

COMPUESTOS DE AZALACTAM COMO INHIBIDORES DE HPK1

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de las Fórmulas I, II, o III, y sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y sales, y a los usos de estos. Los compuestos, sales y composiciones de la presente invención son útiles para tratar o mejorar trastornos proliferativos celulares anormales, tales como cáncer.

ANTECEDENTES

La hematopoyética progenitora quinasa 1 (HPK1), también conocida como proteína quinasa quinasa quinasa 1 activada por mitógeno (MAP4K1), es un miembro de la familia tipo Ste20 mamífera de las serina/treonina quinasas que operan a través de las vías de señalización JNK y ERK. HPK1 se expresa en mayor medida en órganos y células hematopoyéticas (por ejemplo, linfocitos T, linfocitos B, y células dendríticas), lo que sugiere la posible participación de HPK1 en la regulación de la señalización en linajes hematopoyéticos, que incluyen linfocitos. (Shui, et al, "Hematopietic progenitor kinase 1 negatively regulates T cell receptor signaling y T cell-mediated immune responses", Nature Immunology 8, 84-91 (2006)). Por ejemplo, tras la activación del receptor de linfocitos T (TCR), la quinasa HPK1 se emplea en la membrana plasmática dando como resultado una activación completa de la quinasa. Esta activación completa de la quinasa genera la fosforilación de HPK1 de la proteína adaptadora SLP76 lo que genera en última instancia la desestabilización del complejo de señalización TCR que impide los eventos de señalización corriente abajo de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAP) necesarios para la activación y proliferación de linfocitos T. (Hernandez, et al., "The kinase activity of hematopoietic progenitor kinase 1 is essential for the regulation of T cell function", Open Cell Reports 25, 80-94, 2 de octubre de 2018). La quinasa HPK1 también demostró regular de manera negativa la señalización de linfocito T mediante el receptor PGE₂ de manera dependiente de PKA. Además, se informó que la quinasa HPK1 cumple funciones en: i) la muerte celular inducida por activación (AICD) y activación de JNK; ii) regulación de la activación de integrina del antígeno 1 asociado a la función de leucocitos (LFA-1) en linfocitos T mediante competencia directa con la proteína adaptadora promotora de desgranulación y adhesión (ADAP) para la fijación del dominio SH2 SLP76; e iii) regulación de la activación a través de la señalización del factor nuclear κ B (NF- κ B)

mediante la interacción con IKK- α y - β . Los estudios también mostraron que HPK1 regula negativamente la señalización de la vía de la quinasa MAP y la transcripción de Ap-1 en linfocitos T. (Hernandez, et al. 2018).

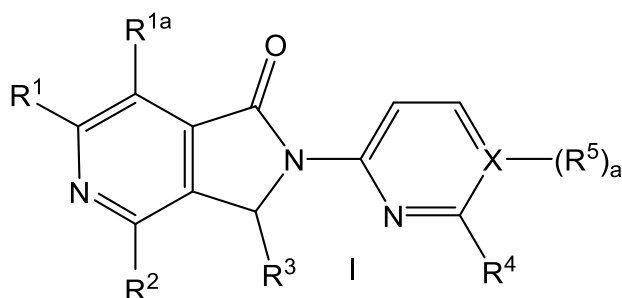
Las investigaciones llevadas a cabo hasta la fecha en quinasas HPK1 sugieren que HPK1 cumple una función en la mejora de las respuestas de linfocitos T y en el aumento de la inmunidad antitumoral.

SÍNTESIS

La presente invención proporciona, en parte, compuestos de las Fórmulas I, II, y III, y sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Dichos compuestos pueden inhibir la actividad de quinasa HPK1, llevando a cabo funciones biológicas. También se proporcionan composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden los compuestos o las sales de la invención, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos antineoplásicos o agentes paliativos.

La presente invención también proporciona, en parte, métodos para preparar los compuestos, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y composiciones de la invención, y métodos de uso de estos.

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I:



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, (C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo(C₁-C₆)alcoxi, -N(R⁶)(R⁷), y (C₃-C₆)cicloalquilo, en donde dichos (C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, y (C₃-C₆)cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, (C₁-C₆)alquilo, y (C₁-C₆)alcoxi;

R⁶ y R⁷ se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y (C₁-C₆)alquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₆)alcoxi, ciano e hidroxilo, o R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (4 a 8 miembros) que se sustituye opcionalmente con uno a tres

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi y halo(C₁-C₆)alcoxi, en donde dichos (C₁-C₆)alquilo y halo(C₁-C₆)alquilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, (C₁-C₆)alquilo y (C₁-C₆)alcoxi;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno;

R² es:

i) -(CH₂)_mN(R⁸)(R⁹), en donde m es un entero seleccionado de 0, 1, 2, o 3, y R⁸ y R⁹ se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y (C₁-C₆)alquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₆)alcoxi, ciano, e hidroxilo, o R⁸ y R⁹ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (4 a 6 miembros) que se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, (C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, y halo(C₁-C₆)alcoxi, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo y halo(C₁-C₆)alquilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, y (C₁-C₆)alcoxi;

ii) (C₁-C₆)alquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₆)alcoxi, -N(R⁶)(R⁷), ciano, e hidroxilo, en donde R⁶ y R⁷ se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y (C₁-C₆)alquilo; o

iii) un heterocicloalquilo (4 a 6 miembros), en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, (C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi y halo(C₁-C₆)alcoxi, en donde dichos (C₁-C₆)alquilo y halo(C₁-C₆)alquilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano y (C₁-C₆)alcoxi;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, (C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, y halo(C₁-C₆)alcoxi;

X es carbono o nitrógeno;

R⁴ es un heterocicloalquilo (4 a 6 miembros) o un heteroarilo (5 a 10 miembros), en donde dichos heterocicloalquilo (4 a 6 miembros) y heteroarilo (5 a 10 miembros) se

sustituyen opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, $-N(R^{10})(R^{11})$, (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, halo (C_1-C_6) alcoxi y $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ cicloalquilo, en donde dichos (C_1-C_6) alquilo y halo (C_1-C_6) alquilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano y (C_1-C_6) alcoxi, y en donde n es un entero seleccionado de 0, 1 o 2; y en donde R^{10} y R^{11} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo, en donde dicho (C_1-C_6) alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, y halo (C_1-C_6) alcoxi; y

a es un entero seleccionado de 0 o 1, siempre que cuando X es nitrógeno a es 0.

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un portador o excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende dos o más portadores y/o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

La invención también proporciona métodos y usos terapéuticos que comprenden administrar un compuesto de la invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En otra forma de realización, la invención proporciona un método para el tratamiento del crecimiento celular anormal, en particular, cáncer, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Los compuestos de la invención se pueden administrar como agentes únicos, o se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos antineoplásicos, en particular, agentes de referencia adecuados para el tipo de cáncer particular.

En otra forma de realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de crecimiento celular anormal, en particular, cáncer, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en combinación con una cantidad de un agente terapéutico antineoplásico adicional, cuyas

cantidades son, en conjunto, eficaces para tratar el crecimiento celular anormal.

En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para usar como un medicamento, en particular, un medicamento para el tratamiento del cáncer.

En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para usar en el tratamiento del crecimiento celular anormal, en particular, cáncer, en un sujeto.

En otra forma de realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para el tratamiento del crecimiento celular anormal, en particular, cáncer, en un sujeto.

En otra forma de realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica para usar en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un sujeto que lo necesita, cuya composición comprende un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un portador o excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Aun en otra forma de realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un sujeto.

En formas de realización frecuentes de los compuestos, métodos y usos anteriores, el crecimiento celular anormal es cáncer.

En algunas formas de realización, los métodos y usos proporcionados dan como resultado uno o más de los siguientes efectos: (1) inhibir la proliferación de células cancerosas; (2) inhibir la capacidad de invasión de células cancerosas; (3) inducir la apoptosis de células cancerosas; (4) inhibir la metástasis de células cancerosas; (5) inhibir la angiogénesis; (6) mejorar las respuestas de linfocitos T; o (7) aumentar la actividad antitumoral.

En otra forma de realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de trastornos dependientes de HPK1 y la mejora de una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en una cantidad que es eficaz para tratar dicho trastorno, en particular, cáncer. En algunas formas de realización, el trastorno es cáncer que se caracteriza por la amplificación o sobreexpresión de quinasa HPK1.

En algunas formas de realización, los métodos y usos descritos en la presente

también comprenden administrar al sujeto una cantidad de un agente terapéutico antineoplásico adicional o un agente paliativo, cuyas cantidades son, en conjunto, eficaces para tratar el crecimiento celular anormal. Cada una de las formas de realización de los compuestos de la presente invención descritas a continuación se puede combinar con una o más formas de realización diferentes de los compuestos de la presente invención descritas en la presente que no sean incoherentes con las formas de realización con las que se combinan.

Cabe destacar que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada se incluyen solo con fines explicativos y a modo de ejemplo, y no restringen el alcance de la invención, como se reivindica.

Asimismo, cada una de las siguientes formas de realización que describen la invención prevé, dentro de su alcance, las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de la invención. En consecuencia, la expresión “o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico” está implícita en la descripción de todos los compuestos descritos en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones y ejemplificaciones

La presente invención se puede comprender con mayor facilidad por referencia a la siguiente descripción detallada de las formas de realización preferidas de la invención y los ejemplos incluidos en la presente. Cabe destacar que la terminología que se usa en la presente tiene como finalidad describir solamente formas de realización específicas y no pretende limitarlas. Además, cabe destacar que a menos que se defina específicamente en la presente, la terminología usada en la presente tiene el fin de darle su significado tradicional como se conoce en el estado de la técnica.

Como se usan en la presente, la forma singular “un”, “una” y “el/la” incluye las referencias en plural, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, “un” sustituyente incluye uno o más sustituyentes.

La expresión “alrededor de” se refiere a una expresión relativa que denota una aproximación de más o menos 10 % del valor nominal al que se refiere, en una forma de realización, a más o menos 5 %, en otra forma de realización, a más o menos 2 %. Para el campo de esta divulgación, este nivel de aproximación es adecuado a menos que el valor se indique específicamente para requerir un rango más estrecho.

Como se usa en la presente, la expresión “n miembros”, en donde n es un entero, describe en general la cantidad de átomos formadores de anillos en una porción donde la cantidad de átomos formadores de anillos es n. Por ejemplo, piridina es un ejemplo

de un anillo de heteroarilo de 6 miembros, y tiofeno es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros.

En distintas partes de la presente memoria descriptiva, se divulgan sustituyentes de compuestos de la invención en grupos o en rangos. Específicamente, se pretende que la invención incluya cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de dichos grupos y rangos. Por ejemplo, el término "C₁₋₆ alquilo" incluye específicamente C₁ alquilo (metilo), C₂ alquilo (etilo), C₃ alquilo, C₄ alquilo, C₅ alquilo, y C₆ alquilo. En otro ejemplo, la expresión "grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros" incluye específicamente cualquier grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros.

Como se usa en la presente, un "antagonista de HPK1" o un "inhibidor de HPK1" es una molécula que reduce, inhibe, o disminuye una o más de las actividades biológicas de HPK1 (por ejemplo, actividad de serina/treonina quinasa, reclutamiento al complejo TCR tras la activación de TCR, interacción con un componente de fijación a proteínas, tal como SLP76). El antagonismo con el uso del antagonista de HPK1 no indica necesariamente una eliminación total de la actividad de HPK1. En cambio, la actividad puede disminuir por una cantidad estadísticamente significativa. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede disminuir la actividad de HPK1 por al menos alrededor de 2,5 % a alrededor de 100 %, de alrededor de 10 % a alrededor de 90 %, de alrededor de 20 % a alrededor de 70 %, de alrededor de 30 % a alrededor de 60 %, de alrededor de 40 % a alrededor de 50 % en comparación con un control adecuado. En algunas formas de realización, el antagonista de HPK1 reduce, inhibe, o disminuye la actividad de serina/treonina quinasa de HPK1. En algunas de estas formas de realización, el antagonista de HPK1 reduce, inhibe, o disminuye la fosforilación mediada por HPK1 de SLP76 y/o Gads. Los compuestos divulgados en la presente se fijan directamente a HPK1 e inhiben su actividad de quinasa.

La invención descrita en la presente de manera adecuada se puede practicar en ausencia de cualquier elemento que no se divulgue de manera específica en la presente. Por lo tanto, por ejemplo, en cada caso en la presente, cualquiera de las expresiones "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" se puede reemplazar por cualquiera de las otras dos expresiones.

El término "(C₁-C₆)alquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo saturado, de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, y *n*-hexilo. El (C₁-C₆)alquilo se puede sustituir opcionalmente, en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan

mediante un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, $-\text{SF}_5$, nitró, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxi}$, y $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, en donde R^6 y R^7 se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno y $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$. Por ejemplo, una porción $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$ se puede sustituir con uno o más átomos de halógeno para formar un "halo $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$ ". Los ejemplos representativos de un halo $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$ incluyen, entre otros, fluorometilo, 2-fluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo y pentafluoroetilo. Otros ejemplos representativos de un $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$ sustituido incluyen, entre otros, cianobutilo y etoxietilo.

El término "halo $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$ " como se usa en la presente, se refiere a un grupo $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$ como se definió anteriormente en donde el grupo alquilo se sustituye con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, un halo $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$ puede estar seleccionado de fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo.

El término " $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alqueno}$ " se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono, que incluye grupos de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un enlace doble carbono-carbono. Los ejemplos representativos incluyen, entre otros, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y similares. Cuando los compuestos de la invención contienen un grupo $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alqueno}$, el compuesto puede existir como la forma pura E (entgegen), la forma pura Z (zusammen), o cualquier mezcla de estas. El $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alqueno}$ se puede sustituir opcionalmente en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan mediante un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, $-\text{SF}_5$, nitró, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxi}$, y $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, en donde R^6 y R^7 se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno y $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$.

El término " $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alquino}$ " se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene dos a seis átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono, que incluye cadenas lineales y ramificadas que tienen al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos incluyen, entre otros, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, y hexinilo. El $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alquino}$ se puede sustituir opcionalmente en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan mediante un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, $-\text{SF}_5$, nitró, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxi}$, y $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, en donde R^6 y R^7 se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno y $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$.

El término " $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxi}$ " como se usa en la presente, se refiere a un grupo

(C₁-C₆)alquilo, como se definió anteriormente, unido a la porción molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de un (C₁-C₆)alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, ter-butoxi, pentiloxi y hexiloxi. El (C₁-C₆)alcoxi se puede sustituir opcionalmente en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan mediante un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, -SF₅, nitro, -(C₁-C₆)alcoxi, y -N(R⁶)(R⁷), en donde R⁶ y R⁷ se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno y (C₁-C₆)alquilo. Por ejemplo, un (C₁-C₆)alcoxi se puede sustituir con uno o más átomos de halógeno para formar un "halo(C₁-C₆)alcoxi". Los ejemplos representativos de un halo(C₁-C₆)alcoxi incluyen, entre otros, fluorometoxi, difluorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi y pentafluoroetoxi.

El término "halo(C₁-C₆)alcoxi" como se usa en la presente, se refiere a un grupo (C₁-C₆)alcoxi definido anteriormente en donde el grupo alcoxi se sustituye con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, un halo(C₁-C₆)alcoxi se puede seleccionar de fluorometoxi, fluoroetoxi, difluorometoxi, difluoroetoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi.

El término "(C₁-C₆)alquiltio" como se usa en la presente, se refiere a un grupo (C₁-C₆)alquilo, como se definió anteriormente, unido a la porción molecular de origen a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de un (C₁-C₆)alquiltio incluyen, entre otros, metiltio, etiltio, propiltio, y similares. El (C₁-C₆)alquiltio se puede sustituir opcionalmente en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan mediante un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, -SF₅, nitro, -(C₁-C₆)alcoxi, y -N(R⁶)(R⁷), en donde R⁶ y R⁷ se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno y (C₁-C₆)alquilo.

Como se usa en la presente, el término "(C₃-C₆)cicloalquilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido por la remoción de hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Un "cicloalquilo" puede ser un anillo monocíclico, cuyos ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. El (C₃-C₆)cicloalquilo se puede sustituir opcionalmente en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan mediante un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, -SF₅, nitro, -(C₁-C₆)alcoxi, y -N(R⁶)(R⁷), en donde R⁶ y R⁷ se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno y (C₁-C₆)alquilo.

Un "heterocicloalquilo," como se usa en la presente, se refiere a un cicloalquilo como se definió anteriormente, en donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo se reemplaza con un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre.

El término “heterocicloalquilo(4 a 6 miembros)” se refiere al sustituyente de heterocicloalquilo que contiene un total de 4 a 6 átomos del anillo, en donde al menos uno es heteroátomo. El término “heterocicloalquilo(4 a 8 miembros)” se refiere al sustituyente de heterocicloalquilo que contiene un total de 4 a 8 átomos del anillo, en donde al menos uno es un heteroátomo. Un “heterocicloalquilo(6 miembros)” se refiere al sustituyente de heterocicloalquilo que contiene un total de 6 átomos del anillo, en donde al menos uno es un heteroátomo. Un “heterocicloalquilo(5 miembros)” se refiere al sustituyente de heterocicloalquilo que contiene un total de 5 átomos del anillo, en donde al menos uno es un heteroátomo. El sustituyente de heterocicloalquilo se puede unir a través de un átomo de nitrógeno con la valencia adecuada, o a través de cualquier átomo de carbono del anillo. La porción heterocicloalquilo se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes en un átomo de nitrógeno que tiene la valencia adecuada, o en cualquier átomo de carbono disponible.

Los ejemplos de anillos de heterocicloalquilo incluyen, entre otros, azetidino, dihidrofuranilo, dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-triazinilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrooxazinilo, tetrahidropirimidinilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidrotiadiazinilo, tetrahidro-oxazolilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidrodiazinilo, oxazinilo, oxatiazinilo. Otros ejemplos de anillos de heterocicloalquilo incluyen tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tiazinan-3-ilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-4-ilo, 2-oxo-piperidinilo (por ejemplo, 2-oxo-piperidin-1-ilo), azabicyclo[2.2.1]heptilo y similares. Un ejemplo específico de heterocicloalquilo es 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il. El heterocicloalquilo se puede sustituir opcionalmente, en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan mediante un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, $-SF_5$, nitró, $-(C_1-C_6)alcoxi$, y $-N(R^6)(R^7)$, en donde R^6 y R^7 se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno y $(C_1-C_6)alquilo$.

Un “ $(C_6-C_{10})arilo$ ” se refiere a un grupo aromático monocíclico de carbono o policíclico de anillo fusionado que tiene un sistema de pi-electrones conjugados que contienen de 6 a 10 átomos de carbono, tales como fenilo o naftilo.

Como se usa en la presente, el término “heteroarilo” se refiere a un sistema

carbocíclico aromático que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre y que tiene uno, dos o tres anillos, en donde los anillos pueden estar fusionados, en donde "fusionado" se definió anteriormente. Un anillo de "heteroarilo(5 a 10 miembros)" se refiere a un anillo de heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos del anillo en donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, en donde los átomos del anillo restantes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, oxígeno, azufre, y nitrógeno. Un anillo de "heteroarilo(5 a 6 miembros)" se refiere a un anillo de heteroarilo que tiene de 5 a 6 átomos del anillo en donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, en donde los átomos del anillo restantes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en carbono, oxígeno, azufre, y nitrógeno. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, entre otros, imidazolilo, pirazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol), pirazinilo, oxazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, imidazopiridinilo, triazolopiridinilo, dihidropirrolotriazolilo, y oxadiazolilo. Otros ejemplos específicos de heteroarilos incluyen imidazolilo, 1*H*-pirazolilo, tiadiazolilo, o triazolilo.

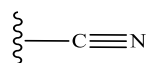
Cabe destacar que el heteroarilo se puede fusionar opcionalmente a un grupo cicloalquilo, o a un grupo heterocicloalquilo, como se define en la presente.

El sustituyente de heteroarilo se puede unir a través de un átomo de nitrógeno con la valencia adecuada, o a través de cualquier átomo de carbono. La porción heteroarilo se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes en un átomo de nitrógeno que tiene la valencia adecuada, o en cualquier átomo de carbono disponible. El heteroarilo(5 a 6 miembros) se puede sustituir opcionalmente, en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan mediante un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, -SF₅, nitro, -(C₁-C₆)alcoxi, y -N(R⁶)(R⁷), en donde R⁶ y R⁷ se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno y (C₁-C₆)alquilo. El sustituyente se puede unir a la porción heteroarilo en cualquier átomo de carbono disponible o en un heteroátomo cuando el heteroátomo es nitrógeno que tiene la valencia adecuada.

Como se usan en la presente, "halo" o "halógeno" se refieren a un átomo de cloro, flúor, bromo o yodo.

Como se usan en la presente, "hidroxilo" o "hidroxilo", se refieren a un grupo -OH.

Como se usa en la presente, "ciano" se refiere a un grupo -CN, que también se puede representar:



Como se usa en la presente, "nitro" se refiere a un grupo -NO₂.

Como se usa en la presente, “opcionalmente sustituido” se refiere a que la sustitución es opcional y, por lo tanto, incluye átomos y porciones sustituidas y no sustituidas. Un átomo o una porción “sustituidos” indican que se puede reemplazar cualquier hidrógeno en el átomo o la porción designados con una selección del grupo de sustituyentes indicado (cada átomo de hidrógeno en el átomo o la porción designados es reemplazado por una selección del grupo sustituyente indicado), siempre que no se exceda la valencia normal del átomo o la porción designados, y la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Por ejemplo, si un grupo metilo (es decir, $-\text{CH}_3$) se sustituye opcionalmente, entonces se pueden reemplazar hasta 3 átomos de hidrógeno en el átomo de carbono con grupos sustituyentes.

“Paciente” o “sujeto” se refiere a animales de sangre caliente, tales como cerdos, vacas, gallinas, caballos, cobayos, ratones, ratas, jerbos, gatos, conejos, perros, monos, chimpancés y seres humanos.

“Aceptable desde el punto de vista farmacéutico” indica que la sustancia o la composición debe ser química y/o toxicológicamente compatible con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o con el mamífero que se trata con esta.

Como se usa en la presente, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto administrado que aliviará, en cierto grado, uno o más de los síntomas del trastorno que se trata. En referencia al tratamiento de un trastorno mediado por quinasa HPK1 (por ejemplo, cáncer), una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad que tiene el efecto de aliviar, en cierta medida, (o, por ejemplo, eliminar) uno o más síntomas asociados al trastorno mediado por quinasa HPK1. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad que tiene el efecto de (1) reducir el tamaño del tumor, (2) inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida, preferentemente, detener) la metástasis tumoral, (3) inhibir, en cierta medida, (es decir, ralentizar en cierta medida, preferentemente, detener) el crecimiento tumoral o la capacidad de invasión tumoral y/o (4) aliviar en cierta medida (preferentemente, eliminar) uno o más signos o síntomas asociados al cáncer.

Como se usa en la presente, el término “tratar”, a menos que se indique lo contrario, se refiere a revertir, aliviar, inhibir la progresión o prevenir el trastorno o la afección al que se refiere dicho término, o uno o más síntomas del trastorno o de la afección. Como se usa en la presente, el término “tratamiento”, a menos que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar, tal como se definió en la presente. El término “tratar” también incluye el tratamiento de un sujeto con adyuvante o neoadyuvante.

“Isómero” se refiere a “estereoisómero” e “isómero geométrico”, como se definen a continuación.

“Estereoisómero” se refiere a compuestos que tienen uno o más centros quirales, y cada uno puede existir en la configuración R o S. Los estereoisómeros incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como racematos y mezclas de estos.

“Isómero geométrico” se refiere a compuestos que pueden existir en formas cis, trans, anti, *entgegen* (E) y *zusammen* (Z), así como mezclas de estos.

Como se usa en la presente, a menos que se especifique lo contrario, el punto de unión de un sustituyente puede ser en cualquier posición adecuada del sustituyente. Por ejemplo, piridinilo (o piridilo) puede ser 2-piridinilo (o piridin-2-ilo), 3-piridinilo (o piridin-3-ilo) o 4-piridinilo (o piridin-4-ilo).

Cuando una porción sustituida u opcionalmente sustituida se describe sin indicar el átomo mediante el cual la porción está unida a un sustituyente, el sustituyente puede estar unido mediante cualquier átomo adecuado de la porción. Por ejemplo en un heteroarilo (5 a 10 miembros) opcionalmente sustituido, un sustituyente en el heteroarilo se puede unir a cualquier átomo de carbono en la parte heteroarilo o en el heteroátomo del heteroarilo, si lo permite la valencia. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo se permiten si las combinaciones producen compuestos estables.

En esta memoria descriptiva, los términos “sustituyente”, “radical” y “grupo” se usan indistintamente.

Si los sustituyentes se describen como “seleccionados independientemente” de un grupo, cada instancia de un sustituyente se selecciona de manera independiente de cualquier otro. Por lo tanto, cada sustituyente puede ser idéntico o diferente de los otros sustituyentes.

Compuestos

Los compuestos de la Fórmula I, como se describieron anteriormente, contienen un núcleo de azalactam (2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona) en donde el anillo de pirrolo se une a través de su átomo de nitrógeno a un heteroarilo de 6 miembros (piridina o pirimidina) que se sustituye con R⁴ y un sustituyente R⁵ opcional.

En una forma de realización, en la Fórmula I descrita anteriormente, R¹ es -N(R⁶)(R⁷), y R⁶ y R⁷ se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y (C₁-C₆)alquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 halógenos.

En otra forma de realización, R¹ es -N(R⁶)(R⁷), y R⁶ y R⁷ son cada uno metilo.

En otra forma de realización, R^1 es $-N(R^6)(R^7)$, y R^6 y R^7 son cada uno etilo.

En otra forma de realización, R^1 es $-N(R^6)(R^7)$, y uno de R^6 y R^7 es hidrógeno y el otro es metilo.

En otra forma de realización, R^1 es $-N(R^6)(R^7)$, y uno de R^6 y R^7 es metilo y el otro es etilo.

Aun en otra forma de realización, R^1 es $-N(R^6)(R^7)$ y R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo(4 a 8 miembros) que se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, y halo (C_1-C_6) alcoxi. Cuando R^6 y R^7 forman en conjunto un heterocicloalquilo(4 a 8 miembros), el heterocicloalquilo se puede seleccionar del grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, y azabicyclo[2.2.1]heptilo.

En algunas formas de realización, R^1 es azetidino que se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, y halo (C_1-C_6) alcoxi.

En algunas formas de realización, R^1 es pirrolidino que se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, y halo (C_1-C_6) alcoxi.

En algunas otras formas de realización, R^1 es un (C_3-C_6) cicloalquilo, en donde dicho (C_3-C_6) cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, (C_1-C_6) alquilo, y (C_1-C_6) alcoxi. Cuando R^1 es un (C_3-C_6) cicloalquilo, el (C_3-C_6) cicloalquilo es ciclopropilo.

Aun en otra forma de realización, R^1 es a (C_1-C_6) alquilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, y ter-butilo.

En otra forma de realización, R^1 es hidrógeno.

Cabe destacar que cualquiera de los subgéneros mencionados anteriormente (formas de realización) de R^1 se puede combinar en conjunto con cualquiera de los subgéneros de R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , a, y X como se describe anteriormente y en adelante.

En otra forma de realización, en la Fórmula I descrita anteriormente, R^2 es $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, en donde m es 1 y uno de R^8 y R^9 es hidrógeno y el otro es metilo.

En otra forma de realización, R^2 es $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, en donde m es 1 y R^8 y R^9 son ambos hidrógeno.

En algunas otras formas de realización, R^2 es un heterocicloalquilo(4 a 6 miembros) y el heterocicloalquilo es azetidino.

Cabe destacar que cualquiera de los subgéneros mencionados anteriormente

(formas de realización) de R^2 se puede combinar en conjunto con cualquiera de los subgéneros de R^1 , R^{1a} , R^3 , R^4 , R^5 , a, y X como se describe anteriormente y en adelante.

En otra forma de realización, en la Fórmula I descrita anteriormente, R^3 es hidrógeno.

Aun en otra forma de realización, en la Fórmula I descrita anteriormente, R^4 es un heteroarilo(5 a 6 miembros) que se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, $-N(R^{10})(R^{11})$, (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, halo (C_1-C_6) alcoxi, y $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ cicloalquilo, en donde n es un entero seleccionado de 0, 1, o 2; y en donde R^{10} y R^{11} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo, en donde dicho (C_1-C_6) alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo. Cuando R^4 es un heteroarilo(5 a 6 miembros), el heteroarilo puede ser 1, 2, 3-triazolilo, 1, 2, 4-triazolilo o pirazolilo.

En otra forma de realización, R^4 es un heterocicloalquilo(4 a 6 miembros) que se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, $-N(R^{10})(R^{11})$, (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, halo (C_1-C_6) alcoxi, y $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ cicloalquilo, en donde n es un entero seleccionado de 0, 1, o 2; y en donde R^{10} y R^{11} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo, en donde dicho (C_1-C_6) alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo. Cuando R^4 es un heterocicloalquilo(4 a 6 miembros), el heterocicloalquilo puede ser oxazolidinilo que se sustituye opcionalmente con un sustituyente oxo.

Cabe destacar que cualquiera de los subgéneros mencionados anteriormente (formas de realización) de R^4 se puede combinar en conjunto con cualquiera de los subgéneros de R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , R^5 , a, y X como se describe anteriormente y en adelante.

Aun en otra forma de realización, en la Fórmula I descrita anteriormente, X es nitrógeno, y a es 0.

En otra forma de realización, X es carbono, a es 1 y R^5 es hidrógeno o halógeno. Cuando R^5 es un halógeno, R^5 puede ser un átomo de flúor.

Cabe destacar que cualquiera de los subgéneros mencionados anteriormente (formas de realización) de X se puede combinar en conjunto con cualquiera de los subgéneros para R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y a como se describe anteriormente y en adelante.

En otras formas de realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R^{1a} es H;

R^1 es de (C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, -N(R⁶)(R⁷), y (C₃-C₄)cicloalquilo, en donde dicho (C₃-C₄)cicloalquilo se sustituye opcionalmente con un (C₁-C₆)alquilo;

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y (C₁-C₆)alquilo, o

R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (4 a 8 miembros) que se sustituye opcionalmente con uno a tres (C₁-C₆)alquilo o halo(C₁-C₆)alquilo;

R^2 es $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$ en donde m es 1 y R^8 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y (C₁-C₆)alquilo;

R^3 es H;

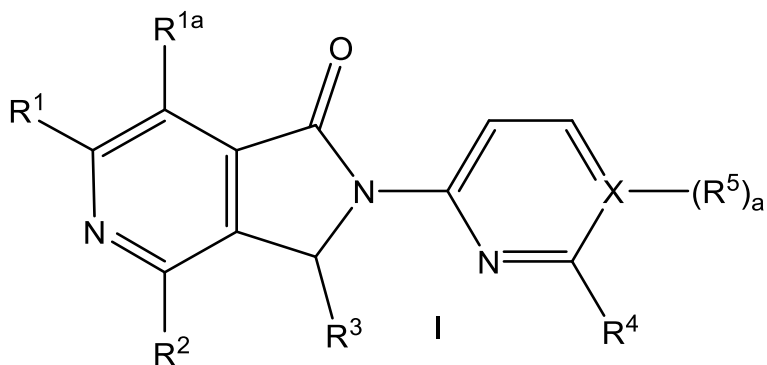
X es carbono;

R^5 es hidrógeno;

a es 1; y

R^4 es un heterocicloalquilo(5 miembros) o un heteroarilo(5 miembros), cada uno sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de oxo, (C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo(C₁-C₆)alquilo y $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ cicloalquilo en donde n es 0 o 1.

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I,



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, (C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo(C₁-C₆)alcoxi, -N(R⁶)(R⁷), y (C₃-C₆)cicloalquilo, en donde dichos (C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, y (C₃-C₆)cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, (C₁-C₆)alquilo, y (C₁-C₆)alcoxi;

R^6 y R^7 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo, en donde dicho (C_1-C_6) alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (C_1-C_6) alcoxi, ciano, e hidroxilo, o R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (4 a 8 miembros) que se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, y halo (C_1-C_6) alcoxi, en donde dicho (C_1-C_6) alquilo, y halo (C_1-C_6) alquilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, (C_1-C_6) alquilo, y (C_1-C_6) alcoxi;

R^{1a} es H;

R^2 es $CH_2N(R^8)(R^9)$, en donde R^8 y R^9 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo, en donde dicho (C_1-C_6) alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (C_1-C_6) alcoxi, ciano e hidroxilo, o R^8 y R^9 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (4 a 6 miembros) que se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi y halo (C_1-C_6) alcoxi, en donde dicho (C_1-C_6) alquilo y halo (C_1-C_6) alquilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano y (C_1-C_6) alcoxi; y

R^3 es H;

X es carbono;

R^5 es hidrógeno;

a es 1; y

R^4 es un heterocicloalquilo (4 a 6 miembros) o un heteroarilo (5 a 10 miembros), en donde dichos heterocicloalquilo (4 a 6 miembros) y heteroarilo (5 a 10 miembros) se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, $-N(R^{10})(R^{11})$, (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, halo (C_1-C_6) alcoxi y $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ cicloalquilo, en donde dichos (C_1-C_6) alquilo y halo (C_1-C_6) alquilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano y (C_1-C_6) alcoxi, y en donde n es un entero seleccionado de 0, 1 o 2; y en donde R^{10} y R^{11} se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo, en donde dicho (C_1-C_6) alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo.

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en (C₁-C₄)alquilo, CF₃, -N(R⁶)(R⁷), y (C₃-C₄)cicloalquilo, en donde dicho (C₃-C₄)cicloalquilo se sustituye opcionalmente con un CH₃;

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y (C₁-C₃)alquilo, o

R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (4 a 5 miembros) que se sustituye opcionalmente con uno a dos sustituyentes de CH₃;

R² es CH₂N(R⁸)(R⁹), en donde R⁸ es hidrógeno y R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y CH₃; y

R⁴ es un heterocicloalquilo(5 miembros) o un heteroarilo(5 miembros), en donde dicho heterocicloalquilo(5 miembros) es 1,3-oxazolidin-3-il y dicho heteroarilo(5 miembros) es 1*H*-pirazolilo o triazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, (C₁-C₅)alquilo, halo(C₁-C₅)alquilo, y -CH₂-ciclopropilo.

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en (C₁-C₄)alquilo, CF₃, -N(R⁶)(R⁷), y (C₃-C₄)cicloalquilo, en donde dicho (C₃-C₄)cicloalquilo se sustituye opcionalmente con un CH₃;

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y (C₁-C₃)alquilo, o

R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (4 a 5 miembros) que se sustituye opcionalmente con uno a dos sustituyentes de CH₃;

R² es CH₂N(R⁸)(R⁹), en donde R⁸ es hidrógeno y R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y CH₃; y

R⁴ es un heterocicloalquilo(5 miembros) o un heteroarilo(5 miembros), en donde dicho heterocicloalquilo(5 miembros) es 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, opcionalmente sustituido con 1 CH₃, CH₂F, CHF₂ o CF₃, y dicho heteroarilo(5 miembros) es 1*H*-pirazolilo o triazolilo, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (C₁-C₅)alquilo, halo(C₁-C₅)alquilo y -CH₂-ciclopropilo.

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde

R¹ es -N(R⁶)(R⁷), en donde R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y (C₁-C₃)alquilo.

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R¹ es -N(R⁶)(R⁷), en donde R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo(4 a 5 miembros) que es azetidino o pirrolidino, y dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno a dos sustituyentes de CH₃.

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en -N(R⁶)(R⁷), y (C₃-C₄)cicloalquilo, en donde dicho (C₃-C₄)cicloalquilo se sustituye opcionalmente con un CH₃;

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y (C₁-C₃)alquilo, o

R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo(4 a 5 miembros) que se sustituye opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CH₃, o halo(C₁)alquilo;

R² es -CH₂N(R⁸)(R⁹), en donde R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y CH₃; y

R⁴ es un heterocicloalquilo(5 miembros) o un heteroarilo(5 miembros), en donde dicho heterocicloalquilo(5 miembros) es 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH₃, CHF₂- y CH₂F, y dicho heteroarilo(5 miembros) es imidazolilo, 1H-pirazolilo, tiadiazolilo o triazolilo, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en (C₁-C₅)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo y -(C₄-C₅)cicloalquilo, en donde dicho (C₁-C₅)alquilo se sustituye opcionalmente con un hidróxido.

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R¹ es -N(R⁶)(R⁷);

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y (C₁-C₃)alquilo, o

R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman pirrolidin-1-ilo, opcionalmente sustituido con 1 a 2 CH₃;

R² es -CH₂N(R⁸)(R⁹), en donde R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y CH₃; y

R⁴ es triazol-3-ilo, sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente

seleccionados del grupo que consiste en CH₃-, CH₃-CH₂- y CH₃-CH₂-CH₂-.

Los compuestos de la invención relacionados con un compuesto de la Fórmula I, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

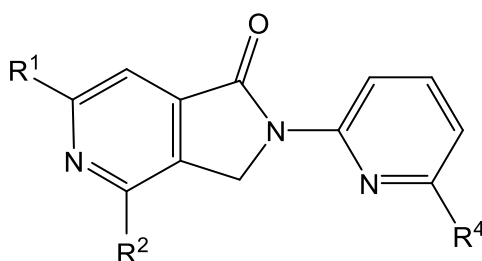
R^{1a} es H;

R³ es H;

a es 1;

X es carbono; y

R⁵ es hidrógeno; proporciona una estructura representada por



y en donde R¹, R², y R⁴ son como se definieron en la presente.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a cualquiera de uno o más de los siguientes compuestos:

6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

4-[(metilamino)metil]-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

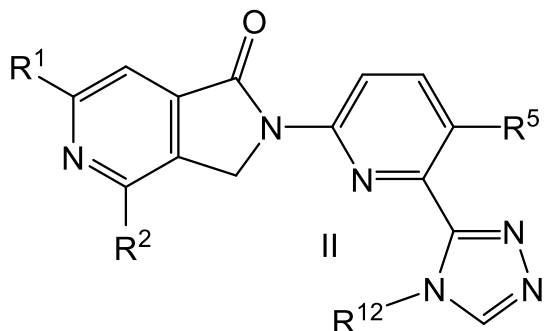
4-[(metilamino)metil]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

4-(aminometil)-2-[6-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula II



o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, halo (C_1-C_6) alcoxi, $-N(R^6)(R^7)$, y (C_3-C_6) cicloalquilo, en donde dicho (C_3-C_6) cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, (C_1-C_6) alquilo, y (C_1-C_6) alcoxi;

R^6 y R^7 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo, en donde dicho (C_1-C_6) alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo, o R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo(4 a 8 miembros) que se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, y halo (C_1-C_6) alcoxi;

R^2 es:

i) un $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, en donde m es un entero seleccionado de 0, 1, 2, o 3, y R^8 y R^9 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo, en donde dicho (C_1-C_6) alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo, o R^8 y R^9 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo(4 a 6 miembros) que se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, y halo (C_1-C_6) alcoxi; o

ii) un heterocicloalquilo(4 a 6 miembros), en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, y halo (C_1-C_6) alcoxi;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $(C_1-$

C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi y halo(C₁-C₆)alcoxi; y

R¹² se selecciona del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo y -(CH₂)_n(C₃-C₆)cicloalquilo, en donde n es un entero 0 o 1.

En otra forma de realización, en la Fórmula I descrita anteriormente, R¹ es -N(R⁶)(R⁷), y R⁶ y R⁷ se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y (C₁-C₆)alquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 halógenos.

En otra forma de realización de la Fórmula II, R¹ es -N(R⁶)(R⁷), y (R⁶) y (R⁷) son, cada uno independientemente, metilo.

En otra forma de realización de la Fórmula II, R¹ es -N(R⁶)(R⁷), y (R⁶) y (R⁷) son, cada uno independientemente, etilo.

En otra forma de realización de la Fórmula II, R¹ es -N(R⁶)(R⁷), y uno de (R⁶) y (R⁷) es hidrógeno y el otro es metilo.

En otra forma de realización de la Fórmula II, R¹ es -N(R⁶)(R⁷), y uno de (R⁶) y (R⁷) es metilo y el otro es etilo.

Aun en otra forma de realización de la Fórmula II, R¹ es -N(R⁶)(R⁷) y R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo(4 a 8 miembros) que se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, y halo(C₁-C₆)alcoxi. Cuando R⁶ y R⁷ forman en conjunto un heterocicloalquilo(4 a 8 miembros), el heterocicloalquilo se puede seleccionar del grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, y azabicyclo[2.2.1]heptilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula II, R¹ es azetidino que se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi y halo(C₁-C₆)alcoxi.

En algunas formas de realización de la Fórmula II, R¹ es pirrolidino que se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi y halo(C₁-C₆)alcoxi.

En algunas otras formas de realización de la Fórmula II, R¹ es un (C₃-C₆)cicloalquilo, en donde dicho (C₃-C₆)cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, (C₁-C₆)alquilo y (C₁-C₆)alcoxi. Cuando R¹ es un (C₃-C₆)cicloalquilo, el (C₃-C₆)cicloalquilo es ciclopropilo.

Aun en otra forma de realización de la Fórmula II, R^1 es un (C_1-C_6) alquilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y ter-butilo.

En otra forma de realización de la Fórmula II, R^1 es hidrógeno.

Cabe destacar que cualquiera de los subgéneros mencionados anteriormente (formas de realización de la Fórmula II) de R^1 se puede combinar junto con cualquiera de los subgéneros de R^2 , R^5 y R^{12} como se describe anteriormente y en adelante para la Fórmula II.

En otra forma de realización, en la Fórmula II descrita anteriormente, R^2 es $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, en donde m es 1 y uno de (R^8) y (R^9) es hidrógeno y el otro es metilo.

En otra forma de realización de la Fórmula II, R^2 es $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, en donde m es 1 y (R^8) y (R^9) son ambos hidrógeno.

En algunas otras formas de realización de la Fórmula II, R^2 es un heterocicloalquilo(4 a 6 miembros), y el heterocicloalquilo es azetidino.

