,25 (m, 1H), 2,53-2,68 (m, 3H), 2,76-2,90 (m, 1H), 3,20-3,32 (m, 1H), 4,15-4,63 (m, 2H), 6,81 (s a, 0,3H), 7,37 (s a, 0,7H), 7,82-8,11 (m, 1H), 9,47 (s a, 0,3H), 10,26 (s a, 0,7H), 12,29 (s a, 0,3H), 12,45 (s a, 0,7H).	472

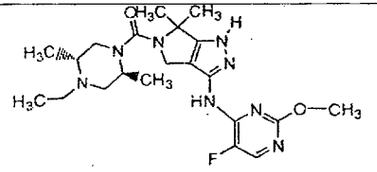
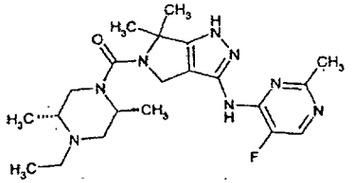
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
A6	10,8	 N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-5-fluoro-N^2-metilpirimidina-2,4-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 mezcla de rotámeros) δ ppm 0,93 (s, 3H), 0,97-1,10 (m, 6H), 1,54 (s, 3H), 1-64 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,13-2,26 (m, 1H), 2,51-2,61 (m, 2H), 2,64-2,93 (m, 4H), 3,16-3,32 (m, 1H), 4,29-4,60 (m, 2H), 6,55 (s a, 0,3H), 7,07 (s a, 0,7H), 7,76-8,12 (m, 1H), 9,46 (s a, 0,3H), 10,15 (s a, 0,7H), 12,29 (s a, 0,3H), 12,43 (s a, 0,7H).	446

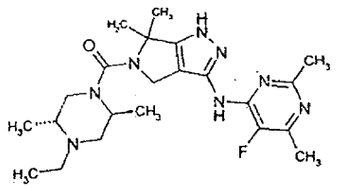
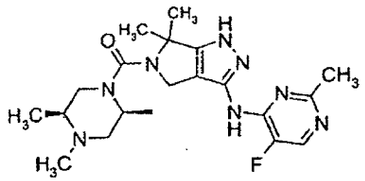
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
A7	3,81	 N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-5-fluoro-N^2-isopropilpirimidina-2,4-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 mezcla de rotámeros) δ ppm 0,93 (s, 3H) 1,00-1,08 (m, 6H) 1,10-1,16 (m, 6H) 1,54 (s, 3H) 1,64 (s, 3H) 2,09 (s, 3H) 2,14-2,26 (m, 1H) 2,51-2,62 (m, 2H) 2,78-2,95 (m, 1H) 3,36-3,45 (m, 1H) 3,90 (s, 1H) 4,28-4,60 (m, 2H) 6,26 (s a, 0,3H), 7,05 (s a, 0,7H), 7,76-8,11 (m, 1H), 9,42 (s a, 0,3H), 10,19 (s a, 0,7H), 12,29 (s a, 0,3H), 12,50 (s a, 0,7H).	474

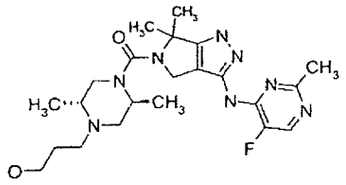
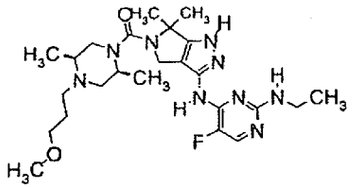
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
A8	3,39	 N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-N^2-etilpirimidina-2,4-diamina	^{1}H-RMN (300 MHz DMSO-d_6 mezcla de rotámeros) δ ppm 0,93 (s, 3H), 0,99-1,06 (m, 6H), 1,08-1,18 (m, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,13-2,24 (m, 1H), 2,52-2,58 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,37-3,41 (m, 1H), 4,30-4,55 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 6,31 (s a, 0,4H), 7,10 (s a, 0,6H), 7,67-7,98 (m, 1H), 9,29 (s a, 0,4H), 9,84 (s a, 0,6H), 12,13 (s a, 0,4H), 12,47 (s a, 0,6H).	442

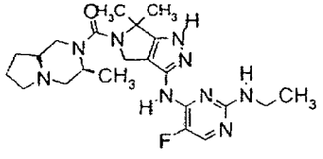
Ej. N°	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
A9	9,73	 N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-N^2,N^2-dimetilpirimidina-2,4-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 mezcla de rotámeros) δ ppm 0,93 (s, 3H), 0,96-1,04 (m, 6H), 1,56 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,12-2,23 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 3,06 (s, 6H), 3,18-3,29 (m, 1H), 4,30-4,53 (m, 2H), 5,97 (s a, 0,5H), 6,38 (s a, 0,5H), 7,78-8,03 (m, 1H), 9,24 (s a, 0,5H), 9,65 (s a, 0,5H), 12,03-12,26 (m, 1H).	442
A10	1,01	 5-{[(8S)-6,8-dimetil-6,9-diazaespiro[4,5]dec-9-il]carbonil}-*N*-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 0,94-1,12 (5H, m), 1,43 (3H, m), 1,57 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,90 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,66 (1H, m), 2,81 (1H, m), 4,60 (2H, m), 8,22 (1H, s), 10,10 (1H, s).	457

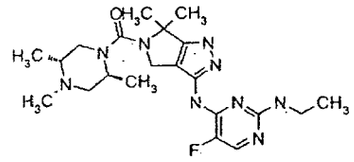
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
A11	<10	 N^4-(5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazoil-3-il)-N^2-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91-1,05 (m, 6H) 1,05-1,28 (m, 6H) 1,47-1,61 (m, 4H) 1,61-1,78 (m, 5H) 1,90 (s, 3H) 2,43 (s a, 2H) 2,69-2,94 (m, 2H) 3,01-3,16 (m, 2H) 3,17-3,29 (m, 3H) 3,74-3,93 (m, 2H) 4,39-4,58 (m, 2H) 7,95 (s a, 1H) 10,06 (s a, 1H) 12,29 (s a, 1H).	530
A12	<10	 N^4-(5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-N^2-etil-6-fluoropirimidina-2,4-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92-1,06 (m, 6H) 1,06-1,17 (m, 3H) 1,37-1,50 (m, 1H) 1,53 (s a, 1H) 1,56 (s, 3H) 1,61 (s a, 1H) 1,65 (s, 3H) 2,03-2,23 (m, 1H) 2,68-2,80 (m, 2H) 2,80-2,99 (m, 2H) 3,02-3,16 (m, 2H) 3,16-3,31 (m, 6H) 3,81-3,97 (m, 2H) 4,38-4,55 (m, 1H) 7,95 (d, *J* = 3,01 Hz, 1H)	516

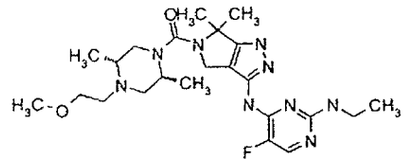
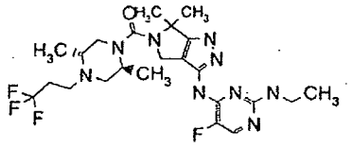
Ej. N°	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
AA1	22,9	 5-{[(2*S*,5*R*)-4-etil-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-*N*-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 (6H, s), 1,58 (3H, s), 1,67 (3H, s), 1,90 (3H, s), 2,77 (2H, m a), 3,05 (2H, m a), 3,32 (8 H, s), 3,82 (3H, s), 4,59-4,73 (2H, m), 8,13 (1H, s), 10,19 (1H, s), 11,95 (1H, s).	447
AA2	18,9	 5-{[(2*S*,5*R*)-4-etil-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-*N*-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 (8 H, d, *J* = 4,04 Hz), 1,59 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,91 (1H, s), 2,38 (2H, s), 2,47 (3H, s), 2,74 (1H, s), 3,05 (2H, s), 3,32 (18 H, s), 4,70 (2H, s), 8,21 (1H, s).	431

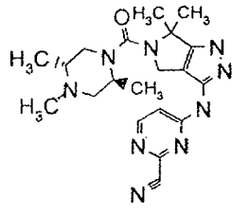
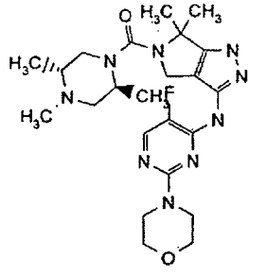
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
AA3	14,8	 5-{[(2S,5R)-4-etil-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-*N*-(5-fluoro-2,6-dimetilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91-0,99 (10H, m), 1,58 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,90 (3H, s), 1,93 (1H, d, *J* = 10,86 Hz), 2,26-2,30 (3H, m), 2,31-2,40 (3H, m), 2,43 (3H, s), 2,66-2,78 (2H, m), 3,04 (2H, d, *J* = 8,34 Hz), 4,63-4,74 (2H, m).	445
AA4	147	 2(S),5(S)-{[dimetil-4-metilpiperazin-1-il]carbonil}-*N*-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,09 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 1,33 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,66-2,69 (m, 1H), 2,92-2,98 (m, 1H), 3,18-3,22 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,60 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H).	417

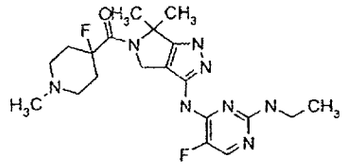
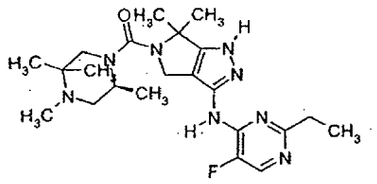
Ej. N°	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
AA5	29,1	 [3-(5-fluoro-2-metil-pirimidin-4-ilamino)-6,6-dimetil-4,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-il]-[4-(3-hidroxi-propil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-metanona	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,13 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 1,21 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,81 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,81 (m,2H), 8,11 (s, 1H).	461
B1	5,09	 Sal acetato de N^2-etil-5-fluoro-*N*^{4}-(5-{[(2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,93-1,01 (m, 6H), 1,11 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,58-1,63 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,85-1,96 (m, 2H), 2,13-2,26 (m, 1H), 2,32-2,43 (m, 2H), 2,60-2,72 (m, 1H), 2,73-2,81 (m, 1H), 2,98-3,14 (m, 2H), 3,22-3,28 (m, 2H), 3,29-3,37 (m, 4H), 4,40-4,55 (m, 2H), 6,94 (s a, 1H), 7,65-8,09 (m, 1H), 10,09 (s a, 1H), 12,33 (s a, 1H).	504

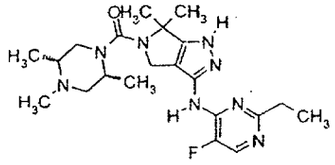
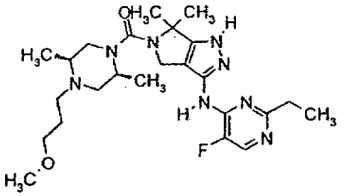
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
B2	24,5	 N^4-(6,6-dimetil-5-{[(3S,8aS)-3-metilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-N^2-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6 mezcla de rotámeros) δ ppm 1,02-1,16 (m, 3H), 1,21 (m, 3H), 1,30 (m, 1H), 1,58 (m, 6H), 1,67-1,89 (m, 3H), 1,87-2,03 (m, 1H), 2,11-2,27 {m, 1H), 2,63-2,85 (m, 2H), 2,85-3,00 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,30-3,44 (m, 2H), 3,74-3,98 (m, 1H), 4,20-4,56 (m, 2H), 6,46 (s a, 0,3H), 7,12 (s a, 0,7H), 7,77-8,11 (m, 1H), 9,46 (s a, 0,3H), 10,18 (s a, 0,7 H), 12,28 (s a, 0,3H), 12,42 (s a, 0,7 H).	458