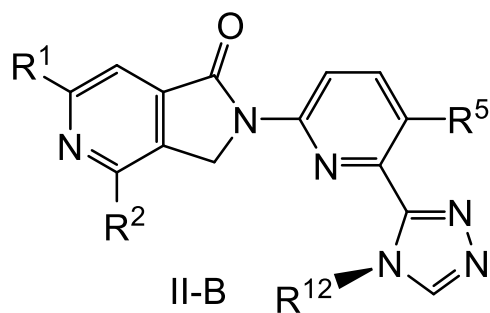
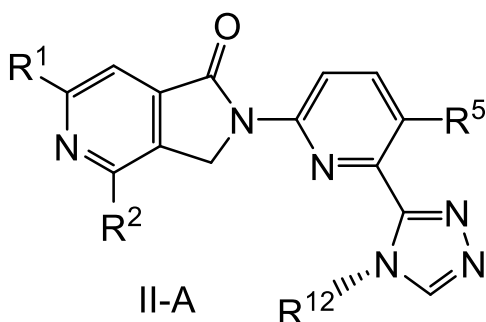
Cabe destacar que cualquiera de los subgéneros mencionados anteriormente (formas de realización de la Fórmula II) de R^2 se puede combinar junto con cualquiera de los subgéneros de R^1 , R^5 y R^{12} como se describe anteriormente y en adelante para la Fórmula II.

En otra forma de realización, en la Fórmula II descrita anteriormente, R^{12} es (C_1-C_6) alquilo seleccionado del grupo que consiste en etilo, etilo, propilo, propilo, isopropilo, butilo, y ter-butilo.

En otra forma de realización de la Fórmula II, R^{12} es halo (C_1-C_6) alquilo seleccionado del grupo que consiste en fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, trifluorobutanilo y trifluoropentanilo.

Aun en otra forma de realización de la Fórmula II, R^{12} es $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ cicloalquilo, en donde n es 1 y el (C_3-C_6) cicloalquilo es ciclopropilo.

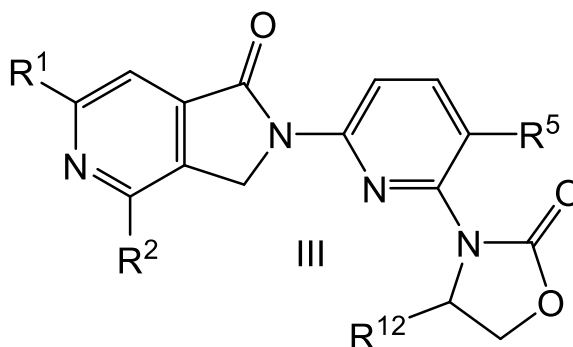
En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula II tiene la estereoquímica absoluta que se muestra en la Fórmula II-A o II-B:



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 , R^2 , R^5 , y R^{12} se definen como en la Fórmula II.

Cada una de las formas de realización descritas en la presente con respecto a la Fórmula II también se pueden aplicar a los compuestos de la Fórmula II-A y II-B.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula III



o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, halo (C_1-C_6) alcoxi, $-N(R^6)(R^7)$, y (C_3-C_6) cicloalquilo, en donde dicho (C_3-C_6) cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, (C_1-C_6) alquilo, y (C_1-C_6) alcoxi;

R^6 y R^7 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo, en donde dicho (C_1-C_6) alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo, o R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo(4 a 8 miembros) que se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, y halo (C_1-C_6) alcoxi;

R^2 es:

i) un $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, en donde m es un entero seleccionado de 0, 1, 2, o 3, y R^8 y R^9 se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y (C_1-C_6) alquilo, en donde dicho (C_1-C_6) alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo, o R^8 y R^9 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo(4 a 6 miembros) que se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, y halo $(C_1-$

C₆)alcoxi; o

ii) un heterocicloalquilo(4 a 6 miembros), en donde dicho heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, y halo(C₁-C₆)alcoxi;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, (C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi y halo(C₁-C₆)alcoxi; y

R¹² se selecciona del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo y -(CH₂)_n(C₃-C₆)cicloalquilo.

En otra forma de realización, en Fórmula III descrita anteriormente, R¹ es -N(R⁶)(R⁷), y R⁶ y R⁷ se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno y (C₁-C₆)alquilo, en donde dicho (C₁-C₆)alquilo se sustituye opcionalmente con 1 a 3 halógenos.

En otra forma de realización de la Fórmula III, R¹ es -N(R⁶)(R⁷), y R⁶ y R⁷ son cada uno metilo.

En otra forma de realización de la Fórmula III, R¹ es -N(R⁶)(R⁷), y R⁶ y R⁷ son cada uno metilo.

En otra forma de realización de la Fórmula III, R¹ es -N(R⁶)(R⁷), y uno de R⁶ y R⁷ es hidrógeno y el otro es metilo.

En otra forma de realización de la Fórmula III, R¹ es -N(R⁶)(R⁷), y uno de R⁶ y R⁷ es metilo y el otro es etilo.

Aun en otra forma de realización de la Fórmula III, R¹ es -N(R⁶)(R⁷) y R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo(4 a 8 miembros) que se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi y halo(C₁-C₆)alcoxi. Cuando R⁶ y R⁷ forman en conjunto un heterocicloalquilo(4 a 8 miembros), el heterocicloalquilo se puede seleccionar del grupo que consiste en azetidinilo, pirrolidinilo, y azabicyclo[2.2.1]heptilo.

En algunas formas de realización de la Fórmula III, R¹ es azetidinilo que se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi y halo(C₁-C₆)alcoxi.

En algunas formas de realización de la Fórmula III, R¹ es pirrolidinilo que se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi y halo(C₁-

C₆)alcoxi.

En algunas otras formas de realización de la Fórmula III, R¹ es un (C₃-C₆)cicloalquilo, en donde dicho (C₃-C₆)cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, (C₁-C₆)alquilo y (C₁-C₆)alcoxi. Cuando R¹ es un (C₃-C₆)cicloalquilo, el (C₃-C₆)cicloalquilo es ciclopropilo.

Aun en otra forma de realización de la Fórmula III, R¹ es un (C₁-C₆)alquilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y ter-butilo.

En otra forma de realización de la Fórmula III, R¹ es hidrógeno.

Cabe destacar que cualquiera de los subgéneros mencionados anteriormente (formas de realización de la Fórmula III) de R¹ se puede combinar junto con cualquiera de los subgéneros de R², R⁵ y R¹² como se describe anteriormente y en adelante para la Fórmula III.

En otra forma de realización, en la Fórmula III descrita anteriormente, R² es -(CH₂)_mN(R⁸)(R⁹), en donde m es 1 y uno de (R⁸) y (R⁹) es hidrógeno y el otro es metilo.

En otra forma de realización de la Fórmula III, R² es -(CH₂)_mN(R⁸)(R⁹), en donde m es 1, y R⁸ y R⁹ son ambos hidrógeno.

En algunas otras formas de realización de la Fórmula III, R² es un heterocicloalquilo(4 a 6 miembros), y el heterocicloalquilo es azetidilo.

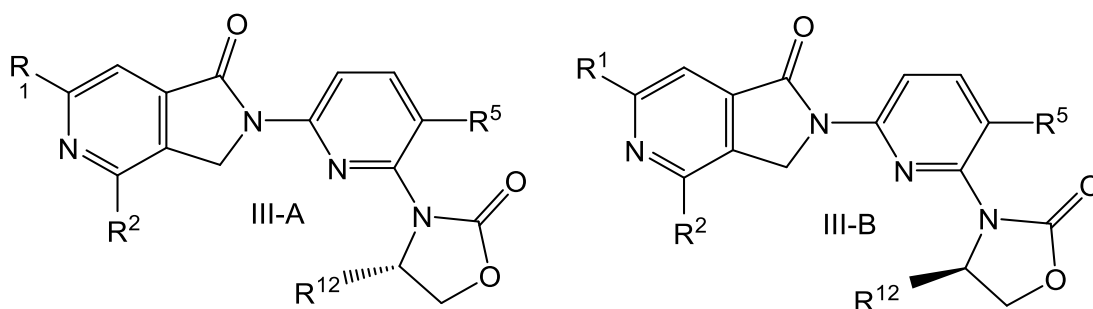
Cabe destacar que cualquiera de los subgéneros mencionados anteriormente (formas de realización de la Fórmula III) de R² se puede combinar junto con cualquiera de los subgéneros de R¹, R⁵ y R¹² como se describe anteriormente y en adelante para la Fórmula III.

En otra forma de realización, en la Fórmula III descrita anteriormente, R¹² es (C₁-C₆)alquilo seleccionado del grupo que consiste en etilo, etilo, propilo, propilo, isopropilo, butilo y ter-butilo.

En otra forma de realización de la Fórmula III, R¹² es halo(C₁-C₆)alquilo seleccionado del grupo que consiste en fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, trifluorobutanilo y trifluoropentanilo.

Aun en otra forma de realización de la Fórmula III, R¹² es -(CH₂)_n(C₃-C₆)cicloalquilo, en donde n es 1 y el (C₃-C₆)cicloalquilo es ciclopropilo.

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula III tiene la estereoquímica absoluta que se muestra en la Fórmula III-A o III-B:



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 , R^2 , R^5 , y R^{12} se definen como en la Fórmula III.

Cada una de las formas de realización descritas en la presente con respecto a la Fórmula III también se pueden aplicar a los compuestos de la Fórmula III-A y III-B.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

4-[(metilamino)metil]-6-(pirrolidin-1-il)-2-(6-{4-[(2S)-4,4,4-trifluorobutan-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-(6-{4-[(2S)-4,4,4-trifluorobutan-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

2-{6-[4-(ciclopropilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

2-(6-{4-[(2S)-butan-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

6-(dimetilamino)-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

4-(aminometil)-2-{6-[4-(ciclopropilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-6-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

4-(aminometil)-6-(dimetilamino)-2-{6-[5-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

4-(aminometil)-6-(dimetilamino)-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

4-(aminometil)-6-(dimetilamino)-2-(6-{4-[(2S)-4,4,4-trifluorobutan-2-il]-4H-1,2,4-

triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;
 6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-(6-{4-[(3ξ)-1,1,1-trifluoropentan-3-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;
 6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-(6-{4-[(3ξ)-1,1,1-trifluoropentan-3-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;
 6-(dimetilamino)-2-{5-fluoro-6-[5-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;
 4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;
 6-(azetidin-1-il)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;
 4-(aminometil)-6-[(2R,4R)-2,4-dimetilazetidin-1-il]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;
 6-[(1s,4s)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;
 4-(aminometil)-6-ciclopropil-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;
 6-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;
 6-(dietilamino)-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;
 6-[(2R,4R)-2,4-dimetilazetidin-1-il]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;
 4-(aminometil)-6-(dimetilamino)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;
 4-(aminometil)-6-ciclopropil-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;
 6-(azetidin-1-il)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;
 4-(aminometil)-6-[(2R,4S)-2,4-dimetilazetidin-1-il]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;
 4-(aminometil)-6-(dimetilamino)-2-{6-[5-(propan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;
 4-[(metilamino)metil]-6-(propan-2-il)-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

6-ciclopropil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

4-(aminometil)-6-[(2R,4R)-2,4-dimetilazetidín-1-il]-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

6-ciclopropil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

4-(aminometil)-6-(dietilamino)-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

4-(aminometil)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il]piridin-2-il}-6-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

6-(dietilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

4-(aminometil)-6-(azetidín-1-il)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

6-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidín-1-il]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

4-(aminometil)-6-(1-metilciclopropil)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

6-[etil(metil)amino]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

6-(dimetilamino)-2-{6-[(4R)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il]piridin-2-il}-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

6-metil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

2-{6-[(4R)-4-(difluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il]piridin-2-il}-6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona;

6-ter-butil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-

2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;

4-(aminometil)-6-ter-butil-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;

6-ter-butil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;

6-amino-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;

6-ter-butil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-[(3ξ)-1,1,1-trifluoropentan-3-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;

4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;

6-[(2R,4S)-2,4-dimetilazetidín-1-il]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;

o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos ejemplificados en la Tabla 1, que comprenden los Ejemplos 1 y 53, inclusive, o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos ejemplificados en los Ejemplos 1 a 53 de la presente, o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En otro aspecto, la invención se refiere a uno o más compuestos ejemplificados en la presente, o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Los compuestos de la invención se optimizaron para la selectividad contra quinasas HPK1.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en la presente, o una sal, un solvato, un hidrato o un profármaco de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico como ingrediente activo, y al menos un portador o excipiente aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende dos o más portadores y/o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En otras formas de realización, la composición farmacéutica también comprende al menos un agente terapéutico antineoplásico adicional.

En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una de las fórmulas descritas en la presente, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un portador

o excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende dos o más portadores y/o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica también comprende al menos un agente terapéutico antineoplásico o un agente paliativo adicional. En algunas de esas formas de realización, el al menos un agente adicional es un agente terapéutico antineoplásico como se describe más adelante. En algunas de esas formas de realización, la combinación proporciona un efecto aditivo, mayor que el de un aditivo o antineoplásico sinérgico.

En una forma de realización, la invención proporciona un método para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En otra forma de realización, la invención proporciona un método para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en combinación con una cantidad de un agente terapéutico adicional (por ejemplo, un agente terapéutico antineoplásico), cuyas cantidades son, en conjunto, eficaces para tratar el crecimiento celular anormal.

En formas de realización frecuentes de los métodos que se proporcionan en la presente, el crecimiento celular anormal es cáncer. Los compuestos de la invención se pueden administrar como agentes únicos, o se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos antineoplásicos, en particular, agentes de referencia adecuados para el tipo de cáncer particular.

En algunas formas de realización, los métodos que se proporcionan dan como resultado uno o más de los siguientes efectos: (1) inhibir la proliferación de células cancerosas; (2) inhibir la capacidad de invasión de células cancerosas; (3) inducir la apoptosis de células cancerosas; (4) inhibir la metástasis de células cancerosas; (5) inhibir la angiogénesis; (6) mejorar las respuestas de linfocitos T; o (7) aumentar la actividad antitumoral.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad de HPK1 quinasa, en un sujeto, tal como determinados tipos de cáncer, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en una cantidad que es eficaz para tratar dicho trastorno.

A menos que se indique lo contrario, todas las referencias de la presente a los compuestos de la invención incluyen referencias a sales, solvatos, hidratos y complejos de estos, y a solvatos, hidratos y complejos de sus sales, que incluyen polimorfos, estereoisómeros y versiones de estos etiquetadas de manera isotópica.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tales como sales de adición ácida y sales de adición básica de los compuestos de una de las fórmulas que se proporcionan en la presente. Como se usa en la presente, la expresión “sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico” se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas del compuesto de origen. A menos que se indique lo contrario, la frase “sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico”, como se usa en la presente, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de las fórmulas descritas en la presente.

Por ejemplo, los compuestos de la invención que son básicos en la naturaleza son capaces de formar una amplia variedad de sales con varios ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales deben ser aceptables desde el punto de vista farmacéutico para su administración a animales, en general, en la práctica, es conveniente aislar inicialmente el compuesto de la presente invención de la mezcla de reacción como una sal no aceptable desde el punto de vista farmacéutico para luego simplemente volver a convertirla en el compuesto de base libre mediante el tratamiento con un reactivo alcalino y, posteriormente, convertir la base libre en una sal de adición ácida aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Las sales de adición ácida de los compuestos de base de la presente invención se pueden preparar tratando el compuesto de base con una cantidad sustancialmente equivalente del mineral o ácido orgánico seleccionado en un medio de solvente acuoso o en un solvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Después de la evaporación del solvente, se obtiene la sal sólida deseada. La sal de ácido deseada también se puede precipitar de una solución de la base libre en un solvente orgánico mediante la adición de un mineral o ácido orgánico adecuado a la solución.

Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición ácida aceptables desde el punto de vista farmacéutico de esos compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición ácida no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones aceptables desde el punto de vista farmacológico, tales como sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato,

ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

Los ejemplos de sales incluyen, entre otros, sales de acetato, acrilato, bencensulfonato, benzoato (tal como, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, y metoxibenzoato), bicarbonato, bisulfato, bisulfito, bitartrato, borato, bromuro, butin-1,4-dioato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, caproato, caprilato, clavulanato, citrato, decanoato, diclorhidrato, dihidrogenofosfato, edetato, edisliato, estolato, esilato, etilsuccinato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glucolato, glucolilarsanilato, heptanoato, hexin-1,6-dioato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, γ -hidroxibutirato, yoduro, isobutirato, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metafosfato, metan-sulfonato, metilsulfato, monohidrogenofosfato, mucato, napsilato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fenilacetatos, fenilbutirato, fenilpropionato, ftalato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, propansulfonato, propionato, propiolato, pirofosfato, pirosulfato, salicilato, estearato, subacetato, suberato, succinato, sulfato, sulfonato, sulfito, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiodode y valerato.

Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

Los compuestos de la invención que incluyen una porción básica, tal como un grupo amino, pueden formar sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico con varios aminoácidos, además de los ácidos antes mencionados.

Aquellos compuestos de la invención que son ácidos en la naturaleza son capaces de formar sales básicas con distintos cationes aceptables desde el punto de vista farmacológico. Los ejemplos de esas sales incluyen sales de metal alcalino o metal alcalinotérreo y, en particular, sales de potasio y sodio. Estas sales se preparan mediante técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales básicas aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la presente invención son aquellas que forman sales básicas no tóxicas con los compuestos ácidos de la presente. Estas sales se pueden preparar mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base orgánica o

inorgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalinotérreo o similares. Estas sales también se pueden preparar tratando los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes aceptables desde el punto de vista farmacológico deseados, y luego evaporando la solución resultante hasta secarse, preferentemente, a presión reducida. En forma alternativa, también se pueden preparar mezclando soluciones de alcoholes inferiores de los compuestos ácidos con el alcóxido de metal alcalino deseado, y con la posterior evaporación de la solución resultante hasta secarse, de la misma manera que antes. En ambos casos, las cantidades estequiométricas de reactivos se emplean, preferentemente, con el fin de garantizar que se complete la reacción y que se obtengan rendimientos máximos del producto final deseado.

Las bases químicas que se pueden usar como reactivos para preparar sales básicas aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de la invención que son ácidos en la naturaleza son aquellas que forman sales básicas no tóxicas con esos compuestos. Dichas sales básicas no tóxicas incluyen, entre otros, aquellas derivadas de tales cationes aceptables desde el punto de vista farmacológico tal como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales de adición ácida hidrosolubles tales como N-metilglucamin-(meglumina), y el alcanolamonio menor y otras sales básicas de aminas orgánicas aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Para obtener una reseña de sales adecuadas, ver Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use de Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Los métodos para fabricar sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de compuestos de la invención son conocidos por la persona del oficio de nivel medio.

Las sales de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de la invención se puede preparar con facilidad mezclando soluciones del compuesto y el ácido o la base deseados, según corresponda. La sal puede precipitar de la solución y recolectarse por filtración o puede recuperarse por evaporación del solvente. El grado de ionización de la sal puede variar de totalmente ionizada a casi no ionizada.

Las personas del oficio de nivel medio comprenderán que los compuestos de la

invención en forma de base libre que tienen una funcionalidad básica se pueden convertir en las sales de adición ácida mediante el tratamiento con un exceso estequiométrico del ácido adecuado. Las sales de adición ácida de los compuestos de la invención se pueden volver a convertir en la base libre correspondiente mediante el tratamiento con un exceso estequiométrico de una base adecuada, tal como carbonato de potasio o hidróxido de sodio, en general, en presencia de un solvente acuoso y a una temperatura de alrededor de 0 °C a 100 °C. La forma de base libre se puede aislar mediante medios convencionales, tales como la extracción con un solvente orgánico. Además, las sales de adición ácida de los compuestos de la invención se pueden intercambiar aprovechando la solubilidad diferencial de las sales, la volatilidad o la acidez de los ácidos, o mediante el tratamiento con la resina de intercambio de iones cargada adecuadamente. Por ejemplo, el intercambio puede verse afectado por la reacción de una sal de los compuestos de la invención con un leve exceso estequiométrico de un ácido de un pK menor que el compuesto ácido de la sal de inicio. En general, esta conversión se lleva a cabo a una temperatura de alrededor de 0 °C al punto de ebullición del solvente que se usa como medio para el procedimiento. Es posible lograr intercambios similares con sales de adición básica, en general, empleando la forma de base libre.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma no solvatada y solvatada. Cuando el solvente o el agua se fijan estrechamente, el complejo tiene una estequiometría bien definida que es independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el solvente o el agua se fijan débilmente, como en solvatos de canales y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/solvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En esos casos, lo habitual es la ausencia de estequiometría. El término 'solvato' se usa en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de solvente aceptables desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se usa cuando el solvente es agua. Los solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico de acuerdo con la invención incluyen hidratos y solvatos en los que el solvente de cristalización se puede sustituir isotópicamente, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona y d₆-DMSO.

Dentro del alcance de la invención también se incluyen complejos, tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco-huésped, en donde, a diferencia de los solvatos antes mencionados, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco

que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos, que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ser ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para obtener una reseña de dichos complejos, ver J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 por Haleblian (agosto de 1975), cuya divulgación se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

La invención también se refiere a profármacos de los compuestos de las fórmulas que se proporcionan en la presente. Por lo tanto, algunos derivados de los compuestos de la invención, que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica, se pueden convertir, cuando se los administra a un paciente, en compuestos de la invención, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Esos derivados se denominan "profármacos". Se puede encontrar más información sobre el uso de profármacos en 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), cuyas divulgaciones se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

Los profármacos de acuerdo con la invención se pueden obtener, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de la invención por determinadas porciones conocidas por las personas del oficio de nivel medio como "pro-porciones" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985), cuya divulgación se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Algunos ejemplos no limitativos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

- (i) en donde el compuesto contiene una funcionalidad del ácido carboxílico (-COOH), un éster de este, por ejemplo, el reemplazo del hidrógeno con (C₁-C₈)alquilo;
- (ii) en donde el compuesto contiene una funcionalidad del alcohol (-OH), un éter de este, por ejemplo, el reemplazo del hidrógeno con (C₁-C₆)alcanoiloximetilo, o con un grupo éter de fosfato; y
- (iii) en donde el compuesto contiene una funcionalidad del amino primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR en donde R ≠ H), una amida de este, por ejemplo, el reemplazo de uno o ambos hidrógenos por un grupo lábil metabólicamente adecuado, tal como una amida, carbamato, urea, fosfonato, sulfonato, etc.

Se pueden hallar otros ejemplos de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármaco en las referencias antes mencionadas.

Finalmente, algunos compuestos de la invención pueden actuar como posibles profármacos de otros compuestos de la invención.

También se incluyen en el alcance de la invención los metabolitos de compuestos de las fórmulas descritas en la presente, es decir, compuestos formados *in vivo* al momento de la administración del fármaco.

Los compuestos de las fórmulas que se proporcionan en la presente pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la invención pueden representarse usando una línea continua (—), una línea en forma de cuña continua () o una línea en forma de cuña punteada (). El uso de una línea continua para representar enlaces con átomos de carbono asimétricos tiene como fin indicar que están incluidos todos los estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en ese átomo de carbono. El uso de una línea en forma de cuña continua o punteada para representar enlaces con átomos de carbono asimétricos tiene como fin indicar que solo se incluye el estereoisómero que se muestra. Es posible que los compuestos de la invención contengan más de un átomo de carbono asimétrico. En esos compuestos, el uso de una línea continua para representar enlaces con átomos de carbono asimétricos tiene como fin indicar que se incluyen todos los estereoisómeros posibles y el estereocentro unido. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos de la invención puedan existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y mezclas de estos. El uso de una línea continua para representar enlaces con uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de la invención y el uso de una línea en forma de cuña continua o punteada para representar enlaces con otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto tiene como fin indicar la presencia de una mezcla de diastereómeros.

Los compuestos de la invención que tienen centros quirales pueden existir como estereoisómeros, tales como racematos, enantiómeros o diastereómeros.

Los estereoisómeros de los compuestos de las fórmulas de la presente pueden incluir los isómeros cis y trans, isómeros ópticos, tales como los enantiómeros (R) y (S), diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros de rotación, atropisómeros, isómeros conformacionales y tautómeros de los compuestos de la invención, que incluyen los compuestos que muestran más de un tipo de isomerismo; y mezclas de estos (tales como racematos y pares diastereoméricos).

También se incluyen las sales de adición ácida o básica, en donde el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, d-lactato o l-lisina, o racémico, por ejemplo, dl-

tartrato o dl-arginina.

Cuando se cristaliza un racemato, es posible que se produzcan dos tipos diferentes de cristales. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) mencionado anteriormente, en donde se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado, en donde se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares, cada una de las cuales comprende un enantiómero simple.

Los compuestos de la invención pueden exhibir los fenómenos de tautomerismo e isomerismo estructural. Por ejemplo, los compuestos pueden existir en numerosas formas tautoméricas, incluso las formas enol e imina, las formas ceto y enamina y los isómeros geométricos y las mezclas de estos. Todas esas formas tautoméricas se incluyen en el alcance de los compuestos de la invención. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, generalmente predomina un tautómero. Si bien se puede describir un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de las fórmulas que se proporcionan.

Además, algunos de los compuestos de la invención pueden formar atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos). Los atropisómeros son estereoisómeros conformacionales que ocurren cuando se previene, o se reduce en gran parte, la rotación alrededor de un enlace simple en la molécula, como resultado de interacciones estéricas con otras partes de la molécula, y los sustituyentes en ambos extremos del enlace simple son asimétricos. La interconversión de atropisómeros es lo bastante lenta como para permitir la separación y el aislamiento en condiciones predeterminadas. La barrera de energía para la racemización térmica se puede determinar mediante la inhibición estérica de la rotación libre de uno o más enlaces que forman un eje quiral.

Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo alqueno o alqueno, son posibles los isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Los isómeros *cis/trans* se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccional.

Las técnicas convencionales para la preparación/el aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral de un precursor adecuado ópticamente puro o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) mediante el uso, por ejemplo, de cromatografía de líquidos de alta resolución quiral (HPLC), o cromatografía de fluido supercrítico (SFC).

De manera alternativa, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer

reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso de que el compuesto contenga una porción ácida o básica, un ácido o una base, tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccional, y uno o los dos diastereoisómeros se pueden convertir en los enantiómeros puros correspondientes por medios conocidos por las personas del oficio de nivel medio.

Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) se pueden obtener en una forma enriquecida de manera enantiomérica mediante el uso de cromatografía, en general HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, generalmente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50 % de isopropanol, en general, de 2 a 20 % y de 0 a 5 % de una alquilamina, en general, 0,1 % de dietilamina. La concentración del eluato produce la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio del nivel medio; ver, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds", de E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994), cuya divulgación se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

La pureza enantiomérica de los compuestos descritos en la presente se puede describir en cuanto a los excesos enantioméricos (ee), que indican el grado en el cual una muestra contiene mayor cantidad de enantiómeros en comparación con la otra. Una mezcla racémica tiene un ee de 0 %, mientras que un solo enantiómero completamente puro tiene un ee de 100 %. De manera similar, la pureza diastereomérica se puede describir en cuanto a los excesos diastereoméricos (de).

La presente invención también incluye compuestos etiquetados de manera isotópica, que son idénticos a aquellos enumerados en una de las fórmulas que se proporcionan, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o del número de masa que se halla habitualmente en la naturaleza.

Por lo general, los compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio o mediante procesos análogos a los que se describen en la presente, usando un reactivo adecuado etiquetado de manera isotópica en lugar de un reactivo no etiquetado.

Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, entre otros, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl .

Determinados compuestos etiquetados de manera isotópica de la invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de tejidos de sustrato y/o fármaco. Los isótopos titulados, es decir, ^3H y del carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren particularmente por su sencilla preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación y, por ello, puede ser preferible en algunas circunstancias. Por lo general, los compuestos etiquetados de manera isotópica de la invención se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos y las Preparaciones que se encuentran más adelante, sustituyendo un reactivo etiquetado de manera isotópica con un reactivo etiquetado de manera no isotópica.

Los compuestos de la invención para uso farmacéutico se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos, o mezclas de estos. Por ejemplo, pueden obtenerse como tapones sólidos, polvos o películas mediante métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado evaporativo. Para ello se puede usar secado por microondas o radiofrecuencia.

Métodos y usos terapéuticos

La invención también proporciona usos y métodos terapéuticos que comprenden administrar los compuestos de la invención, o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos o agentes paliativos.

En una forma de realización, la invención proporciona un método para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En formas de realización frecuentes, el crecimiento celular anormal es cáncer.

En otra forma de realización, la invención proporciona un método para el tratamiento del cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en combinación con una cantidad de un agente terapéutico antineoplásico adicional, cuyas cantidades son, en conjunto, eficaces para tratar dicho cáncer.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, o una sal de estos aceptable desde el punto de vista

farmacéutico.

En otra forma de realización, la invención proporciona un método para inhibir la proliferación de células cancerosas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en una cantidad eficaz para inhibir la proliferación de células cancerosas.

En otra forma de realización, la invención proporciona un método para inhibir la capacidad de invasión de las células cancerosas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en una cantidad eficaz para inhibir la capacidad de invasión de las células cancerosas.

En otra forma de realización, la invención proporciona un método para inducir la apoptosis en células cancerosas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en una cantidad eficaz para inducir la apoptosis.

Los compuestos divulgados en la presente se usan para inhibir la actividad de la quinasa HPK1. HPK1, también denominada proteína quinasa quinasa quinasa 1 activada por mitógeno o MAP4K1, es un miembro de la subfamilia de la quinasa de centro germinal de serina/treonina quinasas relacionadas con Ste20. La quinasa HPK1 funciona como una MAP4K al fosforilar y activar proteínas MAP3K, que incluyen MEKK1, MLK3 y TAK1, lo que produce la activación de MAPK Jnk.

Los polinucleótidos y polipéptidos de HPK1 son conocidos en el estado de la técnica (Hu et al. (1996) Genes Dev. 10: 2251-2264, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad). Los polipéptidos de HPK1 comprenden una variedad de motivos estructurales conservados. Los polipéptidos de HPK1 comprenden un dominio de quinasa de tipo Ste20 con terminal amino que abarca los residuos de aminoácidos 17-293, que incluye el sitio de fijación a ATP de los residuos de aminoácidos 23-46. Al dominio de quinasa le siguen cuatro motivos ricos en prolina (PR) que sirven como sitios de fijación para proteínas que contienen SH3, tales como CrkL, Grb2, HIP-55, Gads, Nek y Crk. Los cuatro motivos PR abarcan residuos de aminoácidos 308-407, 394-402, 432-443 y 468-477, respectivamente. HPK1 se fosforila y activa como respuesta a la estimulación de TCR o BCR. La fosforilación inducida por TCR y BCR de la tirosina en la posición 381, ubicada entre PR1 y PR2, media la fijación a SLP-76 en linfocitos T o a BLNK en linfocitos B mediante un dominio SH2 SLP-76 o BLNK, y es necesaria para la activación de la quinasa. Un dominio con homología a Citron que se encuentra en el terminal C de HPK1, que abarca aproximadamente los residuos 495-800, puede actuar

como un dominio regulador y participar en interacciones macromoleculares.

Los compuestos divulgados en la presente se fijan directamente a HPK1 e inhiben su actividad de quinasa. En algunas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente reducen, inhiben o de algún modo disminuyen la fosforilación mediada por HPK1 de SLP76 y/o Gads. Los compuestos divulgados en la presente pueden o no ser un inhibidor específico para HPK1. Un inhibidor específico para HPK1 reduce la actividad biológica de HPK1 en una medida que es estadísticamente mayor que el efecto inhibidor del inhibidor sobre cualquier otra proteína (por ejemplo, otras serina/treonina quinasas). En algunas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente inhiben de manera específica la actividad de la serina/treonina quinasa de HPK1.

Los compuestos divulgados en la presente pueden usarse en un método para inhibir HPK1. Dichos métodos comprenden poner en contacto HPK1 con una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en la presente. La expresión “poner en contacto” significa acercar el compuesto en una proximidad suficiente a una enzima de HPK1 aislada o una célula que expresa HPK1 (por ejemplo, linfocito T, linfocito B, célula dendrítica) de modo que el compuesto pueda fijarse a e inhibir la actividad de HPK1. El compuesto puede ponerse en contacto con HPK1 *in vitro* o *in vivo* mediante la administración del compuesto a un sujeto.

Cualquier método conocido en el estado de la técnica para medir la actividad de quinasa de HPK1 puede usarse para determinar si se inhibió HPK1, incluso en ensayos de quinasa *in vitro*, inmunotransferencias con anticuerpos específicos para dianas fosforiladas de HPK1, tales como SLP76 y Gads, o la medición de un efecto biológico corriente abajo de la actividad de quinasa HPK1, tal como el reclutamiento de proteínas 14-3-3 a SLP7 y Gads fosforiladas, liberación del complejo SLP76-Gads- 14-3-3 de microagrupaciones que contienen LAT, o activación de linfocitos T o B.

Los compuestos divulgados en la presente pueden usarse para tratar un trastorno dependiente de HPK1 (por ejemplo, cáncer). Como se usa en la presente, un “trastorno dependiente de HPK1” es una afección patológica en la que la actividad de HPK1 es necesaria para el inicio o el mantenimiento de la afección patológica.

Los compuestos divulgados en la presente también se usan para mejorar una respuesta inmunitaria en un sujeto que lo necesita. Dichos métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en la presente (es decir, compuesto de la Fórmula I, II o III, o una sal, profármaco, metabolito o derivados de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico). La expresión “mejorar una respuesta

inmunitaria” se refiere a una mejora en cualquier respuesta inmunógena a un antígeno. Los ejemplos no limitativos de mejoras en una respuesta inmunógena a un antígeno incluyen maduración o migración mejoradas de células dendríticas, activación mejorada de linfocitos T (por ejemplo, linfocitos T CD4, linfocitos T CD8), proliferación mejorada de linfocitos T (por ejemplo, linfocito T CD4, linfocito T CD8), proliferación mejorada de linfocitos B, supervivencia aumentada de linfocitos T y/o linfocitos B, presentación mejorada de antígenos por parte de células que presentan antígenos (por ejemplo, células dendríticas), depuración de antígeno mejorada, aumento en la producción de citocinas por parte de linfocitos T (por ejemplo, interleucina-2), resistencia aumentada contra inmunodepresión inducida por prostaglandina E2, y cebado y/o actividad citolítica mejorados de linfocitos T CD8. En algunas formas de realización, los linfocitos T CD8 en el sujeto tienen cebado, activación, proliferación y/o actividad citolítica mejorados con respecto a antes de la administración del compuesto de la Fórmula I, II, III, o una sal, profármaco, metabolito o derivados de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el cebado de los linfocitos T CD8 se caracteriza por expresión elevada de CD44 y/o actividad citolítica mejorada en linfocitos T CD8. En algunas formas de realización, la activación de linfocitos T CD8 se caracteriza por una frecuencia elevada de linfocitos T CD8 y-IFN⁺. En algunas formas de realización, el linfocito T CD8 es un linfocito T específico del antígeno.

En algunas formas de realización, las células que presentan antígenos en el sujeto tienen maduración y activación mejoradas con respecto a antes de la administración del compuesto de la Fórmula I, II, III, o una sal, profármaco, metabolito o derivados de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, las células que presentan antígenos son células dendríticas. En algunas formas de realización, la maduración de las células que presentan antígenos se caracteriza por una frecuencia aumentada de células dendríticas CD83⁺. En algunas formas de realización, la activación de las células que presentan antígenos se caracteriza por expresión elevada de CD80 y CD86 en células dendríticas.

En algunas formas de realización, los niveles de suero de citocina IL-10 y/o quimiocina IL-8, un homólogo humano de KC murino, en el sujeto se reducen con respecto a antes de la administración del compuesto de la Fórmula I, II, III, o una sal, profármaco, metabolito o derivados de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

La participación del TCR produce la activación de HPK1, que funciona como un regulador negativo para la vía de respuesta AP-1 inducida por TCR. Se cree que HPK1

regula de manera negativa la activación de linfocitos T al reducir la persistencia de microagrupaciones de señalización mediante la fosforilación de SLP76 en Ser376 (Di Bartolo et al. (2007) JEM 204:681-691) y Gads en Thr254, lo que produce el reclutamiento de proteínas 14-3-3 que se fijan a SLP76 y Gads fosforiladas, y liberan los complejos de SLP76-Gads-14-3-3 de las microagrupaciones que contienen LAT, lo que produce la disfunción de los linfocitos T, que incluye anergia y agotamiento (Lasserre et al. (2011) J Cell Biol 195(5):839-853). El término “disfunción”, en el contexto de disfunción inmunitaria, se refiere al estado de sensibilidad inmunitaria reducida a la estimulación antigénica. El término incluye los elementos comunes del agotamiento y/o la anergia en los que puede producirse el reconocimiento del antígeno, pero la respuesta inmunitaria consiguiente no es eficaz para controlar la infección o el crecimiento tumoral.

El término “disfuncional”, como se usa en la presente, también incluye el reconocimiento del antígeno resistente o insensible, específicamente, la capacidad deficiente de traducir el reconocimiento del antígeno en las funciones del linfocito T efector corriente abajo, tales como proliferación, producción de citocina (por ejemplo, IL-2, gamma-IFN) y/o inactivación de célula diana.

El término “anergia” se refiere al estado de falta de respuesta a la estimulación del antígeno que resulta de señales incompletas o insuficientes transmitidas a través del receptor de linfocitos T (por ejemplo, aumento en Ca intracelular en ausencia de activación de ras). La anergia de los linfocitos T también puede derivar de la estimulación con antígenos en ausencia de coestimulación, lo que produce que la célula se vuelva resistente a la posterior activación por parte del antígeno incluso en el contexto de coestimulación. En general, el estado de insensibilidad puede anularse por la presencia de interleucina-2. Los linfocitos T anérgicos no se someten a expansión clonal y/o adquieren funciones efectoras.

El término “agotamiento” se refiere al agotamiento de los linfocitos T como un estado de disfunción de los linfocitos T que proviene de una señalización TCR sostenida que se produce durante diversas infecciones crónicas y tipos de cáncer. Se diferencia de la anergia en que no proviene de la señalización incompleta o deficiente, sino de la señalización sostenida. Se define por una función efectora deficiente, una expresión sostenida de receptores inhibidores y un estado transcripcional que no es el de los linfocitos T de memoria o efectores funcionales. El agotamiento evita el control óptimo de la infección y los tumores. El agotamiento puede derivar de vías reguladoras negativas extrínsecas (por ejemplo, citocinas inmunorreguladoras) así como de vías (coestimuladoras) reguladoras negativas intrínsecas celulares (PD-1, B7-H3, B7-H4,

etc.).

La expresión “mejorar la función de los linfocitos T” significa inducir, causar o estimular un linfocito T para que tenga una función biológica sostenida o amplificada, o renovar o reactivar linfocitos T agotados o inactivos. Los ejemplos de mejorar la función de los linfocitos T incluyen: secreción aumentada de citocinas (por ejemplo, gamma-interferón, IL-2, IL-12 y TNFa), proliferación aumentada, sensibilidad al antígeno aumentada (por ejemplo, viral, patógeno, o remisión tumoral) con respecto a dichos niveles antes de la intervención y producción aumentada de gránulos efectores por linfocitos T CD8, tales como granzima B.

En consecuencia, los compuestos divulgados en la presente de la Fórmula I, II, III, o sales, profármacos, metabolitos o derivados de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, son útiles para tratar trastornos disfuncionales de los linfocitos T. Un “trastorno disfuncional de los linfocitos T” es un trastorno o afección de linfocitos T caracterizado por la sensibilidad disminuida a la estimulación antigénica. En una forma de realización en particular, un trastorno disfuncional de los linfocitos T es un trastorno que se asocia específicamente a una actividad aumentada de quinasa de HPK1. En otra forma de realización, un trastorno disfuncional de los linfocitos T es un trastorno en el que los linfocitos T son anérgicos o tienen capacidad disminuida para secretar citocinas, proliferarse o ejecutar actividad citolítica. En un aspecto específico, la sensibilidad disminuida da como resultado un control ineficaz de un patógeno o tumor que expresa un inmunogén. Los ejemplos de trastornos disfuncionales de los linfocitos T caracterizados por disfunción de los linfocitos T incluyen infección aguda no resuelta, infección crónica e inmunidad tumoral.

Por ende, los compuestos divulgados en la presente pueden usarse para tratar afecciones en donde se desea una inmunogenicidad aumentada, tal como aumentar la inmunogenicidad tumoral para el tratamiento del cáncer. El término “inmunogenicidad” se refiere a la capacidad de una sustancia en particular para generar una respuesta inmunitaria. Los tumores son inmunógenos, y aumentar la inmunogenicidad tumoral ayuda a la remisión de las células tumorales por medio de la respuesta inmunitaria.

La expresión “inmunidad tumoral” se refiere al proceso en el que los tumores evaden el reconocimiento inmunitario y la remisión. Por ende, como concepto terapéutico, la inmunidad tumoral se “trata” cuando se atenúa dicha evasión, y los tumores son reconocidos y atacados por el sistema inmunitario. Los ejemplos de reconocimiento tumoral incluyen fijación tumoral, reducción tumoral y remisión tumoral.

En un aspecto, en la presente se proporciona un método para el tratamiento del

cáncer en un sujeto que lo necesita, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I, II, III o una sal, profármaco, metabolito o derivados de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, el sujeto tiene melanoma. El melanoma puede estar en la etapa temprana o la etapa tardía. En algunas formas de realización, el sujeto tiene cáncer colorrectal. El cáncer colorrectal puede estar en la etapa temprana o la etapa tardía. En algunas formas de realización, el sujeto tiene cáncer de pulmón de células no pequeñas. El cáncer de pulmón de células no pequeñas puede estar en la etapa temprana o la etapa tardía. En algunas formas de realización, el sujeto tiene cáncer de páncreas. El cáncer de páncreas puede estar en la etapa temprana o el estado tardío. En algunas formas de realización, el sujeto tiene una neoplasia hematológica. La neoplasia hematológica puede estar en la etapa temprana o la etapa tardía. En algunas formas de realización, el sujeto tiene cáncer de ovario. El cáncer de ovario puede estar en la etapa temprana o la etapa tardía. En algunas formas de realización, el sujeto tiene cáncer de mama. El cáncer de mama puede estar en la etapa temprana o la etapa tardía. En algunas formas de realización, el sujeto tiene carcinoma de células renales. El carcinoma de células renales puede estar en la etapa temprana o la etapa tardía. En algunas formas de realización, el cáncer tiene niveles elevados de infiltración de linfocitos T.

En algunas formas de realización, el tratamiento da como resultado una respuesta sostenida en el sujeto después del cese del tratamiento. La expresión “respuesta sostenida” se refiere al efecto sostenido de la reducción del crecimiento tumoral después del cese de un tratamiento. Por ejemplo, el tamaño del tumor puede permanecer igual o más pequeño en comparación con el tamaño al comienzo de la fase de administración.

Los métodos de tratamiento divulgados en la presente pueden dar como resultado una respuesta parcial o completa. Como se usa en la presente, “respuesta completa” o “CR” se refiere a la desaparición de todas las lesiones diana; “respuesta parcial” o “PR” hace referencia a una disminución de al menos un 30 % en la suma de los diámetros más largos (SLD) de las lesiones diana, tomando como referencia la SLD inicial, y “enfermedad estable” o “SD” hace referencia a que no existe ni una reducción suficiente de las lesiones diana para calificar para PR ni un aumento suficiente para calificar para PD, tomando como referencia la SLD más baja desde el inicio del tratamiento. Como se usa en la presente, “tasa de respuesta general” (ORR) se refiere a la suma de la tasa de respuesta completa (CR) y la tasa de respuesta parcial (PR).

Los métodos de tratamiento divulgados en la presente pueden generar un aumento en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general del sujeto al que se le administra el antagonista de HPK1. Como se usa en la presente, “supervivencia libre de progresión” (PFS) se refiere al período durante y después del tratamiento en el que la enfermedad tratada (por ejemplo, cáncer) no empeora. La supervivencia libre de progresión puede incluir la cantidad de tiempo en que los pacientes experimentaron una respuesta completa o una respuesta parcial, así como la cantidad de tiempo en que los pacientes experimentaron enfermedad estable.

Como se usa en la presente, “supervivencia general” se refiere al porcentaje de sujetos en un grupo que tienen posibilidades de estar vivos después de un período determinado.

En formas de realización frecuentes de los métodos que se proporcionan en la presente, el crecimiento celular anormal es cáncer caracterizado por amplificación o sobreexpresión de quinasa HPK1. En algunas formas de realización de los métodos que se proporcionan en la presente, el sujeto se identifica como un sujeto que tiene cáncer caracterizado por amplificación o sobreexpresión de quinasa HPK1.

En formas de realización frecuentes de los métodos que se proporcionan en la presente, el crecimiento celular anormal es cáncer, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de próstata, cáncer de pulmón (que incluye NSCLC, SCLC, adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de riñón (que incluye RCC), cáncer de hígado (que incluye HCC), cáncer de páncreas, cáncer de estómago (es decir, gástrico) y cáncer de tiroides. En otras formas de realización de los métodos que se proporcionan en la presente, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de hígado, cáncer de páncreas y cáncer de estómago. En algunas de esas formas de realización, el cáncer se caracteriza por amplificación o sobreexpresión de quinasa HPK1.

En algunas formas de realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama y cáncer de ovario. En algunas de esas formas de realización, el cáncer es cáncer de mama o cáncer de ovario caracterizado por la amplificación o sobreexpresión de quinasa HPK1. En algunas de esas formas de realización, el cáncer es (a) cáncer de mama o cáncer de ovario; (b) caracterizado por la amplificación o sobreexpresión de quinasa HPK1.

En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer de ovario. En algunas de esas formas de realización, el cáncer de ovario se caracteriza por la amplificación o sobreexpresión de quinasa HPK1.

En otras formas de realización, el cáncer es cáncer de mama, que incluye, por ejemplo, cáncer de mama ER positivo/HR positivo, cáncer de mama HER2 negativo; cáncer de mama ER positivo/HR positivo, cáncer de mama HER2 positivo; cáncer de mama triple negativo (TNBC); o cáncer de mama inflamatorio. En algunas formas de realización, el cáncer de mama es cáncer de mama de resistencia endócrina, cáncer de mama resistente a trastuzumab, o cáncer de mama que presenta resistencia primaria o adquirida a la inhibición de CDK4/CDK6. En algunas formas de realización, el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico o avanzado. En algunas formas de realización de cada uno de los anteriores, el cáncer de mama se caracteriza por amplificación o sobreexpresión de quinasa HPK1.

En algunas formas de realización, el compuesto de la invención se administra como tratamiento de primera línea. En otras formas de realización, el compuesto de la invención se administra como tratamiento de segunda línea (o posterior). En algunas formas de realización, el compuesto de la invención se administra como tratamiento de segunda línea (o posterior) luego del tratamiento con un agente terapéutico endócrino y/o un inhibidor de CDK4/CDK6. En algunas formas de realización, el compuesto de la invención se administra como tratamiento de segunda línea (o posterior) luego del tratamiento con un agente terapéutico endócrino. En algunas formas de realización, el compuesto de la invención se administra como tratamiento de segunda línea (o posterior) luego del tratamiento con un inhibidor de CDK4/CDK6. En algunas formas de realización, el compuesto de la invención se administra como tratamiento de segunda línea (o posterior) luego del tratamiento con uno o más regímenes de quimioterapia, por ejemplo, que incluyen agentes de taxanos o platino. En algunas formas de realización, el compuesto de la invención se administra como tratamiento de segunda línea (o posterior) luego del tratamiento con agentes que actúan sobre HER2, por ejemplo, trastuzumab.

Las expresiones "crecimiento celular anormal" y "trastorno hiperproliferativo" se usan en forma indistinta en esta solicitud.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, "crecimiento celular anormal" se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de la inhibición por contacto). El crecimiento celular anormal puede ser benigno (no canceroso) o maligno (canceroso).

El crecimiento celular anormal incluye el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que presentan expresión aumentada de quinasa HPK1; (2) tumores que proliferan mediante quinasa HPK1 anómala; (3) tumores caracterizados por amplificación o sobreexpresión de quinasa HPK1 y (4) tumores que son resistentes al tratamiento endocrino, antagonistas de HER2 o inhibición de CDK4/6.

La expresión “agente terapéutico antineoplásico adicional”, como se usa en la presente, significa uno o más agentes terapéuticos, distintos de un compuesto de la invención, que es o se puede usar en el tratamiento del cáncer, tales como agentes derivados de las siguientes clases: inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, inhibidores de topoisomerasa I y II, alcaloides vegetales, antagonistas y agentes hormonales, inhibidores del factor de crecimiento, radiación, inhibidores de proteínas tirosina quinasas y/o serina/treonina quinasas, inhibidores del ciclo celular, modificadores de respuesta biológica, inhibidores enzimáticos, oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos, citotóxicos y agentes inmunooncológicos.

Como se usa en la presente, “cáncer” se refiere a cualquier tumor o crecimiento maligno y/o invasivo causado por un crecimiento celular anormal. El término “cáncer” incluye tumores sólidos nombrados por el tipo de células que los forman, cáncer de sangre, médula ósea o sistema linfático. Los ejemplos de tumores sólidos incluyen sarcomas y carcinomas. Los tipos de cáncer de la sangre incluyen, entre otros, leucemia, linfoma y mieloma. El término “cáncer” incluye cáncer primario que se origina en un sitio específico del cuerpo, cáncer metastásico que se expande desde el lugar donde se originó a otras partes del cuerpo, una recidiva del cáncer original primario luego de una remisión, y un segundo cáncer primario que es un nuevo cáncer primario en una persona con antecedentes de cáncer previo de un tipo diferente del último.

En algunas formas de realización de los métodos que se proporcionan en la presente, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de hígado, cáncer de páncreas y cáncer de estómago. En algunas de esas formas de realización, el cáncer se caracteriza por amplificación o sobreexpresión de quinasa HPK1.

Forma de dosificación y regímenes

La administración de los compuestos de la invención se puede realizar con cualquier método que permita la administración de los compuestos en el sitio de acción. Estos métodos incluyen la administración por vías orales, vías intraduodenales,

inyección parenteral (lo que incluye intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión), tópica y rectal.

Los regímenes de dosis se pueden ajustar para proporcionar la respuesta óptima deseada. Por ejemplo, se puede administrar un solo bolo, se pueden administrar varias dosis divididas con el tiempo, o la dosis se puede reducir o aumentar proporcionalmente, según lo requiera la situación terapéutica. En especial, resulta conveniente formular composiciones parenterales en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. Como se usa en la presente, la forma de dosis unitaria se refiere a unidades físicamente diferenciadas útiles como dosis unitarias para los sujetos mamíferos que deben tratarse; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el portador farmacéutico requerido. La especificación de las formas de dosis unitaria de la invención está determinada y depende directamente de (a) las características únicas del agente quimioterapéutico y el efecto terapéutico o profiláctico particular que se desee lograr, y (b) las limitaciones inherentes en el estado de la técnica para formar un compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

De este modo, la persona del oficio de nivel medio tendrá en cuenta, en función de la divulgación proporcionada en la presente, que la dosis y el régimen de dosificación se ajustan de acuerdo con los métodos conocidos en el ámbito terapéutico. Es decir, se puede determinar con facilidad la dosis máxima tolerable, la cantidad eficaz que proporciona un beneficio terapéutico detectable a un paciente y los requisitos temporales para administrar cada agente a fin de proporcionar un beneficio terapéutico detectable al paciente. En consecuencia, si bien ciertas dosis y regímenes de administración se ejemplifican en la presente, estos ejemplos no limitan de modo alguno la dosis y el régimen de administración que se pueden proporcionar a un paciente al poner en práctica la presente invención.

Debe tenerse en cuenta que los valores de la dosificación pueden variar según el tipo y la gravedad de la afección que se desee aliviar, y pueden incluir dosis únicas o múltiples. Debe tenerse en cuenta que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el transcurso del tiempo según las necesidades individuales y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones; y que los rangos de dosificación indicados en la presente son solo ejemplificativos y no pretenden limitar el alcance ni la práctica de la composición reivindicada. Por ejemplo, las dosis se pueden ajustar según los parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, que pueden incluir efectos

clínicos, tales como efectos tóxicos y/o valores de laboratorio. De este modo, la presente invención abarca el aumento de la dosis intrapaciente según lo determine una persona del oficio de nivel medio. La determinación de dosis adecuadas y de regímenes de administración del agente quimioterapéutico es conocida en el ámbito pertinente, y se entiende que la persona del oficio de nivel medio podrá efectuarla una vez proporcionadas las explicaciones divulgadas en la presente.

La cantidad de compuesto de la invención administrado dependerá del sujeto que está en tratamiento, la gravedad del trastorno o de la afección, la velocidad de administración, la eliminación del compuesto y el criterio del médico tratante. Sin embargo, una dosis eficaz se encuentra en el rango de alrededor de 0,001 a alrededor de 100 mg por kg de peso corporal por día, preferentemente, de alrededor de 1 a alrededor de 35 mg/kg/día, en una dosis única o en dosis divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto sería de alrededor de 0,05 a alrededor de 7 g/día, preferentemente, de alrededor de 0,1 a alrededor de 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosis por debajo del límite inferior del rango antes mencionado pueden ser adecuados, mientras que en otros casos pueden usarse dosis aún más altas sin causar ningún efecto secundario perjudicial, siempre que esas dosis más altas se dividan primero en varias dosis más pequeñas para la administración durante todo el día.

Formulaciones y vías de administración

Como se usa en la presente, un "portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a un portador o diluyente que no ocasiona irritación considerable a un organismo ni anula la actividad biológica o las propiedades del compuesto administrado.

El portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico puede comprender cualquier portador o excipiente farmacéutico convencional. La elección del portador y/o excipiente dependerá, en gran medida, de factores, tales como el modo de administración particular, el efecto del portador o excipiente en la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosis.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes inertes o agentes de relleno, agua y diversos solventes orgánicos (tales como hidratos y solvatos). Si resulta conveniente, las composiciones farmacéuticas pueden contener ingredientes adicionales, tales como saborizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por lo tanto, para la administración oral, los comprimidos que contienen varios excipientes, tales como ácido cítrico, se pueden usar junto con varios desintegrantes, tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, y con agentes aglutinantes, tales como

sacarosa, gelatina y acacia. Ejemplos de excipientes, incluyen entre otros, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles. Asimismo, los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco suelen ser útiles para elaborar comprimidos. Las composiciones sólidas de tipo similar también se pueden usar en cápsulas de gelatina blanda y dura. Por lo tanto, ejemplos no limitativos de materiales incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones o elíxires acuosos para administración oral, el compuesto activo que contienen se puede combinar con diversos agentes endulzantes o saborizantes, materias colorantes o tinturas y, de ser conveniente, emulgentes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de estos.

La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para administración oral como un comprimido, una cápsula, una píldora, un polvo, formulaciones de liberación controlada, suspensión de solución, para inyección parenteral como una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como una pomada o crema, o para administración rectal como un supositorio.

Los ejemplos de formas de administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de dextrosa o propilenglicol. Tales formas de administración de dosis pueden amortiguarse de manera adecuada, si se desea.

La composición farmacéutica puede ser en formas de dosis unitarias adecuadas para la administración única de dosis precisas.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de los compuestos de la invención y los métodos para su preparación serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio. Las composiciones y los métodos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19.º edición (Mack Publishing Company, 1995), cuya divulgación se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede incluir tragar, de manera que el compuesto ingrese al tubo gastrointestinal, o la administración puede ser bucal o sublingual, de manera que el compuesto ingrese en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas, tales como comprimidos, cápsulas que contienen particulados, líquidos o

polvos, pastillas (incluso rellenas con líquido), gomas de mascar, multiparticulados y nanoparticulados, geles, soluciones sólidas, liposomas, películas (incluso mucoadhesivos), óvulos, pulverizaciones y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Las formulaciones se pueden usar como agentes de relleno en cápsulas blandas o duras y, en general, incluyen un portador, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulgentes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sachet.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas de dosificación de rápida disolución y rápida desintegración, tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986, de Liang y Chen (2001), cuya divulgación se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Para las formas de dosis en comprimidos, según la dosis, el fármaco puede estar compuesto por 1 % en peso a 80 % en peso de la forma de dosis, más generalmente, de 5 % en peso a 60 % en peso de la forma de dosis. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un desintegrante. Los ejemplos de desintegrantes incluyen glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. En general, el desintegrante comprende de 1 % en peso a 25 % en peso, preferentemente, de 5 % en peso a 20 % en peso de la forma de dosis.

En general, los aglutinantes se usan para brindar cualidades de cohesión a la formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato seco por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidrato.

Los comprimidos también pueden incluir, opcionalmente, tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y agentes deslizantes, tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los tensioactivos generalmente se encuentran en cantidades de 0,2 % en peso a 5 % en peso del comprimido, y los agentes deslizantes

de 0,2 % en peso a 1 % en peso del comprimido.

En general, los comprimidos contienen lubricantes, tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, fumarato de estearilo sódico y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. En general, los lubricantes están presentes en cantidades de 0,25 % en peso a 10 % en peso, preferentemente, de 0,5 % en peso a 3 % en peso del comprimido.

Otros ingredientes convencionales incluyen antioxidantes, colorantes, agentes saborizantes, conservantes y agentes que disimulan el sabor.

Los comprimidos de ejemplo contienen hasta alrededor del 80 % en peso de fármaco, de alrededor de 10 % en peso a alrededor de 90 % en peso de aglutinante, de alrededor de 0 % en peso a alrededor de 85 % en peso de diluyente, de alrededor de 2 % en peso a alrededor de 10 % en peso de desintegrante y de alrededor de 0,25 % en peso a alrededor de 10 % en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimidos se pueden comprimir directamente o con un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o las porciones de estas pueden ser, alternativamente, granuladas en húmedo, en seco o por fusión, congeladas por fusión o extrudidas antes de la formación de comprimidos. La formulación final puede incluir una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta, o encapsulada.

La formulación de comprimidos se analiza en detalle en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), cuya divulgación se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Las formulaciones sólidas para la administración oral se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación demorada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas se describen en la patente estadounidense N.º 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas, tales como dispersiones de alta energía y partículas recubiertas y osmóticas, se pueden encontrar en Verma *et al.*, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). El uso de goma de mascar para lograr la liberación controlada se describe en WO 00/35298. Las divulgaciones de estas referencias se incorporan a la presente en su totalidad por referencia.

Administración parenteral

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados

para la administración parenteral incluyen las vías intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyecciones con aguja (que incluyen microagujas), inyector sin aguja y técnicas de infusión.

En general, las formulaciones parenterales son soluciones acuosas que pueden contener excipientes, tales como sales, hidratos de carbono y agentes amortiguadores (preferentemente, a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular de manera más adecuada como una solución estéril no acuosa o en forma seca para usar junto con un vehículo adecuado, tal como agua estéril libre de pirógeno.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, se puede lograr fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándares conocidas por las personas del oficio de nivel medio.

La solubilidad de los compuestos de la invención que se usan en la preparación de soluciones parenterales se puede aumentar mediante el uso de técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de agentes mejoradores de la solubilidad.

Las formulaciones para la administración parenteral se pueden formular para que la liberación sea inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación demorada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada. Por ello, los compuestos de la invención se pueden formular como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para la administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen *stents* recubiertos con fármacos y microesferas de PGLA.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar de manera tópica en la piel o mucosa, es decir, de manera dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos, recubrimientos, espumas, películas, parches de piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los portadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar mejoradores de la penetración; ver, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre de 1999). Otros medios de administración tópica incluyen el suministro mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.). Las

divulgaciones de estas referencias se incorporan a la presente en su totalidad por referencia.

Las formulaciones para la administración tópica se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación demorada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en forma intranasal o por inhalación, en general, en forma de polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula con componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) de un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente, un atomizador que usa la electrohidrodinámica para producir una fina bruma) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para el uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para la dispersión, solubilización o liberación extendida del activo, un propulsor como solvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes de usarlo en un polvo seco o formulación de suspensión, el producto farmacológico se microniza a un tamaño adecuado para el suministro por inhalación (en general, menos de 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante cualquier método para desmenuzar adecuado, tal como molino de chorro en espiral, molino de chorro en lecho fluidizado, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización de alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, con gelatina o HPMC), los blísteres y los cartuchos para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón, y un modificador del rendimiento, tal como l-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o puede estar en forma de monohidrato, preferentemente, esta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación de solución adecuada para usar en un atomizador con electrohidrodinámica para producir una fina bruma puede contener de 1 µg a 20mg del

compuesto de la invención por accionamiento, y el volumen de accionamiento puede variar de 1µl a 100µl. Una formulación típica incluye un compuesto de la invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los solventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden agregarse sabores adecuados, tales como mentol y levomentol, o endulzantes, tales como sacarina o sacarina de sodio, a las formulaciones de la invención para la administración por inhalación/intranasal.

Las formulaciones para la administración por inhalación/intranasal pueden formularse para la liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, ácido poli(DL-láctico-coglicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación demorada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores de polvo seco y de aerosoles, la unidad de dosis se determina mediante una válvula que administra una cantidad medida. En general, las unidades de acuerdo con la invención se disponen para administrar una dosis medida o "puff" que contenga una cantidad deseada del compuesto de la invención. La dosis diaria general puede administrarse en una sola dosis o, con más frecuencia, en dosis divididas durante todo el día.

Los compuestos de la invención se pueden administrar de manera rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorio, pesario o enema. Una base tradicional del supositorio es manteca de cacao, pero se pueden usar diversas alternativas según corresponda.

Las formulaciones para la administración rectal/vaginal se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación demorada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo u oído, en general en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril, con pH ajustado e isotónica. Otras formulaciones adecuadas para administración al ojo o al oído incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero, tal como ácido poliacrílico reticulado, polivinilalcohol, ácido hialurónico, un polímero de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan, puede incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también se pueden administrar mediante iontoforesis.

Las formulaciones para la administración ocular/aural se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación demorada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida o programada.

Otras tecnologías

Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de estos, o polímeros que contienen polietilenglicol, a fin de mejorar la solubilidad, la velocidad de disolución, el ocultamiento del sabor, la biodisponibilidad y/o la estabilidad para usar en cualquiera de las formas de administración antes mencionadas.

Por ejemplo, los complejos de fármaco-ciclodextrina generalmente son útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar complejos de inclusión y de no inclusión. Como alternativa a la formación de complejos directa con el fármaco, la ciclodextrina se puede usar como aditivo auxiliar, es decir, como portador, diluyente o solubilizante. Para ello, se usan frecuentemente las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, cuyos ejemplos se pueden encontrar en las publicaciones PCT N.^{os} WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148, cuyas divulgaciones se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

Dosificación

La cantidad de compuesto activo administrado dependerá del sujeto que está en tratamiento, la gravedad del trastorno o de la afección, la velocidad de administración, la eliminación del compuesto y el criterio del médico tratante. Sin embargo, una dosis eficaz generalmente se encuentra en el rango de alrededor de 0,001 a alrededor de 100 mg por kg de peso corporal por día, preferentemente, de alrededor de 0,01 a alrededor de 35 mg/kg/día, en una dosis única o en dosis divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto sería de alrededor de 0,07 a alrededor de 7000 mg/día, preferentemente, de alrededor de 0,7 a alrededor de 2500 mg/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del rango antes mencionado pueden ser adecuados, mientras que en otros casos pueden usarse dosis aún más altas sin causar ningún efecto secundario perjudicial; por lo general, esas dosis más altas se dividen en varias dosis más bajas para la administración durante todo el día.

Kit de las partes

En la medida en que se considere deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, para tratar una enfermedad o afección particular, se encuentra dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la

invención, se puedan combinar de manera conveniente en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones. Por ello, el kit de la invención incluye dos o más composiciones farmacéuticas separadas, en donde al menos una contiene un compuesto de la invención, y medios para retener dichas composiciones por separado, tal como un recipiente, una botella dividida o una bolsita de aluminio dividida. Un ejemplo de este kit es el envase de blíster conocido que se usa para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diversas formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en distintos intervalos de dosificación, o para titular las composiciones entre sí. A fin de contribuir al cumplimiento, el kit generalmente incluye instrucciones para la administración y una ayuda memoria.

Tratamiento conjunto

Como se usa en la presente, la expresión “tratamiento conjunto” se refiere a la administración de un compuesto de la invención junto con al menos un agente farmacéutico o medicinal adicional (por ejemplo, un agente antineoplásico), ya sea en forma secuencial o simultánea.

Como se mencionó anteriormente, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con uno o más agentes antineoplásicos adicionales. Se puede mejorar la eficacia de los compuestos de la invención en determinados tumores mediante la combinación con otros tratamientos contra el cáncer aprobados o experimentales, por ejemplo, radiación, cirugía, agentes quimioterapéuticos, tratamientos dirigidos, agentes que inhiben otras vías de señalización que están desreguladas en tumores, y agentes mejoradores del sistema inmunitario, tales como antagonistas de PD-1 y similares.

Cuando se usa un tratamiento conjunto, uno o más de los agentes antineoplásicos adicionales se pueden administrar de manera secuencial o simultánea con el compuesto de la invención. En una forma de realización, los agentes antineoplásicos adicionales se administran a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) antes de la administración del compuesto de la invención. En otra forma de realización, los agentes antineoplásicos adicionales se administran al mamífero después de la administración del compuesto de la invención. En otra forma de realización, los agentes antineoplásicos adicionales se administran al mamífero (por ejemplo, un ser humano) simultáneamente con la administración del compuesto de la invención.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el

tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, que incluye un ser humano, en donde la composición comprende una cantidad de un compuesto de la invención, como se definió anteriormente (que incluye hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto o sales de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico), en combinación con uno o más (preferentemente 1 a 3) agentes terapéuticos antineoplásicos.

En formas de realización particulares, un compuesto de la invención puede administrarse en combinación con uno o más: agentes diana, tales como inhibidores de PI3 quinasa, mTOR, PARP, IDO, TDO, ALK, ROS, MEK, VEGF, FLT3, AXL, ROR2, EGFR, FGFR, Src/Abl, RTK/Ras, Myc, Raf, PDGF, AKT, c-Kit, erbB, CDK4/CDK6, CDK5, CDK7, CDK9, SMO, CXCR4, HER2, GLS1, EZH2 o Hsp90, o agentes inmunomoduladores, tales como antagonistas de PD-1 o PD-L1, agonistas de OX40 o agonistas de 4-1BB.

En otras formas de realización, un compuesto de la invención puede administrarse en combinación con un agente de referencia, tal como tamoxifén, docetaxel, paclitaxel, cisplatino, capecitabina, gemcitabina, vinorelbina, exemestano, letrozol, fulvestrant, anastrozol o trastuzumab.

Métodos de síntesis

Los compuestos de la Fórmula I, II y III se pueden preparar mediante los métodos que se describen a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en el ámbito de la química orgánica, o modificaciones y transformaciones conocidas por las personas del oficio de nivel medio. Los materiales de inicio que se usan en la presente están disponibles en el comercio o se pueden preparar mediante métodos de rutina conocidos en el estado de la técnica [tales como los métodos divulgados en los libros de referencia estándares, por ejemplo, *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Vol. I-XIII (publicado por Wiley-Interscience)]. Los métodos preferidos incluyen, entre otros, los que se describen a continuación.

Durante las siguientes secuencias de síntesis puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr mediante grupos protectores convencionales, tales como los descritos en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1991, y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1999, que se incorporan en la presente como referencia.

Los compuestos de la Fórmula I, II y III, o sus sales aceptables desde el punto

de vista farmacéutico, se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción que se analizan a continuación. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes en los esquemas son los que se definieron anteriormente. Una persona del oficio de nivel medio reconocerá que R^{13} es un sustituyente que se presenta fuera de R^4 . Los ejemplos no limitativos de R^{13} incluyen (C_1-C_6) alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo (C_1-C_6) alquilo y $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ cicloalquilo en donde n es 0 o 1. Los ejemplos no limitativos de (C_1-C_6) alquilo para R^{13} en los esquemas a continuación incluyen CH_3- , CH_3-CH_2- , y $CH_3-CH_2-CH_2-$.

El aislamiento y la purificación de los productos se logran mediante procedimientos estándares conocidos por un químico con conocimiento en la materia.

La persona del oficio de nivel medio comprenderá que los diversos símbolos, superíndices y subíndices que se usan en los esquemas, métodos y ejemplos son para facilitar la representación y/o reflejar el orden en que se introducen en los esquemas, y no necesariamente se corresponden con los símbolos, superíndices o subíndices de las reivindicaciones adjuntas. De manera adicional, una persona del oficio de nivel medio reconocerá que, en muchos casos, estos compuestos serán mezclas y enantiómeros que se pueden separar en distintas etapas de los esquemas de síntesis usando técnicas convencionales, tales como cristalización, cromatografía de fase normal, cromatografía de fase inversa y cromatografía quiral, para obtener enantiómeros simples. Los esquemas representan los métodos útiles para sintetizar los compuestos de la presente invención. No limitan el alcance de la invención de manera alguna.

Los compuestos de la invención se preparan de acuerdo con los procedimientos de ejemplo que se proporcionan en la presente y las modificaciones de estos conocidas por las personas del oficio de nivel medio.

Las siguientes abreviaturas se usan en los Ejemplos: "Ac" significa acetilo, "AcO" u "OAc" significan acetoxi, "ACN" significa acetonitrilo, "aq" significa acuoso, "atm" significa atmósferas, "BOC", "Boc" o "boc" significan *N-ter*-butoxicarbonilo, "Bn" significa bencilo, "Bu" significa butilo, "nBu" significa normal-butilo, "tBu" significa *ter*-butilo, "DBU" significa 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, "Cbz" significa benciloxicarbonilo, "DCM" (CH_2Cl_2) significa cloruro de metileno, "de" significa exceso diastereomérico, "DEA" significa dietilamina, "DIPEA" significa diisopropil etil amina, "DMA" significa *N,N*-dimetilacetamida, "DME" significa 1,2-dimetoxietano, "DMF" significa *N,N*-dimetil formamida, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "EDTA" significa ácido etilendiamintetraacético, "ee" significa exceso enantiomérico, "Et" significa etilo, "EtOAc" significa acetato de etilo, "EtOH" significa etanol, "HOAc" o "AcOH" significan ácido

acético, “i-Pr” o “Pr” significan isopropilo, “IPA” significa alcohol de isopropilo, “LAH” significa hidruro de litio y aluminio, “LHMDS” significa hexametildisilazida de litio (bis(trimetilsilil)amida de litio), “mCPBA” significa ácido meta-cloroperoxi-benzoico, “Me” significa metilo, “MeOH” significa metanol, “MS” significa espectrometría de masa, “MTBE” significa metil *ter*-butil éter, “NCS” significa N-clorosuccinimida, “Ph” significa fenilo, “TBHP” significa hidroperóxido de *ter*-butilo, “TBME” significa *ter*-butil metil éter, “TFA” significa ácido trifluoroacético, “THF” significa tetrahidrofurano, “SFC” significa cromatografía de fluido supercrítico, “TLC” significa cromatografía de capa delgada, “R_f” significa factor de retención, “~” significa aproximadamente, “rt” significa tiempo de retención, “h” significa horas, “min” significa minutos, “equiv” significa equivalentes, “sat.” significa saturado.

Preparación de intermediarios de síntesis

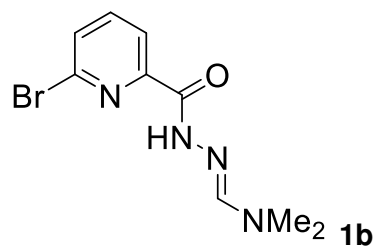
Intermediario 1: 2-bromo-6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridina

Eta 1: 6-bromopiridin-2-carbohidrazida (**1a**)



A una solución de metil 6-bromo-2-piridinacarboxilato (16,0 g, 74,0 mmol) en metanol (120 ml) se agregó hidrazina monohidrato (5,23 g, 88,8 mmol, 85 %) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró hasta alrededor de la mitad del volumen y luego se trituró al agregar 40 ml de metilterbutiléter y agitar durante 10 minutos. El sólido blanco resultante se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (15 g, 94 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (br. s., 1H), 8,13 (dd, *J*=0,9, 7,5 Hz, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,64 (dd, *J*=0,9, 8,0 Hz, 1H), 4,08 (br. s., 2H). *m/z* (ESI) para (C₆H₆BrN₃O) 217,5 (M+H)⁺

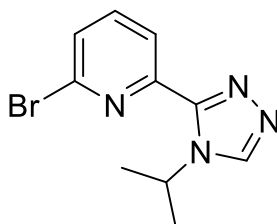
Eta 2: *N*-[(6-bromopiridin-2-il)carbonil]-*N,N*-dimetilhidrazonoformamida (**1b**)



Una solución de 6-bromopiridin-2-carbohidrazida (**1a**) (15,0 g, 69,4 mmol) en dimetil formamida dimetil acetal (80 ml) se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener un residuo. Se agregó metilterbutiléter (60 ml) a este residuo y se agitó durante 40 min, el sólido amarillo

resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (16 g, 85 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,74 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,91 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J=1,0, 7,8$ Hz, 1H), 2,84 (s, 6H). m/z (ESI) para ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}$) 272,7 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Etapa 3: 2-bromo-6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (**Intermediario 1**)

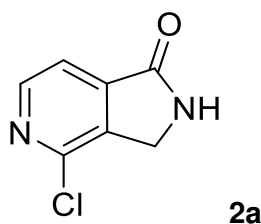


Intermediario 1

N-[(6-bromopiridin-2-il)carbonil]-*N,N*-dimetilhidrazonoformamida (**1b**) (16,0 g, 59,0 mmol) e *iso*-propilamina (12,0 g, 200 mmol) se disolvieron en ácido acético (33 ml) y acetonitrilo (130 ml). Después de que la evolución del humo observado disminuyó, la solución resultante se agitó a 95 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se combinó con otro lote de esta reacción (escala de 5 g) y se concentró al vacío. El material resultante se diluyó con agua (130 ml) y se ajustó a pH = 7 con hidróxido de sodio acuoso 1 N (120 ml). Luego, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 130 ml) y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó usando cromatografía en columna (0-100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (16,9 g, 82 % de rendimiento promedio). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,42 - 8,34 (m, 1H), 8,28 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,69 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 5,57 (spt, $J=6,7$ Hz, 1H), 1,56 (d, $J=6,5$ Hz, 6H). m/z (ESI) para ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_4$) 268,8 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Intermediario 2: *ter*-butil ((6-cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)(metil)carbamato

Etapa 1: 4-cloro-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (**2a**)

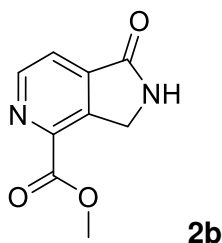


2a

N-bromosuccinimida (5,43 g, 30,5 mmol) y azobisisobutironitrilo (453 mg, 2,76 mmol) se agregaron a una solución de metil 2-cloro-3-metilpiridin-4-carboxilato (5,12 g, 27,61 mmol) en tetracloruro de carbono (35 ml, 0,8 M). La mezcla resultante se calentó

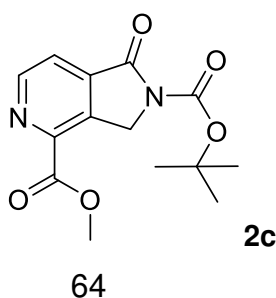
a 80 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, y el sólido se lavó con tetracloruro de carbono (10 ml). El filtrado se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (100 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un aceite marrón pálido, que se disolvió en amoníaco 7 N en metanol (39 ml, 276 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (100 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (4,58 g, 98 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (d, *J*=4,89 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=5,01 Hz, 1H), 6,70 (br. s., 1H), 4,54 (s, 2H). *m/z* (APCI+) para (C₇H₅ClN₂O) 168,7 (M+H)⁺

Etapa 2: metil 1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxilato (**2b**)



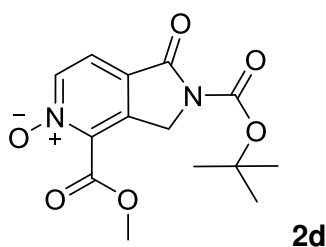
En un reactor de tanque de presión de 100 ml se colocaron 4-cloro-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (**2a**) (787 mg, 4,67 mmol), metanol (30 ml), acetato de potasio (913 mg, 9,30 mol) y **paladio-tetrakis(trifenilfosfina)** (168 mg, 0,145 mmol). El recipiente se presurizó con gas de monóxido de carbono (4 bar) y la reacción se calentó durante 4 h a 100 °C. La mezcla resultante se filtró, y el sólido resultante se lavó con metanol. El sólido se recolectó luego y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (744 mg, 83 %) que se usó sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,87 (d, *J*=4,77 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*=4,77 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,93 (s, 3H). *m/z* (APCI+) para (C₉H₈N₂O₃) 193,0 (M+H)⁺

Etapa 3: 2-(*ter*-butil) 4-metil 1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-2,4-dicarboxilato (**2c**)



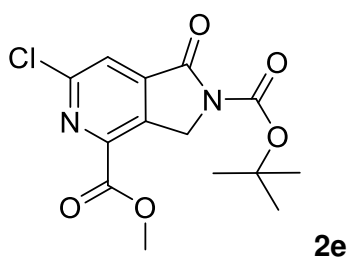
Trietilamina (0,81 ml, 5,81 mmol), di-*ter*-butil dicarbonato (1,07 g, 4,65 mmol) y 4-dimetilamin piridina (48,3 mg, 0,387 mmol) se agregaron a una suspensión de metil 1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxilato (**2b**) (744 mg, 3,87 mmol) en DCM (4,0 ml, 1 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó usando cromatografía en columna (30-100 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (74 mg, 66 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (d, *J*=4,89 Hz, 1H), 8,02 (d, *J*=4,89 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 1,65 (s, 9H). *m/z* (APCI+) para (C₁₄H₁₆N₂O₅) 293,3 (M+H)⁺

Etapla 4: 5-óxido de 2-(*ter*-butoxicarbonil)-4-(metoxycarbonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridina (**2d**)



Peróxido de urea-hidrógeno (1,14 g, 12,1 mmol) se agregó a una solución de 2-(*ter*-butil) 4-metil 1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-2,4-dicarboxilato **2c** (1,68 g, 5,76 mmol) en acetonitrilo (38 ml, 0,15 M). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, luego se agregó por goteo anhídrido trifluoroacético (1,6 ml, 11,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C y luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con 10 % de tiosulfato de sodio acuoso (80 ml) y se extrajo con DCM (2 x 80 ml). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,23 g, 125 % ~80 % puro en peso). *m/z* (APCI+) para (C₁₄H₁₆N₂O₆) 308,9 (M+H)⁺

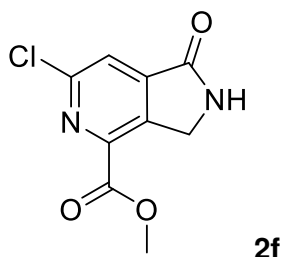
Etapla 5: 2-(*ter*-butil) 4-metil 6-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-2,4-dicarboxilato (**2e**)



2,6-lutidina (0,34 ml, 2,90 mmol) se agregó a una solución de 5-óxido de 2-(*ter*-butoxicarbonil)-4-(metoxycarbonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridina (**2d**) (1,05

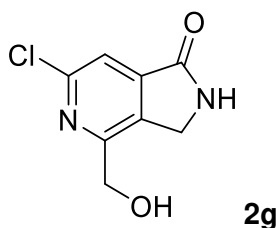
g, 2,90 mmol) en DCM (29 ml, 0,1 M) a 0 °C, luego se agregaron oxiclورو de fósforo(V) (0,54 ml, 5,79 mmol) y DMF (0,14 ml, 1,74 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C luego se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 2 h, la LCMS mostró solo material de inicio, y se agregaron oxiclورو de fósforo(V) (0,32 ml, 3,47 mmol) y DMF (0,14 ml, 1,74 mmol), y la reacción y la mezcla se agitaron a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó usando cromatografía en columna (30-100 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (722 mg, 76 %). (Contenía alrededor de 8 % de metil 6-cloro-2-formil-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxilato por ¹H RMN). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (s, 1 H) 5,07 (s, 2 H) 4,00 (s, 3 H) 1,55 (s, 9 H). *m/z* (APCI+) para (C₁₄H₁₅ClN₂O₅) 328,9 (M+H)⁺

Etapa 6: metil 6-cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxilato (**2f**)



Una solución de HCl 4 N en dioxano (7,0 ml, 29,0 mmol) se agregó a una solución de 2-(*ter*-butil) 4-metil 6-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-2,4-dicarboxilato (**2e**) (722 mg, 2,21 mmol) en DCM (20 ml) y metanol (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El material volátil se retiró a presión reducida, y el material resultante se azeotropó con tolueno, luego se concentró adicionalmente al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (520 mg, 90 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,28 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 4,68 (s, 2 H) 3,94 (s, 3 H). *m/z* (APCI+) para (C₉H₇ClN₂O₃) 226,90 (M+H)⁺

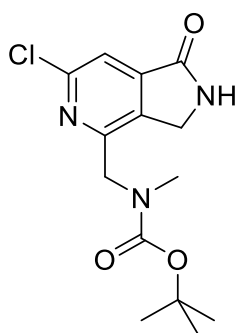
Etapa 7: 6-cloro-4-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (**2g**)



Una solución 2,0 M de borohidruro de litio en THF (8,8 ml, 17,7 mmol) se agregó a una suspensión de metil 6-cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-

carboxilato (**2f**) (1,0 g, 3,80 mmol) en THF (60 ml, 0,074 M) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se inactivó con una solución acuosa de HCl 1 N (0,5 ml). La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con 20 % de isopropanol en DCM (4 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (795 mg, 91 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,05 (br. s., 1 H) 7,60 (s, 1 H) 5,59 (t, *J*=5,93 Hz, 1 H) 4,72 (d, *J*=5,75 Hz, 2 H) 4,56 (s, 2 H). *m/z* (APCI+) para (C₈H₇ClN₂O₂) 199,0 (M+H)⁺

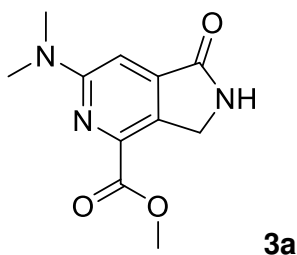
Etapa 8: *ter*-butil ((6-cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)(metil)carbamato (**Intermediario 2**)



Intermediario 2

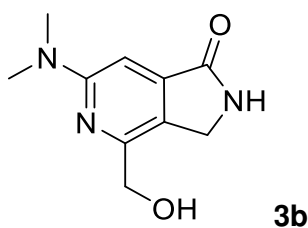
Cloruro de metansulfonilo (0,04 ml, 0,483 mmol) se agregó a una suspensión de 6-cloro-4-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (**2g**) (48,0 mg, 0,240 mmol) en DCM (6,0 ml, 0,02 M) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó una solución 2 M de metilamina en THF (1,21 ml, 2,42 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El material volátil se retiró a presión reducida y el residuo se absorbió en DCM (6 ml). Se agregaron di-*ter*-butil dicarbonato (66,6 mg, 0,290 mmol) y trietilamina (0,10 ml, 0,725 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó usando cromatografía en columna (50-100 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (40 mg, 53 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,54 (br. s., 2H), 2,94 (s, 3H), 1,50 (br. s., 9H). *m/z* (APCI+) para (C₁₄H₁₈ClN₃O₃) 312,0 (M+H)⁺.