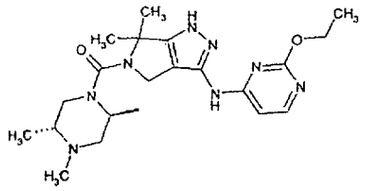
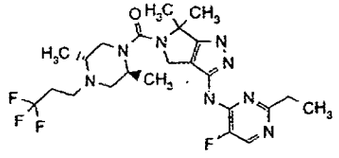
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
B3	2,03	 N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-N^2-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,93 (d, *J* = 5,65 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,03 Hz, 3H), 1,12 (t, *J* = 6,88 Hz, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,76-1,88 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,24-2,38 (m, 1H), 2,69 (d, *J* = 9,80 Hz, 1H), 2,92-3,16 (m, 2H), 3,18-3,31 (m, 2H), 4,35-4,60 (m, 2H), 7,09 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 10,24 (s a, 1H), 12,47 (s a, 1H).	446,4

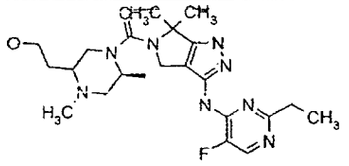
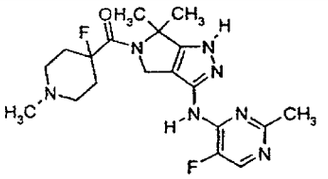
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
B4	13,5	 N^2-etil-5-fluoro-N^4-(5-{[(2S,5R)-4-(2-metoxietil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil, 4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,92-1,01 (m, 6H), 1,11 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,98-2,09 (m, 1H), 2,29-2,48 (m, 3H), 2,73-2,87 (m, 2H), 2,97-3,05 (m, 1H), 3,09 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,17-3,29 (m, 5,H), 3,40 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,39-4,57 (m, 2H), 6,93 (s a, 1H), 7,95-8,01 *(m,* 1H), 10,08 (s a, 1H), 12,18 (s a, 1H).	490,4
B5	29,8	 N^4-(5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-{3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)-N^2-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) 0,91-1,05 (m, 6H), 1,06-1,18 (m, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,89-2,04 (m, 1H), 2,32-2,48 (m, 6H), 2,74-2,90 (m, 2H), 3,02-3,15 (m, 2H), 3,16-3,28 (m, 3H), 4,47 (s, 2H), 7,85-8,00 (m, 1H), 10,26 (s a, 1H).	528

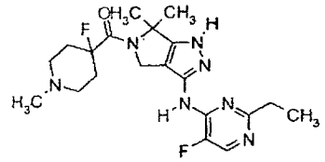
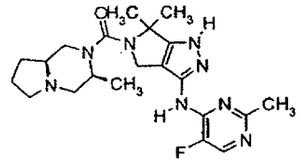
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
B6	2,43	 4-[(6,6-dimetil-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il)amino]pirimidina-2-carbonitrilo	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) 0,91-1,05 (m, 3H), 1,14-1,29 (m, 6H), 1,60 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,27-2,42 (m, 1H), 2,64-2,78 (m, 1H), 2,96-3,11 (m, 2H), 3,16 (s, 1H), 4,59-4,72 (m, 2H), 6,96-7,00 (m, 1H), 8,30-8,40 (m, 1H).	410
B7	20,1	 N-(5-fluoro-2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) 0,89-1,02 (m, 6H), 1,59 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,78-1,89 (m, 1H), 1,95-2,08 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,23-2,36 (m, 1H), 2,64-2,76 (m, 1H), 2,90-3,05 (m, 2H), 3,50-3,57 (m, 4H), 3,57-3,68 (m, 4H), 4,30-4,41 (m, 1H), 4,42-4,52 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 9,76 (s a, 1H), 12,22 (s a, 1H).	488

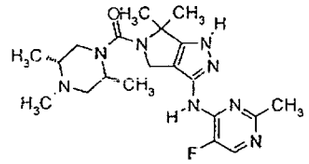
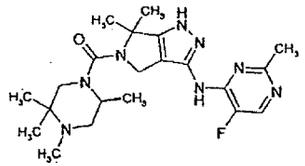
Ej. N°	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
C1	33,4	 N^2-etil-5-fluoro-N^4-{5-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-il}pirimidina-2,4-diamina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 (m, 3H), 1,66 (s, 6H), 1,88-2,15 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,59-2,73 (m, 2H), 3,12-3,29 (m, 2H), 4,65-4,85 (m, 2H), 6,22 (s a, 0,2H), 7,09 (s a, 0,8 H), 7,97 (s, 1H), 9,57 (s a, 0,2H), 10,34 (s a, 0,8 H), 12,35 (s a, 0,2H), 12,54 (s a, 0,8 H).	435
D1	5,43	 N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6* mezcla de isómeros) δ ppm 0,90 (s a, 3H), 0,96 (s a, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,13-2,25 (m, 1H), 2,53-2,66 (m, 2H), 2,66-2,78 (m, 2H), 2,77-2,91 (m, 1H), 3,37-3,51 (m, 1H), 4,37-4,86 (m, 2H), 8,11-8,43 (m, 1H), 9,99 (s a, 0,6H), 10,20 (s a, 0,4H), 11,96 (s a, 0,4H), 12,40 (s a, 0,6H).	445

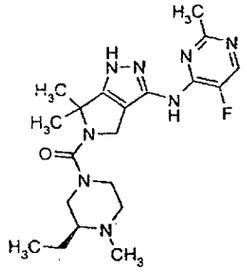
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
E1	10,5	 Sal acetato de N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,85-0,99 (m, 6H), 1,20-1,31 (m, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,73-1,88 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,96-2,07 (m, 1H), 2,10-2,18 (m, 3H), 2,25-2,39 (m, 1H), 2,64-2,82 (m, 3H), 2,89-3,06 (m, 3H), 4,53-4,91 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).	431
E2	1,64	 N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-5-{[(2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,86-0,92 (m, 1H), 0,92-0,99 (m, 6H), 1,18-1,30 (m, 3H), 1,55-1,65 (m, 5H), 1,68 (s, 3H), 1,83-1,98 (m, 1H), 2,10-2,26 (m, 1H), 2,30-2,44 (m, 2H), 2,62-2,83 (m, 4H), 2,95-3,12 (m, 2H), 3,19-3,25 (m, 3H), 3,27-3,33 (m, 1H), 4,47-4,98 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 11,71-12,69 (m, 1H).	489

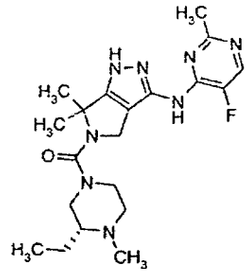
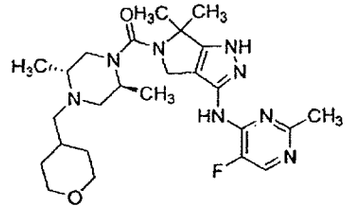
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
E3	13,1	 N-(2-etoxipirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 (dd, *J* = 11,75, 5,94 Hz, 6H), 1,31 (c, *J* = 6,74 Hz, 3H), 1,55-1,61 (m, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 2,10-2,14 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,33 (t, *J* = 10,61 Hz, 1H), 2,67-2,74 (m, 1H), 2,95-3,04 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,35 (d, *J* = 5,05 Hz, 2H), 4,25-4,36 (m, 2H), 4,61-4,71 (m, 2H), 8,03 (d, *J* = 5,56 Hz, 1H).	429
E4	31,5	 5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) 0,93-1,04 (m, 6H), 1,20-1,29 (m, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,91-2,02 (m, 1H), 2,35-2,48 (m, 3H), 2,70-2,78 (m, 1H), 2,78-2,91 (m, 2H), 2,99-3,12 (m, 1H), 3,15-3,23 (m, 4H), 4,06-4,18 (m, 2H), 4,64-4,79 (m, 2H), 8,26 (s,1H).	513

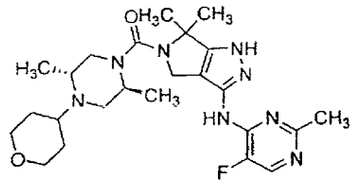
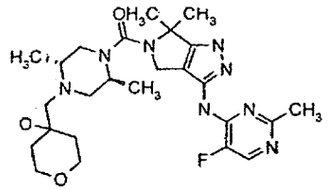
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
E5	<10	 2-((5S)-4-{[3-[(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol	1H RMN {300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,93 (d, J = 6,03 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7,63 Hz, 3H), 1,37-1,53 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,64-1,77 (m, 4H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,36-2,47 (m, 1H), 2,66-2,86 (m, 3H), 2,93-3,14 (m, 2H), 3,37-3,51 (m, 2H), 4,58-4,87 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 12,41 (s a, 1H).	461
F1	39,9	 5-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-*N*-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,67 (s, 6H), 1:88 (s, 3H), 1,96-1,98 (m, 2H), 2,06-2,18 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,62-2,73 (m, 2H), 3,17-3,19 (m, 4H), 4,98-4,99 (m, 2H), 8,19-8,21 (m, 1H).	406

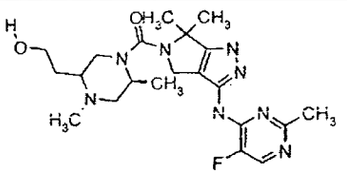
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
G1	25,4	 N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-5-[(4-fluoro-1-metilpirimidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,15-1,27 (m, 3H), 1,68 (s, 6H), 1,75 (s, 1H), 1,87-2,01 (m, 2H), 2,02-2,15 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,61-2,75 (m, 4H), 3,16 (s, 2H), 4,91-5,01 (m, 2H), 8,22 (s, 1H).	420
H1	39,8	 N-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(3S,8aS)-3-metilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,11-1,23 (m, 3H), 1,24-1,38 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,66-1,62 (m, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,91-2,00 (m, 1H), 2,14-2,24 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,70-2,84 (m, 2H), 2,86-3,00 (m, 1H), 3,78-3,93 (m, 1H), 4,42-4,55 (m, 1H), 4,58-4,72 (m, 1H), 8,16-8,22 (m, 1H), 10,1 (s a, 1H).	429

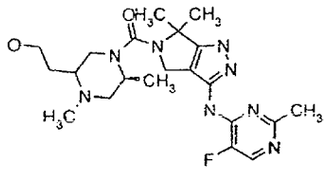
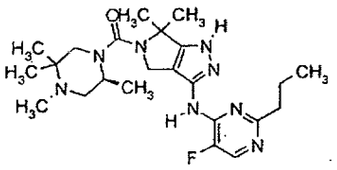
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
H2	18,1	 N-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,89-0,99 (m, 6H), 1,55 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,73-1,85 (m, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,97-2,09 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,25-2,39 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,63-276 (m, 1H), 2,92-3,06 (m, 2H), 4,63-4,78 (m, 2H), 8,17-8,23 (m, 1H), 10,21 (s, 1H).	417
H3	7,21	 N-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (3H, s), 0,95-1,02 (3H, m), 1,06 (3H, d, J = 6,06 Hz), 1,57 (2H, s), 1,68 (2H, s), 1,91 (3H, s), 2,09 (2H, s), 2,20 (1H, s), 2,45 (2H, s), 2,61 (1H, s), 2,81 (1H, s), 3,33 (9 H, s), 4,60 (1H, d, J = 7,58 Hz), 8,22 (1H, s).	