Intermediario 3: *ter*-butil ((6-(dimetilamino)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)(metil)carbamato Etapa 1: metil 6-(dimetilamino)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxilato (**3a**)



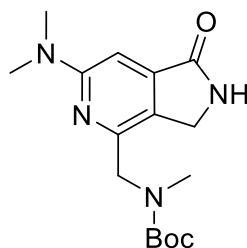
Una mezcla de dimetilamina clorhidrato (30,8 mg, 0,377 mmol) trietilamina (0,14 ml, 1,03 mmol) y metil 6-cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxilato **2f** (77,7 mg, 0,34 mmol) en DMF (2 ml) se calentó hasta 80 °C. Después de agitar a esa temperatura durante 24 h, la reacción no estaba completa. Se agregaron dimetilamina clorhidrato (30,8 mg, 0,377 mmol) y trimetilamina (0,14 ml, 1,03 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 24 h. El material volátil se retiró a presión reducida. El residuo se absorbió en agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó usando cromatografía en columna (0-10 % de metanol en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón pálido (35 mg, 43 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (s, 1 H) 4,71 (s, 2 H) 4,06 (s, 3 H) 3,22 (s, 6 H). *m/z* (APCI+) para (C₁₁H₁₃N₃O₃) 236,0 (M+H)⁺

Etapa 2: 6-(dimetilamino)-4-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (**3b**)



Borohidruro de litio (0,27 ml, 0,536 mmol, 2,0 M en THF) se agregó a una solución de metil 6-(dimetilamino)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxilato (**3a**) (35 mg, 0,130 mmol) en THF (5,0 ml, 0,03 M) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con 10 % de metanol en DCM (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (24 mg, 78 %) que se usó sin purificación. *m/z* (APCI+) para (C₁₀H₁₃N₃O₂) 208,1 (M+H)⁺

Etapa 3: *ter*-butil ((6-(dimetilamino)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)(metil)carbamato (**Intermediario 3**)

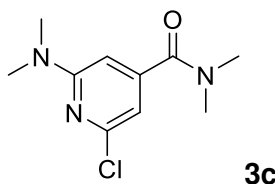


Intermediario 3

A una solución de 6-(dimetilamino)-4-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (**3b**) (24 mg, 0,120 mmol) en DCM (16,0 ml) se agregó trietilamina (0,08 ml, 0,579 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,02 ml, 0,232 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, se agregó una solución 1 M de metilamina en THF (1,2 ml, 1,16 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El material volátil se retiró a presión reducida. El residuo se absorbió en DCM (10 ml), y se agregaron trietilamina (0,08 ml, 0,579 mmol) y di-*ter*-butil dicarbonato (39,1 mg, 0,174 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con 10 % de metanol en DCM (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó usando cromatografía en columna (0-10 % de metanol en DCM) para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (17 mg, 46 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,83 (s, 1H), 6,61 - 6,44 (m, 1H), 4,50 (br s, 2H), 4,41 - 4,31 (m, 2H), 3,12 (s, 6H), 2,97 - 2,89 (m, 3H), 1,51 - 1,39 (s, 9H). *m/z* (APCI+) para (C₁₆H₂₄N₄O₃) 321,0 (M+H)⁺.

De manera alternativa, el **Intermediario 3** se preparó de la siguiente manera:

Etapas 1: 2-cloro-6-(dimetilamino)-*N,N*-dimetilpiridin-4-carboxamida (**3c**)

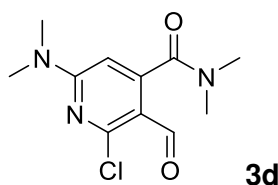


3c

A un matraz de fondo redondo de 3,0 l cargado con metil 2,6-dicloropiridin-4-carboxilato (58,0 g, 281 mmol) en una atmósfera de N₂ se agregó *N,N*-dimetilamina (38,1 g, 845 mmol) a 0-10 °C. Se agregó THF (200 ml). Se agregó una solución de *i*-PrMgCl (2,0 M en THF, 352 ml, 704 mmol) durante 3 h, manteniendo la temperatura de reacción a 0-10 °C. La reacción se agitó otros 10 min a 0 °C y luego a 25 °C durante 18 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio con formación de la masa de producto deseada. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó mediante adición de NH₄Cl acuoso saturado frío (500 ml), manteniendo la temperatura de reacción <20 °C. Se agregó EtOAc (500 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo

con EtOAc (500 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se absorbió en heptano (200 ml) y se concentró en un evaporador giratorio hasta formar sólidos. La suspensión se agitó durante 0,5 h y los sólidos se recolectaron mediante filtración. La torta de filtro se lavó con hexanos (3x50 ml). La torta de filtro se suspendió en 1:20 EtOAc/éter de petróleo (100 ml), y los sólidos se recolectaron mediante filtración. La torta de filtro se lavó con 1:20 EtOAc/éter de petróleo (3x30 ml) y luego se secó al vacío para proporcionar 2-cloro-6-(dimetilamino)-*N,N*-dimetilpiridin-4-carboxamida (51 g, 80 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,49 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 6,35 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 3,13 – 3,09 (m, 9H), 2,98 (s, 3H); *m/z* (ESI+) para (C₁₀H₁₄ClN₃O), 227,9 (M+H)⁺.

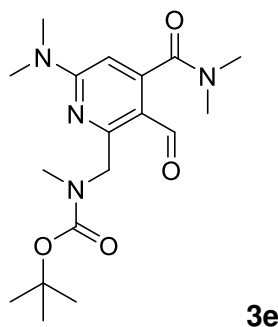
Etapas 2: 2-cloro-6-(dimetilamino)-3-formil-*N,N*-dimetilpiridin-4-carboxamida (**3d**)



Esta transformación se llevó a cabo en dos reacciones paralelas. A un matraz de fondo redondo que contenía DMF (250 ml), con agitación, se agregó POCl₃ (85,9 g, 560 mmol) a 15-25 °C. La mezcla se agitó a 15-25 °C durante 15 min y luego se agregó 2-cloro-6-(dimetilamino)-*N,N*-dimetilpiridin-4-carboxamida (25,5 g, 112 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio con formación de la masa de producto deseada. Las dos reacciones se combinaron y luego se inactivaron al verterlas lentamente en Na₂CO₃ saturado acuoso frío, manteniendo pH ~9. La mezcla se extrajo con EtOAc (4x1,0 l). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5x600 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se combinó con dos reacciones adicionales realizadas de igual manera con 7,5 g y 5,0 g de 2-cloro-6-(dimetilamino)-*N,N*-dimetilpiridin-4-carboxamida. El material se absorbió en EtOAc (200 ml) y se suspendió durante 20 min. La suspensión se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc (2x50 ml). La torta de filtro se suspendió en 1:1 éter de petróleo/EtOAc (80 ml) durante 20 min. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con 1:1 éter de petróleo/EtOAc (60 ml). La torta de filtro se secó al vacío. El filtrado combinado se concentró hasta secarse. El residuo se suspendió con 1:1 éter de petróleo/EtOAc (100 ml) durante 30 min. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con 1:1 éter de petróleo/EtOAc (2x50 ml) y se secó al vacío. Los sólidos secos combinados se suspendieron en éter de petróleo

(200 ml) durante 10 min y los sólidos se recolectaron mediante filtración. La torta de filtro se lavó con éter de petróleo (100 ml) y luego se concentró al vacío. El filtrado combinado se concentró al vacío hasta ~50 ml y luego se dejó reposar durante 2 días. Los sólidos resultantes se recolectaron mediante filtración, y la torta de filtro se lavó con 3:2 éter de petróleo/EtOAc (2x50 ml). Los sólidos se combinaron para proporcionar 2-cloro-6-(dimetilamino)-3-formil-*N,N*-dimetilpiridin-4-carboxamida (52 g, 73 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,21 (d, $J=0,6$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J=0,6$ Hz, 1H), 3,19 (s, 6H), 3,13 (s, 3H), 2,77 (s, 3H); m/z (ESI+) para ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$), 255,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

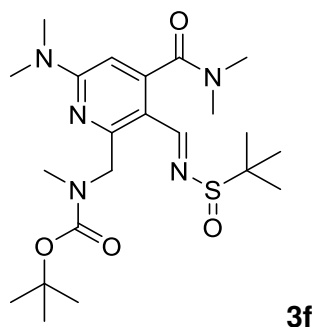
Etapa 3: *ter*-butil {[6-(dimetilamino)-4-(dimetilcarbamoyl)-3-formilpiridin-2-il]metil}metilcarbamato (**3e**)



Una mezcla de *ter*-butil dimetilcarbamato (3,41 g, 23,5 mmol) y *N,N,N,N*-tetrametilendiamina (3,27 g, 28,2 mmol) en 135 ml de THF se enfrió hasta -55 °C en una atmósfera de N_2 . Una solución de *s*-BuLi (1,4 M en ciclohexano, 20,1 ml, 28,2 mmol) se agregó lentamente, manteniendo la temperatura de la solución <-52 °C (interna). La mezcla se agitó durante otros 30 min a -55 °C y luego se trató con una solución de ZnCl_2 (1,9 M en 2-metiltetrahydrofurano, 14,8 ml, 28,2 mmol), manteniendo la temperatura de reacción <-52 °C. La solución se agitó durante otros 40 min a -55 °C y luego se calentó hasta temperatura ambiente para proporcionar una solución de {[(*ter*-butoxicarbonil)(metil)amino]metil}(clorido)zinc ($c = 0,195$ M). Una porción de solución de zincato preformada (90,2 ml, 17,6 mmol) se transfirió a un matraz de fondo redondo de 250 ml secado en horno en atmósfera de N_2 y se concentró hasta secarse para proporcionar una espuma blanca. El matraz se volvió a llenar con N_2 . Un matraz separado se cargó con 2-cloro-6-(dimetilamino)-3-formil-*N,N*-dimetilpiridin-4-carboxamida (3,0 g, 10 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,858 g, 1,17 mmol), 1,4-dioxano (50 ml) y H_2O (0,159 g, 8,8 mmol). La suspensión se transfirió mediante una cánula al matraz que contenía el zincato, y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 80 min. La LCMS mostró formación de la masa de producto deseada con parte del material de inicio restante. Se

agregó una alícuota adicional de solución de $\{[(\text{ter-butoxicarbonil})(\text{metil})\text{amino}]\text{metil}\}(\text{clorido})\text{zinc}$ (2,0 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 20 min. No se observó conversión adicional. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (10 ml) y H_2O (20 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (4x). Los orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (80 g de SiO_2 , 0-100 % de EtOAc/heptano). La espuma blanca resultante se trituroó con MTBE y se concentró al vacío para proporcionar *ter*-butil $\{[6-(\text{dimetilamino})-4-(\text{dimetilcarbamoil})-3-\text{formilpiridin-2-il}]\text{metil}\}\text{metilcarbamato}$ (3,8 g, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,84 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,15 (s, 6H), 2,99 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,33 (d, $J=69,8$ Hz, 9H); m/z (ESI+) para $(\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4)$, 365,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

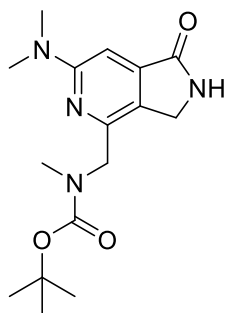
Etapa 4: *ter*-butil $\{[6-(\text{dimetilamino})-4-(\text{dimetilcarbamoil})-3-\{(E)-[(2-\text{metilpropan-2-sulfinil})\text{imino}]\text{metil}\}\text{piridin-2-il}]\text{metil}\}\text{metilcarbamato}$ (**3f**)



A una solución de *ter*-butil $\{[6-(\text{dimetilamino})-4-(\text{dimetilcarbamoil})-3-\text{formilpiridin-2-il}]\text{metil}\}\text{metilcarbamato}$ (3,0 g, 8,0 mmol) y (*R*)-(+)-2-metil-2-propansulfinamida (1,2 g, 9,88 mmol) en THF (40 ml) se agregó etóxido de titanio (IV) (5,63 g, 24,7 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM (50 ml) y se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado (20 ml). La solución se agitó vigorosamente durante 20 min y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite. La Celite se lavó con DCM (3x). El filtrado combinado se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (80 g de SiO_2 , 0-100 % de EtOAc/heptano) para proporcionar *ter*-butil $\{[6-(\text{dimetilamino})-4-(\text{dimetilcarbamoil})-3-\{(E)-[(2-\text{metilpropan-2-sulfinil})\text{imino}]\text{metil}\}\text{piridin-2-il}]\text{metil}\}\text{metilcarbamato}$ (3,89 g, 97 % de rendimiento) como una espuma incolora. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,39 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,77 – 4,55 (m, 2H), 3,12 (s, 6H), 2,95 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,41 (s, 4H), 1,20 (s,

5H), 1,12 (s, 9H); m/z (ESI+) para (C₂₂H₃₇N₅O₄S), 468,4 (M+H)⁺

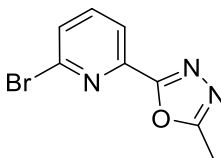
Etapa 5: *ter*-butil {[6-(dimetilamino)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il]metil}metilcarbamato



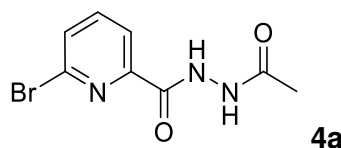
Intermediario 3

A un matraz de fondo redondo cargado con *ter*-butil {[6-(dimetilamino)-4-(dimetilcarbamoil)-3-((*E*)-[(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil)piridin-2-il]metil}metilcarbamato (3,89, 8,32 mmol) en atmósfera de N₂ se agregó THF (42 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y luego se trató con una solución de LiBH₄ (2,0 M en THF, 4,37 ml, 8,73 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego una solución de NaOMe (25 % en MeOH, 17,1 ml, 74,9 mmol) se agregó a la misma temperatura. La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El análisis de LCMS indicó consumo del material de inicio con formación de la masa de producto deseada. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (80 g de SiO₂, 0-100 % de EtOAc/heptanos) para proporcionar **Intermediario 3** (1,7 g, 64 % de rendimiento) como una espuma incolora. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,68 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,06 (s, 6H), 2,86 (s, 3H), 1,36 (m, 9H); LCMS m/z (ESI+) para (C₁₆H₂₄N₄O₃), 321,2 (M+H)⁺.

Intermediario 4: 2-bromo-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina



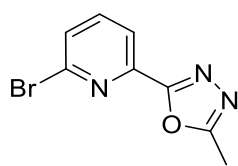
Etapa 1: *N*-acetil-6-bromopiridin-2-carbohidrazida (**4a**)



A una solución de 6-bromopiridin-2-carbohidrazida (**1a**) (1,5 g, 6,94 mmol) en DCM (23 ml) a 0 °C se agregaron TEA (1,4 ml, 10,4 mmol) y cloruro de acetilo (0,56 ml,

7,8 mmol). La solución resultante se agitó a 20 °C durante 58 h. La reacción se concentró hasta secarse, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 0-100 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar *N*-acetil-6-bromopiridin-2-carbohidrazida como un sólido blanco (1,0 g, 56 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,41 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 10,02 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J*=7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,97 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J*=7,9, 1,2 Hz, 1H), 1,92 (s, 3H); *m/z* (ESI) para (C₈H₈BrN₃O₂), 257,9 (M+H)⁺.

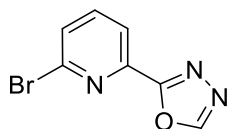
Etapla 2: 2-bromo-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina



Intermediario 4

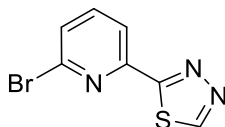
A una solución de *N*-acetil-6-bromopiridin-2-carbohidrazida (**4a**) (240 mg, 0,93 mmol) en DCM (6 ml) y MeCN (6 ml) se agregó TEA (0,78 ml, 5,6 mmol) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (195 mg, 1,0 mmol). La solución resultante se agitó a 20 °C durante 5 h. La reacción se concentró al vacío y el material resultante se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 0-10 % metanol/DCM) para proporcionar 2-bromo-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina como un sólido blanco (80 mg, 36 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,18 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 8,00 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,90 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H); *m/z* (ESI) para (C₈H₆BrN₃O), 241,5 (M+H)⁺.

Intermediario 5: 2-bromo-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina

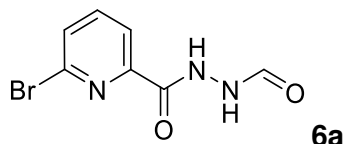


Una solución de 6-bromopiridin-2-carbohidrazida (**1a**) (1,0 g, 4,63 mmol) en HC(OEt)₃ (4,0 ml) se agitó a 120 °C durante 18 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó HC(OEt)₃ (4,0 ml). La reacción se agitó a 140 °C durante 3 h, luego 135 °C durante 16 h, 150 °C durante 16 h, y 135 °C durante 19 h. El análisis de LCMS mostró material de inicio restante mínimo con formación de la masa de producto deseada. La reacción se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 1:10 EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar **Intermediario 5** (400 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,46 (s, 1H), 8,23 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 8,05 – 7,98 (m, 1H), 7,92 (d, *J*=8,0 Hz, 1H); *m/z* (ESI) para (C₇H₄BrN₃O), 225,8, 227,8 (M+H)⁺.

Intermediario 6: 2-bromo-6-(1,3,4-tiadiazol-2-il)piridina

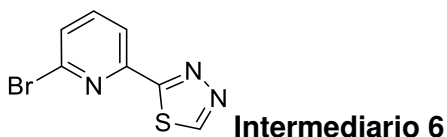


Etapa 1: 6-bromo-*N*-formilpiridin-2-carbohidrazida (**6a**)



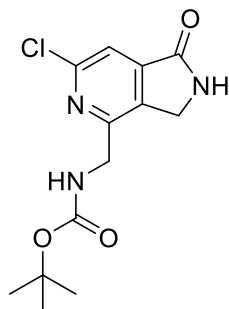
Se agregó ácido fórmico puro (3,2 g, 69,4 mmol) a Ac₂O (5,9 g, 57,9 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó THF (20,0 ml). La solución se transfirió a una solución de 6-bromopiridin-2-carbohidrazida (**1a**) (5,0 g, 23,1 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 3 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio con formación de la masa de producto deseada. La reacción se concentró hasta secarse. El residuo se suspendió con DCM (50 ml), y los sólidos se recolectaron mediante filtración. La torta de filtro se lavó con DCM (50 ml) y se secó al vacío para proporcionar 6-bromo-*N*-formilpiridin-2-carbohidrazida (**6a**) (3,7 g, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,17 (s, 2H), 8,13 – 8,00 (m, 2H), 7,98 – 7,90 (m, 1H), 7,86 (dd, *J*=7,9, 1,0 Hz, 1H); *m/z* (ESI) para (C₇H₆BrN₃O₂), 245,7 (M+H)⁺.

Etapa 2: 2-bromo-6-(1,3,4-tiadiazol-2-il)piridina

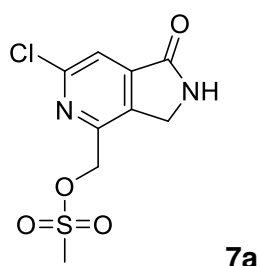


A una solución de 6-bromo-*N*-formilpiridin-2-carbohidrazida (**6a**) (4,2 g, 17,4 mmol) en xilenos (420 ml) se agregó pentasulfuro de fósforo (2,3 g, 10,4 mmol). La mezcla se agitó a 140 °C durante 45 min. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio con formación de la masa de producto deseada. La reacción se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 1:1 éter de petróleo/EtOAc). El producto se volvió a purificar mediante cromatografía flash (SiO₂, 1:3 EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar **Intermediario 6** (587 mg, 14 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,75 (s, 1H), 8,32 (dd, *J*=7,7, 0,9 Hz, 1H), 8,03 – 7,97 (m, 1H), 7,86 (dd, *J*=7,9, 0,9 Hz, 1H); *m/z* (ESI) para (C₇H₄BrN₃S), 243,8 (M+H)⁺.

Intermediario 7: *ter*-butil [(6-cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]carbamato

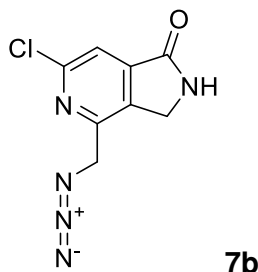


Etapa 1: (6-cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil metansulfonato (**7a**)



Una solución de 6-cloro-4-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (2,0 g, 10,1 mmol) y TEA (3,1 mg, 30,2 mmol) en THF (50,0 ml) en atmósfera de N₂ se enfrió hasta 0 °C y luego se trató por goteo con MsCl (1,73 g, 15,1 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. El análisis de LCMS indicó consumo del material de inicio. La reacción se diluyó con EtOAc (150 ml). La mezcla se lavó con H₂O (50 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml), y salmuera (2x50 ml), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar (6-cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil metansulfonato (2,0 g, 72 % de rendimiento) como un sólido gris. *m/z* (ESI⁺) para (C₉H₉ClN₂O₄S), 276,9 (M+H)⁺.

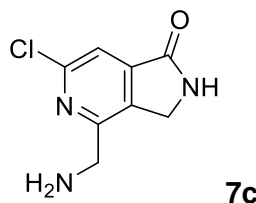
Etapa 2: 4-(azidometil)-6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (**7b**)



Una solución de (6-cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil metansulfonato (2,0 g, 7,23 mmol), 18-corona-6 (191 mg, 0,723 mmol) y NaN₃ (705 mg, 10,8 mmol) en MeCN (70 ml) se agitó a 10 °C durante 20 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio con formación de la masa de producto deseada. La reacción se diluyó con H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Los orgánicos

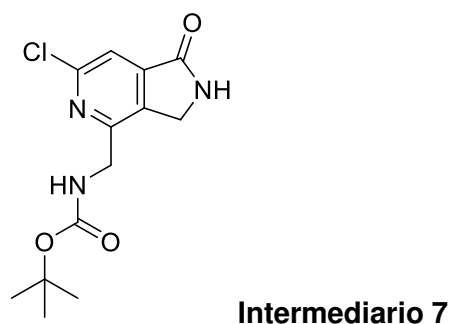
combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4-(azidometil)-6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (1,62 g, >99 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. *m/z* (ESI+) para (C₈H₆ClN₅O), 223,7 (M+H)⁺.

Etapa 3: 4-(aminometil)-6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (**7c**)



Una solución de 4-(azidometil)-6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (1,62 g, 7,23 mmol) y PPh₃ (2,84 mg, 10,8 mmol) en una mezcla de THF (40,0 ml) y H₂O (4,0 ml) se agitó a 20 °C durante 6 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. Una solución de HCl (4,0 M en EtOAc, 50 ml) se agregó, y la mezcla se extrajo con H₂O (2x30 ml). Las capas acuosas combinadas se basificaron con NaHCO₃ sólido hasta pH ~8 para proporcionar una solución acuosa de 4-(aminometil)-6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (*c* ~ 0,12 M, 60 ml), que se usó directamente en la siguiente etapa.

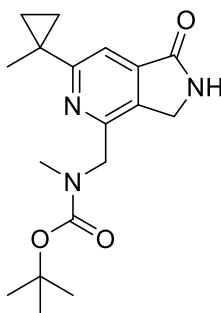
Etapa 4: *ter*-butil [(6-cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]carbamato



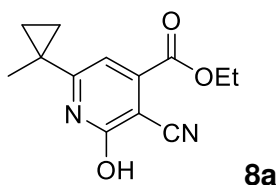
A una solución de 4-(aminometil)-6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (0,12 M en NaHCO₃ acuoso, 25 ml) se agregó TEA (620 mg, 6,03 mmol) y DCM (10 ml). La mezcla se enfrió hasta 10 °C, y se agregó Boc₂O (790 mg, 3,62 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1,5 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio con formación de la masa de producto deseada. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con H₂O (25 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con DCM (5 ml). Se agregó éter de petróleo (15 ml), y la mezcla se agitó a 10 °C durante 15 min para proporcionar una suspensión. Los sólidos se recolectaron mediante filtración, y la torta de filtro se secó al vacío para proporcionar

Intermediario 7 (809 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,08 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (br, t, $J=6,0$ Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,34 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); m/z (ESI+) para ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$), 197,9 (M-Boc+H) $^+$.

Intermediario 8: *ter*-butil metil{[6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il]metil}carbamato

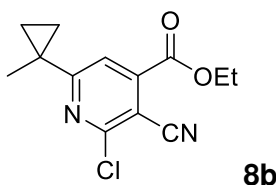


Etapa 1: etil 3-ciano-2-hidroxi-6-(1-metilciclopropil)piridin-4-carboxilato (**8a**)



Una mezcla de 2-cianoacetamida (10,0 g, 119 mmol) y TEA (12,0 g, 119 mmol) en EtOH (50 ml) se calentó hasta 65 °C (interna) hasta que los sólidos se disolvieron, y luego se agregó etil 3-(1-metilciclopropil)-3-oxopropanoato (24,6 g, 124 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 2 h. El análisis de TLC (1:10 EtOAc/éter de petróleo) mostró consumo del material de inicio. La reacción se enfrió hasta 10 °C. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración. La torta de filtro se lavó con MTBE (3x10 ml) y se secó al vacío. El filtrado se concentró hasta secarse. El residuo se diluyó con EtOH (10 ml) y se agregó MTBE (30 ml). Los sólidos resultantes se recolectaron mediante filtración. La torta de filtro se lavó con EtOH (5 ml) y MTBE (2x10 ml) y se secó al vacío. Los sólidos se combinaron para proporcionar etil 3-ciano-2-hidroxi-6-(1-metilciclopropil)piridin-4-carboxilato (25,0 g, 85 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,74 (br. s, 1H), 6,63 (br. s, 1H), 4,36 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,45 – 1,27 (m, 6H), 1,16 – 1,06 (m, 2H), 0,92 – 0,75 (m, 2H).

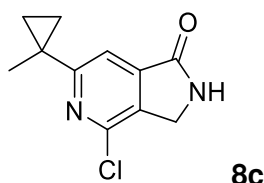
Etapa 2: etil 2-cloro-3-ciano-6-(1-metilciclopropil)piridin-4-carboxilato (**8b**)



A una solución de etil 3-ciano-2-hidroxi-6-(1-metilciclopropil)piridin-4-carboxilato

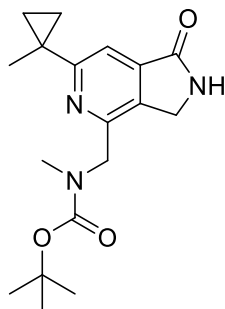
(24,0 g, 97,5 mmol) en MeCN (487 ml) se agregó POCl₃ (74,7 g, 487 mmol) por goteo a 30 °C. La mezcla se agitó a 65 °C durante 60 h. El análisis de TLC (EtOAc) mostró consumo del material de inicio. La solución se concentró para retirar POCl₃ residual. El residuo se vertió en hielo y se basificó con NaHCO₃ a pH ~ 8. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (1:10 EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar etil 2-cloro-3-ciano-6-(1-metilciclopropil)piridin-4-carboxilato (21,9 g, 85 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,79 (s, 1H), 4,50 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,50 – 1,40 (m, 5H), 1,03 (q, *J*=3,9 Hz, 2H); *m/z* (ESI+) para (C₁₃H₁₃ClN₂O₂), 264,9 (M+H)⁺.

Etapa 3: 4-cloro-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (**8c**)



A una solución de etil 2-cloro-3-ciano-6-(1-metilciclopropil)piridin-4-carboxilato (2,5 g, 9,44 mmol) en EtOH (500 ml) se agregó Ni Raney (2,0 g 34,1 mmol). La mezcla negra se agitó a 30 °C en atmósfera de H₂ a 30 psi durante 48 h. El análisis de TLC (1:10 EtOAc/éter de petróleo) mostró consumo del material de inicio. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. La torta de filtro se lavó con MeOH (250 ml). El filtrado combinado se concentró hasta secarse. El residuo se suspendió en EtOAc (5 ml) durante 20 min, y la suspensión se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc (2 ml) y se secó al vacío para proporcionar 4-cloro-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (1,1 g, 52 % de rendimiento) como un sólido gris. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (br, s, 1H), 7,23 – 7,05 (m, 1H), 4,56 – 4,34 (m, 2H), 1,55 (br, s, 3H), 1,39 – 1,11 (m, 2H), 0,99 – 0,66 (m, 2H); *m/z* (ESI+) para (C₁₁H₁₁ClN₂O), 222,8 (M+H)⁺.

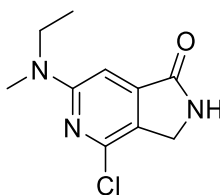
Etapa 4: *ter*-butil metil[[6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il]metil]carbamato



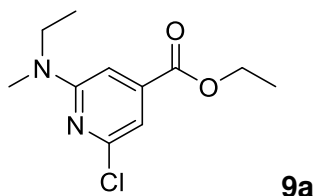
Intermediario 8

Una mezcla de 4-cloro-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (1,0 g, 4,49 mmol), [(*ter*-butoxicarbonil)(metil)amino]acetato de sodio (1,9 g, 8,98 mmol), NiCl₂·glima (197 mg, 0,898 mmol), piridin-2-il-*N*-cianoamidina (131 mg, 0,898 mmol) e iridio(III) bis[2-(2,4-difluorofenil)-5-metilpiridin-*N*,C₂₀]-4,40-di-*ter*-butil-2,20-bipiridin hexafluorofosfato (22,8 mg, 0,0225 mmol) en DMF (135 ml) se evacuó y se volvió a llenar con N₂ (3x). La mezcla se irradió con dos tiras de LED púrpura de 72 W en un flujo (8 ml/min) a temperatura ambiente durante 7 h con ventilador. La mezcla se irradió adicionalmente con una tira de LED púrpura de 72 W en un flujo (3 ml/min) durante 16 h con ventilador. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (5 g de SiO₂, 30-80 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar **Intermediario 8** (856 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,86 (br, s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,59 – 4,40 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,47 – 1,31 (m, 5H), 1,31 – 1,10 (m, 6H), 0,86 – 0,81 (m, 2H); *m/z* (ESI+) para (C₁₈H₂₅N₃O₃), 332,1 (M+H)⁺.

Intermediario 9: 4-cloro-6-[etil(metil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



Etapa 1: etil 2-cloro-6-[etil(metil)amino]piridin-4-carboxilato (**9a**)

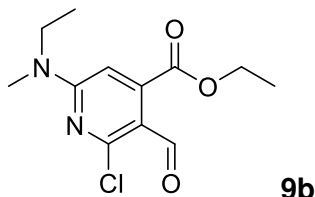


9a

Una solución de etil 2,6-dicloropiridin-4-carboxilato (1,61 g, 7,34 mmol) y *N*-metiletanamina (1,30 g, 22,0 mmol) en DMF (3,0 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La reacción se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (12 g de SiO₂, 0-100 % de

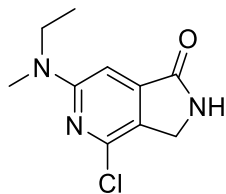
EtOAc/heptano) para proporcionar etil 2-cloro-6-[etil(metil)amino]piridin-4-carboxilato (1,65 g, 93 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,03 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 4,39 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,61 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,41 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); m/z (APCI+) para ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$), 243,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 2: etil 2-cloro-6-[etil(metil)amino]-3-formilpiridin-4-carboxilato (**9b**)



A DMF (508 mg, 6,95 mmol), en atmósfera de N_2 , se agregó POCl_3 (800 mg, 5,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, y luego se agregó una solución de etil 2-cloro-6-[etil(metil)amino]piridin-4-carboxilato (1,65 g, 6,39 mmol) en DCM (25,5 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 20 h en N_2 . La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó vertiéndola lentamente en NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y luego se extrajo con EtOAc (2x80 ml). Los orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (24 g de SiO_2 , 0-100 % de EtOAc/heptano) para proporcionar etil 2-cloro-6-[etil(metil)amino]-3-formilpiridin-4-carboxilato (1,51 g, 82 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,17 (s, 1H) 6,37 (s, 1H) 4,43 (q, $J=7,09$ Hz, 2H) 3,67 (br. d, $J=4,03$ Hz, 2H) 3,16 (d, $J=9,29$ Hz, 3H) 1,39 (t, $J=7,15$ Hz, 3H) 1,23 (t, $J=7,09$ Hz, 3H); m/z (APCI+) para ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$), 271,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

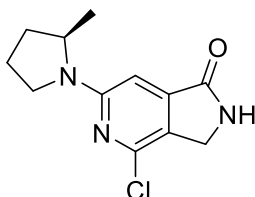
Etapa 3: 4-cloro-6-[etil(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-pirrololo[3,4-c]piridin-1-ona



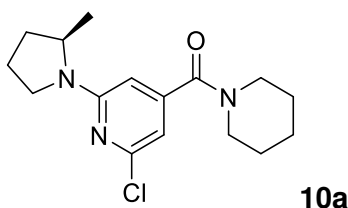
Una mezcla de etil 2-cloro-6-[etil(metil)amino]-3-formilpiridin-4-carboxilato (1,33 g, 4,91 mmol) y una solución de NH_3 (7,0 N en MeOH, 7,01 ml, 49,1 mmol) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en DCM (10,0 ml) y se agregaron TFA (5,59 g, 49,1 mmol) y Et_3SiH (1,14 g, 1,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La reacción se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM. Los orgánicos combinados se

secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar **Intermediario 9** (823 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,82 (s, 1H) 6,41 (br. s, 1H) 4,37 (s, 2H) 3,63 (q, *J*=7,09 Hz, 2H) 3,10 (s, 3H) 1,19 (t, *J*=7,09 Hz, 3H); *m/z* (APCI+) para (C₁₀H₁₂ClN₃O), 226,1 (M+H)⁺.

Intermediario 10: 4-cloro-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona

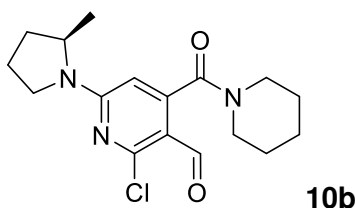


Etapa 1: {2-cloro-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]piridin-4-il}(piperidin-1-il)metanona (**10a**)



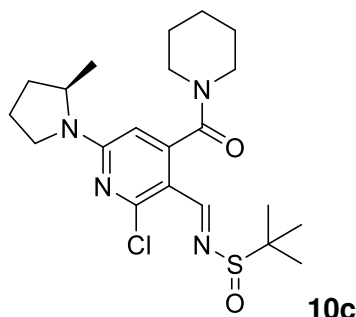
Una solución de (2,6-dicloropiridin-4-il)(piperidin-1-il)metanona (600 mg, 2,32 mmol) y (2*R*)-2-metilpirrolidina (591 mg, 6,95 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio con formación de la masa de producto deseada. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (24 g de SiO₂, 0-20 % de EtOAc/heptano) para proporcionar {2-cloro-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]piridin-4-il}(piperidin-1-il)metanona (664 mg, 93 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,44 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 6,21 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 4,12 (q, *J*=7,1 Hz, 1H), 3,72 – 3,62 (m, 2H), 3,54 (ddd, *J*=10,5, 7,6, 2,9 Hz, 1H), 3,40 – 3,28 (m, 2H), 2,10 – 2,04 (m, 2H), 1,75 – 1,62 (m, 4H), 1,26 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 1,21 (d, *J*=6,3 Hz, 2H); *m/z* (APCI+) para (C₁₆H₂₂ClN₃O), 308,2 (M+H)⁺.

Etapa 2: 2-cloro-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-3-carbaldehído (**10b**)



A una solución de DMF (473 mg, 6,47 mmol) en DCM (3,0 ml) se agregó POCl₃ (992 mg, 6,47 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min, y luego se agregó una solución de {2-cloro-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]piridin-4-il}(piperidin-1-il)metanona (664 mg, 2,16 mmol) en DCM (3,0 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 15 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio con formación de la masa de producto deseada. La reacción se concentró hasta secarse y se vertió lentamente en NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3x30 ml). Los orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (24 g de SiO₂, 0-40 % de EtOAc/heptano) para proporcionar 2-cloro-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-3-carbaldehído (568 mg, 78 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,07 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,13 – 4,65 (m, 1H), 3,68 – 3,83 (m, 1H), 3,55 – 3,68 (m, 2H), 3,35 – 3,55 (m, 1H), 2,98 – 3,20 (m, 2H), 1,88 – 2,17 (m, 3H), 1,71 – 1,83 (m, 2H), 1,55 – 1,67 (m, 3H), 1,46 – 1,55 (m, 1H), 1,31 – 1,42 (m, 1H), 1,17 – 1,26 (m, 3H); *m/z* (APCI+) para (C₁₇H₂₂ClN₃O₂), 336,1 (M+H)⁺.

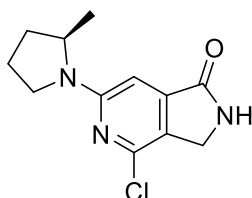
Etapas 3: *N*[(*E*)-{2-cloro-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-3-il}metiliden]-2-metilpropan-2-sulfonamida (**10c**)



Una mezcla de 2-cloro-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-3-carbaldehído (432 mg, 1,29 mmol), (*R*)-(+)-2-metil-2-propansulfonamida (187 mg, 1,54 mmol) y etóxido de titanio (IV) (880 mg, 3,86 mmol) en THF (10,0 ml) se agitó a 45 °C durante 16 h. El análisis de LCMS mostró ~25 % de material de inicio restante. Se agregaron lotes adicionales de (*R*)-(+)-2-metil-2-propansulfonamida (62,4 mg, 0,515 mmol) y etóxido de titanio (IV) (293 mg, 1,29 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar *N*[(*E*)-{2-cloro-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-3-il}metiliden]-2-metilpropan-2-sulfonamida (495 mg, 88 % de rendimiento) como una goma blanca, que se usó sin purificación adicional. *m/z*

(APCI+) para (C₂₁H₃₁ClN₄O₂S), 440,2 (M+H)⁺.

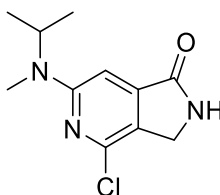
Etapa 4: 4-cloro-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



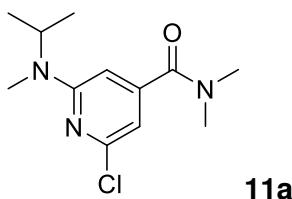
Intermediario 10

Una solución de *N*-[(*E*)-{2-cloro-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-3-il}metiliden]-2-metilpropan-2-sulfonamida (495 mg, 1,13 mmol) en THF (15,0 ml) se enfrió hasta 0 °C, y luego se agregó una solución de LiBH₄ (2,0 M en THF, 620 ml, 1,24 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, y luego se agregó una solución de NaOMe (25 % en MeOH, 2,5 ml, 10,1 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 16 h. La reacción se diluyó con DCM (60 ml) y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (60 ml) y salmuera (60 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (24 g de SiO₂, 50-100 % de EtOAc/heptano) para proporcionar **Intermediario 10** (199 mg, 70 % de rendimiento) como una espuma incolora. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,68 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,21 – 4,14 (m, 1H), 3,58 (ddd, *J*=10,5, 7,6, 2,8 Hz, 1H), 3,39 (q, *J*=8,9 Hz, 1H), 2,13 – 1,97 (m, 2H), 1,75 (dt, *J*=5,2, 2,6 Hz, 1H), 1,23 (d, *J*=6,3 Hz, 3H). Un átomo de hidrógeno supuesto enmascarado por pico de agua; *m/z* (APCI+) para (C₁₂H₁₄ClN₃O), 252,3 (M+H)⁺.

Intermediario 11: 4-cloro-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



Etapa 1: 2-cloro-*N,N*-dimetil-6-[metil(propan-2-il)amino]piridin-4-carboxamida (**11a**)

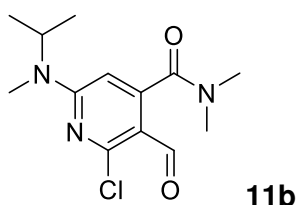


11a

Una mezcla de 2,6-dicloro-*N,N*-dimetilpiridin-4-carboxamida (30,0 g, 137 mmol)

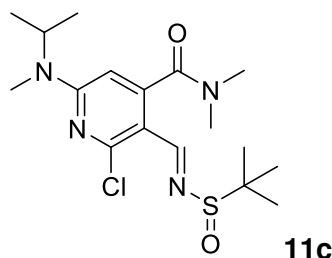
y *N*-metilpropan-2-amina (50,1 g, 685 mmol) en MeCN (120 ml) se dividió entre tres recipientes de reacción sellados y cada uno se agitó a 100 °C durante 60 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio con formación de la masa de producto deseada. Las mezclas de reacción se combinaron y se concentraron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 1:1 EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 2-cloro-*N,N*-dimetil-6-[metil(propan-2-il)amino]piridin-4-carboxamida (30,5 g, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,45 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 6,31 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 4,82 (p, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,16 (d, *J*=6,7 Hz, 6H); *m/z* (ESI+) para (C₁₂H₁₈ClN₃O), 255,9 (M+H)⁺.

Etapa 2: 2-cloro-3-formil-*N,N*-dimetil-6-[metil(propan-2-il)amino]piridin-4-carboxamida (**11b**)



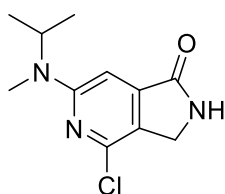
A una solución de DMF (21,9 g, 299 mmol) en DCE (120 ml) se agregó POCl₃ (45,9 g, 299 mmol) por goteo a 5-15 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y se agregó 2-cloro-*N,N*-dimetil-6-[metil(propan-2-il)amino]piridin-4-carboxamida (25,5 g, 99,7 mmol). La reacción se agitó a 65 °C durante 16 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio con formación de la masa de producto deseada. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó por goteo a Na₂CO₃ acuoso saturado (900 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2x300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5x500 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 1:1 EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 2-cloro-3-formil-*N,N*-dimetil-6-[metil(propan-2-il)amino]piridin-4-carboxamida (23,7 g, 84 % de rendimiento) como un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,19 (s, 1H), 6,25 (br, s, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,02 – 2,85 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,22 (br, d, *J*=6,5 Hz, 6H); *m/z* (ESI+) para (C₁₃H₁₈ClN₃O₂), 283,9 (M+H)⁺.

Etapa 3: 2-cloro-*N,N*-dimetil-3-[(*E*)-[(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]piridin-4-carboxamida (**11c**)



Una mezcla de 2-cloro-3-formil-*N,N*-dimetil-6-[metil(propan-2-il)amino]piridin-4-carboxamida (23,7 g, 83,5 mmol), (*R*)-(+)-2-metil-2-propansulfonamida (12,1 g, 100 mmol) y etóxido de titanio (IV) (38,1 g, 167 mmol) en THF (250 ml) se agitó a 50 °C durante 20 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio con formación de la masa de producto deseada. La reacción se concentró hasta secarse. El residuo se agitó con NaHCO₃ acuoso saturado (300 ml) durante 30 min. La mezcla se filtró. La torta de filtro se enjuagó con H₂O (3x80 ml) y éter de petróleo (3x50 ml) y se secó al vacío para proporcionar 2-cloro-*N,N*-dimetil-3- $\{(E)-[(2\text{-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil}\}$ -6-[metil(propan-2-il)amino]piridin-4-carboxamida (32,3 g, >99 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,07 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,36 – 5,10 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 1,54 (d, *J*=6,7 Hz, 6H), 1,49 (s, 9H); *m/z* (ESI+) para (C₁₇H₂₇ClN₄O₂S), 387,2 (M+H)⁺.

Etapa 4: 4-cloro-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona

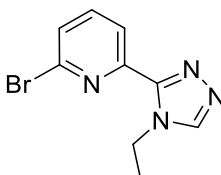


Intermediario 11

Una solución de 2-cloro-*N,N*-dimetil-3- $\{(E)-[(2\text{-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil}\}$ -6-[metil(propan-2-il)amino]piridin-4-carboxamida (32,3 g, 83,5 mmol) en THF (200 ml) se enfrió hasta 0 °C, y se agregó LiBH₄ (1,82 g, 83,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. Se agregó NaOMe (165 g, 919 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró, y la torta de filtro se lavó con EtOAc (3x200 ml). El filtrado combinado se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en DCM (300 ml) y se lavó con H₂O (500 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2x300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El sólido se suspendió en una mezcla de DCM (50 ml) y éter de petróleo (120 ml) durante 30 min. Los sólidos se recolectaron mediante filtración. La torta de filtro se secó al vacío para proporcionar

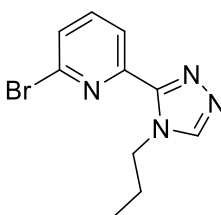
Intermediario 11 (11,3 g, 56 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,19 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,82 (p, $J=6,7$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J=1,2$ Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,18 (d, $J=6,7$ Hz, 6H); m/z (ESI+) para ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$), 239,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermediario 12: 2-bromo-6-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridina



Se cargó un matraz con *N*-[(6-bromopiridin-2-il)carbonil]-*N,N*-dimetilhidrazonoformamida (2,0 g, 7,4 mmol), etilamina (0,5 ml, 333 mg, 7,4 mmol), ácido acético (3 ml) y MeCN (15 ml, 0,5 M). La solución se calentó durante 16 h a 95 °C. La reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y H_2O (10 ml). Se agregó K_2CO_3 sólido hasta que el pH de la capa acuosa fue de $\sim$ pH 8. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta secarse. El residuo se suspendió con EtOAc (0,3 ml) y éter de petróleo (3 ml) durante 5 min. Los sólidos se recolectaron mediante filtración para proporcionar **Intermediario 12** (1,5 g, 80 %) como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,19 (dd, $J=7,7$, 0,9 Hz, 1H), 7,99 – 7,90 (m, 1H), 7,79 (dd, $J=8,0$, 0,9 Hz, 1H), 4,47 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,38 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); m/z (APCI+) para ($\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_4$), 252,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

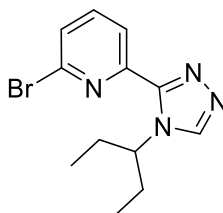
Intermediario 13: 2-bromo-6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridina



Una mezcla de *N*-[(6-bromopiridin-2-il)carbonil]-*N,N*-dimetilhidrazonoformamida (**1b**) (29,0 g, 106,8 mmol) y propan-1-amina (31,6 g, 534 mmol) en MeCN (440 ml) y ácido acético (110 ml) se agitó a 95 °C durante 16 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio con formación de la masa de producto deseada. La reacción se concentró hasta secarse. El residuo se absorbió en H_2O (50 ml) y se basificó hasta pH $\sim$ 9 con NaOH 1 N ($\sim$ 500 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se suspendió con EtOAc (50 ml) durante 10 min, y el sólido se recolectó mediante filtración. La torta de filtro se lavó con éter de

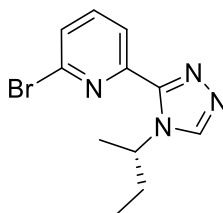
petróleo (2x50 ml) y se secó al vacío para proporcionar **Intermediario 13** (21,0 g, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,20 (dd, $J=0,7, 7,8$ Hz, 1H), 7,98 – 7,91 (m, 1H), 7,78 (dd, $J=0,7, 8,0$ Hz, 1H), 4,45 – 4,36 (m, 2H), 1,77 (sxt, $J=7,4$ Hz, 2H), 0,87 (t, $J=7,4$ Hz, 3H); m/z (ESI+) para ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_4$), 266,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermediario 14: 2-bromo-6-[4-(pentan-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridina



Una mezcla de *N*-[(6-bromopiridin-2-il)carbonil]-*N,N*-dimetilhidrazonoformamida (**1b**) (3,10 g, 11,4 mmol) y pentan-3-amina (2,99 g, 34,4 mmol) en MeCN (24 ml) y ácido acético (6 ml) se agitó a 95 °C durante 16 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio con formación de la masa de producto deseada. La solución se concentró hasta secarse. El residuo se absorbió en EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , 1:1 DCM/EtOAc) para proporcionar **Intermediario 14** (2,3 g, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,16 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,98 – 7,92 (m, 1H), 7,78 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 5,01 (tt, $J=8,5, 5,8$ Hz, 1H), 1,85 (ddt, $J=14,1, 8,5, 7,2$ Hz, 4H), 0,73 (t, $J=7,4$ Hz, 6H); m/z (ESI+) para ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_4$), 295,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

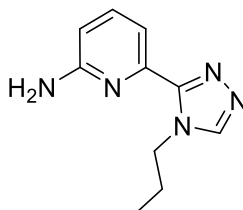
Intermediario 15: 2-bromo-6-[4-[(2*S*)-butan-2-il]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridina



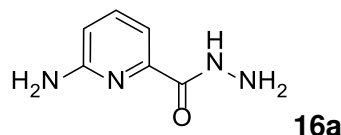
Una mezcla de *N*-[(6-bromopiridin-2-il)carbonil]-*N,N*-dimetilhidrazonoformamida (**1b**) (4,40 g, 16,2 mmol) y (2*S*)-butan-2-amina (1,25 g, 17,0 mmol) en MeCN (100 ml) y ácido acético (25 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La solución se concentró hasta secarse. El residuo se dividió en EtOAc (50 ml) y Na_2CO_3 (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2x30 ml), se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (120 g de SiO_2 , 1-5 % MeOH/EtOAc) para proporcionar **Intermediario 15** (3,0 g, 66 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ

8,33 (s, 1H), 8,30 (dd, $J=7,8$, 0,9 Hz, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 1H), 7,53 (dd, $J=7,9$, 0,9 Hz, 1H), 5,42 (h, $J=6,9$ Hz, 1H), 1,87 (ddq, $J=30,1$, 14,1, 7,2 Hz, 2H), 1,56 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 0,94 (t, $J=7,4$ Hz, 3H); m/z (ESI+) para ($C_{11}H_{13}BrN_4$), 282,8 ($M+H$)⁺.

Intermediario 16: 6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina

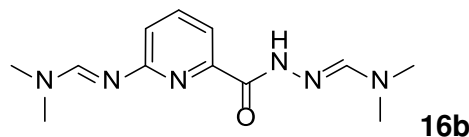


Etapa 1: 6-aminopiridin-2-carbohidrazida (**16a**)



A una solución de metil 6-aminopiridin-2-carboxilato (100 g, 657 mmol) en MeOH (1,0 l) se agregó $N_2H_4 \cdot H_2O$ (69,7 g, 1,18 mol). La mezcla se agitó a reflujo durante 5 h. Se formó una cantidad significativa de precipitado blanco. El análisis de TLC (1:10 MeOH/DCM) mostró consumo del material de inicio. La mezcla de reacción se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc (3x100 ml) y se secó al vacío para proporcionar 6-aminopiridin-2-carbohidrazida (95,4 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,11 (s, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,08 (dd, $J=7,3$, 0,9 Hz, 1H), 6,58 (dd, $J=8,4$, 0,9 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,45 (d, $J=4,7$ Hz, 2H); m/z (ESI) para ($C_6H_8N_4O$), 152,8 ($M+H$)⁺.

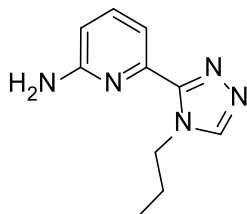
Etapa 2: *N*-(6-((2*E*)-2-[(dimetilamino)metiliden]hidrazincarbonil)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilmetanimidamida (**16b**)



Una mezcla de 6-aminopiridin-2-carbohidrazida (95,4 g, 627 mmol) en *N,N*-dimetildimetoximetilamina (500 ml) se agitó a reflujo durante 18 h. El análisis de TLC (1:10 MeOH/DCM) mostró consumo del material de inicio. La reacción se concentró hasta secarse. El residuo se suspendió en una mezcla de EtOAc (100 ml) y éter de petróleo (200 ml) a 15 °C durante 5 min. Los sólidos se recolectaron mediante filtración, y la torta de filtro se secó al vacío para proporcionar *N*-(6-((2*E*)-2-[(dimetilamino)metiliden]hidrazincarbonil)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilmetanimidamida (156 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,94

(s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,77 (dd, $J=7,4, 0,9$ Hz, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 1H), 7,03 (dd, $J=8,1, 0,9$ Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,95 (s, 6H); m/z (ESI) para ($C_{12}H_{18}N_6O$), 263,0 ($M+H$)⁺.

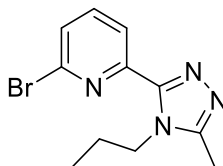
Etapa 3: 6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina



Intermediario 16

A una solución de *N*-(6-((2*E*)-2-[(dimetilamino)metiliden]hidrazincarbonil)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilmetanimidamida (100 g, 381 mmol) en PhMe (800 ml) se agregó propan-1-amina (113 g, 1,91 mol) y ácido acético (160 g, 2,67 mol). La mezcla se agitó a 90-100 °C (interna) durante 24 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se ajustó a pH ~10-11 mediante la adición de 50 % de NaOH acuoso y luego se lavó con H₂O. La capa acuosa se extrajo con 5:1 DCM/THF (3x). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta secarse. El residuo se concentró con EtOAc (3x). Los sólidos se suspendieron en 1:2 EtOAc/heptanos durante 30 min. Los sólidos se recolectaron mediante filtración. La torta de filtro se secó al vacío para proporcionar **Intermediario 16** (25,6 g, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (s, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,22 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,48 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,67 (h, $J=7,4$ Hz, 2H), 0,81 (t, $J=7,4$ Hz, 3H); m/z (ESI) para ($C_{10}H_{13}N_5$), 204,2 ($M+H$)⁺.

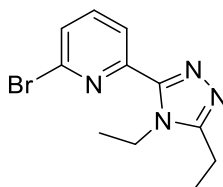
Intermediario 17: 2-bromo-6-(5-metil-4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridina



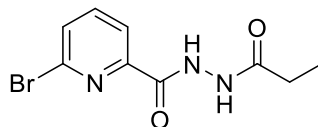
Esta transformación se llevó a cabo en 5 lotes paralelos. Piridina (20,0 ml) se enfrió en un baño de hielo hasta 0 °C. TFA (950 mg, 8,33 mmol), se agregaron propan-1-amina (1,48 g, 25,0 mmol) y 2-bromo-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina (**Intermediario 4**) (2,00 g, 8,33 mmol) de manera sucesiva. La mezcla se selló y se agitó a 100 °C durante 3,5 d con adición de más propan-1-amina (1,48 g, 25,0 mmol) a la reacción después de 1,5 y 2,5 d, respectivamente. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio con formación de la masa de producto deseada. Las reacciones paralelas se combinaron y se concentraron hasta secarse. El residuo se purificó

mediante cromatografía flash (SiO₂, 0-100 % de EtOAc/éter de petróleo). Las fracciones deseadas se volvieron a purificar mediante HPLC preparativa con una columna YMC Triart C18 (250x50 mm, tamaño de partícula 7 µm), que se eluyó con 30-70 % de MeCN/H₂O (+0,225 % de ácido fórmico) con una velocidad de flujo de 25 ml/min. Las fracciones deseadas se basificaron mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado hasta pH ~8. La solución se concentró para retirar el MeCN y luego se extrajo con DCM (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar **Intermediario 17** (6,11 g, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 – 8,24 (m, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 1H), 7,51 – 7,47 (m, 1H), 4,40 – 4,32 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,86 – 1,74 (m, 2H), 1,00 (td, *J*=7,4, 2,9 Hz, 3H), *m/z* (ESI+) para (C₁₁H₁₃BrN₄), 282,9 (M+H)⁺.

Intermediario 18: 2-bromo-6-(4,5-dietil-1,2,4-triazol-3-il)piridina



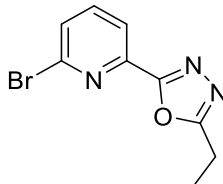
Etapas 1: 6-bromo-*N*-propanoilpiridin-2-carbohidrazida



A una mezcla agitada de 6-bromopiridin-2-carbohidrazida (**Intermediario 1a**) (3,00 g, 13,9 mmol) en DCM (46,3 ml) a 0 °C se agregaron TEA (2,11 g, 20,8 mmol) y cloruro de propanoilo (1,35 g, 15,7 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y luego a 20 °C durante 16 h. El análisis de TLC (1:1 EtOAc/éter de petróleo) mostró material de inicio restante. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se agregaron más TEA (2,11 g, 20,8 mmol) y cloruro de propanoilo (1,45 g, 15,7 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y luego a 20 °C durante 16 h. El análisis de TLC (1:1 EtOAc/éter de petróleo) mostró consumo del material de inicio. La reacción se inactivó mediante la adición de H₂O (60 ml) y se extrajo con DCM (2x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se suspendió con EtOAc (10 ml) y éter de petróleo (30 ml) durante 10 min a 20 °C. Los sólidos se recolectaron mediante filtración y se secaron al vacío para proporcionar 6-bromo-*N*-propanoilpiridin-2-carbohidrazida (3,0 g, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,96 (br,d, *J*=5,4 Hz, 1H), 8,36 (br,d, *J*=5,4 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J*=7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,47 – 7,70 (m, 1H), 7,65

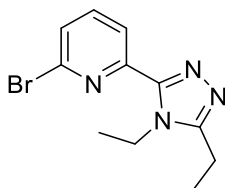
(dd, $J=7,9$, 1,1 Hz, 1H), 2,38 (q, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J=7,6$ Hz, 3H).

Etapa 2: 2-bromo-6-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina



A una solución agitada de 6-bromo-*N*-propanoilpiridin-2-carbohidrazida (3,00 g, 11,0 mmol) en DCM (50,0 ml) y MeCN (50,0 ml) se agregaron TEA (6,69 g, 66,2 mmol) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (2,31 g, 12,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. El análisis de TLC (EtOAc) mostró consumo del material de inicio. La mezcla se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en H₂O (50 ml) y se extrajo con DCM (2x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se suspendió con EtOAc (3 ml) y éter de petróleo (6 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. Los sólidos se recolectaron mediante filtración y se secaron al vacío para proporcionar 2-bromo-6-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina (1,34 g, 48% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (dd, $J=7,6$, 1,0 Hz, 1H), 7,80 – 7,68 (m, 1H), 7,64 (dd, $J=8,0$, 0,9 Hz, 1H), 3,00 (q, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,46 (t, $J=7,6$ Hz, 3H). *m/z* (ESI+) para (C₉H₈BrN₃O), 256,0 (M+H)⁺.

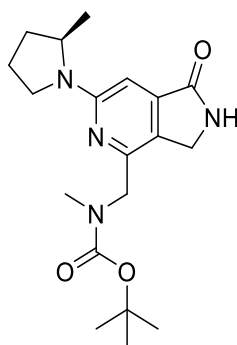
Etapa 3: 2-bromo-6-(4,5-dietil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridina



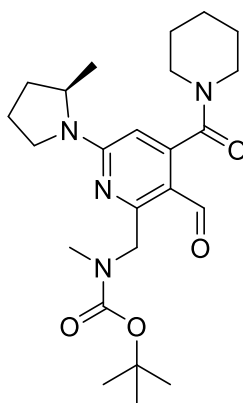
Intermediario 18

Se enfrió piridina (8,0 ml) en un baño de hielo hasta 0 °C. Se agregaron TFA (301 mg, 2,64 mmol), 2-bromo-6-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina (670 mg, 2,64 mmol) y etilamina (476 mg, 10,5 mmol) de manera sucesiva. La mezcla se agitó a 95 °C durante 20 h y luego a 100 °C durante 7 h. La reacción se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 1:10 MeOH/EtOAc) para proporcionar **Intermediario 18** (500 mg, 67 % de rendimiento) como una goma amarilla. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (dd, $J=7,8$, 0,9 Hz, 1H), 7,71 – 7,62 (m, 1H), 7,61 – 7,37 (m, 1H), 4,47 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 2,84 (q, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,57 – 1,34 (m, 6H). *m/z* (ESI+) para (C₁₁H₁₃BrN₄), 280,7 (M+H)⁺.

Intermediario 19: *ter*-butil metil(6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)carbamato



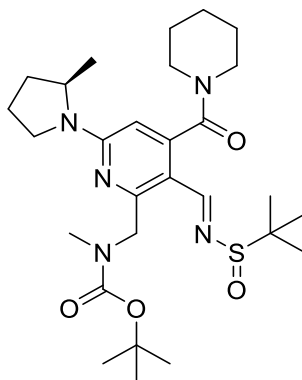
Etapa 1: *ter*-butil ((3-formil-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-2-il}metil)metilcarbamato



Una solución de 2-cloro-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-3-carbaldehído (**Intermediario 10b**) (600 mg, 1,79 mmol) y PdCl₂(dppf) (261 mg, 0,357 mmol) en 1,4-dioxano (25,0 ml) se roció con N₂ durante 5 min y luego se calentó hasta 80 °C. Una solución de [[[*ter*-butoxicarbonil](metil)amino]metil](clorido)zinc (0,158 M en THF, 39,6 ml) se agregó a 80 °C, y la mezcla se agitó durante 35 min más a la misma temperatura. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio con formación de la masa de producto deseada. La mezcla se enfrió hasta 30 °C y se filtró a través de Celite. La torta de filtro se lavó con DCM (5x10 ml), y el filtrado se concentró hasta secarse. El residuo se combinó con el material crudo obtenido de una reacción paralela realizada de igual manera con 100 mg de 2-cloro-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-3-carbaldehído. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 1:1 EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar *ter*-butil ((3-formil-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-2-il}metil)metilcarbamato (900 mg, 97 % de rendimiento) como una goma amarilla. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 6,40 – 6,06 (m, 1H), 4,91 – 4,45 (m, 2H), 4,52 – 3,92 (m, 1H), 3,69 – 3,47 (m, 3H), 3,21 – 3,00 (m, 2H), 2,98 – 2,84 (m, 3H), 2,22 – 1,82 (m, 3H), 1,83 – 1,66 (m, 1H), 1,59 (s, 4H), 1,41 (s, 7H), 1,19 (d, *J*=18,2 Hz, 8H), *m/z* (ESI+) para (C₂₄H₃₆N₄O₄), 445,4

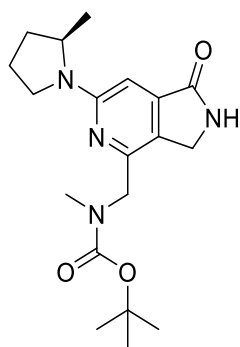
(M+H)⁺.

Etapa 2: *ter*-butil metil{[3-{(*E*)-[(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil}-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-2-il]metil}carbamato



Una mezcla de *ter*-butil ({3-formil-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-2-il}metil)metilcarbamato (1,40 g, 3,15 mmol), etóxido de titanio (IV) (1,44 g, 6,30 mmol) y (*S*)-(-)-2-metil-2-propansulfinamida (573 mg, 4,72 mmol) en THF (50,0 ml) se agitó a 50 °C durante 18 h. Se agregaron lotes adicionales de etóxido de titanio (IV) (359 mg, 1,57 mmol) y (*S*)-(-)-2-metil-2-propansulfinamida (115 mg, 0,945 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 20 h más. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio con formación de la masa de producto deseada. La reacción se inactivó con Na₂CO₃ acuoso saturado (150 ml) y se diluyó con DCM (100 ml). La mezcla se filtró a través de Celite, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar *ter*-butil metil{[3-{(*E*)-[(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil}-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-2-il]metil}carbamato (1,7 g, >99 % de rendimiento) como un sólido amarillo. *m/z* (ESI+) para (C₂₈H₄₅N₅O₄S), 548,5 (M+H)⁺.

Etapa 3: *ter*-butil metil{[6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il]metil}carbamato

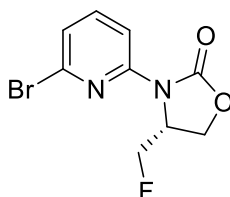


Intermediario 19

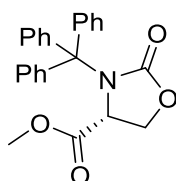
A una solución de *ter*-butil metil{[3-{(*E*)-[(2-metilpropan-2-sulfinil)imino]metil}-6-

[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-2-il]metil}carbamato (1,72 g, 3,41 mmol) en THF (20,0 ml) a 0 °C se agregó LiBH₄ (68,6 mg, 3,15 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. El análisis de TLC mostró consumo del material de inicio. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, y se agregó una solución de NaOMe (30 % en MeOH, 6,24 g, 34,6 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h. El análisis de LCMS mostró formación de la masa de producto deseada. La reacción se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en EtOAc (40 ml) y se lavó con H₂O (40 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, EtOAc) para proporcionar **Intermediario 19** (750 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,04 – 6,79 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,56 – 4,43 (m, 2H), 4,43 – 4,33 (m, 2H), 4,27 – 4,16 (m, 1H), 3,58 (ddd, *J*=2,5, 7,3, 10,0 Hz, 1H), 3,45 – 3,30 (m, 1H), 3,01 – 2,91 (m, 3H), 2,17 – 1,96 (m, 3H), 1,80 – 1,72 (m, 1H), 1,53 – 1,37 (m, 9H), 1,26 – 1,23 (m, 3H); *m/z* (ESI+) para (C₁₉H₂₈N₄O₃), 361,2 (M+H)⁺.

Intermediario 20: (4*R*)-3-(6-bromopiridin-2-il)-4-(fluorometil)-1,3-oxazolidin-2-ona



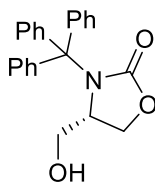
Etapla 1: metil (4*R*)-2-oxo-3-(trifenilmetil)-1,3-oxazolidin-4-carboxilato



Una solución de metil *N*-(trifenilmetil)-D-serinato (90,0 g, 249 mmol) y TEA (69,8 g, 690 mmol) en PhMe (1,8 l) se agregó por goteo a una solución de trifosgeno (69,8 g, 41,5 mmol) en PhMe (300 ml) en atmósfera de N₂, y se mantuvo la temperatura a –5 – 10 °C (interna). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis de TLC (1:2 EtOAc/éter de petróleo) mostró consumo del material de inicio. La reacción se inactivó mediante adición por goteo de HCl 1 N (600 ml), y la mezcla se agitó durante 10 min. Las capas se separaron. La capa acuosa se basificó hasta pH ~8-9 mediante la adición de 2 N NaOH y luego se extrajo con DCM/PhMe (1:5, 1,5 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml) y salmuera (500 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Los sólidos se suspendieron en

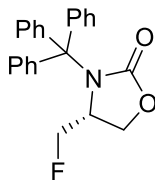
EtOAc/éter de petróleo (1:3, 400 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. Los sólidos se recolectaron mediante filtración y se secaron al vacío para proporcionar metil (4*R*)-2-oxo-3-(trifenilmetil)-1,3-oxazolidin-4-carboxilato (71 g, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 – 7,27 (m, 15H), 4,61 – 4,50 (m, 1H), 4,50 – 4,38 (m, 1H), 4,21 (dd, *J*=3,3, 8,9 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H).

Etapa 2: (4*S*)-4-(hidroximetil)-3-(trifenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



Una solución de metil (4*R*)-2-oxo-3-(trifenilmetil)-1,3-oxazolidin-4-carboxilato (158 g, 409 mmol) en THF (2,4 l) se enfrió hasta -65 °C (interna), se agregó LiAlH₄ (18,6 g, 490 mmol) en porciones, y se mantuvo la temperatura por debajo de -60 °C (interna). La mezcla se agitó a -10 °C (interna) durante 1,5 h. El análisis de TLC (1:2 EtOAc/éter de petróleo) indicó consumo del material de inicio. La mezcla se inactivó mediante adición cuidadosa de Na₂SO₄•10H₂O hasta que ya no se observó emisión de gases. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite. La torta de filtro se suspendió en EtOAc (500 ml), se agitó durante 10 min y luego se filtró. Este proceso se repitió 3x. El filtrado combinado se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (660 g de SiO₂, 0-80 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar (4*S*)-4-(hidroximetil)-3-(trifenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (29,9 g, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 – 7,10 (m, 15H), 4,36 – 4,12 (m, 2H), 3,73 – 3,58 (m, 1H), 3,22 – 2,94 (m, 2H).

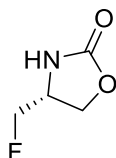
Etapa 3: (4*R*)-4-(fluorometil)-3-(trifenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona



Una solución de (4*S*)-4-(hidroximetil)-3-(trifenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (29,9 g, 83,3 mmol) y TEA (75,9 g, 750 mmol) en MeCN (400 ml) se enfrió con un baño de agua y hielo hasta 0 °C (interna), y fluoruro de nonafluorobutansulfonilo (75,5 g, 250 mmol) se agregó lentamente, manteniendo la temperatura de reacción a 5-10 °C (interna). La solución se agitó a 0 °C (interna) durante 5 min. El análisis de TLC (1:2 EtOAc/éter de petróleo) mostró consumo del material de inicio. Se agregó trihidrofluoruro de trietilamina (40,3 g, 250 mmol) por goteo, y la solución se agitó a 5-

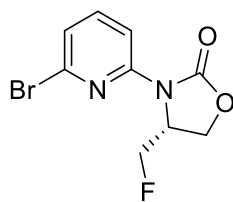
10 °C (interna) durante 2 h. La mezcla se dividió en EtOAc (200 ml) y H₂O (200 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado acuoso (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se suspendió con éter de petróleo (200 ml) y EtOAc (100 ml) durante 2 h a temperatura ambiente, y los sólidos se recolectaron mediante filtración. El filtrado se concentró hasta secarse y se purificó mediante cromatografía flash (80 g de SiO₂, 30-50 % de EtOAc/éter de petróleo). Las fracciones deseadas se concentraron hasta secarse y se combinaron con la torta de filtro previamente aislada para proporcionar (4*R*)-4-(fluorometil)-3-(trifenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (26,7 g, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 – 7,22 (m, 15H), 4,54 – 4,46 (m, 1H), 4,41 – 4,35 (m, 1H), 4,08 – 3,82 (m, 3H); ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ –231,64 (s, 1F).

Etapas 4: (4*R*)-4-(fluorometil)-1,3-oxazolidin-2-ona



Una suspensión de (4*R*)-4-(fluorometil)-3-(trifenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (26,7 g, 74,0 mmol) en DCM (90,0 ml) se enfrió hasta 0 °C (interna) y se trató por goteo con TFA (90,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La mezcla se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en DCM (200 ml), y la solución se enfrió hasta 0 °C (interna) con un baño de agua y hielo. La mezcla se basificó con NH₄OH acuoso concentrado hasta pH ~9, y se mantuvo la temperatura interna a 5-15 °C (interna). La mezcla se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a través de una almohadilla de Celite. La torta de filtro se lavó con DCM. El filtrado combinado se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (80 g de SiO₂, EtOAc) para proporcionar (4*R*)-4-(fluorometil)-3-(trifenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (3,86 g, 44 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,41 (br s, 1H), 4,57 – 4,44 (m, 2H), 4,42 – 4,31 (m, 1H), 4,29 – 4,23 (m, 1H), 4,22 – 4,10 (m, 1H); ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ –229,49 (s, 1F).

Etapas 5: (4*R*)-3-(6-bromopiridin-2-il)-4-(fluorometil)-1,3-oxazolidin-2-ona



Intermediario 20

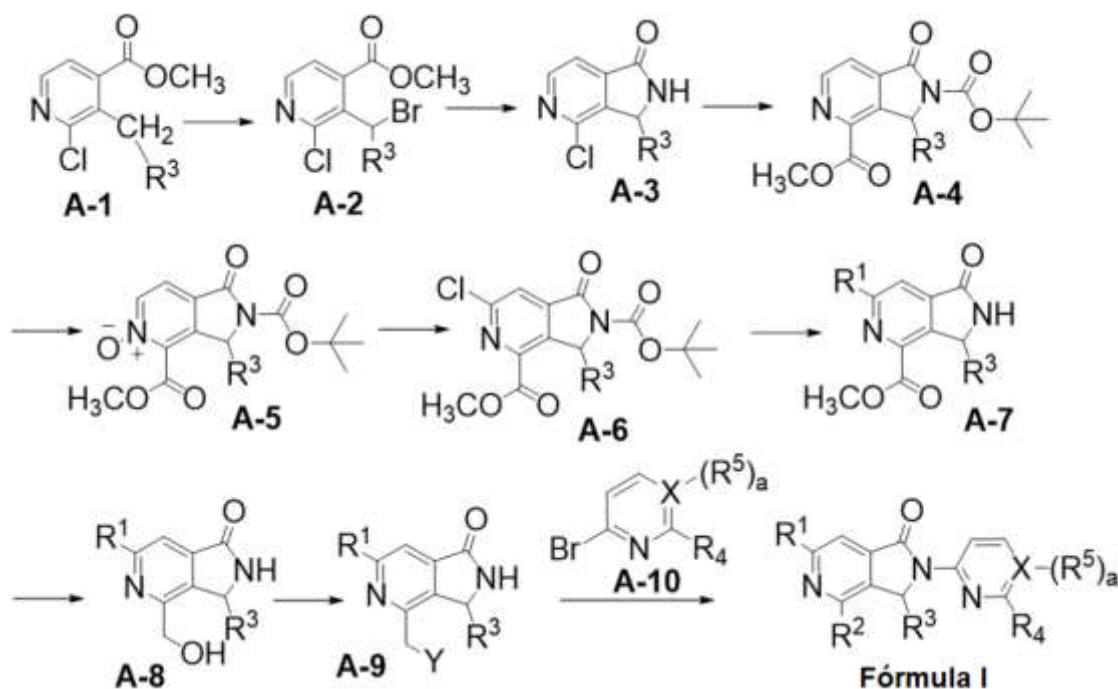
Una mezcla de (4*R*)-4-(fluorometil)-3-(trifenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (4,70 g, 39,5 mmol), 2,6-dibromopiridina (14,5 g, 61,2 mmol) y Cs_2CO_3 (32,1 g, 98,7 mmol) en 1,4-dioxano (250,0 ml) se roció con N_2 durante 2 min. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (886 mg, 3,95 mmol) y Xantphos (2,74 g, 4,74 mmol) se agregaron, y la mezcla se roció con N_2 . La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc (5x30 ml). El filtrado combinado se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (330 g de SiO_2 , 0-30 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar **Intermediario 20** (3,72 g, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (dd, $J=8,3, 0,7$ Hz, 1H), 7,75 – 7,49 (m, 1H), 7,26 (dd, $J=7,6, 0,7$ Hz, 1H), 5,12 – 4,98 (m, 1H), 4,96 – 4,61 (m, 2H), 4,60 – 4,48 (m, 2H); ^{19}F RMN (377 MHz, CDCl_3) δ -237,04; m/z (ESI+) para $(\text{C}_9\text{H}_8\text{BrFN}_2\text{O}_2)$, 276,7 ($\text{M}+\text{H}^+$); $[\alpha]_{\text{D}}^{30} = +97,3^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH).

Ejemplos

Métodos generales

A menos que se indique lo contrario, las variables en los Esquemas tienen los mismos significados que se definen en la presente. Las aminas mencionadas en la presente pueden constituir aminas protegidas que se desprotegen en condiciones estándar conocidas en el estado de la técnica.

Método A



El Método A se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula I**, como se representó anteriormente. Con respecto al Método A, en una primera etapa una brominación de un compuesto de la Fórmula **A-1** (por ejemplo, 2-cloro-3-metilisonicotinato de etilo) (J. Med. Chem., 47(25), 6363-6372; 2004) usando *N*-bromosuccinimida produce un compuesto de la Fórmula **A-2**. Durante esta etapa, el sustituyente R^3 se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula I**, o una variación protegida de esta. En una siguiente etapa, el compuesto de la Fórmula **A-2** se somete a amonólisis con amoníaco para formar el compuesto 4-cloro-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la Fórmula **A-3**. El compuesto de la Fórmula **A-3** se somete luego a carbonilación del cloruro usando monóxido de carbono y metanol en catalizadores de paladio y luego a protección para proporcionar el éster de la Fórmula **A-4**. En una siguiente etapa, la formación *N*-óxido del compuesto de la Fórmula **A-4** en condiciones estándar (peróxido de hidrógeno y urea), y luego mediante la clorinación del compuesto de la Fórmula **A-5** usando oxiclورو de fósforo, proporciona el cloruro de la Fórmula **A-6**. Luego, la desprotección del grupo protector de carbamato de la Fórmula **A-6** está seguida de la reacción del cloruro con R^1 (por ejemplo, una amina) para obtener el compuesto de la Fórmula **A-7** (por ejemplo, una aminopiridina). Durante esta etapa, el sustituyente R^1 se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula I**, o una variación protegida de esta. En una siguiente etapa, la reducción de la funcionalidad del éster en la Fórmula **A-7** proporciona el alcohol de la Fórmula **A-8**. La

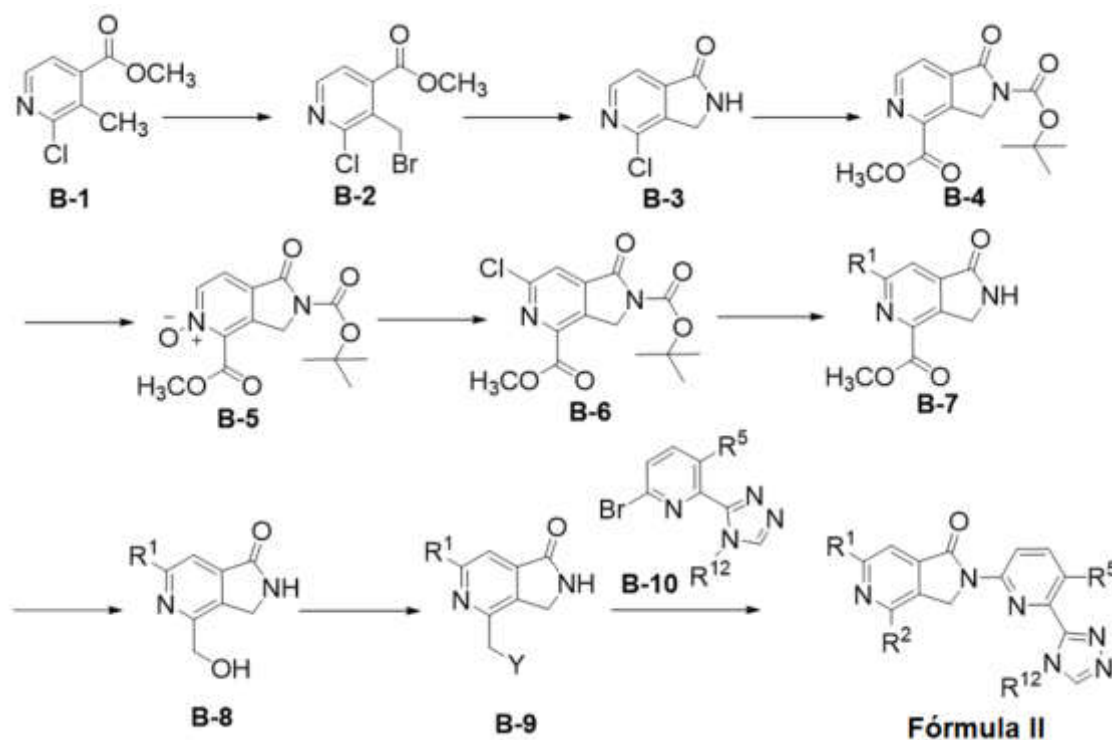
activación de la funcionalidad del alcohol de la Fórmula **A-8**, como un mesilato (**A-9**, Y=OSO₂CH₃) se siguió de:

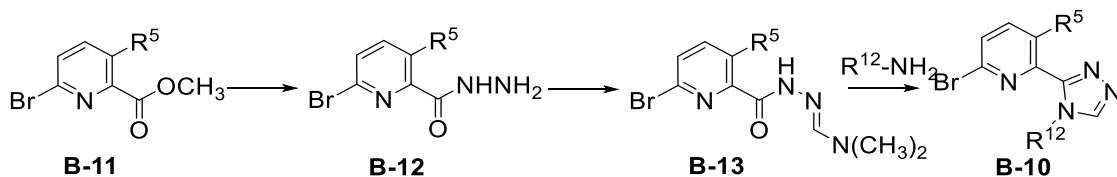
i) azidación (**A-9**, Y= N₃) y reducción de la funcionalidad de la azida en condiciones estándar para proporcionar aminas primarias (Fórmula **A-9**, Y= NH₂); o

ii) desplazamiento directo del mesilato (Fórmula **A-9**, Y= OSO₂CH₃) con aminas primarias para obtener las aminas secundarias correspondientes (Fórmula **A-9**, Y= N(R⁸)(R⁹), R⁸ y R⁹ = H y/o alquilo) para producir el compuesto de la Fórmula **A-9**.

La protección de la funcionalidad del amino como el *ter*-butil carbamato correspondiente, la Fórmula **A-9** (Y= N(R⁸)Boc, R⁸ = H o alquilo), sigue con el acoplamiento con bromo piridina de la Fórmula **A-10** en catalizadores de paladio o cobre para proporcionar pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-onas protegidas (R²=CH₂N(R⁸)Boc, R⁸ = H o alquilo). Durante esta etapa, los sustituyentes R⁴ y (R⁵)_a de la Fórmula **A-10** se deben representar por la misma porción que se desea en el producto final, la Fórmula **I**, o una variación protegida de esta. Luego, una desprotección del grupo protector de carbamato en condiciones estándar produce pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-onas de la **Fórmula I** (R²=CH₂N(R⁸)(R⁹), R⁸ y R⁹= H y/o alquilo).

Método B





El Método B se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula II**, como se representó anteriormente. Con respecto al Método B, en una primera etapa una brominación bencílica del compuesto de la Fórmula **B-1** (por ejemplo, 2-cloro-3-metilisonicotinato de etilo) (J. of Med. Chem., 47(25), 6363-6372; 2004) usando *N*-bromosuccinimida proporciona el compuesto de la Fórmula **B-2**. En una siguiente etapa, el compuesto de la Fórmula **B-2** se somete a amonólisis con amoníaco para formar el compuesto 4-cloro-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la Fórmula **B-3**. El compuesto de la Fórmula **B-3** se somete luego a carbonilación del cloruro usando monóxido de carbono y metanol en catalizadores de paladio y luego a protección para proporcionar el éster de la Fórmula **B-4**. En una siguiente etapa, la formación *N*-óxido del compuesto de la Fórmula **B-4** en condiciones estándar (peróxido de hidrógeno y urea) y luego mediante la clorinación del compuesto de la Fórmula **B-5** usando oxiclورو de fósforo, proporciona el cloruro de la Fórmula **B-6**. Luego, la desprotección del grupo protector de carbamato del compuesto de la Fórmula **B-6** está seguida de la reacción del cloruro con R^1 (por ejemplo, una amina) para obtener el compuesto de la Fórmula **B-7**. Durante esta etapa, el sustituyente R^1 se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula II**, o una variación protegida de esta. En una siguiente etapa, la reducción de la funcionalidad del éster de la Fórmula **B-7** proporciona el alcohol del compuesto de la Fórmula **B-8**. La activación de la funcionalidad del alcohol de la Fórmula **B-8**, como un mesilato (**B-9**, $\text{Y} = \text{OSO}_2\text{CH}_3$) se siguió de:

- i) azidación (**B-9**, $\text{Y} = \text{N}_3$) y reducción de la funcionalidad de la azida en condiciones estándar para proporcionar aminas primarias (Fórmula **B-9**, $\text{Y} = \text{NH}_2$); o
- ii) desplazamiento directo del mesilato (Fórmula **B-9**, $\text{Y} = \text{OSO}_2\text{CH}_3$) con aminas primarias para obtener las aminas secundarias correspondientes (Fórmula **B-9**, $\text{Y} = \text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, R^8 y $\text{R}^9 = \text{H}$ y/o alquilo) para producir un compuesto de la Fórmula **B-9**.

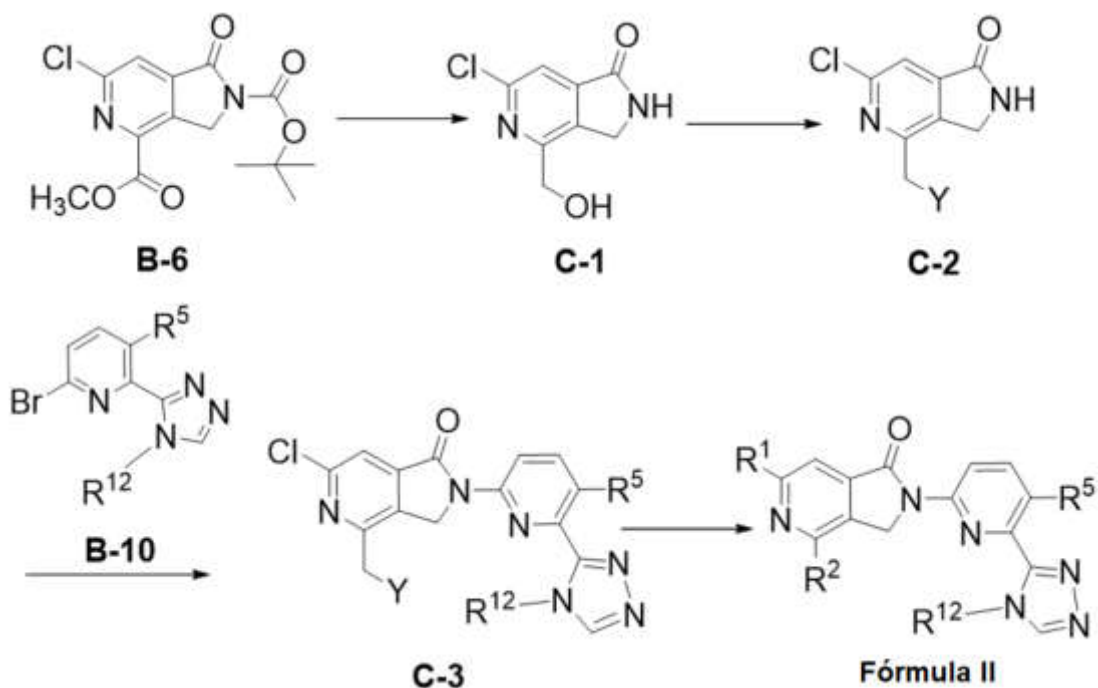
La protección de la funcionalidad del amino como el *ter*-butil carbamato correspondiente, la Fórmula **B-9** ($\text{Y} = \text{N}(\text{R}^8)\text{Boc}$, $\text{R}^8 = \text{H}$ o alquilo), sigue con el acoplamiento con bromo piridina de la Fórmula **B-10** en catalizadores de paladio o cobre para proporcionar pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-onas protegidas ($\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)\text{Boc}$, $\text{R}^8 = \text{H}$ y/o alquilo). Durante esta etapa, los sustituyentes R^5 y R^{12} de la Fórmula **B-10** se deben

representar por la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula II**, o una variación protegida de esta.