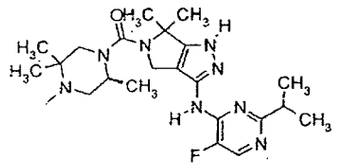
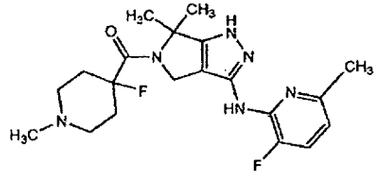
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
H4	86	 5-{[(3S)-3-etil-4-metilpiperazin-1-il]carbonil}-*N*-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,81 (t, *J* = 7,45 Hz, 3H), 1,37 (dt, *J* = 14,46, 7,29 Hz, 1H), 1,55 (td, *J* = 7,14, 2,65 Hz, 1H), 1,57-1,65 (m, 7 H), 1,86-1,94 (m, 1H), 2,08-2,14 (m, 1H), 2,16 (s, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,66-2,74 (m, 1H), 2,76-2,83 (m, 1H), 3,21-3,28 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 8,20 (s, 1H).	417

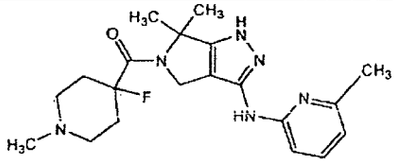
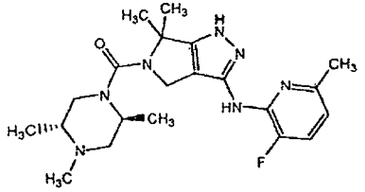
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
H5	50,8	 5-{[(3R)-3-etil-4-metilpiperazin-1-il]carbonil}-*N*-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,80 (t, *J* = 7,45 Hz, 3H), 1,37 (dt, *J* = 14,40, 7,20 Hz, 1H), 1,56 (dd, *J* = 14,15, 7,58 Hz, 1H), 1,62 (s, 6H), 1,87-1,93 (m, 4H), 2,08-2,14 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,54 (d, *J* = 10,36 Hz, 1H), 2,71 (d, *J* = 11,37 Hz, 1H), 3,25 (t, *J* = 14,02 Hz, 2H), 3,33 (s, 4H), 4,61 (s, 2H), 8,21 (d, *J* = 3,28 Hz, 1H).	417
H6	14,9	 5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91-1,01 (m, 6H), 1,01-1,20 (m, 3H), 1,50 (s a, 1H), 1,54-1,62 (m, 4H), 1,68 (s, 6H), 1,80-1,89 (m, 2H), 2,46 (s, 4H), 2,53-2,55 (m, 1H), 2,76-2,90 (m, 1H), 3,02-3,17 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,75-3,90 (m, 2H), 4,62-4,78 (m, 2H), 8,21 (d, *J* = 3,39 Hz, 1H), 10,12 (s a, 1H), 12,19 (s a, 1H).	501

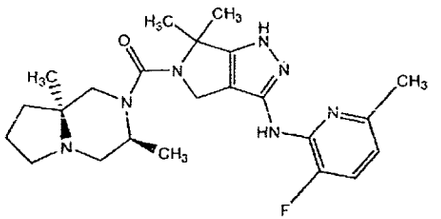
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
H7	22,0	 5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92-1,10 (m, 6H), 1,13-1,25 (m, 1H), 1,50-1,62 (m, 4H), 1,68 (s, 3H), 2,09 (s a, 2H), 2,47 (s a, 3H), 2,53-2,57 (m, 2H), 2,65-2,95 (m, 4H), 3,00-3,17 (m, 4H), 3,80-3,96 (m, 2H), 4,63-4,77 (m, 2H), 8,20 (s a, 1H), 10,12 (s a, 1H).	487
H8	157	 4-[((2R,5S}-4-{[3-[(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-ol	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 (d, *J* = 5,27 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,03 Hz, 3H), 1,23-1,45 (m, 2H), 1,49-1,64 (m, 5H), 1,68 (s, 3H), 2,01-2,17 (m, 2H), 2,32-2,61 (m, 6H), 2,94-3,18 (m, 2H), 3,19-3,28 (m, 1H), 3,49-3,69 (m, 4H), 4,09 (s a, 1H), 4,67 (s, 2H), 8,21 (d, *J* = 3,58 Hz, 1H), 10,15 (s, 1H), 12,20 (s a, 1H).	517

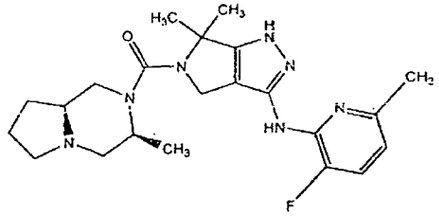
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
H9	58,2	 2-({5S)-4-{[3-[(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,93 (d, J = 6,03 Hz, 3H), 1,35-1,50 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,64-1,76 (m, 4H), 1,78-1,96 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,35-2,47 (m, 1H), 2,41,-2,49 (m, 3H), 2,71 (dd, J = 11,11, 2,26 Hz, 1H), 2,92-3,02 (m, 1H), 3,03-3,11 (m, 1H), 3,36-3,49 (m, 2H), 4,56-4,85 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 10,16 (s a, 1H).	447

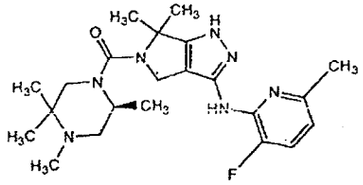
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
H10	180	 2-((5S)-4-{[3-[(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1*N*)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (d, *J* = 6,40 Hz, 3H), 1,38-1,53 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,68-1,83 (m, 1H), 1,93-2,04 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,18-2,29 (m, 1H), 2,45 (s, 3 ' H), 2,53-2,62 (m, 1H), 2,74-2,91 (m, 1H), 2,99-3,14 (m, *J* = 12,53, 2,17 Hz, 1H), 3,37-3,50 (m, 2H), 3,61-3,81 (m, 1H), 4,36-4,80 (m, 2H), 8,21 (d, *J* = 3,77 Hz, 1H), 10,09 (s, 1H).	447
I1	1,73	 N-(5-fluoro-2-propilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,90 (s, 3H), 0,93-0,94 (m, 2H), 0,97 (s, 3H), 1,05-1,07 (m, 3H), 1,57 (s, 3H) 1,63 (s, 3H), 1,73-1,78 (m, 2H), 1,90 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,54-2,63 (m, 3H), 2,65-2,72 (m, 2H), 2,74-2,90 (m, 2H), 4,53-4,66 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 10,06 (s, 1H).	459

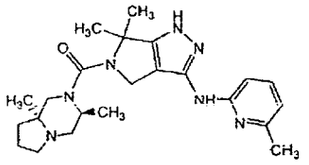
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
I2	3,67	 N-(5-fluoro-2-isopropilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,03-1,05 (m, 3H), 1,21-1,22 (m, 3H), 1,23-1,24 (m, 6H), 1,27-1,28 (m, 3H), 1,32-1,34 (m, 3H), 1,58-1,62 (m, 3H), 1,69-1,70 (m, 3H), 2,63-2,75 (m, 4H), 2,98-3,03 (m, 1H), 3,17-3,18 (m, 2H), 4,49-4,53 (m, 1H), 4,69-4,81 (m, 1H), 8,28-8,32 (m, 1H), 10,10 (s, 1H).	459
J1	21,2	 5-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-*N*-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,23 (s, 3H), 1,66 (s, 6H), 1,92-2,18 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,64-2,76 (m, 2H), 4,95 (d, *J* = 4,03 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 6,55 Hz, 1H), 7,34-7,47 (m, 1H), 9,31 (a, 1H), 11,65 (a, 1H).	405

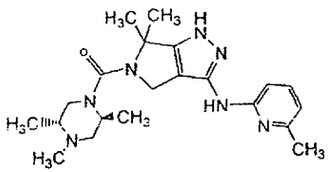
Ej. N°	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
J2	59,9	 5-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-*N*-(6-metilpiridin-2-il)-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (MEOD, 400 MHz): δ ppm 1,77 (6H, s), 2,11-2,21 (2H, m), 2,25-2,42 (2H, m), 2,44 (3H, s) 2,52 (3H, s) 2,62-2,73 (m, 2H) 3,03-3,08 (2H, m), 4,99 (2H, d, *J* = 4,5 Hz), 6,6 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 6,67 (1H, d, *J* = 7,3 Hz), 7,42-7,51 (1H, m).	387
J3	2,63	 N-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0,90-0,97 (m, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,80 (t, *J* = 10,70 Hz, 1H), 1,96-2,08 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,28-2,36 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,65-2,75 (m, 1H), 2,92-3,06 (m, 2H), 4,61-4,78 (m, 2H), 6,58-6,70 (m, 1H), 7,33-7,49 (m, 1H), 9,36 (a, 1H), 11,83 (a, 1H).	416

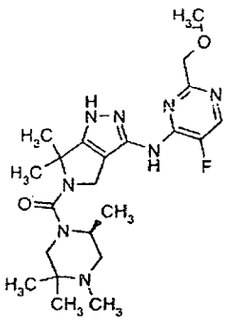
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
J4	8,64	 5-{[(3S,5aS)-3,8a-dimetilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]carbonil}-*N*-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0,86 (s, 3H), 1,07 (d, *J* = 6,55 Hz, 3H), 1,39-1,51 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,60-1,76 (m, 5H), 2,33-2,45 (m, 4H), 2,57-2,69 (m, 2H), 2,71-2,78 (m, 1H), 3,02-3,14 (m, 2H), 3,80-3,90 (m, 1H), 4,40 (d, *J* = 12,59 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 12,59 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 8,06, 2,52 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 11,33, 8,06 Hz, 1H), 9,27 (a, 1H), 11,85 (a, 1H).	