Luego, una desprotección del grupo protector de carbamato en condiciones estándar produce pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-onas de la **Fórmula II** ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$, R^8 y $R^9=H$ y/o alquilo).

La preparación del compuesto de la **Fórmula B-10** se puede lograr mediante hidrazinólisis del éster de bromopiridina de la **Fórmula B-11** (J. of Med. Chem., 60(2), 722-748; 2017) para formar el compuesto de la **Fórmula B-12**. Durante esta etapa, el sustituyente R^5 de la **Fórmula B-11** se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula II**, o una variación protegida de esta. Luego, la reacción de hidrazida de la **Fórmula B-12** con dimetilformamida dimetil acetal proporciona el compuesto de la **Fórmula B-13**. La condensación del compuesto de la **Fórmula B-13** con una amina (por ejemplo, $R^{12}-NH_2$) produce el triazol de la **Fórmula B-10**. Durante esta etapa, el sustituyente de R^{12} de la amina se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula II**, o una variación protegida de esta.

Método C



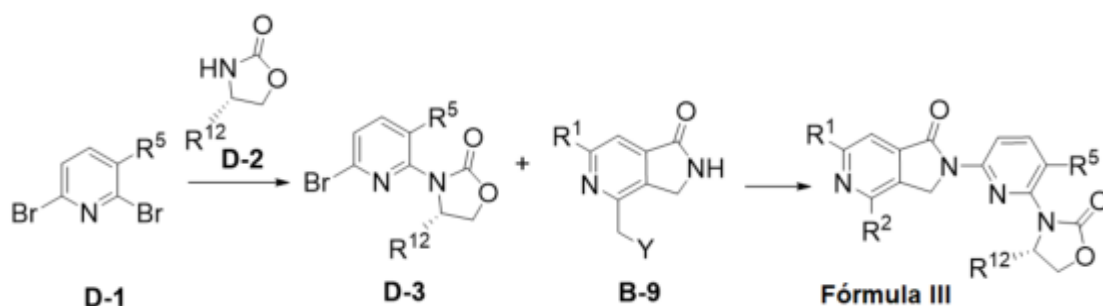
El Método C se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula II**, como se representó anteriormente. Con respecto al Método C, en una primera etapa, una reducción de la funcionalidad del éster del compuesto de la **Fórmula B-6** proporciona el compuesto de alcohol de la **Fórmula C-1**.

Luego, la activación de la funcionalidad del alcohol de la Fórmula **C-1**, como un mesilato (**C-2**, Y= OSO₂CH₃) se siguió de:

- i) azidación (**C-2**, Y= N₃) y reducción de la funcionalidad azida en condiciones estándar para proporcionar aminas primarias (Fórmula **C-2**, Y= NH₂); o
- ii) desplazamiento directo del mesilato (Fórmula **C-2**, Y= OSO₂CH₃) con aminas primarias para obtener las aminas secundarias correspondientes (Fórmula **C-2**, Y= N(R⁸)(R⁹), R⁸ y R⁹ = H y/o alquilo) para producir un compuesto de la Fórmula **C-2**.

La protección de la funcionalidad del amino como el *ter*-butil carbamato correspondiente produce **C-2** (Y= N(R⁸)Boc, R⁸ = H o alquilo), sigue con el acoplamiento con bromo piridina de la Fórmula **B-10** en catalizadores de paladio o cobre para proporcionar pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-onas protegidas de la Fórmula **C-3** (R²=CH₂N(R⁸)Boc, R⁸ = H o alquilo). Durante esta etapa, los sustituyentes R⁵ y R¹² de la Fórmula **B-10** se deben representar por la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula II**, o una variación protegida de esta. Luego, el acoplamiento cruzado mediado por paladio o cobre de la Fórmula **C-3** con aminas, aminas protegidas o trifluoroboratos de alquilo/ácidos borónicos/boronatos/zincatos o ésteres alquénil borónicos seguido de la reducción o ciclopropanación y la desprotección posterior del grupo protector carbamato produce pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-onas **Fórmula II** (R²=CH₂N(R⁸)(R⁹), R⁸ y R⁹= H y/o alquilo, el R¹ sustituyente se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula II**, o una variación protegida de esta).

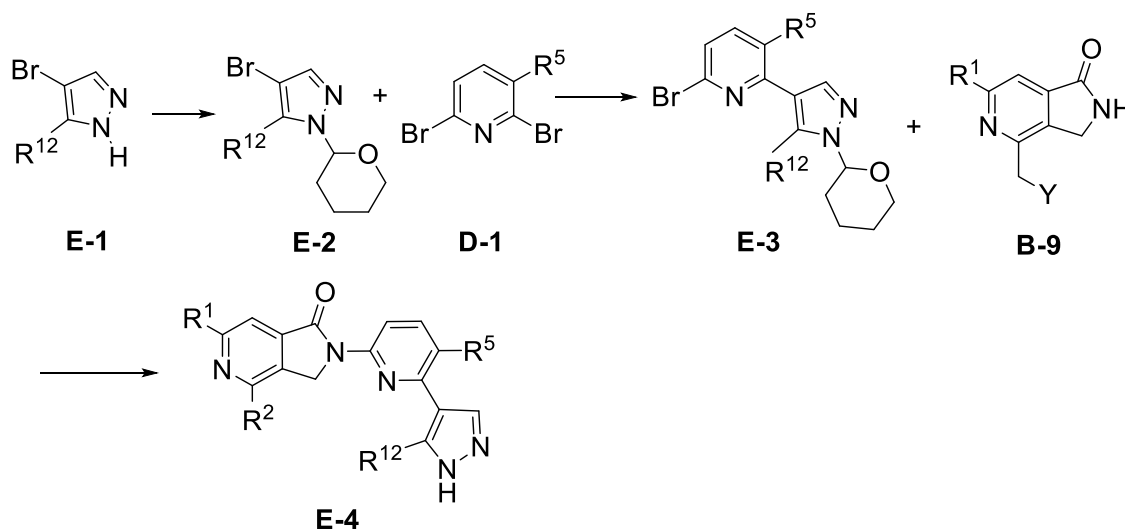
Método D



El Método D se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula III**, como se representó anteriormente. Con respecto al Método D, en una primera etapa, un acoplamiento de 2,6-dibromopiridina de la Fórmula **D-1** con la oxazolidinona de la Fórmula **D-2** en catalizador de paladio produce la bromopiridina de la Fórmula **D-3**. Durante esta etapa, el sustituyente de R⁵ de la Fórmula **D-1** y el sustituyente de R¹² de la Fórmula **D-2** se deben representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula III**, o una variación protegida de

esta. Luego, el acoplamiento del compuesto de la Fórmula **D-3** con el compuesto de la Fórmula **B-9** ($Y = N(R^8)Boc$, $R^8 = H$ o alquilo) en catalizadores de paladio o cobre proporciona pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-onas ($R^2 = CH_2N(R^8)Boc$, $R^8 = H$ o alquilo protegidos, el sustituyente de R^1 se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula III**, o una variación protegida de esta). En una siguiente etapa, la desprotección del grupo protector de carbamato en condiciones estándar produce pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-onas de la fórmula **Fórmula I** ($R^2 = CH_2N(R^8)(R^9)Boc$, R^8 y $R^9 = H$ y/o alquilo).

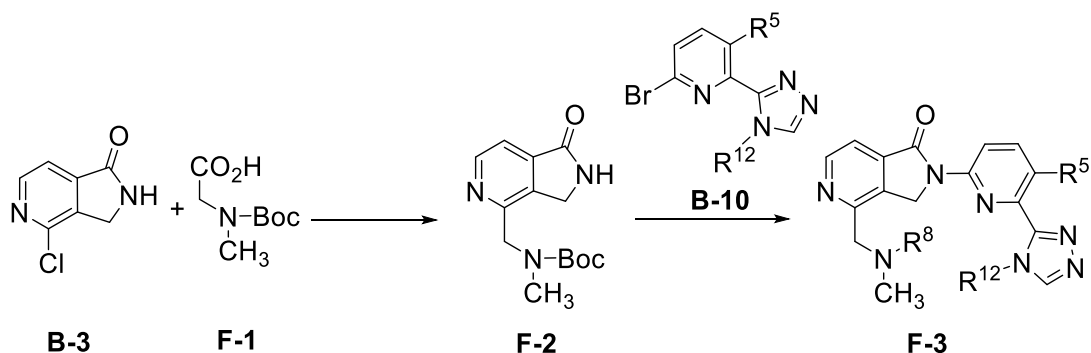
Método E



El Método E se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula E-4**, como se representó anteriormente. Con respecto al Método E, en una primera etapa, la protección del compuesto de la Fórmula **E-1** (por ejemplo 4-bromo-5-isopropil-1*H*-pirazol), con un grupo tetrahidropiraniilo (THP) produce el pirazol de la Fórmula **E-2**. Durante esta etapa, el sustituyente R^{12} de la Fórmula **E-1** se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula E-4**, o una variación protegida de esta. Luego, la Fórmula de **E-2** se acopla con una 2,6-dibromopiridina de la Fórmula **D-1** (por ejemplo, $R^5 = H$ o F) para obtener la bromopiridina de la Fórmula **E-3**. Durante esta etapa, el sustituyente R^5 de la Fórmula **D-1** se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la Fórmula **E-4**, o una variación protegida de esta. En una siguiente etapa, el acoplamiento de la Fórmula **E-3** con el compuesto de la Fórmula **B-9** ($Y = N(R^8)Boc$, $R^8 = H$ o alquilo) en catalizadores de paladio o cobre proporciona pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-onas protegidas de la Fórmula **E-4** ($R^2 = CH_2N(R^8)Boc$, $R^8 = H$ o alquilo). Durante esta etapa, el sustituyente de R^1 de la Fórmula **B-9** y el sustituyente de R^5 de la Fórmula **E-**

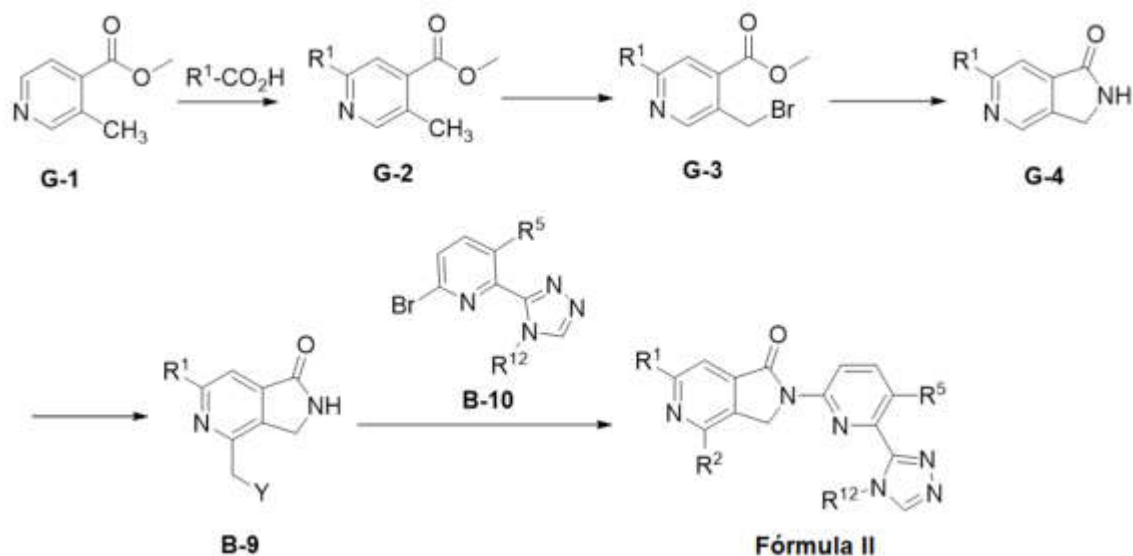
3 se deben representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula E-4**, o una variación protegida de esta. Luego, la desprotección de pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona protegida en condiciones estándar produce pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-onas de la **Fórmula E-4** ($R^2 = CH_2N(R^8)(R^9)$, R^8 y $R^9 = H$ y/o alquilo).

Método F



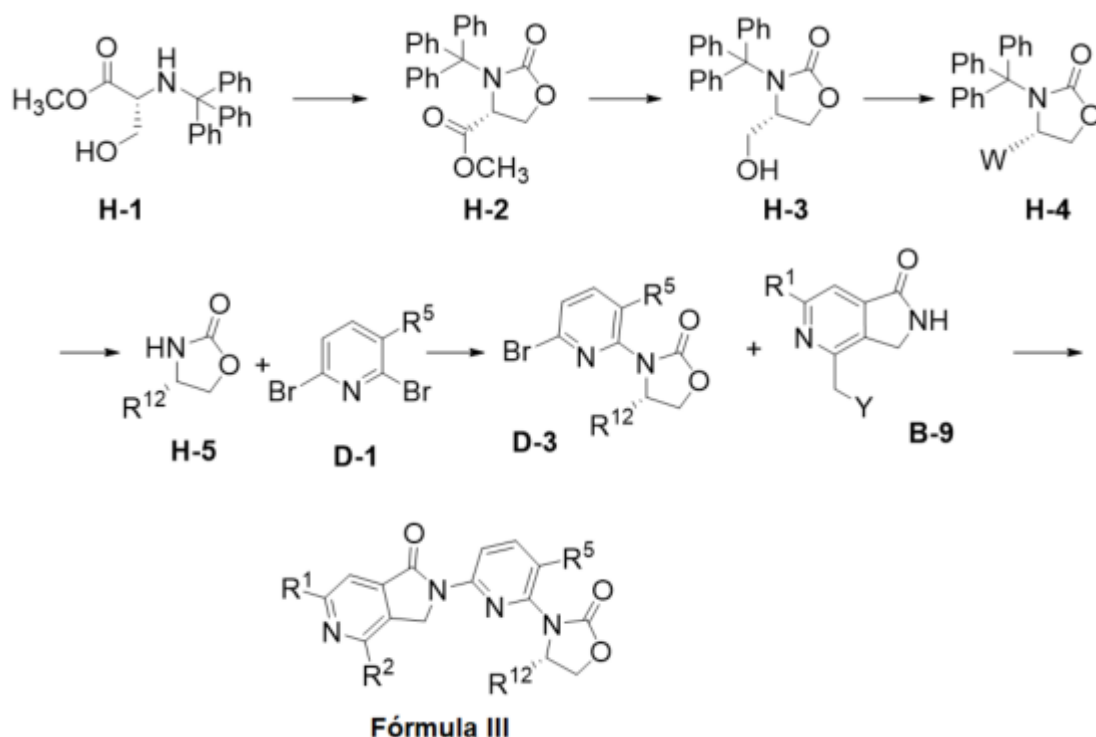
El Método F se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula F-3**, como se representó anteriormente. Con respecto al Método F, en una primera etapa, un acoplamiento del compuesto de la Fórmula **B-3** en condiciones de catálisis fotoredox (Zuo, et al., “Merging photoredox with nickel catalysis: Coupling of α -carboxil sp^3 -carbons with arilo halides”, Science 2014,345, 437–440) usando sarcosina (**F-1**) como una fuente del radical aminoalquilo proporciona pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la Fórmula **F-2**. Luego, un acoplamiento del compuesto de la Fórmula **F-2** con la bromo piridina del compuesto de la Fórmula **B-10** en catalizador de paladio o cobre proporciona pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona protegida de la Fórmula **F-3** ($R^8 = Boc$). Durante esta etapa, los sustituyentes R^5 y R^{12} de la Fórmula **B-10** se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula F-3**, o una variación protegida de esta. En una siguiente etapa, una desprotección del grupo protector carbamato en condiciones estándar produce pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la Fórmula **F-3** en donde el $R^8 = H$.

Método G



El Método G se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula II**, como se representó anteriormente. Con respecto al Método G, en una primera etapa, una reacción de sustitución radical nucleofílica del compuesto de la Fórmula **G-1** (por ejemplo, 3-metilisonicotinato de metilo) con un ácido carboxílico (por ejemplo, $R^1\text{CO}_2\text{H}$) en condiciones de descarboxilación oxidativa con nitrato de plata y un agente oxidante (persulfato de amonio) proporcionan el éster de la Fórmula **G-2**. Durante esta etapa, el sustituyente de R^1 del ácido carboxílico se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula II**, o una variación protegida de esta. Luego, una brominación con *N*-bromosuccinimida produce el bromuro de la Fórmula **G-3**. En la siguiente etapa, la amonólisis del bromuro de la Fórmula **G-3** con amoníaco produce 2,3-dihidro-1H-pirrólo[3,4-c]piridin-1-ona de la Fórmula **G-4**. Luego, una sustitución radical descarboxilativa con un aminoácido protegido por *N*-Boc en condiciones oxidativas produce la amina bencílica de la Fórmula **B-9** ($Y = \text{N}(R^8)\text{Boc}$, $R^8 = \text{H}$ o alquilo). En la siguiente etapa, un acoplamiento con la bromo piridina de la Fórmula **B-10** en un catalizador de paladio o cobre proporciona pirrólo[3,4-c]piridin-1-onas protegidas de la **Fórmula II** ($R^2 = \text{CH}_2\text{N}(R^8)\text{Boc}$, $R^8 = \text{H}$ o alquilo). Luego, una desprotección del grupo protector de carbamato en condiciones estándar produce pirrólo[3,4-c]piridin-1-onas de la **Fórmula II** ($R^2 = \text{CH}_2\text{N}(R^8)(R^9)$, R^8 y $R^9 = \text{H}$ y/o alquilo).

Método H



El Método H se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula III**, como se representó anteriormente. Con respecto al Método H, en una primera etapa, la oxazolidinona de la Fórmula **H-2** se prepara mediante una ciclización de metil tritil-D-serinato de la Fórmula **H-1** usando trifosgeno. Luego, una reducción del éster de la Fórmula **H-2** proporciona el alcohol de la Fórmula **H-3**. En la siguiente etapa

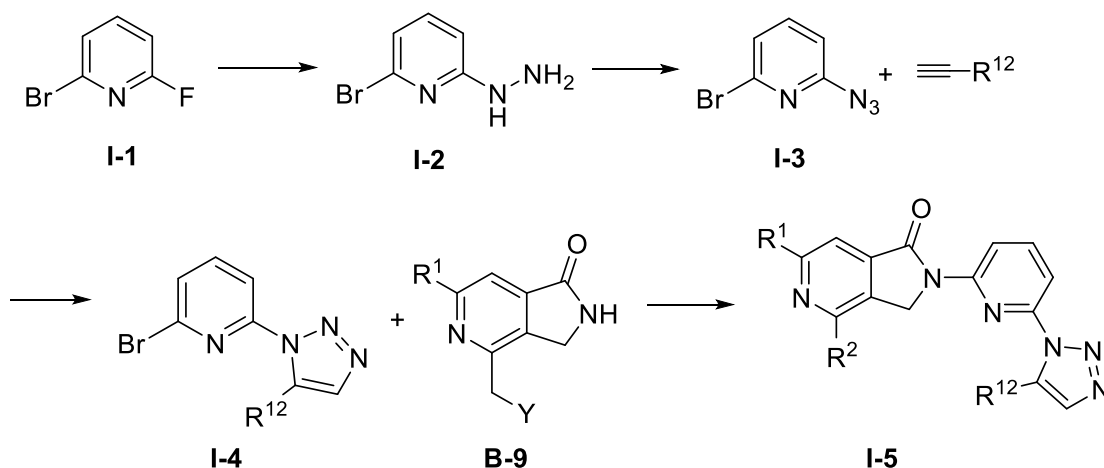
(i) la desoxifluorinación del compuesto de la Fórmula **H-3** produce el compuesto de la Fórmula **H-4** ($W = \text{fluoroalquilo}$, por ejemplo, CH_2F), o

(ii) la oxidación del alcohol de la Fórmula **H-3** al aldehído de la Fórmula **H-4** ($W = \text{CHO}$) y luego la difluorometilación proporcionan el compuesto de la Fórmula **H-4** ($W = \text{CHF}_2$).

Luego, una desprotección del grupo *N*-tritilo de la Fórmula **H-4** seguida del acoplamiento de la oxazolidinona correspondiente de la Fórmula **H-5** con 2,6-dibromopiridina de la Fórmula **D-1** proporciona la bromo piridina de la Fórmula **D-3**. Durante esta etapa, el sustituyente de R^5 de la Fórmula **D-1** y el sustituyente de R^{12} de la Fórmula **H-5** se deben representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula III**, o una variación protegida de esta. Luego, el acoplamiento del compuesto de la Fórmula **D-3** con el compuesto de la Fórmula **B-9** (el sustituyente R^1 se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula III**, o una variación protegida de esta, $Y = \text{N}(R^8)\text{Boc}$, $R^8 = \text{H}$ o alquilo) en un

catalizador de paladio o cobre proporciona pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona protegida de la **Fórmula III** ($R^2 = \text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)\text{Boc}$, $\text{R}_8 = \text{H}$ o alquilo, $\text{R}^{12} = \text{CH}_2\text{F}$ o CHF_2). En la etapa final, una desprotección del grupo protector de carbamato en condiciones estándar produce pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la **Fórmula III** ($\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, R^8 y $\text{R}^9 = \text{H}$ y/o alquilo).

Método I



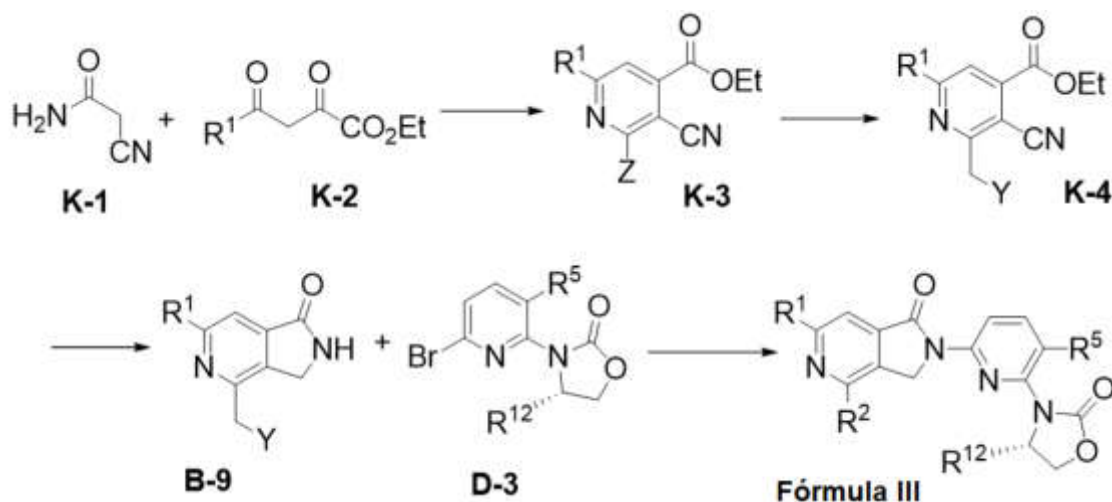
El Método I se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula I-5**, como se representó anteriormente. Con respecto al Método I, en una primera etapa, la hidrazinólisis de 2-bromo-6-fluoropiridina de la **Fórmula I-1** produce un compuesto de la **Fórmula I-2**. En una siguiente etapa, la diazotización de la hidrazina de la **Fórmula I-2** produce la azida de la **Fórmula I-3**. Luego, la cicloadición de la azida de la **Fórmula I-3** con un alquino proporciona 1,2,3-triazol de la **Fórmula I-4**. Durante esta etapa, el sustituyente de R^{12} del alquino se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula I-5**, o una variación protegida de esta. En una siguiente etapa, el acoplamiento del compuesto de la **Fórmula I-4** con **B-9** ($\text{Y} = \text{N}(\text{R}^8)\text{Boc}$, $\text{R}^8 = \text{H}$ o alquilo, el sustituyente R^1 se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula I-5**, o una variación protegida de esta) en catalizador de paladio proporciona pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona protegida de la **Fórmula I-5**. Luego, una desprotección del grupo protector de carbamato en condiciones estándar produce pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la **Fórmula I-5** ($\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, R^8 y $\text{R}^9 = \text{H}$ y/o alquilo).

Método J



El Método J se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula III**, como se representó anteriormente. Con respecto al Método J, en una primera etapa, una hidroximetilación mediada por radical de un compuesto de la **Fórmula G-4** usando metanol y persulfato de amonio proporciona el compuesto de la **Fórmula B-9** ($Y = OH$). Durante esta etapa, el sustituyente R^1 de la **Fórmula G-4** se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula III**, o una variación protegida de esta. Luego, la activación de la funcionalidad del alcohol como un mesilato (**B-9**, $Y = OSO_2CH_3$) continúa mediante azidación (**B-9**, $Y = N_3$) y reducción de la funcionalidad de la azida en condiciones estándar para proporcionar aminas primarias (**B-9**, $Y = NH_2$). En una siguiente etapa, la protección de la funcionalidad del amino como el *ter*-butil carbamato correspondiente produce **B-9** ($Y = N(R^8)Boc$, $R^8 = H$). Luego, un acoplamiento del compuesto de la **Fórmula D-3** con **B-9** en un catalizador de paladio o cobre proporciona pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona protegida de la **Fórmula III** ($R^2 = CH_2N(R^8)Boc$, $R^8 = H$, el R^{12} se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula III**, o una variación protegida de esta). En una etapa final, una desprotección del grupo protector de carbamato en condiciones estándar produce pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la **Fórmula III** ($R^2 = CH_2N(R^8)(R^9)$, R^8 y $R^9 = H$).

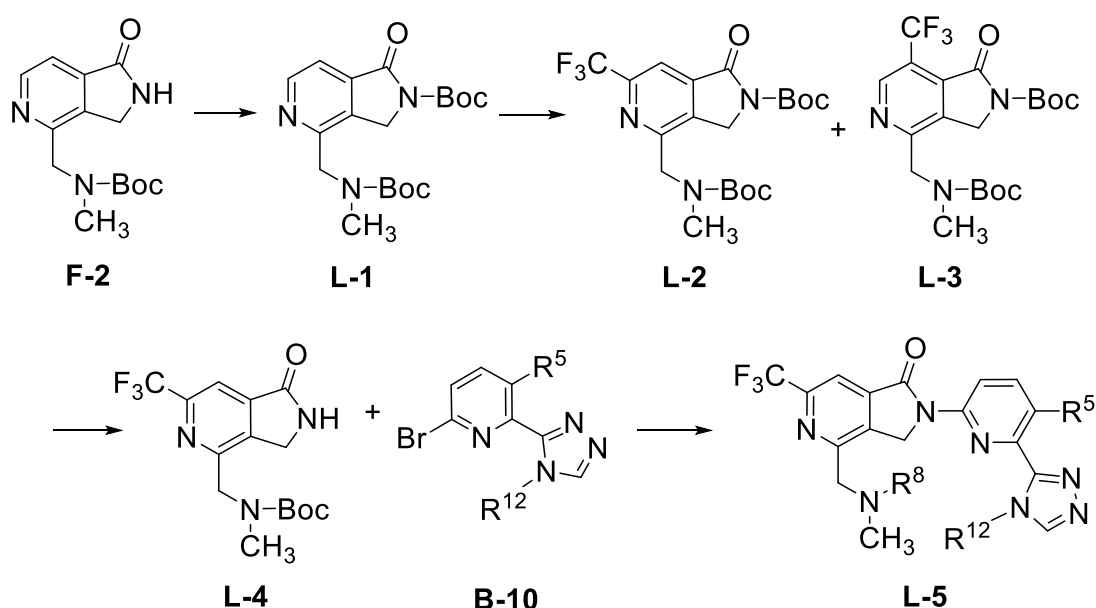
Método K



El Método K se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de

compuestos de la **Fórmula III**, como se representó anteriormente. Con respecto al Método K, en una primera etapa, la condensación de 2-cianoacetamida de la Fórmula **K-1** con éster de oxalato de la Fórmula **K-2** produce la hidroxipiridina de la Fórmula **K-3** ($Z = OH$). Durante esta etapa, el sustituyente R^1 de la Fórmula **K-2** se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula III**, o una variación protegida de esta. En una siguiente etapa, la clorinación en condiciones estándar ($POCl_3$) proporciona la cloropiridina de la Fórmula **K-3** ($Z = Cl$). Luego, el acoplamiento de la cloropiridina de la Fórmula **K-3** ($Z = Cl$) en condiciones de catálisis fotoredox (Zuo, et al., "Merging photoredox with nickel catalysis: Coupling of α -carboxyl sp^3 -carbons with arilo halides", Science 2014,345, 437–440) usando sarcosina como una fuente del radical aminoalquilo, proporciona la amina bencilo de la Fórmula **K-4** ($Y = N(CH_3)Boc$). En la siguiente etapa, la reducción del grupo ciano y la ciclización concomitante producen 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la Fórmula **B-9** ($Y = N(CH_3)Boc$). Luego, el acoplamiento del compuesto de la Fórmula **D-3** con **B-9** ($Y = N(CH_3)Boc$) en un catalizador de paladio o cobre proporciona pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona protegida de la **Fórmula III** ($R^2 = CH_2N(CH_3)Boc$, los sustituyentes R^5 y R^{12} se deben representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula III**, o una variación protegida de esta). En una etapa final, la desprotección del grupo protector carbamato en condiciones estándar produce pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la **Fórmula III** ($R^2 = CH_2N(CH_3)H$).

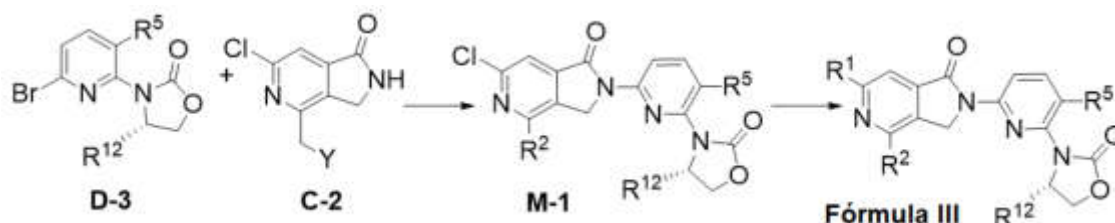
Método L



El Método L se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula L-5**, como se representó anteriormente. Con respecto al

Método L, en una primera etapa, la protección de la lactama de la Fórmula **F-2** con un grupo protector carbamato usando di-*ter*-butil dicarbonato y 4-dimetilaminopiridina produce un compuesto de la Fórmula **L-1**. Luego, la trifluorometilación del compuesto de la Fórmula **L-1** usando trifluorometansulfonato de zinc e hidroperóxido de *ter*-butilo produce una mezcla de 6-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridina de la Fórmula **L-2** y 7-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridina de la Fórmula **L-3**. Después de la separación mediante cromatografía en columna, la desprotección global de los grupos protectores carbamato de la Fórmula **L-2** en condiciones ácidas (TFA) seguida de la protección selectiva de la funcionalidad de la amina de bencilo con un grupo protector carbamato, usando di-*ter*-butil dicarbonato y trimetilamina proporciona la lactama de trifluorometilo de la Fórmula **L-4**. En la siguiente etapa, el acoplamiento del compuesto de la Fórmula **L-4** con el compuesto de la Fórmula **B-10** en catalizador de paladio proporciona pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona protegida de la **Fórmula L-5** ($R^8 = \text{Boc}$). Durante esta etapa, los sustituyentes R^5 y R^{12} de la Fórmula B-10 se deben representar por la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula L-5**, o una variación protegida de esta. En la etapa final, la desprotección del grupo protector carbamato en condiciones estándar produce pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la **Fórmula L-5** ($R^8 = \text{H}$).

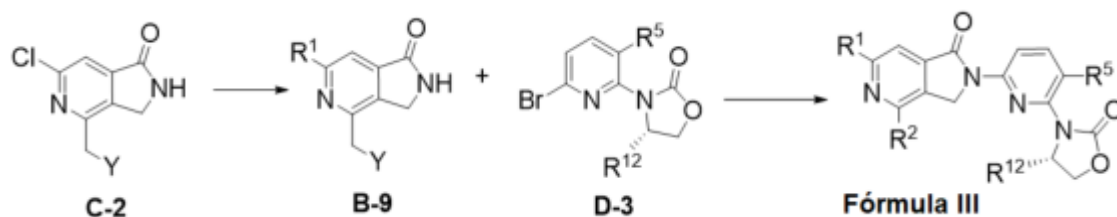
Método M



El Método M se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula III**, como se representó anteriormente. Con respecto al Método M, en una primera etapa, el acoplamiento del compuesto de la Fórmula **D-3** con el compuesto de la Fórmula **C-2** ($Y = \text{N}(R^8)\text{Boc}$, $R^8 = \text{H}$ o alquilo) en un catalizador de paladio o cobre proporciona pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona protegida de la Fórmula **M-1** ($R^2 = \text{CH}_2\text{N}(R^8)\text{Boc}$, $R^8 = \text{H}$ o alquilo). Durante esta etapa, los sustituyentes R^5 y R^{12} de la Fórmula **D-3** se deben representar por la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula III**, o una variación protegida de esta. Luego, el acoplamiento cruzado mediado por paladio o cobre de la Fórmula **M-1** con aminas, aminas protegidas o trifluoroboratos de alquilo/ácidos borónicos/boronatos/zincatos o ésteres alquenil borónicos seguido de la reducción o ciclopropanación y la desprotección posterior del

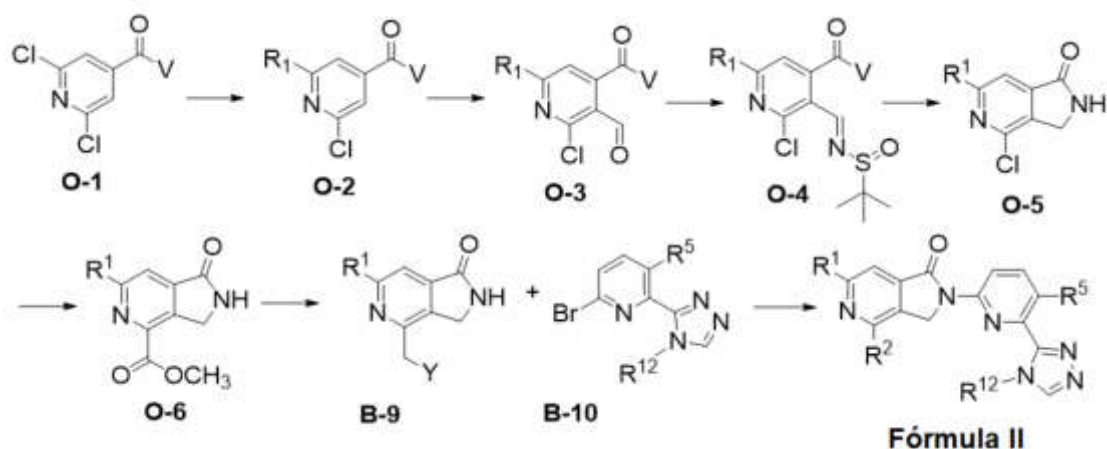
grupo protector carbamato produce pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la **Fórmula III** en donde el sustituyente R^1 se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula III**, o una variación protegida de esta ($R^2 = CH_2N(R^8)(R^9)$, R^8 y $R^9 = H$ y/o alquilo).

Método N



El Método N se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula III**, como se representó anteriormente. Con respecto al Método N, en una primera etapa, el acoplamiento cruzado mediado por paladio o cobre entre un compuesto de la Fórmula **C-2** ($Y = N(R^8)Boc$, $R = H$ o alquilo) y las aminas, aminas protegidas o trifluoroboratos de alquilo/ácidos borónicos/boronatos/zincatos o ésteres alquenil borónicos seguido de la reducción o ciclopropanación proporciona un compuesto de la Fórmula **B-9**. Durante esta etapa, el sustituyente R^1 de la Fórmula **B-9** se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula III**, o una variación protegida de esta. En una siguiente etapa, el acoplamiento de la Fórmula **D-3** con el compuesto de la Fórmula **B-9** en un catalizador de paladio o cobre seguido de la desprotección del grupo protector carbamato proporciona pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la **Fórmula III** ($R^2 = CH_2N(R^8)(R^9)$, R^8 y $R^9 = H$ y/o alquilo). Durante esta etapa, los sustituyentes R^5 y R^{12} de la Fórmula **D-3** se deben representar por la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula III**, o una variación protegida de esta.

Método O



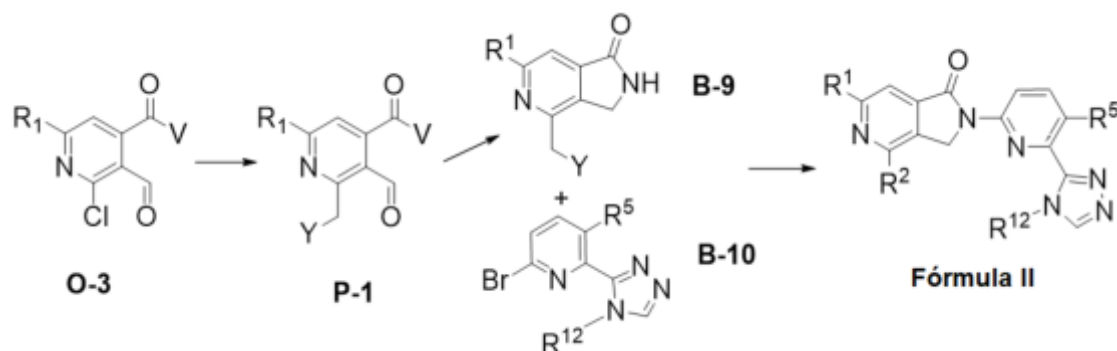
El Método O se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula II**, como se representó anteriormente. Con respecto al Método O, en una primera etapa, el acoplamiento cruzado o la sustitución nucleófila aromática entre el componente del acoplamiento o la amina (o variación protegida de esta) requeridos y la dicloropiridina de la Fórmula **O-1** ($V = N(CH_3)_2$ u OH o piperidina u OMe) proporciona **O-2** ($R^1 = NR^6R^7$ o alquilo). Luego, la formilación de **O-2** proporciona aldehído **O-3**. La posterior condensación con sulfonamida de Ellman proporciona el compuesto de la Fórmula **O-4**. La posterior reducción produjo el compuesto de la Fórmula **O-5**. La carbonilación del cloruro de la Fórmula **O-5** usando monóxido de carbono y metanol en catalizador de paladio proporciona el éster de la Fórmula **O-6**. La reducción del éster de la Fórmula **O-6** proporciona el alcohol bencílico **B-9** ($Y = OH$). La activación de la funcionalidad del alcohol proporciona el mesilato (**B-9**, $Y = OSO_2CH_3$). En la siguiente etapa:

- i) azidación (**B-9**, $Y = N_3$) y reducción de la funcionalidad azida en condiciones estándar para proporcionar aminas primarias (Fórmula **B-9**, $Y = NH_2$); o
- ii) desplazamiento directo del mesilato (Fórmula **B-9**, $Y = OSO_2CH_3$) con aminas primarias para obtener las aminas secundarias correspondientes (Fórmula **B-9**, $Y = N(R^8)(R^9)$, R^8 y $R^9 = H$ y/o alquilo) para producir el compuesto de la Fórmula **B-9**.

La protección de la funcionalidad del amino como el *ter*-butil carbamato correspondiente, **B-9** ($Y = N(R^8)Boc$), seguida del acoplamiento con bromopiridin triazol **B-10** en catalizadores de paladio o cobre, proporciona las pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-onas protegidas de la **Fórmula II** ($R^2 = CH_2N(R^8)Boc$, $R^8 = H$ o alquilo, $R^1 = N(R^6)(R^7)$ o alquilo). En esta etapa, el sustituyente R^{12} de la Fórmula **B-10** se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula II**, o una variación protegida

de esta. La escisión de los grupos protectores en condiciones estándar proporciona pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-onas de la **Fórmula II** ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$, $R^1= N(R^6)(R^7)$ o alquilo).

Método P

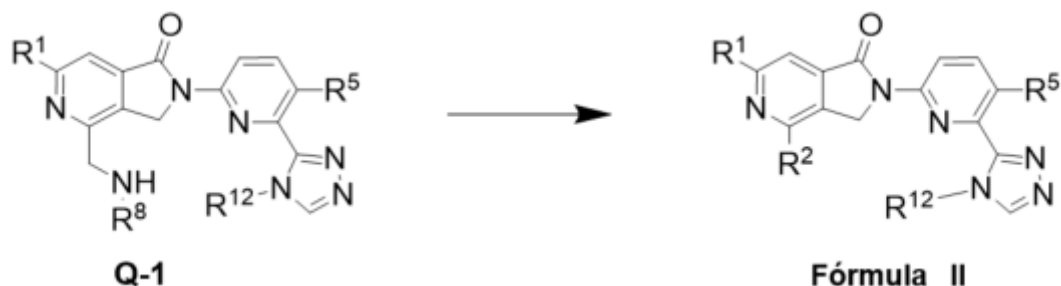


El Método P se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula II**, como se representó anteriormente, en una primera etapa, del compuesto de la Fórmula **O-3** ($V = N(CH_3)_2$ u OH o piperidina u OMe u OEt u OiPr) ya sea mediante

- el acoplamiento fotoredox descarboxilativo mediado por iridio con el ácido carboxílico requerido para proporcionar el compuesto de la Fórmula **P-1** ($Y = N(R^8)Boc$); o
- el acoplamiento de Negishi con el aminoalquilzincato requerido para proporcionar el compuesto de la Fórmula **P-1** ($Y = N(R^8)Boc$); o
- el acoplamiento cruzado de Suzuki con la sal de trifluoroborato, ácido borónico o éster borónico requeridos para proporcionar el compuesto de la Fórmula **P-1** ($Y = N(R^8)Boc$).