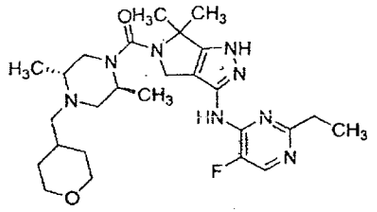
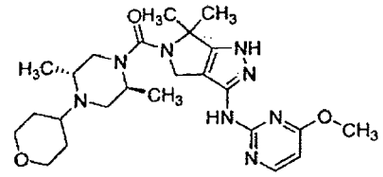
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
J5	6,43	 *N*-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-5-{[(3S,8aS)-3-metilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (d, *J* = 6,80 Hz, 3H), 1,22-1,35 (m, 1H), 1,53-1,84 (m, 11H), 2,19 (dd, *J* = 10,32, 3,53 Hz, 1H), 2,57-2,82 (m, 3H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,79-3,90 (m, *J* = 6,55 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 12,84 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 12,84 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 8,31, 2,64 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 10,83, 8,31 Hz, 1H), 9,25 (a, 1H), 11,73 (a, 1H).	428

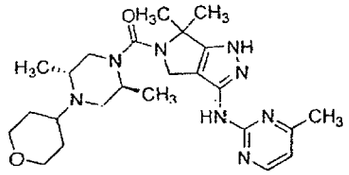
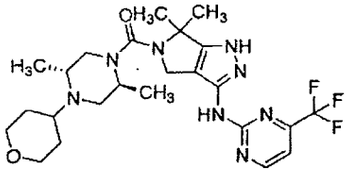
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
J6	1,17	 N-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,29 Hz, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,53-2,62 (m, 2H), 2,74-2,84 (m, 1H), 3,36-3,45 (m, 1H), 4,51-4,66 (m, 2H), 6,62 (dd, *J* = 7,81, 2,27 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 10,95, 7,81 Hz, 1H), 9,30 (a, 1H), 11,86 (a, 1H).	430

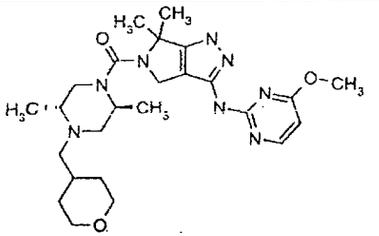
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
J7	111	 5-{[(3S,8aS)-3,8a-dimetilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]carbonil}-6,6-dimetil-*N*-(6-metilpiridin-2-il)-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,12-1,22 (m, 6H), 1,62-1,85 (m, 8H), 1,86-1,99 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,53-2,66 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 1H), 3,02-3,12 (m, 1H), 3,13-3,31 (m, 3H), 3,97-4,10 (m, 1H), 4,37 (d, *J* = 12,09 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 12,09 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,31 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,30 Hz, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H).	424

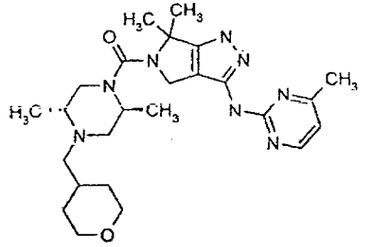
Ej. N°	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
J8	32	 6,6-dimetil-*N*-(6-metilpiridin-2-il)-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,04 (d, *J* = 6,04 Hz, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,29 Hz, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 2,19-2,34 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,60-2,71 (m, 1H), 2,81 (dd, *J* = 11,46, 2,90 Hz, 1H), 2,91-2,99 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 1H), 4,48 (d, *J* = 13,09 Hz,1H), 4,63 (d, *J* = 13,09 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,31 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,55 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,81 Hz, 1H).	398

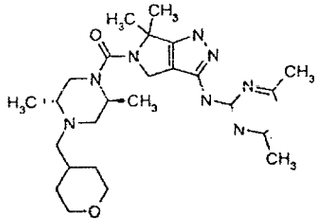
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
J9	2,1	 N-[5-fluoro-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (s, 3H), 0,93-1,00 (m, 3H), 1,07 (d, J = 6,32 Hz, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 2,05-2,10 (m, 3H), 2,19 (dd, J = 11,62, 6,32 Hz, 1H), 2,54-2,62 (m, 2H), 2,83 (d, J = 12,13 Hz, 1H), 3,41 (S, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,53-4,65 (m, 2H), 8,31 (s, 1H).	461

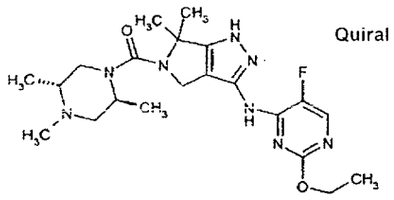
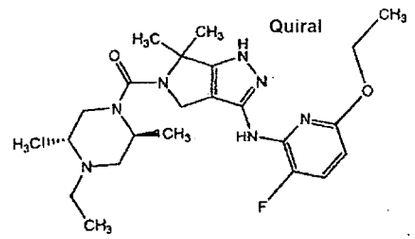
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
J10	<10	 5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil,4,5,6-tetrahidro pirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,89-1,02 (m, 6H), 1,24 (t, *J* = 7,63 Hz, 3H), 1,46-1,61 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,61-1,69 (m, 5H), 1,71 (s, 3H), 1,78-1,94 (m, 2H), 1,86 (s a, 1H), 2,67-2,79 (m, 3H), 2,79-2,89 (m, 1H), 2,99-3,13 (m, 2H), 3,05 (s a, 1H), 3,74-3,89 (m, 2H), 3,82 (s a, 1H), 4,59-4,84 (m, 2H), 8,20 (s a, 1H).	515
J11	<10	 5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(4-metoxipirimidin-2-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92-1,04 (m, 6H), 1,34-1,42 (m, 1H), 1,45-1,53 (m, 2H), 1,53-1,60 (m, 5H), 1,64 (s, 3H), 2,07-2,16 (m, 1H), 2,70-2,78 (m, 2H), 2,78-2,88 (m, 1H), 3,04-3,13 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,83-3,93 (m, 5H), 4,06-4,15 (m, 1H), 4,43-4,60 (m, 2H), 6,31 (s a, 1H), 8,16 (s a, 1H).	485

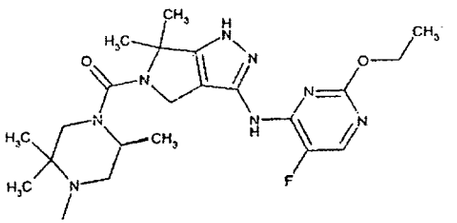
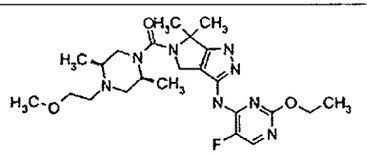
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
J12	<10	 5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-*N*-(4-metilpirimidin-2-il)-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95-1,01 (m, 6H), 1,32-1,43 (m, 1H), 1,52-1,60 (m, 6H), 1,65 (s, 3H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,69-2,78 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,02-3,12 (m, 3H), 3,14-3,19 (m, 4H), 3,83-3,91 (m, 2H), 4,04-4,15 (m, 1H), 4,56-4,68 (m, 1H), 6,72 (s a, 1H), 8,26 (s a, 1H).	469
J13	<10	 5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-*N*-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91-1,14 (m, 7H), 1,52-1,63 (m, 6H), 1,64-1,75 (m, 5H), 2,04-2,28 (m, 1H), 2,70-2,90 (m, 2H), 2,99-3,20 (m, 3H), 3,81-3,97 (m, 3H), 4,60 (s a, 2H), 7,24 (s a, 1H), 8,75 (s a, 1H), 10,49 (s a, 1H), 12,35 (s a, 1H).	523

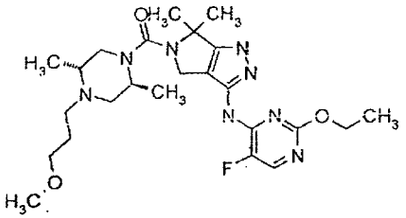
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
J14	19,2	 5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(4-metoxipirimidin-2-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 (d, *J* = 5,84 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,03 Hz, 3H), 1,05-1,26 (m, 2H), 1,49-1,73 (m, 10 H), 1,83-1,98 (m, 2H), 2,31-2,45 (m, 2H), 2,81 (d, *J* = 8,67 Hz, 1H), 3,00-3,21 (m, 4H), 3,82 (dd, *J* = 9,61, 1,70 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 6,30 (d, *J* = 5,46 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,65 Hz, 1H), 9,86 (s a, 1H).	499

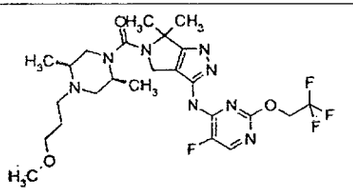
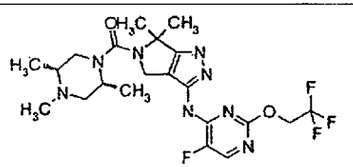
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
J15	<10	 5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il}carbonil}-6,6-dimetil-*N*-(4-metilpirimidin-2-il)-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 (d, *J* = 5,46 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 5,84 Hz, 3H), 1,04-1,19 (m, 2H), 1,46-1,73 (m, 10H), 1,80-1,95 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,39-2,47 (m, 2H), 2,76-2,87 (m, 1H), 3,00-3,14 (m, 2H), 3,19-3,30 (m, 2H), 3,82 (d, *J* = 8,67 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,88 (s a, 1H), 11,90 (s a, *J* = 1,51 Hz, 1H).	483

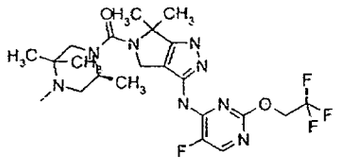
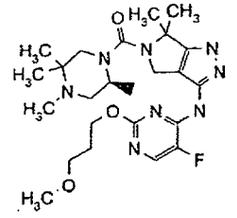
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
J16	11,1	 N-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,94 (d, *J* = 5,84 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,03 Hz, 3H), 1,01-1,22 (m, 2H), 1,44-1,75 (m, 10 H), 1,78-1,90 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,37-2,46 (m, 2H), 2,82 (d, *J* = 10,74 Hz, 1H), 2,99-3,13 (m, 2H), 3,18-3,30 (m, 2H), 3,82 (d, *J* = 7,54 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 9,68 (s a, 1H), 11,90 (s a, 1H). Análisis Elemental: Calc. para $C_{26}H_{40}N_8O_2 \cdot 1{,}47\ H_2O \cdot 0{,}66$ CH3COOH C 58,31, H 8,16, N 19,91.	497

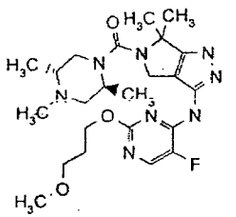
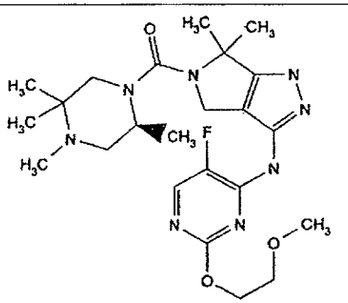
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
K1	1,12	 Quiral N-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz): δ ppm 0,95 (5H, dd, J = 11,49, 6,19 Hz), 1,31 (2H, t, J = 7,07 Hz), 1,58 (2H, s), 1,68 (2H, s), 1,82-1,88 (1H, m), 1,90 (2H, s), 2,08-2,13 (1H, m), 2,15 (2H, s), 2,30-2,37 (1H, m), 2,66-2,73 (1H, m), 2,95-3,03 (2H, m), 3,34 (7H, s), 4,23-4,33 (2H, m), 4,59-4,69 (1H, m), 8,12 (1H, d, J = 2,53 Hz).	447
K2	2,11	 Quiral N-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[4-etil(2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,94-0,98 (m, 9H), 1,28 (t, J = 8H), 1,57 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,95 (t, J = 8, 1H), 2,28-2,32 (m, 1H), 2,37-2,41 (m, 2H), 2,67-2,77 (m, 2H), 3,01-3,08 (m, 2H), 4,21-4,29 (m, 2H), 4,61 (a, 2H), 8,1 (m, 1H), 10,1 (a, 1H), 12,40 (a, 1H).	461

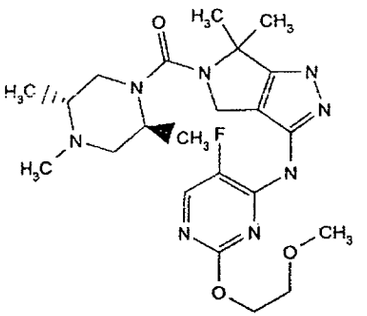
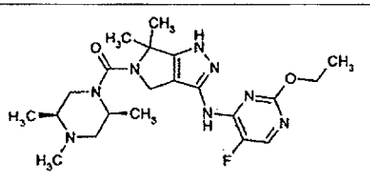
Ej. N°	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
K3	0,912	 N-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,92 (3H, s), 0,99 (3H, s), 1,05 (3H, d, J = 6,32 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,07 Hz), 1,57 (3H, s), 1,67 (3H, s), 1,89 (1,4H, s), 2,09 (3H, s), 2,19 (1H, dd, J = 11,49, 6,69 Hz), 2,57 (2H, d, J*12,13 Hz), 2,81 (1H, d, J = 11,87 Hz), 3,31 (24H, s), 4,24 (2H, c, J = 6,99 Hz), 4,59 (2H, m), 8,10 (1H, s).	461
K4	3,33	 N-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-5-{[(2S,5R)-4-(2-metoxietil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina		491,4

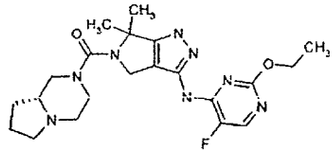
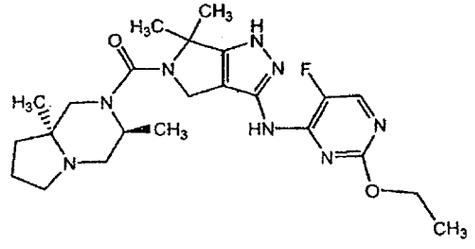
Ej. N°	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
K5	0,683	 N-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-5-{[(2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 (d, J = 5,09 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,22 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 6,97 Hz, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,59-1,64 (m, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,88-2,01 (m, 1H), 2,11-2,26 (m, 1H), 2,43 (d, J = 6,59 Hz, 2H), 2,58-2,73 (m, 1H), 2,73-2,84 (m, 1H), 2,98-3,16 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,29-3,36 (m, 2H), 4,16-4,35 (m, 2H), 4,53-4,73 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 10,09 (s a, 1H), 12,36 (s a, 1H)	505,4

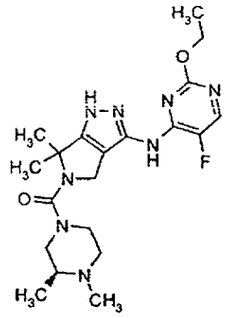
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
K6	0,376	 N-[5-fluoro-2-{2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]-5-{[(2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (d, J = 5,46 Hz, 3H) 0,97 (d, J = 6,03 Hz, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,60-1,65 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,88-2,02 (m, 1H), 2,09-2,27 (m, 1H), 2,32-2,46 (m, 2H), 2,57-2,78 (m, 2H), 2,96-3,16 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,29-3,39 (m, 2H), 4,45-4,68 (m, 2H), 4,78-5,06 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 10,32 (s a, 1H), 12,49 (s a, 1H).	559,4
K7	0,165	 N-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89-0,96 (m, 6H), 1,58 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,79-1,92 (m, 1H), 1,98-2,09 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,24-2,39 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,90-3,05 (m, 2H), 4,49-4,74 (m, 2H), 4,79-5,06 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 10,31 (s a, 1H), 12,47 (s a, 1H).	501,4

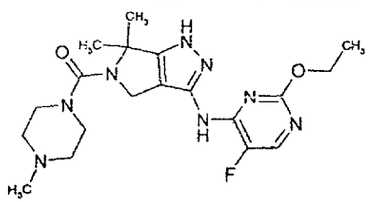
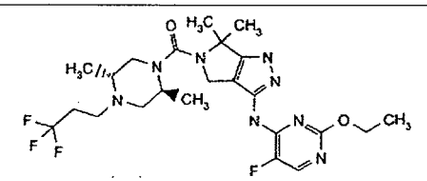
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
K8	0,181	 N-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,12-2,24 (m, 1H), 2,50-2,62 (m, 2H), 2,82 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 4,47-4,66 (m, 2H), 4,78-5,01 (m, 2H), 8,16 (s a, 1H), 10,34 (s a, 1H), 12,49 (s a, 1H).	515,4
K9	12,8	 N-[5-fluoro-2-(3-metoxipropoxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) 0,91 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,01-1,11 (m, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,91-1,98 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,53-2,61 (m, 3H), 2,76-2,86 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,40-3,49 (m, 3H), 4,18-4,32 (m, 2H), 4,52-4,66 (m, 2H), 8,08-8,19 (m, 1H).	505

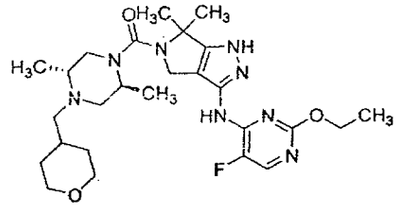
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
K10	28,4	 6,6-dimetil-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) 0,91-1,04 (m, 6H), 1,58 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,92-1,99 (m, 2H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,27-2,40 (m, 1H), 2,65-2,76 (m, 1H), 2,93-3,07 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,39-3,49 (m, 4H), 4,18-4,34 (m, 2H), 4,54-4,69 (m, 2H), 8,12 (d, 1H), 10,14 (s, 1H).	491
K11	42,7	 N-[5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) 0:91 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,02-1,09 (m, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,16-2,28 (m, 1H), 2,53-2,60 (m, 2H), 2,77-2,86 (m, 1H), 3,16 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,57-3,70 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 4,27-4,38 (m, 2H), 4,50-4,65 (m, 2H), 8,12 (s, 1H).	491

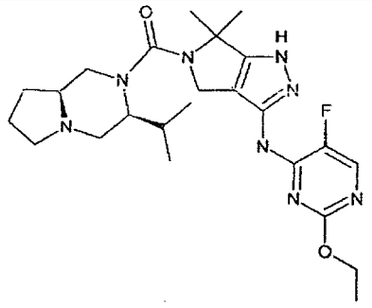
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
K12	15,2	 N-[5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) 0,92-1,04 (m, 6H), 1,58 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,82-1,90 (m, 2H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,29-2,40 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 1H), 2,94-3,06 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,55-3,68 (m, 2H), 4,27-4,41 (m, 2H), 4,53-4,67 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 10,16 (s, 1H).	477
K13	26,5	 2(S),5(S)-{[dimetil-4-metilpiperazin-1-il]carbonil}-*N*-(5-fluoro-2-etoxipirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,18 (a, 3H), 1,38 (t, *J* = 8 Hz, 3H), 1,43 (a, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 2,36 (a, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,34 (c, *J* = 8 Hz, 2H), 4,63 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,41 (a, 1H).	447

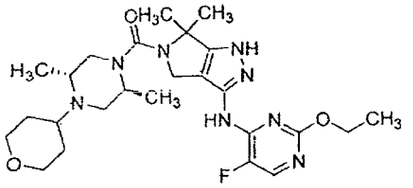
Ej. N°	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
K14	71,7	 [3-(2-Etoxi-5-fluoro-pirimidin-4-il-amino)-6,6-dimetil-4,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-il]-(R)-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il-metanona	1H RMN (400 MHz, ACETONITRILO-d_3) δ ppm 1,28 (t, *J* = 8 Hz, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,65 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,76 (m,1H), 2,90 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 4,23 (c, *J* = 8 Hz, 2H), 4,51 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 12,25 (a, 1H).	445
K15	11,2	 5-{[(3S,8aS)-3,8a-dimetilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]carbonil}-*N*-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN {400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,15-1,25 (m, 6H), 1,42 (t, *J* = 7,05 Hz, 3H), 1,63-1,87 (m, 8H), 1,88-1,99 (m, 2H), 2,55-2,66 (m, 1H), 2,69-2,79 (m, 1H), 3,08-3,39 (m, 4H), 4,05-4,18 (m, 1H), 4,37 (c, *J* = 7,05 Hz, 2H), 4,53 (d, *J* = 12,84 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 12,84 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,77 Hz, 1H), 8,66 (s a, 1H).	473

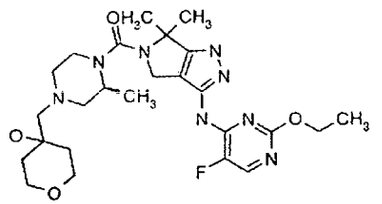
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
K16	38,4	 5-{[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-*N*-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,07 Hz, 3H), 1,61 (s, 5H), 2,06 (td, *J* = 6,32, 3,28 Hz, 1H), 2,12-2,17 (m, 1H),2,18 (s, 2H), 2,43 (dd, *J* = 12,25, 9,98 Hz, 1H), 2,69 (d, *J* = 11,12 Hz, 1H), 2,76-2,85 (m, 1H), 3,20-3,29 (m, 1H), 3,32 (s, 7 H), 4,27 (c, *J* = 6,99 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 8,10 (s, 1H).	456

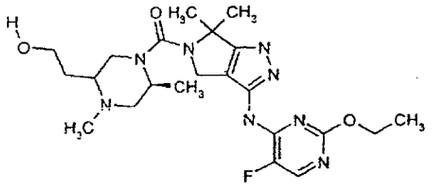
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
K17	44,4	 5-{[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-*N*-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, ACETONITRILO-d_3) δ ppm 1,17-1,26 (m,3H), 1,35 (t, *J* = 6,95 Hz, 3H), 1,67 (d, *J* = 3,03 Hz, 6H), 2,11 (dt, *J* = 4,99, 2,43 Hz, 5H), 2,53 (s, 3H), 2,71 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 3,43 (d, *J* = 11,12 Hz, 2H), 4,32 (c, *J* = 7,07 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 7,99 (d, *J* = 2,78 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H). Calc. para $C_{20}H_{29}FN_8O$ (M+H): 317.	433
K18	25,3	 5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-{3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) 0,94-1,07 (m, 6H), 1,23-1,35 (m, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,95-2,08 (m, 1H), 2,33-2,48 (m, 6H), 2,76-2,91 (m, 2H), 3,03-3,18 (m, 2H), 4,18-4,32 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 10,10 (s, 1H).	529

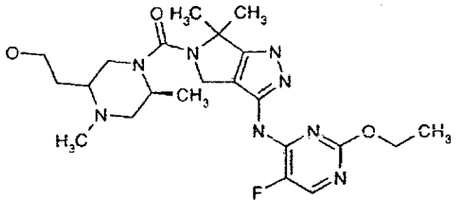
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
K19	<10	 5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,89-0,97 (m, 3H), 0,97-1,05 (m, 3H), 1,05-1,20 (m, 3H), 1,21-1,35 (m, 3H), 1,51 (s a, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,67 (s, 5H), 1,94 (s a, 1H), 2,37-2,47 (m, 3H), 2,54 (d, *J* = 0,75 Hz, 1H), 2,76-2,89 (m, 1H), 3,03-3,12 (m, 1H), 3,12-3,21 (m, 1H), 3,21-3,29 (m, 2H), 3,76-3,90 (m, 2H), 4,18-4,36 (m, 2H), 4,53-4,74 (m, 2H), 8,08-8,22 (m, 1H), 10,14 (s a, 1H).	531

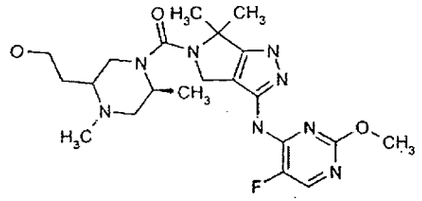
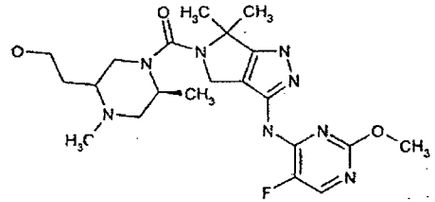
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
K20	26	 *N*-{2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-5-{[{3S,8aS)-3-isopropilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,83-1,05 (m, 7H), 1,30-1,51 (m, 4H), 1,61-1,95 (m, 10H), 2,21-2,46 (m, 2H), 2,92-3,11 (m, 2H), 3,14-3,32 (m, 1H), 3,49-3,57 (m, 1H), 3,59-3,76 (m, 1H), 4,36 (c, *J* = 6,97 Hz, 2H), 4,54-4,60 (m, 1H), 4,75-4,92 (m, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,52 Hz, 1H).	487