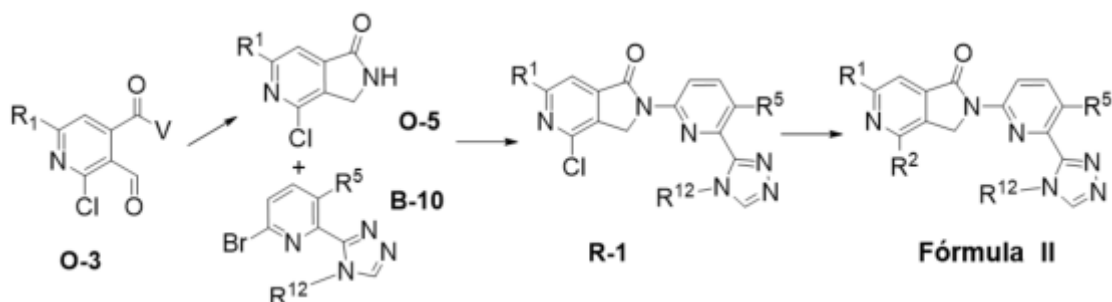
La posterior condensación con sulfonamida de Ellman y reducción producen el compuesto de la Fórmula **B-9**. El acoplamiento con el bromopiridin triazol **B-10** en catalizadores de paladio o cobre proporciona la pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona protegida de la **Fórmula II** ($R^2=CH_2N(R^8)Boc$). En esta etapa, el sustituyente R^{12} de la Fórmula **B-10** se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula II**, o una variación protegida de esta. La escisión de los grupos protectores en condiciones estándar proporciona la pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la **Fórmula II** ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$).

Método Q



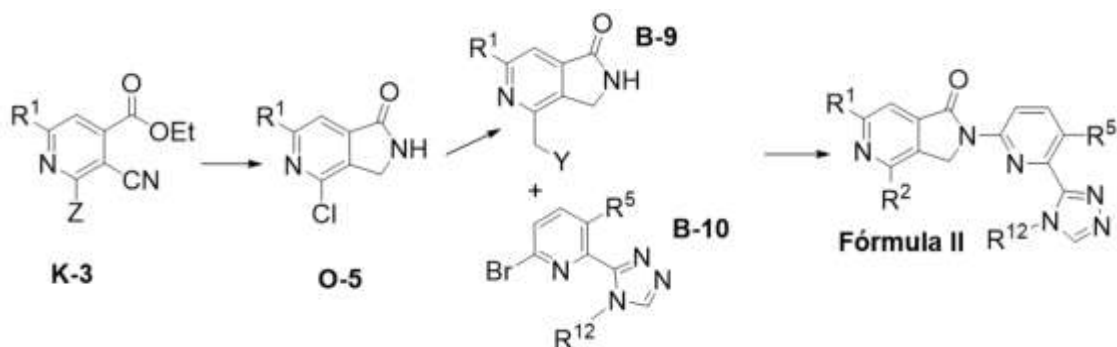
El Método Q se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula II**, como se representó anteriormente. En una primera etapa, la aminación reductora o la alquilación de la amina de la Fórmula **Q-1** proporciona la pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la **Fórmula II** ($R^2 = \text{CH}_2\text{N}(R^8)(R^9)$). En esta etapa, los sustituyentes R^5 , R^{12} y R^1 de la Fórmula **Q-1** se deben representar por la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula II**.

Método R



El Método R se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula II**, como se representó anteriormente. En una primera etapa, la aminación reductora del compuesto de la Fórmula **O-3** con un equivalente de amoníaco o alternativamente con sulfonamida de Ellman proporciona el compuesto de la Fórmula **O-5**. En esta etapa, el sustituyente R^1 de la Fórmula **O-3** se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula II**, o una variación protegida de esta. El acoplamiento con el bromopiridin triazol **B-10** en catalizadores de paladio o cobre proporciona el compuesto de la Fórmula **R-1**. En esta etapa, el sustituyente R^{12} de la Fórmula **B-10** se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula II**, o una variación protegida de esta. El acoplamiento cruzado de Suzuki con el trifluoroborato adecuado, seguido por desprotección de los grupos protectores en condiciones estándar, proporciona la pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la **Fórmula II** ($R^2 = \text{CH}_2\text{N}(R^8)(R^9)$).

Método S

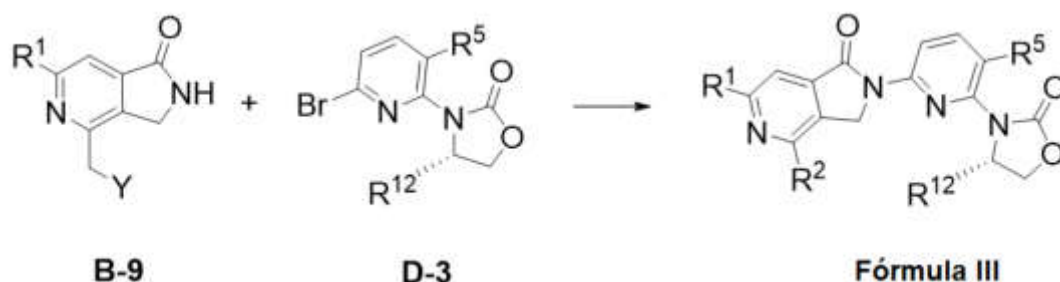


El Método S se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula II**, como se representó anteriormente. En una primera etapa, la reducción mediada por níquel del nitrilo del compuesto de la Fórmula **K-3** ($Z=Cl$) proporciona el compuesto de la Fórmula **O-5**. En esta etapa, el sustituyente R^1 de la Fórmula **K-3** se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula II**, o una variación protegida de esta. En la siguiente etapa

- i) El acoplamiento cruzado fotoredox descarboxilativo mediado por níquel del compuesto de la Fórmula **O-5** con el ácido requerido proporciona el compuesto de la Fórmula **B-9** ($Y = N(R^8)Boc$); o
- ii) la carbonilación del cloruro para la Fórmula **O-5** usando monóxido de carbono y metanol en catalizador de paladio proporciona un éster que luego se reduce (**B-9**, $Y = OH$) y activa como un mesilato (**B-9**, $Y = OSO_2CH_3$). En la siguiente etapa
 - a. el desplazamiento directo del mesilato con aminas primarias proporciona las correspondientes aminas secundarias de la Fórmula **B-9** ($Y = N(R^8)(R^9)$); o
 - b. la azidación (**B-9**, $Y = N_3$) y reducción de la funcionalidad azida en condiciones estándar proporciona la amina primaria de la Fórmula **B-9** ($Y = NH_2$).

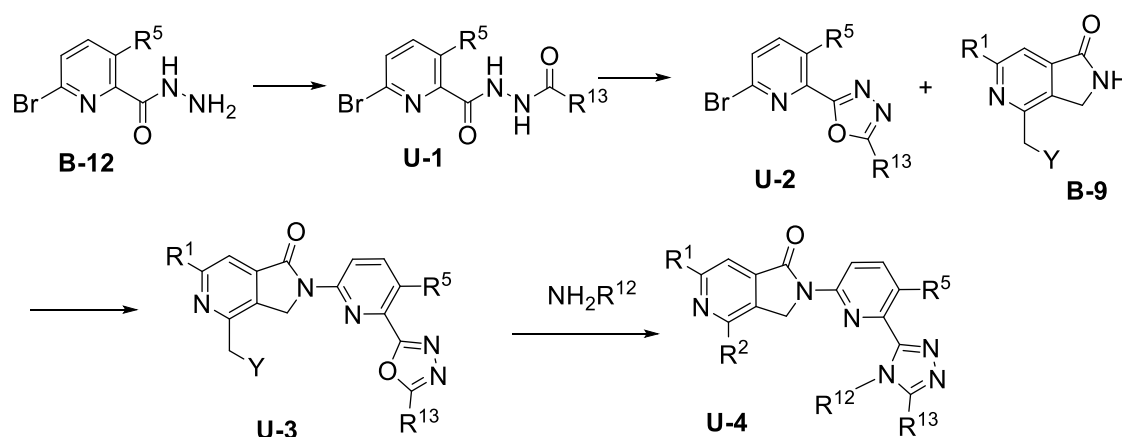
El acoplamiento del compuesto de la Fórmula **B-9** con el bromopiridin triazol **B-10** en catalizadores de paladio o cobre seguido por escisión de los grupos protectores en condiciones estándar proporciona el pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la **Fórmula II**.

Método T



El Método T se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula III**, como se representó anteriormente. En una primera etapa, el compuesto de la **Fórmula B-9** ($Y = N(R^8)\text{Boc}$, R^1 es como se representa en el compuesto de la **Fórmula III** o una variación protegida de este), se somete a acoplamiento con el paladio de acoplamiento mediado por cobre con el compuesto de la **Fórmula bromopiridina D-3** (preparada como se describe en el Método H) para proporcionar pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la **Fórmula III** ($R^2 = \text{CH}_2N(R^8)\text{Boc}$). La escisión de los grupos protectores en condiciones estándar proporciona la pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la **Fórmula III** ($R^2 = \text{CH}_2N(R^8)(R^9)$).

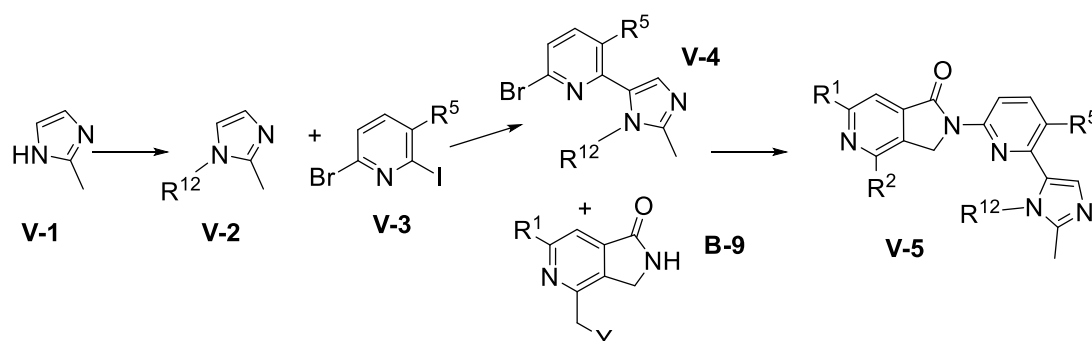
Método U



El Método U se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula U-4**, como se representó anteriormente. En una primera etapa, el compuesto de la **Fórmula B-12** se somete a reacción con el cloruro de acilo adecuado para proporcionar el compuesto de la **Fórmula U-1**. En esta etapa, el sustituyente R^{13} del cloruro de acilo es como se representa en el producto final, la **Fórmula U-4**, o una variación protegida de este. La ciclización del compuesto de la **Fórmula U-1** proporciona el compuesto de la **Fórmula U-2**. La bromopiridina de la **Fórmula U-2** (por ejemplo, Intermediario 4) se somete a acoplamiento con el compuesto de la **Fórmula B-9** en catalizadores de paladio o cobre para proporcionar el compuesto de la **Fórmula U-3** ($Y = N(R^8)\text{Boc}$). En esta etapa, el sustituyente de R^5 de **U-2** y el

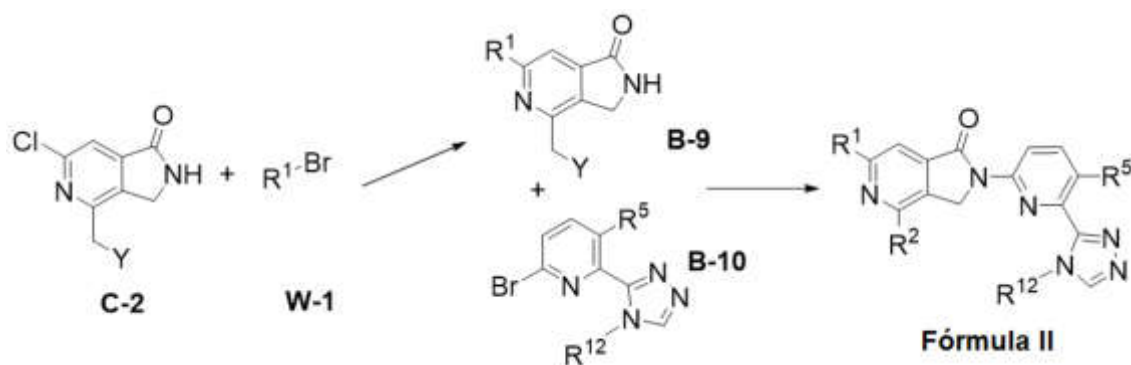
sustituyente de R¹ de **B-9** se deben representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula U-4**, o una variación protegida de esta. El compuesto de la **Fórmula U-3** se somete a reacción con la amina requerida para proporcionar el compuesto de la pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona protegida de **U-4**. La escisión de los grupos protectores en condiciones estándar proporciona la pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la **Fórmula U-4** (R²=CH₂N(R⁸)(R⁹)).

Método V



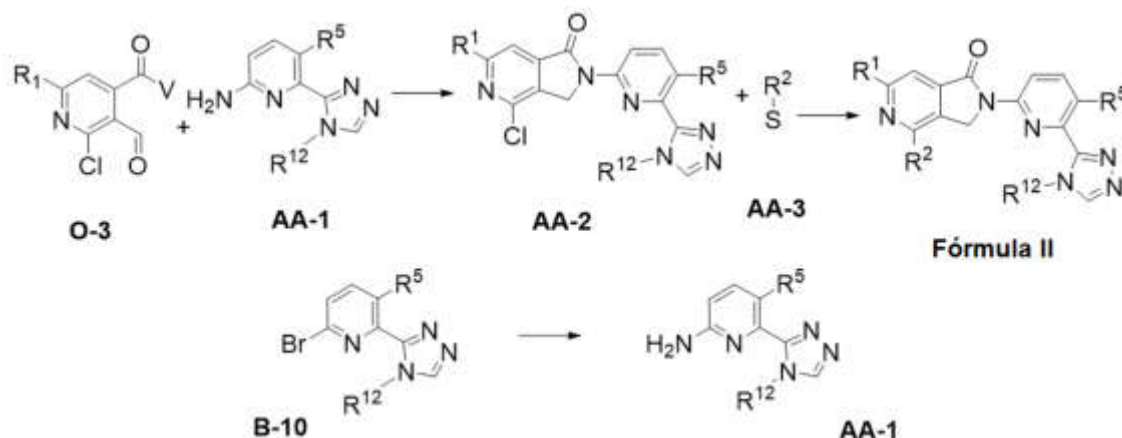
El Método V se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula V-5**, como se representó anteriormente. En una primera etapa, la alquilación del imidazol de la **Fórmula V-1** proporciona el compuesto de la **Fórmula V-2**, en donde el sustituyente R¹² se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula V-5**, o una variación protegida de esta. El acoplamiento mediado por paladio del compuesto de la **Fórmula V-2** con el compuesto de la **Fórmula V-3** proporciona el compuesto de la **Fórmula V-4**. En esta etapa, el sustituyente R⁵ de **V-3** se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula V-5**, o una variación protegida de esta. El acoplamiento del compuesto de la **Fórmula V-4** con el compuesto de la **Fórmula B-9** en catalizadores de paladio o cobre proporciona la pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona protegida de la **Fórmula V-5** (R²=CH₂N(R⁸)Boc). En esta etapa, el sustituyente R¹ de **B-9** se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula V-5**, o una variación protegida de esta. La escisión de los grupos protectores en condiciones estándar proporciona la pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la **Fórmula V-5** (R²=CH₂N(R⁸)(R⁹)).

Método W



El Método W se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula II**, como se representó anteriormente. En una primera etapa, el acoplamiento cruzado fotoredox mediado por níquel del compuesto de la Fórmula **C-2** ($Y=N(R^8)Boc$) y **W-1** proporciona el compuesto de la Fórmula **B-9**. En esta etapa, el sustituyente R^1 de **W-1** se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula II**, o una variación protegida de esta. El compuesto de la Fórmula **B-9** se somete a acoplamiento con el compuesto de la Fórmula **B-10** en catalizadores de paladio o cobre, y luego a escisión de los grupos protectores en condiciones estándar, para obtener la pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la **Fórmula II** ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$). En esta etapa, los sustituyentes R^5 y R^{12} de B-10 se deben representar por la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula II**, o una variación protegida de esta.

Método AA

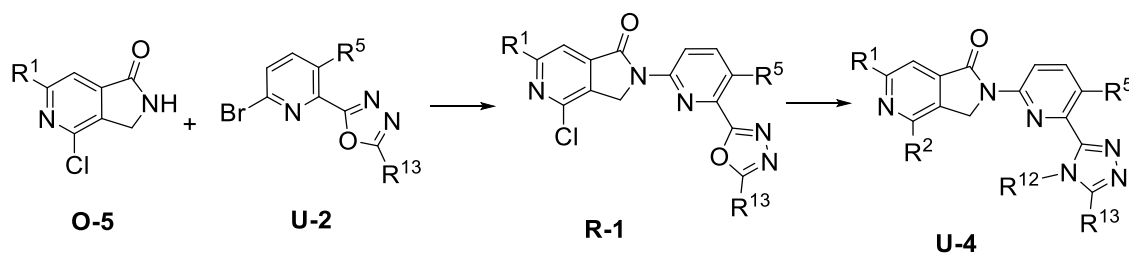


El Método AA se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula II**, como se representó anteriormente. En una primera etapa, el compuesto de la Fórmula **O-3** ($V = \text{piperidina, dimetilamina, OH, OMe, OEt, OiPr}$) se somete a aminación reductora con la piridinamina de la Fórmula **AA-1** para proporcionar el compuesto de la Fórmula **AA-2**. En esta etapa, el sustituyente de R^1 de **O-3** y los

sustituyentes de R⁵ y R¹² de la Fórmula **AA-1** se deben representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula II**, o una variación protegida de esta. Luego, el acoplamiento cruzado mediado por paladio de la Fórmula **AA-2** con trifluoroboratos o zincatos de la Fórmula **AA-3**, y luego la escisión de los grupos protectores en condiciones estándar, proporcionan la pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la **Fórmula II**. En esta etapa, el sustituyente R² se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula II**, o una variación protegida de esta.

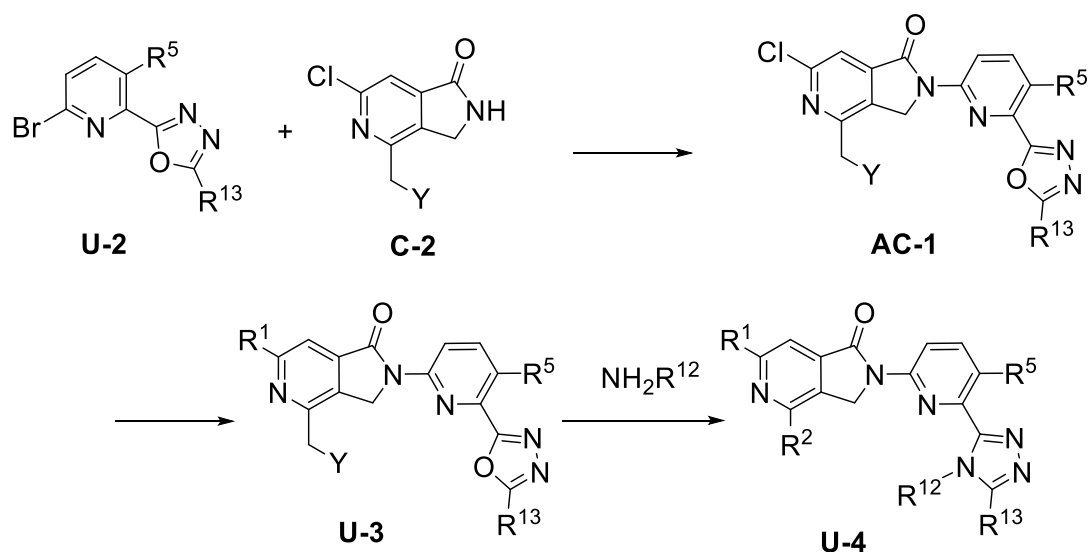
El compuesto de la Fórmula **B-10** se somete a acoplamiento con *ter*-butil carbamato en catalizador de paladio y luego a escisión del grupo protector carbamato en condiciones estándar para obtener la amino piridina de la Fórmula **AA-1**.

Método AB



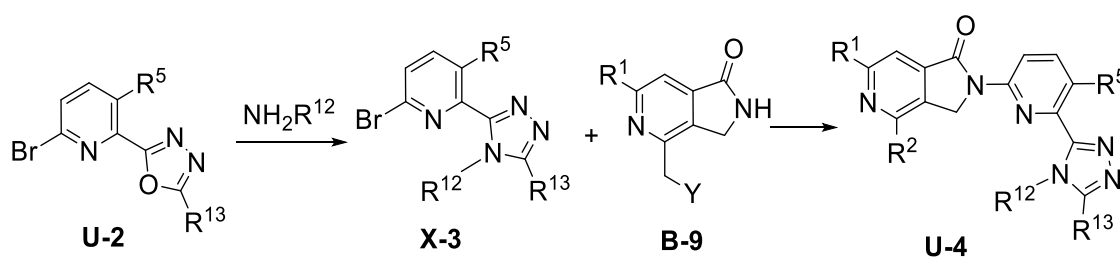
El Método AB se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula U-4**, como se representó anteriormente. En una primera etapa, el acoplamiento del compuesto de la Fórmula **O-5** con bromopiridina de la Fórmula **U-2** en catalizadores de paladio o cobre proporciona el compuesto de la Fórmula **R-1**. En esta etapa, el sustituyente de R¹ de la Fórmula **O-5** y los sustituyentes de R⁵ y R¹³ de la Fórmula **U-2** se deben representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula U-4**, o una variación protegida de esta. El acoplamiento cruzado de Suzuki con el trifluoroborato adecuado o el acoplamiento de Negishi cruzado con el aminoalquilo zincato requerido, y luego la desprotección de los grupos protectores en condiciones estándar, proporcionan la pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la **Fórmula U-4** (R²=CH₂N(R⁸)(R⁹)).

Método AC



El Método AC se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula U-4**, como se representó anteriormente. En una primera etapa, una bromopiridina de la Fórmula **U-2** (por ejemplo, Intermediario 4) se somete a acoplamiento con el compuesto de la Fórmula **C-2** en catalizadores de paladio o cobre para proporcionar el compuesto de la Fórmula **AC-1** ($\text{Y}=\text{N}(\text{R}^8)\text{Boc}$). En esta etapa, los sustituyentes R^5 y R^{13} de **U-2** se deben representar por la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula U-4**, o una variación protegida de esta. El compuesto de la Fórmula **AC-1** se somete a acoplamiento mediado por paladio con la amina o éster borónico o ácido borónico o sal de tetrafluoroborato requeridos para proporcionar el compuesto de la Fórmula **U-3**. En esta etapa, el sustituyente R^1 de **U-3** se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula U-4**, o una variación protegida de esta. La reacción del compuesto de la Fórmula **U-3** con la amina requerida proporciona el compuesto de la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona protegida de la **Fórmula U-4**. La escisión de los grupos protectores en condiciones estándar proporciona la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de la **Fórmula U-4** ($\text{R}^2=\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$).

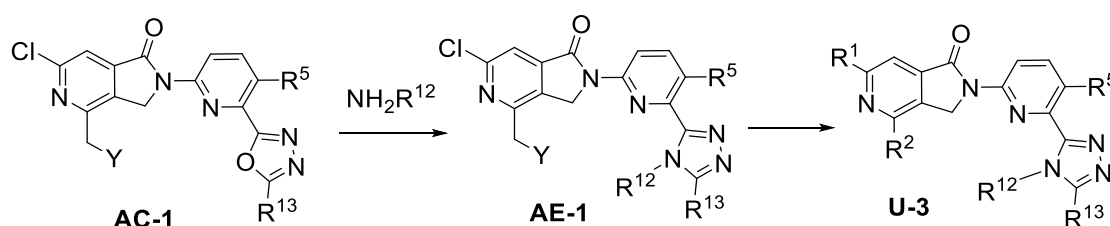
Método AD



El Método AD se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de

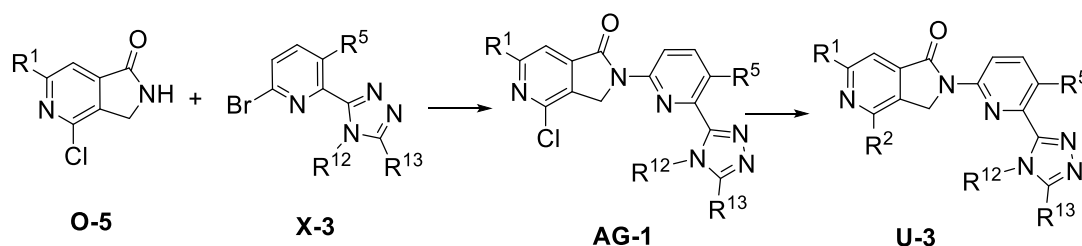
compuestos de la **Fórmula U-4**, como se representó anteriormente. En una primera etapa, una bromopiridina de la **Fórmula U-2** (por ejemplo, Intermediario 4) se somete a reacción con la amina requerida para proporcionar el compuesto de la **Fórmula X-3**. En esta etapa, los sustituyentes R^5 y R^{12} de **U-2** se deben representar por la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula U-4**, o una variación protegida de esta. El acoplamiento con el compuesto de la **Fórmula X-3** con el compuesto de la **Fórmula B-9** en catalizadores de paladio o cobre proporciona el compuesto de la **Fórmula U-4** ($Y=N(R^8)Boc$). En esta etapa, el sustituyente R^1 de **B-9** se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula U-4**, o una variación protegida de esta. La escisión de los grupos protectores en condiciones estándar proporciona la pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la **Fórmula U-4** ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$).

Método AE



El Método AE se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula U-4**, como se representó anteriormente. En una primera etapa, la reacción del compuesto de la **Fórmula AC-1** ($Y=N(R^8)Boc$) con la amina requerida proporciona el compuesto de la **Fórmula AE-1**. En esta etapa, los sustituyentes R^5 y R^{12} se deben representar por la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula U-4**, o una variación protegida de esta. El compuesto de la **Fórmula AE-1** se somete a acoplamiento mediado por paladio con la amina o éster borónico o ácido borónico o sal de tetrafluoroborato requeridos para proporcionar el compuesto de la pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona protegida de la **Fórmula U-4**. La escisión de los grupos protectores en condiciones estándar proporciona la pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de la **Fórmula U-4** ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$).

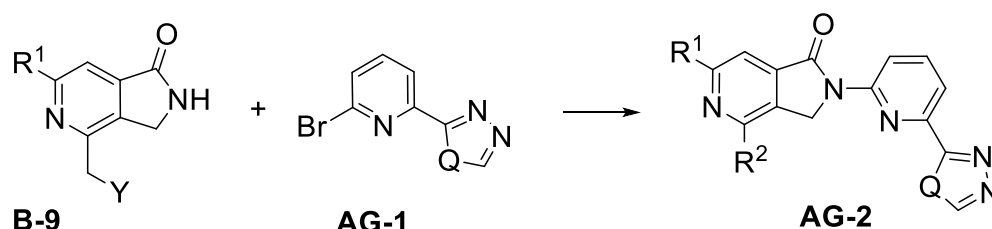
Método AF



El Método AF se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de

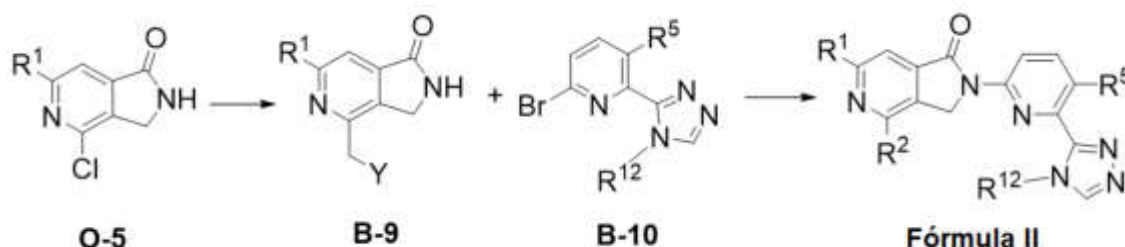
compuestos de la **Fórmula U-4**, como se representó anteriormente. En una primera etapa, el acoplamiento del compuesto de la Fórmula **O-5** con bromopiridina **X-3** en catalizadores de paladio o cobre proporciona el compuesto de la Fórmula **AF-1**. En esta etapa, el sustituyente de R¹ de la Fórmula **O-5** y los sustituyentes de R⁵, R¹² y R¹³ de la Fórmula **X-3** se deben representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula U-4**, o una variación protegida de esta. El acoplamiento cruzado de Suzuki con el trifluoroborato adecuado o el acoplamiento de Negishi cruzado con el aminoalquilo zincato adecuado, y luego la desprotección de los grupos protectores en condiciones estándar, proporcionan la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de la **Fórmula U-4** (R²=CH₂N(R⁸)(R⁹)).

Método AG



El Método AG se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula AG-2**, como se representó anteriormente. En una primera etapa, el acoplamiento del compuesto de la Fórmula **B-9** con bromopiridina **AG-1** (por ej., Q = O, Intermediario 5 o Q = S, Intermediario 6) en catalizadores de paladio o cobre proporciona el compuesto de la Fórmula **AH-2**. En esta etapa, el sustituyente R¹ de la Fórmula **B-9** se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula AG-2**, o una variación protegida de esta. La escisión de los grupos protectores en condiciones estándar proporciona la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de la **Fórmula AG-2** (R²=CH₂N(R⁸)(R⁹)).

Método AH



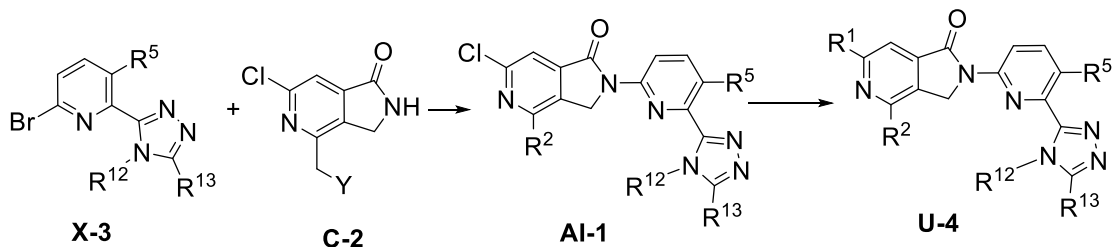
El Método AH se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula II**, como se representó anteriormente. En esta primera etapa, en donde el sustituyente R¹ de la Fórmula **O-5** se debe representar mediante la misma

porción que se desea en el producto final, la **Fórmula II**, o una variación protegida de esta,

- i. el acoplamiento cruzado descarboxilativo mediado por níquel del compuesto de la **Fórmula O-5** con el ácido requerido proporciona el compuesto de la **Fórmula B-9** ($Y = N(R^8)Boc$); o
- ii. el acoplamiento cruzado de Suzuki o Molander con el ácido borónico, éster borónico o sal de trifluoroborato requeridos proporciona el compuesto de la **Fórmula B-9** ($Y = N(R^8)Boc$); o
- iii. el acoplamiento cruzado de Negishi con el aminoalquilo zincato requerido proporciona el compuesto de la **Fórmula B-9** ($Y = N(R^8)Boc$); o
- iv. la carbonilación del cloruro para la **Fórmula O-5** usando monóxido de carbono y metanol en catalizador de paladio proporciona un éster que luego se reduce (**B-9**, $Y = OH$) y activa como un mesilato (**B-9**, $Y = OSO_2CH_3$). En una etapa posterior
 - a. el desplazamiento directo del mesilato con la amina primaria requerida para proporcionar la correspondiente amina secundaria de la **Fórmula B-9**, ($Y = N(R^8)(R^9)$); o
 - b. la azidación (**B-9**, $Y = N_3$) y reducción de la funcionalidad azida en condiciones estándar para proporcionar amina primaria de la **Fórmula B-9** ($Y = NH_2$).

El acoplamiento del compuesto de la **Fórmula B-9** con el bromopiridin triazol **B-10** en catalizadores de paladio o cobre seguido por escisión de los grupos protectores en condiciones estándar proporciona el pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de la **Fórmula II**.

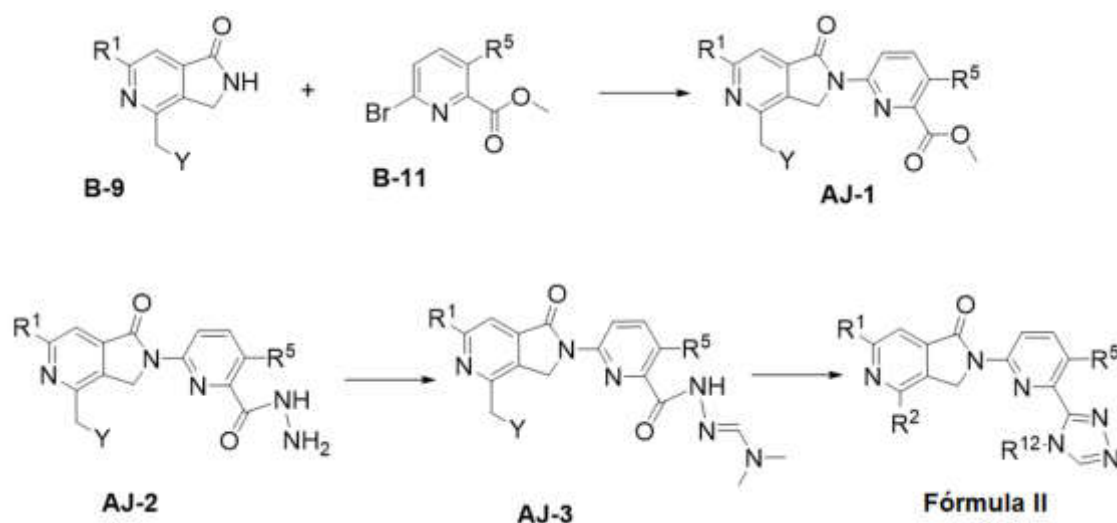
Método AI



El Método AI se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula U-4**, como se representó anteriormente. En una primera etapa, una bromopiridina de la **Fórmula X-3** se somete a acoplamiento con el compuesto de la **Fórmula C-2** ($Y = N(R^8)Boc$) en catalizadores de paladio o cobre. En esta etapa, los sustituyentes R^5 , R^{12} y R^{13} de **X-3** se deben representar por la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula U-4**, o una variación protegida de esta. El

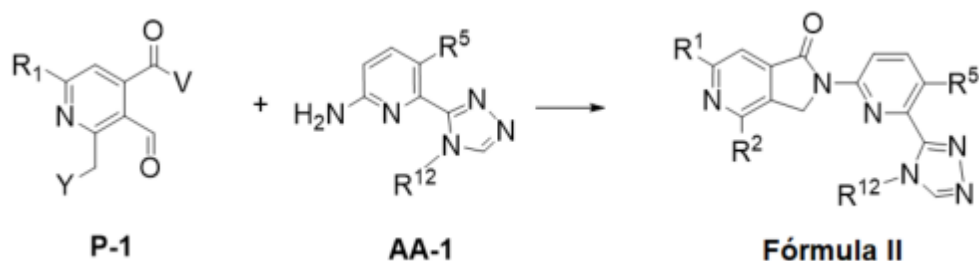
compuesto de la Fórmula **AI-1** se somete a acoplamiento mediado por paladio con la amina o éster borónico o sal de tetrafluoroborato requeridos para proporcionar el compuesto de la **Fórmula U-4**. En esta etapa, el sustituyente R^1 se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula U-4**, o una variación protegida de esta. La escisión de los grupos protectores en condiciones estándar proporciona la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de la **Fórmula U-4** ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$).

Método AJ



El Método AJ se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula II**, como se representó anteriormente. En una primera etapa, el compuesto de la Fórmula **B-9** se somete a acoplamiento con la bromopiridina de la Fórmula **B-11** en catalizadores de paladio o cobre para proporcionar el compuesto de la Fórmula **AJ-1**. En esta etapa, el sustituyente de R^1 de **B-9** y el sustituyente de R^5 de **B-11** se deben representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula II**, o una variación protegida de esta. La hidrazinólisis del compuesto de la Fórmula **AJ-1** proporciona el compuesto de la Fórmula **AJ-2**. Luego, la hidrazina de la Fórmula **AJ-2** se somete a una reacción con dimetilformamida dimetil acetal para proporcionar el compuesto de la Fórmula **AJ-3**. La condensación del compuesto de la Fórmula **AJ-3** con la amina adecuada (por ejemplo, $R^{12}-NH_2$) y luego la escisión de los grupos protectores en condiciones estándar proporcionan la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de la **Fórmula U-3** ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$). Durante esta etapa, el sustituyente de R^{12} de la amina se debe representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula II**, o una variación protegida de esta.

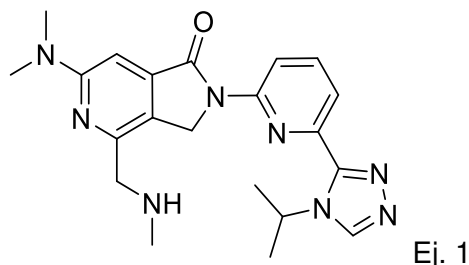
Método AK



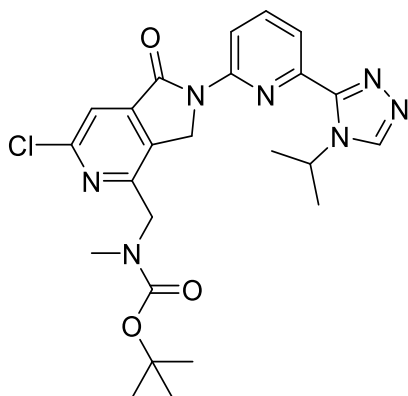
El Método AK se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de la **Fórmula II**, como se representó anteriormente. En el Método AK, el compuesto de la Fórmula **P-1** se somete a aminación reductora con la piridinamina de la Fórmula **AA-1** y luego a la escisión de los grupos protectores para proporcionar el compuesto de la **Fórmula II**. En esta etapa, el sustituyente de R¹ de **P-1** y los sustituyentes de R⁵ y R¹² de la Fórmula **AA-1** se deben representar mediante la misma porción que se desea en el producto final, la **Fórmula II**, o una variación protegida de esta.

Ejemplos representativos

Ejemplo 1: 6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



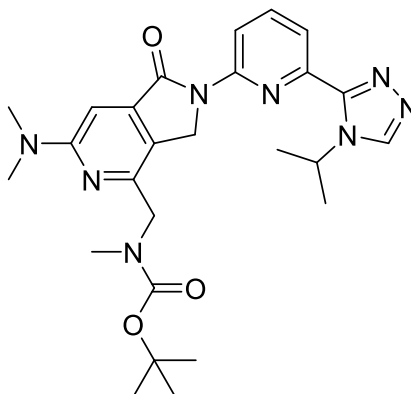
Etapa 1: *ter*-butil [(6-cloro-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato



Se cargó un vial para microondas con *ter*-butil [(6-cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato (224 mg, 0,72 mmol), 2-bromo-6-[4-

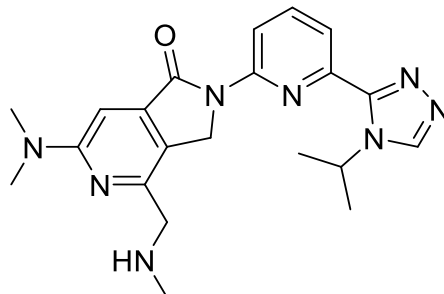
(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridina (192 mg, 0,72 mmol), carbonato de potasio (218 mg, 1,6 mmol), 2-(dimetilamino)etilamina (0,04 ml, 0,36 mmol), yoduro de cobre (34 mg, 0,18 mmol) y acetonitrilo (3 ml, 0,2 M). La reacción se selló y se calentó en microondas a 120 °C durante 90 minutos. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía flash (0-10 % de metanol en 1:1 DCM/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como un sólido blancuzco (210 mg, 59 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (d, *J*=8,44 Hz, 1 H) 8,63 - 8,72 (m, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,01 (t, *J*=8,01 Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 5,65 - 5,86 (m, 1 H) 5,26 (br.s., 2 H) 4,63 (br. s., 2 H) 3,04 (s, 3 H) 1,72 (d, *J*=5,26 Hz, 6 H) 1,40 (br. s., 9 H). *m/z* (APCI+) para (C₂₄H₂₈ClN₇O₃) 497,9 (M+H)+.

Etapas 2: *ter*-butil {[6-(dimetilamino)-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il]metil}metilcarbamato



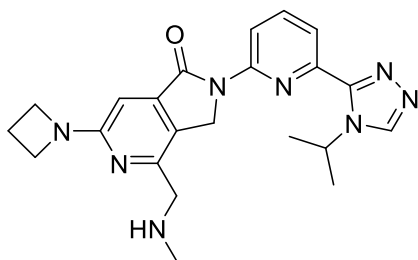
Se cargó un matraz con *ter*-butil [(6-cloro-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il]metil]metilcarbamato (50 mg, 0,10 mmol), carbonato de cesio (98,1 mg, 0,30 mmol), dimetilamina 2 M en THF (0,11 ml, 0,21 mmol), 1,4-dioxano (3 ml) y (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metansulfonato (8,4 mg, 0,01 mmol). La reacción se calentó hasta 100 °C en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 16 horas. La mezcla cruda se combinó con otro lote crudo de esta reacción (escala de 210 mg). El material combinado se filtró y se lavó con 1:10 metanol/DCM (30 ml). El filtrado se concentró para proporcionar un sólido marrón, que se purificó mediante el uso de cromatografía en columna (20:1 DCM/metanol) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (160 mg, rendimiento promedio 61 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,98 - 7,90 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,81 - 5,41 (m, 1H), 5,14 - 4,90 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,16 (s, 6H), 3,02 (s, 3H), 1,72 - 1,62 (m, 6H), 1,46 - 1,29 (m, 9H) *m/z* (APCI+) para (C₂₆H₃₄N₈O₃) 507,3 (M+H)+.