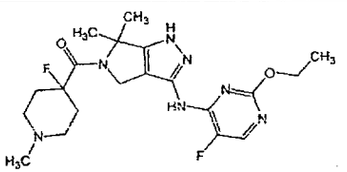
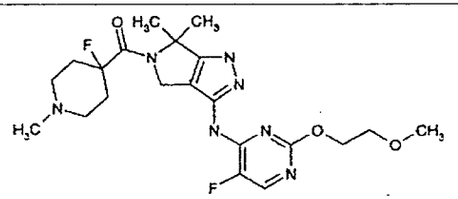
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
K21	<10	 5-{[(2S,5R)--2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92-1,08 (m, 6H), 1,28 (t, *J* = 6,97 Hz, 3H), 1,32-1,44 (m, 1H), 1,46-1,55 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,08-2,21 (m, 1H), 2,51-2,58 (m, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,68-2,86 (m, 3H), 3,04-3,15 (m, 1H), 3,15-3,26 (m, 2H), 3,26-3,48 (m, 3H), 3,77-3,95 (m, 2H), 4,16-4,34 (m, 2H), 4,51-4,70 (m, 1H), 8,10 (d, *J* = 3,01 Hz, 1H), 10,15 (s a, 1H).	517

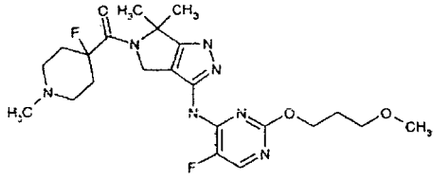
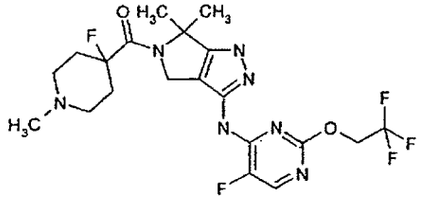
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
K22	15,3	 4-[((2R,5S)-4-{[3-[(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-2,5-dimetilpiperazin-1-il)metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-ol	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 (d, *J* = 4,52 Hz, 3H), 1,04 (d, *J* = 5,84 Hz, 3H), 1,22-1,44 (m, 5H), 1,51-1,74 (m, 8 H), 2,06-2,24 (m, 2H), 2,36-2,47 (m, 1H), 2,52-2,68 (m, 2H), 2,99-3,09 (m, 1H), 3,11-3,22 (m, 1H), 3,52-3,70 (m, 4H), 4,09 (s a, 1H), 4,19-4,35 (m, 2H), 4,50-4,73 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 12,17 (s a, 1H).	547

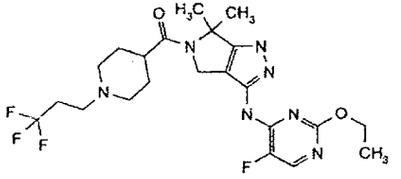
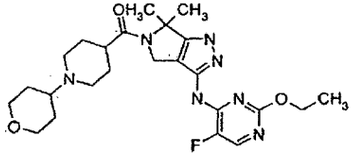
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
K23	<10	 2-((5S)-4-{[3-[(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 (d, J = 6,03 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 6,97 Hz, 3H), 1,42-1,54 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,64-1,77 (m, 4H), 1,83-1,99 (m, 1H), 2,09-2,27 (m, 4H), 2,51-2,59 (m, 1H), 2,66-2,79 (m 1H), 2,94-3,13 (m, 2H), 3,37-3,51 (m, 2H), 4,27 (c, J = 6,84 Hz, 2H), 4,52-4,72 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 12,42 (s a, 1H).	477

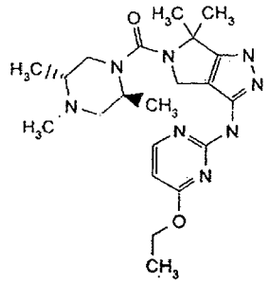
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
K24	<10	 2-((5S)-4-{[3-[(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5{1H)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (d, J = 6,59 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,06 Hz, 3H), 1,39-1,55 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,68-1,84 (m, 1H), 1,97-2,10 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,23-2,36 (m, 1H), 2,53-2,61 (m, 1H), 2,70-2,89 (m, 1H), 3,04-3,15 (m, 1H), 3,39-3,48 (m, 2H), 3,62-3,76 (m, 1H), 4,26 (c, J = 6,97 Hz, 2H), 4,45-4,67 (m, 2H), 8,11 (d, J = 2,83 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H).	477

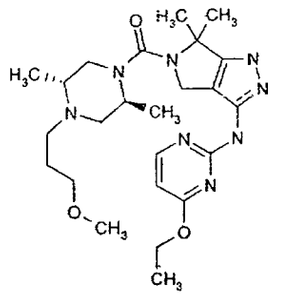
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
K25	36,5	 2-((5S)-4-{[3-[(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol	^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,10 (d, *J* = 6,03 Hz, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,88-2,03 (m, 1H), 2,32 (t, *J* = 11,40 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,76-2,89 (m, 1H), 2,88-3,07 (m, 2H), 3,08-3,23 (m, 1H), 3,28-3,43 {m, 2H), 3,66-3,78 (m, 2H), 3,82-3,93 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,62-4,84 (m, 2H), 7,99 (d, *J* = 2,64 Hz, 1H), 8,92 (s a, 1H).	463
K26	54,7	 2-((5S)-4-{[3-[(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol	^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,22-1,33 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,59 Hz, 3H), 1,76 (d, *J* = 2,64 Hz, 7 H), 2,00-2,23 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,50-2,63 (m, 2H), 2,73-2,87 (m, 1H), 3,14-3,44 (m, 2H), 3,68-3,88 (m, 2H), 3,95 (s, 4H), 4,74 (s, 2H), 7,99 (d, *J* = 2,64 Hz, 1H).	463

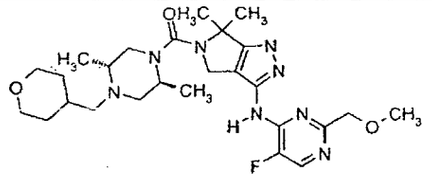
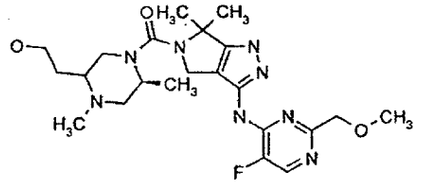
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
L1	16,8	 *N*-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-5-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 1,28 (2H, t, *J* = 7,07 Hz), 1,68 (4H, s), 1,91 (2H, s), 1,91-1,95(1H, m), 2,13 (2H, d, *J* = 9,09 Hz), 2,19 (2H, s), 2,68 (1H, d, *J* = 5,31 Hz), 3,32 (8 H, s), 4,22 (2H, c, *J* = 7,07 Hz), 4,90 (1H, d, *J* = 3,28 Hz), 8,12 (1H, s), 10,18 (1H, s).	436
L2	168	 *N*-[5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)pirimidin-4-il]-5-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,68 (s, 6H), 1,84-2,09 (m, 4H), 2,10-2,16 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,60-2,74 (m, 2H), 3,28 (8, 3H), 3,55-3,66 (m, 2H), 4,22-4,38 (m, 2H), 4,79-4,96 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 10,14 (s a, 1H), 12,46 (s a, 1H).	466,4

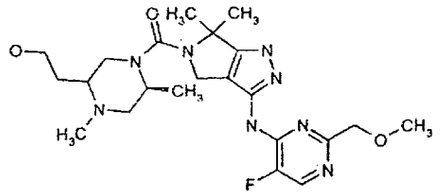
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
L3	58,6	 *N*-[5-fluoro-2-(3-metoxipropoxi)pirimidin-4-il]-5-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,68 (s, 6H), 1,83-1,97 (m, 4H), 1,97-2,09 (m, 2H), 2,09-2,15 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,59-2,71 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,45 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,21 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,83-4,98 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 10,15 (s a,1H), 12,47 (s a, 1H).	480,4
L4	1,71	 5-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-*N*-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,68 (s, 6H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,92-2,11 (m, 2H), 2,10-2,16 (m, *J* = 8,48 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,58-2,71 (m, 2H), 4,78-5,00 (m, 4H), 8,13-8,23 (m, *J* = 3,01 Hz, 1H), 8,29 (s a, 2H).	490,4

Ej. N°	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
L5	129	 N-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) 1,26-1,35 (m, 3H), 1,56-1,71 (m, 12H), 1,92-2,02 (m, 2H), 2,32-2,46 (m, 3H), 2,88-3,02 (m, 3H), 4,20-4,30 (m, 2H), 4,79, (s, 2H), 8,04-8,17 (m, 1H), 10,18 (s, 1H).	500
L6	181	 N-{2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,24-1,36 (m, 3H), 1,38-1,55 (m, 2H), 1,57-1,69 (m, 10H), 2,03-2,22 (m, 2H), 2,26-2,45 (m, 2H), 2,83-3,00 (m, 2H), 3,12-3,27 (m, 4H), 3,79-3,96 (m, 2H), 4,25 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,68-4,89 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 10,17 (s a, 1H), 12,41 (s a, 1H).	488,4

Ej. N°	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
M1	4,24	 N-(4-etoxipirimidin-2-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,09 (m, 6H), 1,42 (m, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,30 (s a, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,44-4,67 (m, 2H), 6,27 (m, 1H), 8,16 (m, 1H).	429

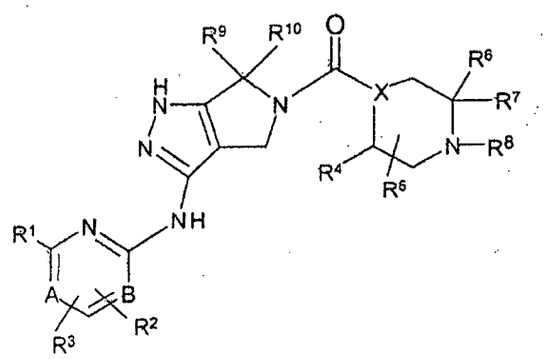
Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
M2	16,1	 N-(4-etoxipirimidin-2-il)-5-{[(2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 (m, 6H), 1,32 (m, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,85-2,00 (m, 2H), 2,12-2,28 (m, 1H), 2,31-2,45 (m, 2H), 2,58-2,70 (m, 1H), 2,70-2,86 (m, 2H), 2,96-3,11 (m, 2H), 3,21 (m, 5H), 4,26-4,42 (m, 2H), 4,42-4,58 (m, 2H), 6,20-6,35 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,96 (s a, 2H), 11,96 (s a, 1H).	487

Ej. N°	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
N1	<10	 5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-[5-fluoro-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirazol-3-amina	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,94 (d, *J* = 5,27 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 5,84 Hz, 3H), 1,03-1,22 (m, 2H), 1,45-1,78 (m, 10 H), 1,82-1,98 (m, 2H), 2,33-2,47 (m, 2H), 2,83 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 3,07 (d, *J* = 9,04 Hz, 2H), 3,20-. 3,30 (m, 2H), 3,82 (d, *J* = 10,17 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,58-4,76 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 10,28 (s a, 1H), 12,36 (s a, 1H).	531
N2	<10	 2-((5S)-4-{[3-{[5-fluoro-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]amino}-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol	^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,11 (d, *J* = 5,84 Hz, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,85-1,99 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,92-3,09 (m, 3H), 3,10-3,24 (m, 1H), 3,32-3,46 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,68-3,80 (m, 1H), 3,80-3,95 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,66-4,88 (m, 3H), 8,19 (d, *J* = 2,83 Hz, 1H), 9,24 (s a, 1H).	477

Ej. Nº	Ki ap. (nM)	Estructura Nombre IUPAC	^{1}H RMN	EM (m/z)
N3	15,6	 ((5S)-4-{[3-{[5-fluoro-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]amino}-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol	^{1}H RMN (300 MH2, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,30-1,38 (m, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,81-1,90 (m, 1H), 1,94-2,03 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,49-2,63 (m, 2H), 2,75-2,86 (m, 1H), 3,14-3,29 (m, 1H), 3,29-3,39 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,72-3,85 (m, 2H), 3,86-4,00 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,59-4,73 (m, 2H), 8,23 (d, *J* = 2,83 Hz, 1H), 9,17 (s a, 1H).	477

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula A,



(A)

en la que

X es C-R^{11} o N, donde R^{11} es H, halo, OH, alquilo C_1-C_3, CF_3 o CN;

A y B son independientemente C o N;

cada uno de R^1, R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre H, R^a-O-R^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -$(R^d)_m$-fenilo, $(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), -$(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), -$(R^d)_m$-haluro, -$(R^d)_m$-CN, -$(R^d)_m$-$C(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-OR^a, -$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-NO_2, -$(R^d)_m$-NR^aR^b -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$, -$(R^d)_m$-SR^a, -$(R^d)_m$-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b o -$(R^d)_m$-NR^a-(R^a)-OR^b; donde R^2 y R^3 pueden ciclarse opcionalmente juntos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros, saturado o insaturado,

condensado con el heteroarilo de 6 miembros que contiene N al que están unidos; y donde cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-C_{12}, fenilo o heterociclilo de 3-15 miembros puede estar opcionalmente sustituido independientemente con 0-3 grupos R^{12};

cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre H, R^a-O-R^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -$(R^d)_m$-fenilo, -$(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), -$(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), -$(R^d)_m$-haluro, -$(R^d)_m$-CN, -$(R^d)_m$-$C(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$, -$(R^d)_m C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-OR^a, -$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m OS(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-NO_2, -$(R^d)_m$-NR^aR^b, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$, -$(R^d)_m$-SR^a, -$(R^d)_m$-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b o -$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; donde cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-C_{12}, arilo o heterociclilo de 3-15 miembros está opcionalmente sustituido además independientemente con 0-3 grupos R^{12},

cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H, R^a-O-R^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -$(R^d)_m$-fenilo, -$(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), -$(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), -$(R^d)_m$-haluro, -$(R^d)_m$-CN, -$(R^d)_m$-$C(OR^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-OR^a, -$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-NO_2, -$(R^d)_m$-NR^aR^b, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$, $(R^d)_m$-SR^a, -$(R^d)_m$-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$, -

$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b o -$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; donde R^6 y R^7 pueden ciclarse opcionalmente juntos para formar un cicloalquilo C_3-C_7 y donde cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-C_{12}, arilo o heterociclilo de 3-15 miembros está opcionalmente sustituido además independientemente con 0-3 grupos R^{12};

R^8 es H, R^a-OR^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -$(R^d)_m$-fenilo, -$(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), -$(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), -$(R^d)_m$-haluro, -$(R^d)_m$-CN, -$(R^d)_m$-$C(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-OR^a, -$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-NO_2, -$(R^d)_m$-NR^aR^b, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$, -$((R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$, -$(R^d)_m$-SR^a, -$(R^d)_m$-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b o -$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; y donde cualquiera de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-C_{12}, fenilo o heterociclilo de 3-15 miembros está opcionalmente sustituido además independientemente con 1-3 grupos seleccionados entre -F, alquilo C_1-C_3, perfluoroalquilo C_1-C_3, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_6, u oxo;

cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente alquilo C_1-C_2 o pueden ciclarse juntos para formar un ciclopropilo o ciclobutilo;

cada R^{12} es independientemente H, R^a-O-R^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -$(R^d)_m$-fenilo, -$(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), -$(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), -$(R^d)_m$-haluro, -$(R^d)_m$-CN, -$(R^d)_m$-$C(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-OR^a, -$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-

$OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-NO_2$, $(R^d)_m-NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m-SR^a$, $-(R^d)_m-S(O)R^a$, $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b$ o $-(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b$; y donde cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-C_{12}, fenilo o heterociclilo de 3-15 miembros está opcionalmente sustituido además independientemente con 1-3 grupos seleccionados entre -F, alquilo C_1-C_3, perfluoroalquilo C_1-C_3, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_6 u oxo;

cada R^a, R^b y R^c se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, $-(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_8), $-(R^d)_m$-(cicloalquenilo C_3-C_8), alquinilo C_2-C_8, $-(R^d)_m$-fenilo o $-(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-7 miembros), y cada R^a, R^b y R^c está opcionalmente sustituido independientemente además con 1-3 grupos seleccionados entre haluro, hidroxilo, -CN, alquilo C_1-C_6, perfluoroalquilo C_1-C_6, alcoxilo C_1-C_6 y alquilamino C_1-C_6; o, cuando se conectan al mismo nitrógeno, R^a y R^b pueden formar juntos opcionalmente un heterociclilo de 3-7 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido además con 0-3 grupos seleccionados entre haluro, hidroxilo, -CN, alquilo C_1-C_6, perfluoroalquilo C_1-C_6, alcoxilo C_1-C_6 o alquilamino C_1-C_6;

cada R^d y R^e es independientemente -(alquileno C_1-C_3)-,-(alquenileno C_2-C_5)- o -(alquinileno C_2-C_5)-;

y cada m es independientemente 0 ó 1;

con la condición de que cuando X sea N, R^6 y R^7 no sean los dos H, y de que cuando X sea C-R^{11}, R^6 y R^7 sean los dos H;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^9 y R^{10} son los dos metilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es N y cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H o alquilo C_1-C_6 pero no son los dos H.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es N y B es C.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es C y B es N.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^6 y R^7 son los dos metilo.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^6 es H y R^7 es metilo.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es R^a-O-R^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -$(R^d)_m$-fenilo, -$(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), -$(R^d)_m$-

(perfluoroalquilo C_1-C_6), -$(R^d)_m$-haluro, -$(R^d)_m$-CN, -$(R^d)_m$-$C(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-OR^a, -$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-NO_2, -$(R^d)_m$-NR^aR^b, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$, -$(R^d)_m$-SR^a, -$(R^d)_m$-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b o -$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; donde dichos R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-C_{12}, arilo y heterociclilo de 3-15 miembros están opcionalmente sustituidos además independientemente con 0-3 grupos R^{12}.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es metilo.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es R^a-O-R^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -$(R^d)_m$-fenilo, -$(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), -$(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), -$(R^d)_m$-haluro, -$(R^d)_m$-CN, -$(R^d)_m$-$C(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-OR^a, -$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-NO_2, -$(R^d)_m$-NR^aR^b, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$, -$(R^d)_m$-SR^a, -$(R^d)_m$-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b o -$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; donde dichos R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-

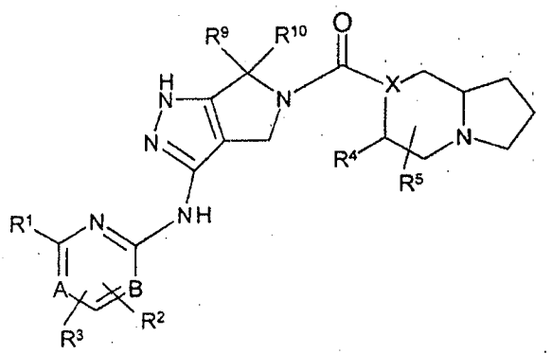
C_{12}, arilo, el dicho heterociclilo de 3-15 miembros están opcionalmente sustituidos además independientemente con 0-3 grupos R^{12}.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es -$(R^d)_m$-OR^a, alquilo C_1-C_8 o -$(R^d)_m$-NR^aR^b.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^8 es R^a-O-R^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -$(R^d)_m$-fenilo, -$(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), -(R^d)m-(perfluoroalquilo C_1-C_6), -$(R^d)_m$-haluro, -$(R^d)_m$-CN, -$(R^d)_m$-OR^a o -$(R^d)_m$-NR^aR^b.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^d y R^e es independientemente un -(alquileno C_1-C_3).

14. Un compuesto de Fórmula B,



(B)

en la que

X es C-R^{11} o N, donde R^{11} es H, halo, OH, alquilo C_1-C_3, CF_3 o CN;

A y B son independientemente C o N;

R^1 es R^a-O-R^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -$(R^d)_m$-fenilo, -$(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), -$(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), -$(R^d)_m$-haluro, -$(R^d)_m$-CN, -$(R^d)_m$-C(O)R^a, -$(R^d)_m$-C(O)OR^a, -$(R^d)_m$-C(O)N$R^a R^b$, -$(R^d)_m$-OR^a, -$(R^d)_m$-OC(O)R^a, -$(R^d)_m$-OC(O)N$R^a R^b$, -$(R^d)_m$-O-S(O)R^a, -$(R^d)_m$-OS(O)$_2R^a$, -$(R^d)_m$-OS(O)$_2$N$R^a R^b$, -$(R^d)_m$-OS(O)N$R^a R^b$, -$(R^d)_m$-NO_2, -$(R^d)_m$-N$R^a R^b$, -$(R^d)_m$-N(R^a)C(O)R^a, -$(R^d)_m$-N(R^a)C(O)OR^b, -$(R^d)_m$-N(R^c)C(O)N$R^a R^b$, $(R^d)_m$-N(R^a)S(O)$_2R^b$, -$(R^d)_m$-N(R^a)S(O)R^b, -$(R^d)_m$-SR^a, -$(R^d)_m$-S(O)R^a, $(R^d)_m$-S(O)$_2R^a$, -$(R^d)_m$-S(O)N$R^a R^b$, $(R^d)_m$-S(O)$_2$N$R^a R^b$, -$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-N$R^a R^b$ o -$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; y donde cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-C_{12}, fenilo o heterociclilo de 3-15 miembros puede estar opcionalmente sustituido independientemente con 0-3 grupos R^{12};

cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre H, R^a-O-R^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -

$(R^d)_m$-fenilo, $-(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), $-(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), $-(R^d)_m$-haluro, $-(R^d)_m$-CN, $-(R^d)_m$-$C(O)R^a$, $-(R^d)_m$-$C(O)OR^a$, $-(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-OR^a, $-(R^d)_m$-$OC(O)R^a$; $(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$, $-(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-NO_2, $-(R^d)_m$-NR^aR^b, $-(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m$-SR^a, $-(R^d)_m$-$S(O)R^a$, $-(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b o $-(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; donde R^2 y R^3 pueden ciclarse opcionalmente juntos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros, saturado o insaturado, condensado con el heteroarilo de 6 miembros que contiene N al que están unidos; y donde cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-C_{12}, fenilo o heterociclilo de 3-15 miembros puede estar opcionalmente sustituido además independientemente con 0-3 grupos R^{12};

cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre H, R^a-O-R^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, $-(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), $-(R^d)_m$-fenilo, $-(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), $-(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), $-(R^d)_m$-haluro, $-(R^d)_m$-CN, $-(R^d)_m$-$C(O)R^a$, $-(R^d)_m$-$C(O)OR^a$, $-(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-OR^a, $-(R^d)_m$-$OC(O)R^a$, $-(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$, $-(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$, $-(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-NO_2, $-(R^d)_m$-NR^aR^b, $-(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$, $-(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$, $-(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$, $-(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$, $-(R^d)_m$-SR^a, $-(R^d)_m$-$S(O)R^a$, $-(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$, $-(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$, $-(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b o $-(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; donde cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-C_{12}, arilo o heterociclilo de 3-15

miembros está opcionalmente sustituido además independientemente con 0-3 grupos R^{12},

R^8 es H, R^a-O-R^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -$(R^d)_m$-fenilo, -$(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), -$(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), -$(R^d)_m$-haluro, -$(R^d)_m$-CN, -$(R^d)_m$-$C(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-OR^a, -$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-NO_2, $(R^d)_m$-NR^aR^b, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$, -$((R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$, -$(R^d)_m$-SR^a, -$(R^d)_m$-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b o -$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; y donde cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-C_{12}, fenilo o heterociclilo de 3-15 miembros está opcionalmente sustituido independientemente además con 1-3 grupos seleccionados entre -F, alquilo C_1-C_3, perfluoroalquilo C_1-C_3, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_6 u oxo;

cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente alquilo C_1-C_2 o pueden ciclarse juntos para formar un ciclopropilo o ciclobutilo;

cada R^{12} es independientemente H, R^a-O-R^b, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquilo C_3-C_{12}), -$(R^d)_m$-fenilo, -$(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-15 miembros), -$(R^d)_m$-(perfluoroalquilo C_1-C_6), -$(R^d)_m$-haluro, -$(R^d)_m$-CN, -$(R^d)_m$-$C(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)OR^a$, -$(R^d)_m$-$C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-OR^a, -$(R^d)_m$-$OC(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OC(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2R^a$, -$(R^d)_m$-$OS(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$OS(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-NO_2, -$(R^d)_m$-NR^aR^b, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)C(O)OR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^c)C(O)NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)_2R^b$, -$(R^d)_m$-$N(R^a)S(O)R^b$, -$(R^d)_m$-SR^a, -$(R^d)_m$-$S(O)R^a$, -$(R^d)_m$-$S(O)_2R^a$, -

$(R^d)_m$-S(O)NR^aR^b, -$(R^d)_m$-$S(O)_2NR^aR^b$, -$(R^d)_m$-O-$(R^e)_m$-NR^aR^b o -$(R^d)_m$-NR^a-(R^e)-OR^b; y donde cualquiera de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, cicloalquilo C_3-C_{12}, fenilo o heterociclilo de 3-15 miembros está opcionalmente sustituido además independientemente con 1-3 grupos seleccionados entre -F, alquilo C_1-C_3, perfluoroalquilo C_1-C_3, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_6 u oxo;

cada R^a, R^b y R^c se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-(cicloalquio C_3-C_8), -$(R^d)_m$-(cicloalquenilo C_3-C_8), alquinilo C_2-C_8, -$(R^d)_m$-fenilo, o -$(R^d)_m$-(heterociclilo de 3-7 miembros) y cada R^a, R^b y R^c está opcionalmente sustituido independientemente además con 1-3 grupos seleccionados entre haluro, hidroxilo, -CN, alquilo C_1-C_6, perfluoroalquilo C_1-C_6, alcoxilo C_1-C_6 y alquilamino C_1-C_6; o, cuando se conectan al mismo nitrógeno, R^a y R^b pueden formar juntos opcionalmente un heterociclilo de 3-7 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido además con 0-3 grupos seleccionados entre haluro, hidroxilo, -CN, alquilo C_1-C_6, perfluoroalquilo C_1-C_6, alcoxilo C_1-C_6 o alquilamino C_1-C_6;

cada R^d y R^e es independientemente -(alquileno C_1-C_3)-, -(alquenileno C_2-C_5)- o -(alquinileno C_2-C_5)-;

y cada m es independientemente 0 ó 1.

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es N y B es C.

16. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 14 ó 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^9 y R^{10} son los dos metilo.

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14, 15 ó 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es $-(R^d)_m-OR^a$, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8 o alquinilo C_2-C_8.

18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14, 15, 16 ó 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es metilo.

19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14, 15, 16, 17 ó 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-(R^d)_m-OR^a$, alquilo C_1-C_8 o $-(R^d)_m-NR^aR^b$.

20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14, 15, 16, 17, 18 ó 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^d y R^e es independientemente un -(alquileno C_1-C_3)-.

21. Un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por:
N4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-N2-etil-5-fluoropiridina-2,4-diamina;
N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-5-fluoro-N^2,N^2-dimetilpirimidina-2,4-diamina,

N2-ciclopropil-N4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-5-fluoropiridina-2,4-diamina,

N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-5-fluoro-N^2-metilpirimidina-2,4-diamina,

N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-5-fluoro-N^2-isopropilpirimidina-2,4-diamina,

N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-N^2-etilpiridina-2,4-diamina,

N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-N^2,N^2-dimetilpirimidina-2,4-diamina,

5-{[(8*S*)-6,8-dimetil-6,9-diazaespiro[4.5]dec-9-il]carbonil}-*N*-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N^4-(5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-N^2-etil-5-fluoropiridina-2,4-diamina,

N^4-(5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-pirazn-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-N^2-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina

sal acetato de N^2-etil-5-fluoro-N^4-(5-{[(2S,5R)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)pirimidina-2,4-diamina

N^4-(6,6-dimetil-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)-N^2-etil-5-fluoropirimidina-2,4-diamina,

4-[(6,6-dimetil-5-{[(2S,5R)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)amino]pirimidina-2-carbonitrilo,

N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

2-((5*S*)-4-{[3-[(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dinietil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1*H*)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-(5-fluoro-2-propilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-(5-fluoro-2-isopropilpirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

5-{[(3*S*,8a*S*)-3,8a-dimetilhexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]carbonil}-*N*-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-5-{[(3*S*,8a*S*)-3-metilhexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-6,6-dimetil-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-[5-fluoro-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-{[(2S)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(2-etil-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

5-{[{2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(4-metoxipirimidin-2-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

5-{[{2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-*N*-(4-metilpirirnidin-2-il)-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

5-{[{2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-*N*-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-*N*-(4-metilpirimidin-2-il)-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[4-etil(2*S*,5*R*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-{2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(2-metoxietil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-5-{[(2S,5*R*)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]-5-{[(2*S*,5*R*)-4-(3-metoxipropil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]carbonil}-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-{[(2*S*,5*R*)-2,4,5-trimetilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

N-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-5-{[(2*S*)-2,4,5,5-tetrametilpiperazin-1-il]carbonil}-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*}pirazol-3-amina,

5-{[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

2-((5*S*)-4-{[3-[(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1*H*)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol,

2-((5*S*)-4-{[3-[(2-etoxi-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1*H*)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin~2-il)etanol,

5-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)carbonil]-*N*-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

5-{[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil}-*N*-[5-fluoro-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-amina,

2-((5S)-4-{[3-{[5-fluoro-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]amino}-6,6-dimetil-4,6-dihidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1H)-il]carbonil}-1,5-dimetilpiperazin-2-il)etanol.

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

22. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

23. Un procedimiento para tratar la diabetes mellitus y sus complicaciones, cáncer, isquemia, inflamación, trastornos del sistema nervioso central, enfermedades cardiovasculares, enfermedad de Alzheimer y presión de enfermedad dermatológica, enfermedades virales, trastornos inflamatorios o enfermedades en las que el hígado es un órgano diana, comprendiendo el procedimiento administrar a un mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

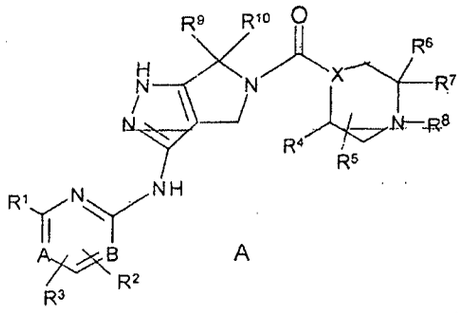
24 Un procedimiento para tratar la diabetes mellitus y sus complicaciones, comprendiendo el procedimiento administrar a un mamífero una cantidad eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

25. El procedimiento de la reivindicación 24, en el que las complicaciones comprenden retinopatía diabética, nefropatía y neuropatía.

315

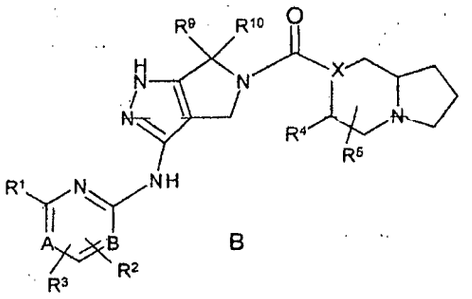
RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de Fórmulas A y B:



A

y



B

en las que A, B, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 y R^{10} son como se han definido anteriormente. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables y a procedimientos de tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones, cáncer, isquemia, inflamación, trastornos del sistema nervioso central, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer y presión de enfermedad dermatológica, enfermedades virales, trastornos inflamatorios o enfermedades en las que el hígado es un órgano diana.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2008/000297

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/4162 A61P3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/072831 A (PFIZER [US]; BOUZIDA DJAMAL [US]; DONG LIMING [US]; GUO CHUANGXING [US) 13 July 2006 (2006-07-13) page 45; example 3 page 81; example 81 page 82; example 82 claims	1-25
A	WO 2004/056827 A (PHARMACIA ITALIA SPA [IT]; BRASCA MARIA GABRIELLA [IT]; AMICI RAFFAELL) 8 July 2004 (2004-07-08) abstract examples claims	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 June 2008	23/06/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Stix-Malaun, Elke

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2008/000297

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 23-25 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2008/000297

318

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006072831 A	13-07-2006	AU 2005323797 A1	13-07-2006
		CA 2593428 A1	13-07-2006
		EP 1838718 A1	03-10-2007
		KR 20070096007 A	01-10-2007
WO 2004056827 A	08-07-2004	AU 2003300255 A1	14-07-2004
		BR 0317455 A	16-11-2005
		CA 2508069 A1	08-07-2004
		CN 1726217 A	25-01-2006
		EP 1575954 A2	21-09-2005
		HR 20050562 A2	31-12-2005
		IS 7857 A	20-06-2004
		JP 2006514026 T	27-04-2006
		KR 20050085796 A	29-08-2005
		MA 27569 A1	03-10-2005
		MX PA05006791 A	08-09-2005
		ZA 200504298 A	22-02-2006

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCIÓN [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- Descripción de la invención [✓]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-081889- -00000-0000
Fecha: 2009-08-05 17:21:59 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 318

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

320

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC.

REFERENCIA	Radicación No.	9 81889
	Solicitud internacional	PCT/IB2008/000297
	Fecha inicio fase nacional	07/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10797

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 25 SET. 2009
adpa11

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC.

REFERENCIA	Radicación No.	9 81889
	Solicitud internacional	PCT/IB2008/000297
	Fecha inicio fase nacional	07/09/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10798

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 25 SET. 2009
adpa11