Etapa 3: 6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



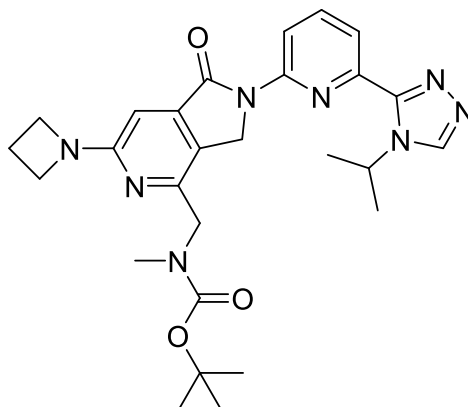
Se cargó un matraz con *ter*-butil {[6-(dimetilamino)-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il]metil}metilcarbamato (43 mg, 0,09 mmol) y acetato de etilo (2 ml). La solución se enfrió hasta 5 °C y se agregó una solución 4 M de HCl en acetato de etilo (5 ml). La reacción se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 1 hora, momento en el que la mezcla de reacción se volvió una suspensión. La suspensión se filtró y los sólidos se recolectaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (35 mg, 93 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,27 (br s, 2H), 9,20 (s, 1H), 8,66 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 8,15 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,96 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,48 (quin, *J*=6,8 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,32 (br t, *J*=5,6 Hz, 2H), 3,18 (s, 6H), 2,73 (t, *J*=5,4 Hz, 3H), 1,61 (d, *J*=6,8 Hz, 6H). *m/z* (APCI+) para (C₂₁H₂₆N₈O) 429,1 (M+Na)+.

Ejemplo 2: 6-(azetidín-1-il)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



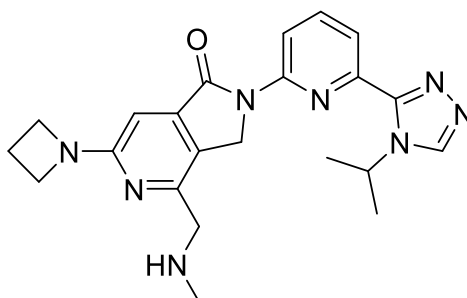
Ej. 2

Etapa 1: *ter*-butil {[6-(azetidín-1-il)-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il]metil}metilcarbamato



Se cargó un matraz con *ter*-butil [(6-cloro-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato (70,0 mg, 0,14 mmol), azetidina clorhidrato (39 mg, 0,42 mmol), carbonato de cesio (210 mg, 0,65 mmol), (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metansulfonato (11,8 mg, 0,014 mmol) y 1,4-dioxano (2,8 ml, 0,05 M). La reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas, momento en el que se agregaron más azetidina (39 mg, 0,42 mmol) y (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metansulfonato (11,8 mg, 0,014 mmol), y la reacción se calentó durante 24 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna (0-10 % de metanol en 1:1 DCM/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como un sólido blancuzco (45 mg, 62 %). *m/z* (APCI+) para (C₂₇H₃₄N₈O₃) 519,95 (M+H)+.

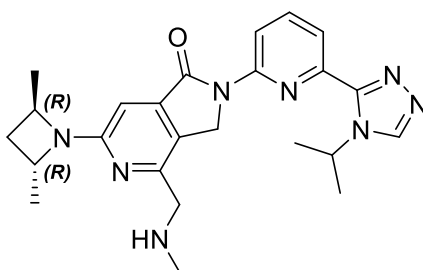
Etapas 2: 6-(azetidin-1-il)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



Se cargó un matraz con *ter*-butil {[6-(azetidin-1-il)-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il]metil}metilcarbamato (45 mg, 0,09 mmol) y DCM (3 ml, 0,03 M). Se agregó ácido trifluoroacético (0,8 ml, 10 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se azeotropó con tolueno (2x) y el residuo resultante se purificó mediante SFC (HAmorfolina 60 Å 5µm, 150 x 21,2 mm de columna a 40 °C que se eluyó con un gradiente

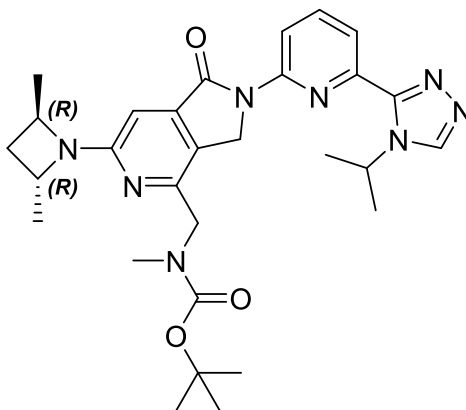
de 12-30 % de MeOH en CO₂ por alrededor de 7 min. La presión se mantuvo a 120 bar con velocidad de flujo de 85 ml/min, monitoreada por UV 224 nm) para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 48 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,83 - 8,93 (m, 1 H) 8,50 - 8,62 (m, 1 H) 7,97 - 8,08 (m, 1 H) 7,83 - 7,93 (m, 1 H) 6,36 - 6,55 (m, 1 H) 5,51 (dt, *J*=13,42, 6,68 Hz, 1 H), 5,06 - 5,18 (m, 2 H) 3,87 - 3,98 (m, 4 H) 3,66 - 3,81 (m, 2 H) 2,24 - 2,32 (m, 5 H) 1,51 (d, *J*=6,60 Hz, 6 H). *m/z* (APCI+) para (C₂₂H₂₆N₈O) 420,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 3: 6-[(2*R*,4*R*)-2,4-dimetilazetidín-1-il]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



Ej. 3

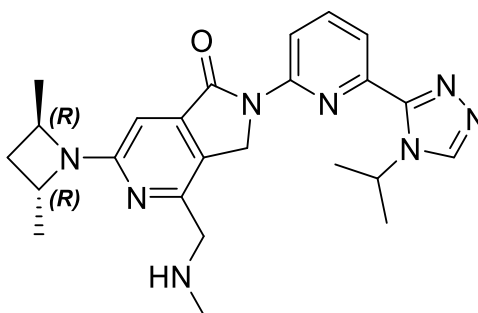
Etapla 1: *ter*-butil [(6-[(2*R*,4*R*)-2,4-dimetilazetidín-1-il]-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato



Se cargó un matraz con *ter*-butil [(6-cloro-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato (100 mg, 0,20 mmol), (2*R*,4*R*)-2,4-dimetilazetidina clorhidrato (45,6 mg, 0,40 mmol) y 1,4-dioxano (4 ml, 0,05 M). Se agregó carbonato de cesio (196 mg, 0,60 mmol) y luego (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metansulfonato (16,8 mg, 0,02 mmol). La reacción se calentó durante 16 horas a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó usando TLC

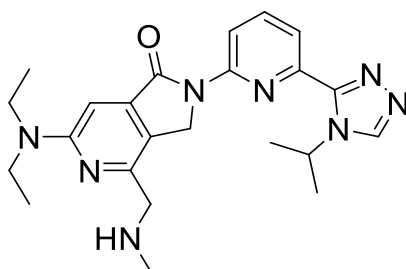
preparativa (gel de sílice, 1:4 éter de petróleo/acetato de etilo, dos veces) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (40 mg, 36 %). TLC R_f = 0,3 (EtOAc, visualización UV). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,95 (s, 1H), 8,60 (d, $J=8,31$ Hz, 1H), 8,05-8,15 (m, 1H), 7,88-7,97 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,51 (br s, 1H), 5,06 (br d, $J=19,32$ Hz, 2H), 4,32-4,53 (m, 4H), 3,57 (s, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,08 (br t, $J=6,36$ Hz, 2H), 1,56-1,70 (m, 6H), 1,37 (br s, 11H), 1,09-1,28 (m, 6H). m/z para $(\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_3)$ 569,4 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Etapa 2: 6-[(2*R*,4*R*)-2,4-dimetilazetidín-1-il]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



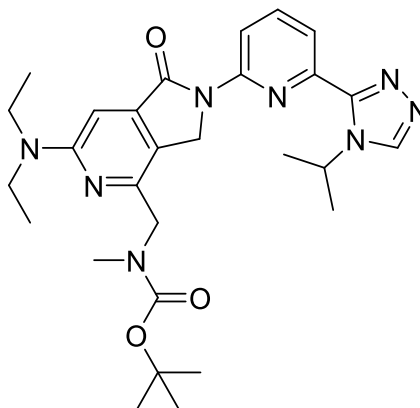
Se cargó un matraz con *ter*-butil [(6-[(2*R*,4*R*)-2,4-dimetilazetidín-1-il]-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato (40 mg, 0,07 mmol) y DCM (3 ml, 0,02) y se enfrió hasta por debajo de 10 °C. Se agregó ácido trifluoroacético (0,06 ml, 0,73 mmol) por goteo y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas de agitación la reacción se agregó a agua helada (20 ml). Se agregó bicarbonato de sodio sólido hasta que la solución estuvo a pH = 9. La solución acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó usando cromatografía (0-10 % de metanol en DCM) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (20 mg, 61 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,83 - 8,93 (m, 1 H) 8,50 - 8,62 (m, 1 H) 7,97 - 8,08 (m, 1 H) 7,83 - 7,93 (m, 1 H) 6,36 - 6,55 (m, 1 H) 5,51 (dt, $J=13,42$, 6,68 Hz, 1 H) 5,06 - 5,18 (m, 2 H) 3,87 - 3,98 (m, 4 H) 3,66 - 3,81 (m, 2 H) 2,24 - 2,32 (m, 6 H) 1,51 (d, $J=6,60$ Hz, 6 H). m/z (APCI $^+$) para $(\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O})$ 447,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 4: 6-(dietilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



Ej. 4

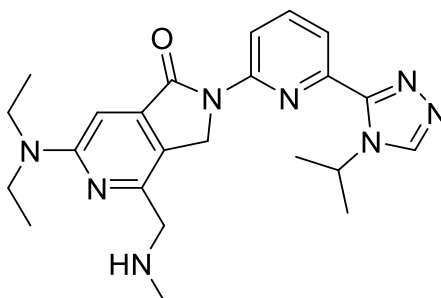
Etapa 1: *ter*-butil {[6-(dietilamino)-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il]metil]metilcarbamato



Se cargó un matraz con *ter*-butil [(6-cloro-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il]metil]metilcarbamato (100 mg, 0,20 mmol), dietil amina (0,04 ml, 0,40 mmol), carbonato de cesio (229 mg, 0,70 mmol) y 1,4-dioxano (4 ml, 0,05 M). Se agregó (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metansulfonato (16,8 mg, 0,02 mmol). La reacción se desgasificó con gas de nitrógeno (tres veces) y se calentó durante 16 horas a 100 °C, momento en el que se agregaron dietil amina (0,04 ml, 0,40 mmol) y (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metansulfonato (16,8 mg, 0,02 mmol). La reacción se desgasificó con gas de nitrógeno (tres veces) y se calentó durante 16 horas a 100 °C. La mezcla se agregó al agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto crudo como una goma amarilla (100 mg). El material crudo se purificó usando TLC preparativa (20:1 acetato de etilo/metanol, R_f = 0,5 en acetato de etilo, visualización UV) para proporcionar un sólido amarillo (60 mg). El compuesto se volvió a purificar con HPLC preparativa usando agua (0,04 % de $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + NH_4HCO_3 10 mM) como la fase móvil en una columna Waters Xbridge Prep PBD C18 150*30 10 μm . Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (40 mg, 37 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,74 (d, J =7,8 Hz, 1H),

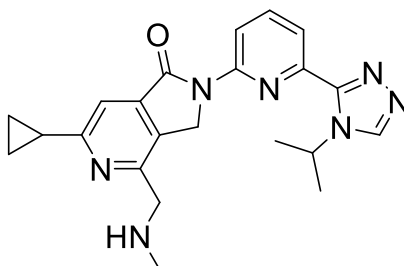
8,42 (s, 1H), 8,15 - 8,06 (m, 1H), 7,98 - 7,93 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,78 - 5,45 (m, 1H), 5,09 (br s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,60 (q, $J=7,1$ Hz, 4H), 3,08 - 3,02 (m, 3H), 1,74 - 1,66 (m, 6H), 1,46 - 1,30 (m, 9H), 1,23 (t, $J=7,0$ Hz, 6H). m/z (APCI+) para ($C_{28}H_{38}N_8O_3$) 535,4 (M+H)⁺.

Etapla 2: 6-(dietilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



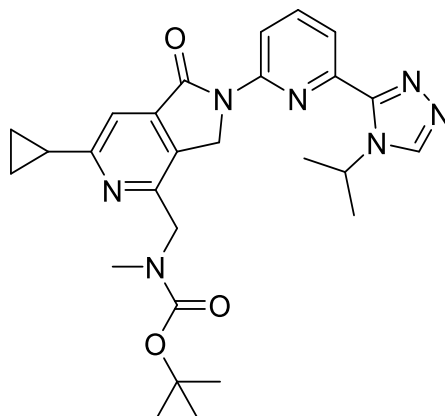
Se cargó un matraz con *ter*-butil [(6-(dietilamino)-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato (40 mg, 0,075 mmol) y acetato de etilo (5 ml, 0,02 M) y se enfrió hasta 0 °C. Una solución de ácido clorhídrico 4 M en acetato de etilo (5 ml, 20 mmol) se agregó por goteo. La solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se agregó metanol (3 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora y la mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se liofilizó durante 16 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (28 mg, 79 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,76 (br s, 1H), 9,60 (br s, 2H), 8,69 (br d, $J=8,2$ Hz, 1H), 8,18 (br t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,98 (br d, $J=7,2$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,65 - 5,48 (m, 1H), 5,22 (br s, 2H), 4,25 (br s, 2H), 3,63 (br d, $J=6,6$ Hz, 4H), 2,77 - 2,58 (m, 3H), 1,65 (br d, $J=6,1$ Hz, 6H), 1,15 (br t, $J=6,5$ Hz, 6H)]. m/z (APCI+) para ($C_{23}H_{30}N_8O$) 435,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 5: 6-ciclopropil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



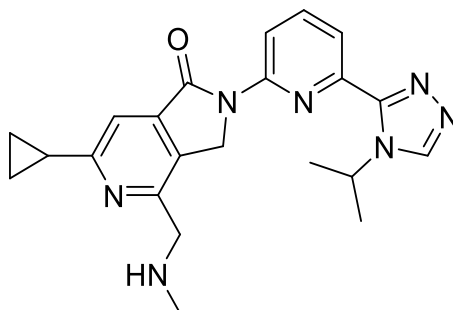
Ej. 5

Etapla 1: *ter*-butil [(6-ciclopropil-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato



Se cargó un matraz con *ter*-butil [(6-cloro-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato (100 mg, 0,20 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (59,4 mg, 0,40 mmol), acetato de paladio (9,0 mg, 0,04 mmol), di(1-adamantil)-*n*-butilfosfina (21,6 mg, 0,06 mmol), carbonato de cesio (196 mg, 0,60 mmol), agua (0,25 ml) y tolueno (2,5 ml, 0,08 M). La reacción se calentó durante 20 horas a 110 °C, momento en el que la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con salmuera (3 x 30 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó usando cromatografía en columna (0-5 % metanol en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (80 mg, 79 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (s, 1H), 8,62 (d, *J*=7,95 Hz, 1H), 8,12 (t, *J*=8,07 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*=7,46 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,50 (br s, 1H), 5,20 (br s, 2H), 4,55 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,26-2,35 (m, 1H), 1,58 (br s, 6H), 1,18-1,45 (m, 9H), 0,93-1,05 (m, 4H). *m/z* (APCI+) para (C₂₇H₃₃N₇O₃) 404,2 (M+H)⁺.

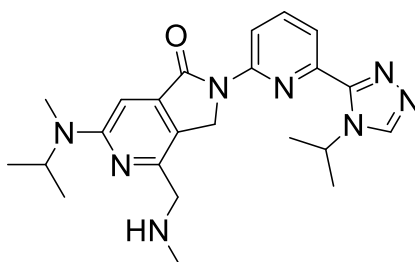
Etapa 2: 6-ciclopropil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



Se cargó un matraz con *ter*-butil [(6-ciclopropil-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato (80 mg, 0,16 mmol) y DCM (3 ml, 0,5 M). La solución se enfrió hasta por debajo de 10 °C y se agregó por goteo TFA (0,12 ml, 1,6 mmol). La reacción se calentó hasta

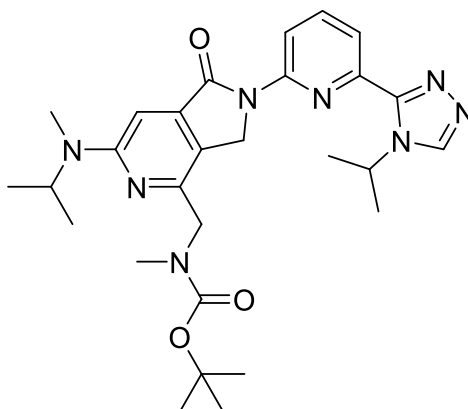
temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La solución se diluyó con agua helada (20 ml) y se agregó bicarbonato de sodio hasta que la capa acuosa llegó a ~ pH 9. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo crudo. Este material se purificó usando cromatografía en columna (0-10 % de metanol en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (30 mg, 47 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,63 (d, $J=8,31$ Hz, 1H), 8,11 (t, $J=8,01$ Hz, 1H), 7,94-8,00 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,58 (quin, $J=6,76$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,25-2,32 (m, 1H), 1,59 (d, $J=6,72$ Hz, 6H), 0,97-1,04 (m, 4H). m/z (APCI+) para ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}$) 404,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 6: 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



Ej. 6

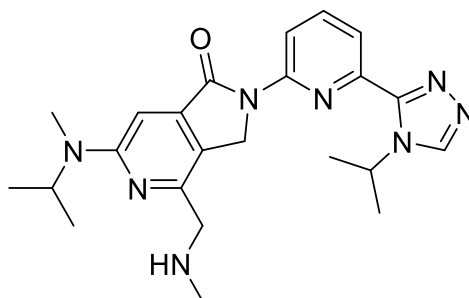
Etapa 1: *ter*-butil metil[(6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]carbamato



Se cargó un matraz con *ter*-butil [(6-cloro-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato (96 mg, 0,19 mmol), *N*-metilisopropilamina (0,1 ml, 0,96 mmol), carbonato de cesio (188 mg, 0,58 mmol), (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metansulfonato (16 mg, 0,019 mmol), y 1,4-dioxano (3,9 ml). La reacción se calentó durante 18 horas a 100 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con 10 % de metanol

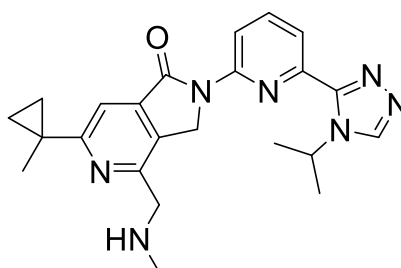
en DCM. El filtrado se concentró al vacío y el material resultante se purificó usando cromatografía en columna (0-10 % de metanol en 1:1 DCM/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg, 58 %). m/z (APCI+) para ($C_{28}H_{38}N_8O_3$) 535,3 ($M+H$)⁺.

Etapa 2: 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



Se cargó un matraz con *ter*-butil metil[(6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]carbamato (60 mg, 0,11 mmol) y DCM (6 ml). Se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (2 ml, 8,0 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró parcialmente al vacío y luego se azeotropó con tolueno (2x). El material resultante se purificó usando SFC (DCPak SFC-B 150 x 21,2 mm, 5 μ m de columna a 40 °C, que se eluyó con un gradiente de 15-35 % de metanol en dióxido de carbono por alrededor de 7 min, la presión se mantuvo a 120 bar con una velocidad de flujo de 85 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (28,9 mg, 59 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (s, 1 H) 8,63 (d, $J=7,95$ Hz, 1 H) 8,10 (t, $J=8,01$ Hz, 1 H) 7,95 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 5,54 (dt, $J=13,36, 6,71$ Hz, 1 H) 5,15 (s, 2 H) 4,89 - 5,05 (m, 1 H) 3,98 (s, 2 H) 2,89 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 1,59 (d, $J=6,72$ Hz, 6 H) 1,16 (d, $J=6,72$ Hz, 6 H). m/z (APCI+) para ($C_{23}H_{30}N_8O$) 435,0 ($M+H$)⁺

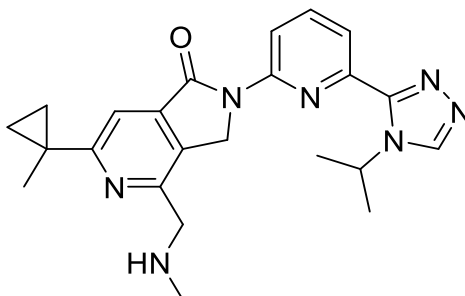
Ejemplo 7: 4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



Ej. 7

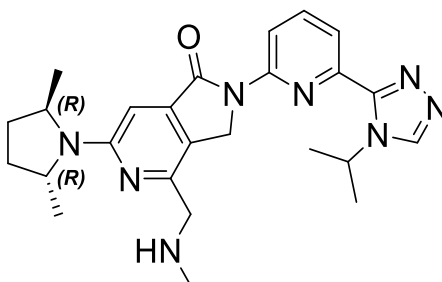
Etapa 1: 4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-

1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



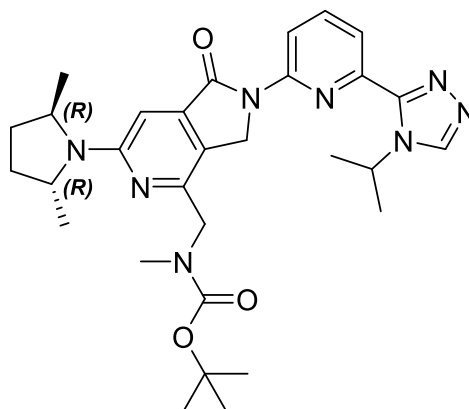
Se cargó un matraz con *ter*-butil [(6-cloro-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato (88 mg, 0,18 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-metilciclopropil)-1,3,2-dioxaborolano (43 mg, 0,26 mmol), acetato de paladio (7,9 mg, 0,035 mmol), di(1-adamantil)-*n*-butilfosfina (19 mg, 0,053 mmol), carbonato de cesio (172 mg, 0,53 mmol), tolueno (4 ml) y agua (0,4 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 8 minutos, luego se calentó durante 4 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró al vacío. El material resultante se purificó usando cromatografía en columna (0-80 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar un sólido amarillo pálido (96 mg), que se usó en la siguiente etapa directamente. Se cargó un matraz con el sólido aislado, DCM (2 ml), y ácido trifluoroacético (0,4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y se purificó usando HPLC de fase inversa (5-100 % de fase móvil B en fase móvil A, fase móvil A: 0,05 % de TFA en agua (v/v); fase móvil B: 0,05 % de TFA en acetonitrilo (v/v), Waters Sunfire C18 19x100, 5 µm de columna, velocidad de flujo: 25 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como sólido (94 mg, 90 % en 2 etapas). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (s, 1 H) 8,63 (d, *J*=8,44 Hz, 1 H) 8,14 (t, *J*=7,98 Hz, 1 H) 7,95 (d, *J*=7,70 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 5,43 (quin, *J*=6,60 Hz, 1 H) 5,23 (s, 2 H) 4,48 (s, 2 H) 2,77 (s, 3 H) 1,57 - 1,62 (m, 9 H) 1,42 - 1,47 (m, 2 H) 0,92 - 0,97 (m, 2 H). *m/z* (APCI+) para (C₂₃H₂₇N₇O) 418,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 8: 6-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



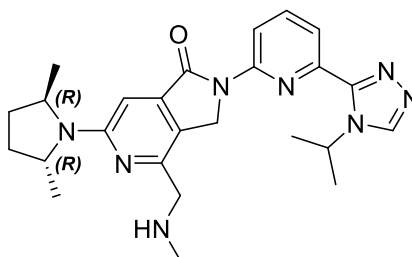
Ej. 8

Etapa 1: *ter*-butil [(6-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato



Se cargó un matraz con *ter*-butil [(6-cloro-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato (100 mg, 0,20 mmol), (2*R*,5*R*)-2,5-dimetilpirrolidina, sal de HCl (55 mg, 0,40 mmol), carbonato de cesio (196 mg, 0,60 mmol), 1,4-dioxano (3 ml) y (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metansulfonato (17 mg, 0,02 mmol). La atmósfera se intercambió para gas de nitrógeno y la reacción se calentó durante 40 horas a 100 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM (50 ml). La solución se lavó con salmuera (30 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar una goma amarilla. El material crudo se purificó usando TLC preparativa (1:4 éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido verde claro (10 mg, 9 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,11 (br s, 1H), 8,00 - 7,90 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,82 - 5,47 (m, 1H), 5,15 - 4,93 (m, 2H), 4,63 - 4,40 (m, 2H), 3,05 (br s, 3H), 2,30 (br s, 2H), 1,73 - 1,66 (m, 8H), 1,45 - 1,30 (m, 11H), 1,21 (d, *J*=6,1 Hz, 6H). *m/z* (APCI+) para (C₃₀H₄₀N₈O₃) 561,4 (M+H)⁺.

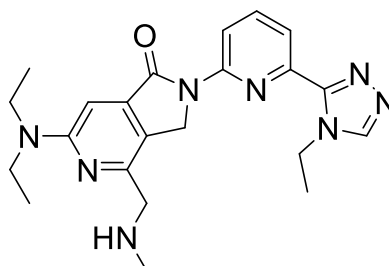
Etapa 2: 6-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



Se cargó un matraz con *ter*-butil [(6-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato

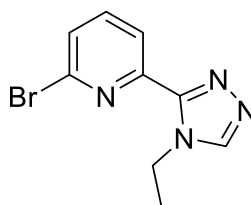
[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato (10 mg, 0,018 mmol) y DCM (3 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó ácido trifluoroacético (0,2 ml) por goteo. La solución se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua helada (10 ml) y el pH se ajustó hasta pH = 9 a través de la adición de carbonato de sodio sólido. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (8 mg, 97 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,62 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 8,14 - 8,06 (m, 1H), 7,95 (d, *J*=7,1 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,55 (td, *J*=6,7, 13,3 Hz, 1H), 5,21 - 5,08 (m, 2H), 4,27 (br s, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,23 (br s, 2H), 1,65 (br d, *J*=5,5 Hz, 2H), 1,58 (d, *J*=6,7 Hz, 6H), 1,36 - 1,28 (m, 2H), 1,17 - 1,07 (m, 6H). *m/z* (APCI+) para (C₂₅H₃₂N₈O) 483,3 (M+Na)⁺.

Ejemplo 9: 6-(dietilamino)-2-[6-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



Ej. 9

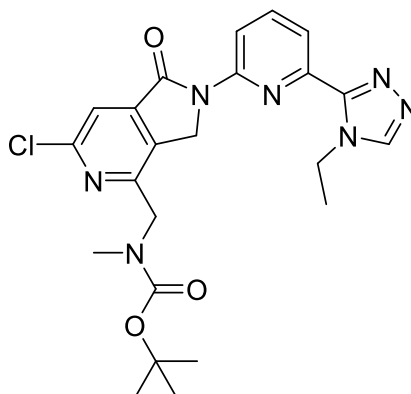
Etapla 1: 2-bromo-6-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridina



Se cargó un matraz con *N*-[(6-bromopiridin-2-il)carbonil]-*N,N*-dimetilhidrazonoformamida (2,0 g, 7,4 mmol), etilamina (0,5 ml, 333 mg, 7,4 mmol), ácido acético (3 ml) y acetonitrilo (15 ml, 0,5 M). La solución se calentó durante 16 horas a 95 °C. La reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). Se agregó carbonato de potasio sólido hasta que el pH de la capa acuosa fue de ~ pH 8. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo (1,8 g) como un sólido amarillo. El material crudo se diluyó con acetato de etilo (0,3 ml) y éter de petróleo (3 ml), que se

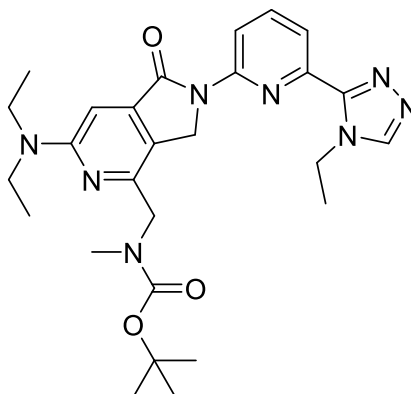
agitó durante 5 minutos y se filtró. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1,5 g, 80 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,70 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,59 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,52 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). m/z (APCI+) para $(\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_4)$, 252,7 (M+H) $^+$.

Etapa 2: *ter*-butil ((6-cloro-2-[6-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)metilcarbamato



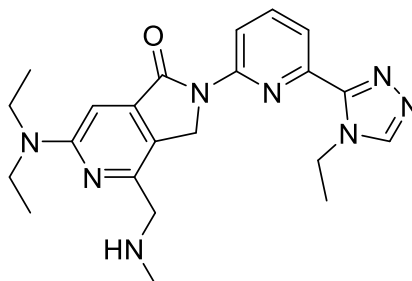
Se cargó un matraz con *ter*-butil ((6-cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)(metil)carbamato (100 mg, 0,32 mmol), 2-bromo-6-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridina (97,4 mg, 0,39 mmol), yoduro de cobre (15,3 mg, 0,08 mmol), carbonato de potasio (97,5 mg, 0,71 mmol) y acetonitrilo (5 ml, 0,06 M). La solución se hizo burbujear con gas de nitrógeno durante 5 minutos, se selló, y se calentó durante 1,5 horas a 120 °C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM (100 ml). La solución se lavó con salmuera (20 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar una goma amarilla (200 mg). El material crudo se purificó usando cromatografía en columna (10:1 DCM/MeOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (120 mg, 77 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,69 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (br d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,97 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,24 (br s, 2H), 4,72 (br s, 2H), 4,68 - 4,63 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,47 - 1,28 (m, 12H). m/z (APCI+) para $(\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_7\text{O})$ 484,1 (M+H) $^+$.

Etapa 3: *ter*-butil ((6-(dietilamino)-2-[6-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)metilcarbamato



Se cargó un matraz con *ter*-butil ({6-cloro-2-[6-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)metilcarbamato (120 mg, 0,25 mmol), carbonato de cesio (242 mg, 0,74 mmol), dietilamina (0,05 ml, 0,52 mmol) y 1,4-dioxano (4 ml, 0,06 M). Se agregó (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metansulfonato (20,7 mg, 0,025 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo crudo. El material crudo se purificó usando cromatografía en columna (10:1 DCM/metanol) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 46 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,78 - 8,69 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,17 - 8,08 (m, 1H), 7,93 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,10 - 4,92 (m, 2H), 4,72 (br s, 2H), 4,50 (br s, 2H), 3,59 (q, *J*=7,3 Hz, 4H), 2,99 (br s, 3H), 1,46 - 1,31 (m, 11H), 1,21 (t, *J*=7,0 Hz, 6H). *m/z* (APCI+) para (C₂₇H₃₆N₈O₃) 521,3 (M+H)⁺.

Etapas 4: 6-(dietilamino)-2-[6-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



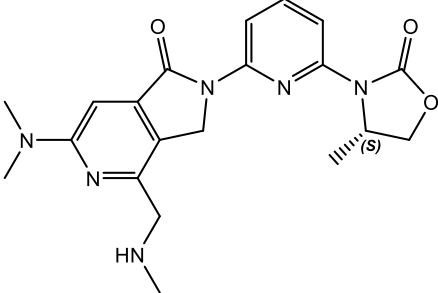
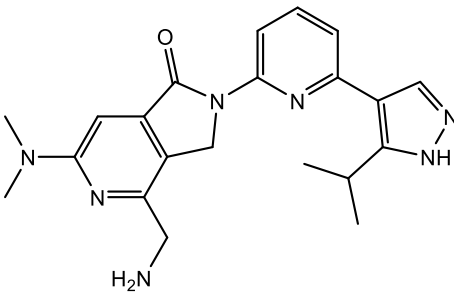
Se cargó un matraz con *ter*-butil ({6-(dietilamino)-2-[6-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)metilcarbamato (60 mg, 0,12 mmol) y acetato de etilo (2 ml, 0,06 M) y la reacción se enfrió hasta por debajo de 5 °C. Se agregó una solución de ácido clorhídrico 4 M en acetato de etilo (5 ml, 20 mmol) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La

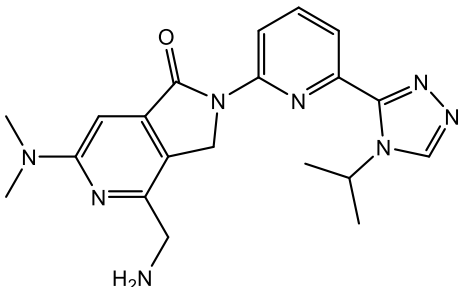
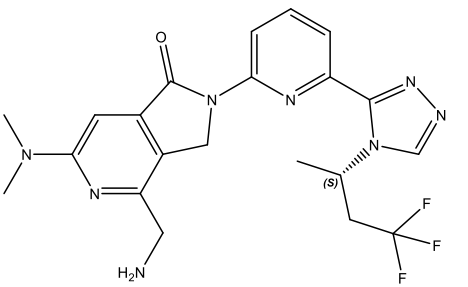
reacción se concentró para proporcionar un sólido amarillo. El material crudo se purificó usando HPLC preparativa con agua (0,05 % de HCl)/acetonitrilo en una columna PhenomenexSynergi C18 150 * 30 mm * 4 µm para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (30 mg, 57 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,28 (br d, *J*=5,8 Hz, 2H), 9,10 (s, 1H), 8,66 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 8,15 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,67 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 4,32 (t, *J*=5,8 Hz, 2H), 3,65 (q, *J*=6,8 Hz, 4H), 2,73 (t, *J*=5,3 Hz, 3H), 1,52 (t, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,16 (t, *J*=6,9 Hz, 6H). *m/z* (APCI+) para (C₂₂H₂₈N₈O) 442,9 (M+Na)⁺.

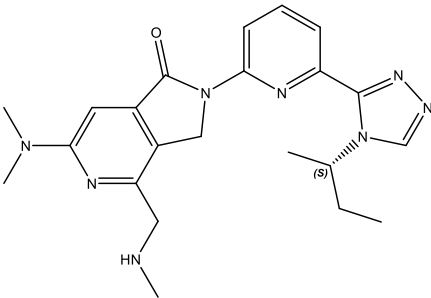
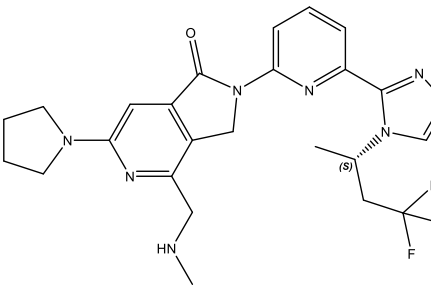
Los compuestos adicionales de la invención se prepararon mediante modificaciones de los métodos ejemplificados en la presente. Salvo cuando se indica lo contrario, todos los compuestos que tienen centros quirales se prepararon y/o aislaron como un enantiómero único que tiene una configuración relativa conocida. Los compuestos marcados como “estereoquímica absoluta desconocida” se prepararon normalmente de intermediarios racémicos y se resolvieron en enantiómeros únicos mediante un método de SFC preparativa quiral adecuada antes de la caracterización y el análisis. En donde la estereoquímica absoluta es desconocida para un par de enantiómeros, la estereoquímica representada en la Tabla 1 se asigna a base del signo de rotación óptica ([α]_D²⁰) y la actividad biológica relativa, mediante analogía a compuestos que tienen configuraciones absolutas conocidas. Los compuestos marcados como “estereoquímica absoluta conocida” se prepararon normalmente de intermediarios quirales que tienen estereoquímica conocida.

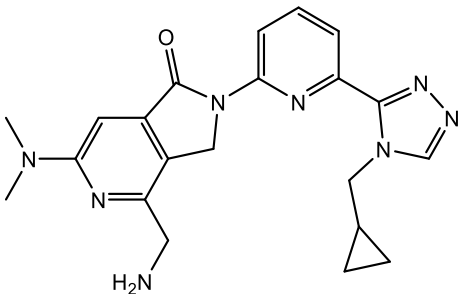
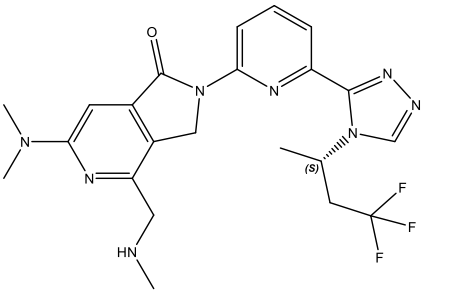
Los compuestos seleccionados y su caracterización correspondiente se presentan en la Tabla 1 a continuación, en donde el método usado para elaborar el compuesto se proporciona entre paréntesis bajo el número de ejemplo:

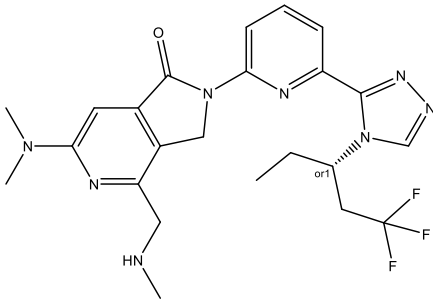
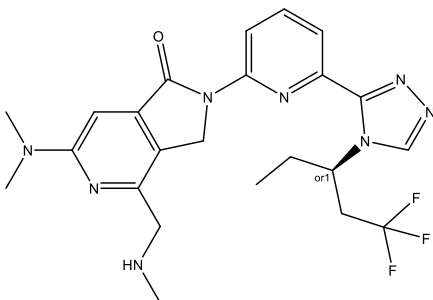
Tabla 1

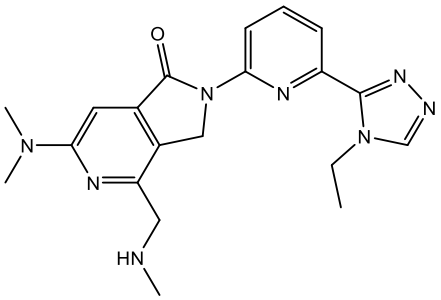
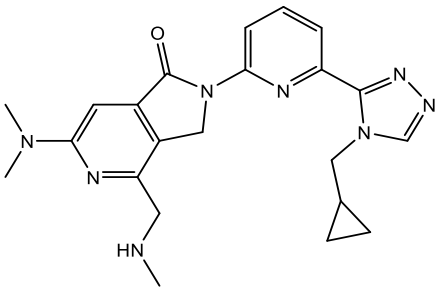
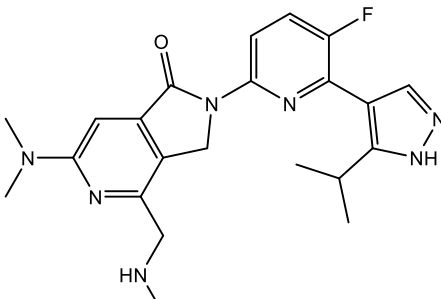
Ej. N.º	Estructura/Nombre IUPAC	LCMS [M+H] ⁺	¹ H RMN (ppm); ¹⁹ F RMN (ppm); rotación óptica; notas de estereoquím.
1-9	en texto de métodos		
10 (D)	 6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	397,1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,23 (br s, 2H), 8,23 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,96 (t, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,15 - 4,99 (m, 2H), 4,98 - 4,90 (m, 1H), 4,61 (t, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 2H), 4,17 (dd, <i>J</i> =3,8, 8,5 Hz, 1H), 3,17 (s, 6H), 2,72 (t, <i>J</i> =5,4 Hz, 3H), 1,49 (d, <i>J</i> =6,3 Hz, 3H) estereoquímica absoluta conocida
11 (E)	 4-(aminometil)-6-(dimetilamino)-2-{6-[5-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	[M+Na] ⁺ 392,1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,48 (br s, 3H), 8,32 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,89 (t, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,24 (br d, <i>J</i> =5,5 Hz, 2H), 3,96 - 3,95 (m, 1H), 3,17 (s, 6H), 1,38 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 6H)

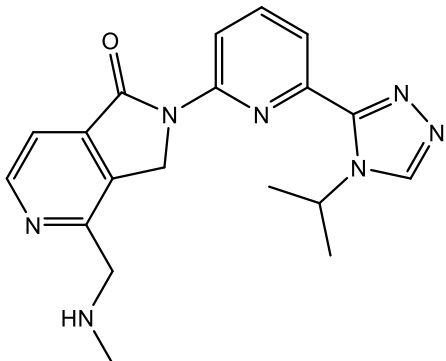
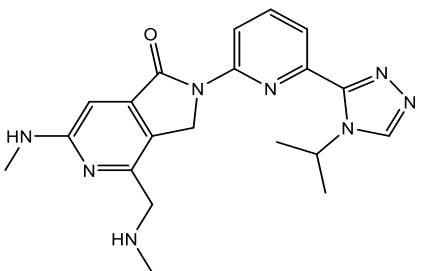
12 (B)	 4-(aminometil)-6-(dimetilamino)-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	393,3	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i>=7,8 Hz, 1H), 8,38 (br s, 3H), 8,14 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, <i>J</i>=0,6, 7,6 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,54 - 5,41
13 (B)	 4-(aminometil)-6-(dimetilamino)-2-(6-{4-[(2S)-4,4,4-trifluorobutan-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	[M+Na]⁺ 429	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,27 (br s, 2H), 9,20 (s, 1H), 8,66 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 8,15 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,48 (quin, <i>J</i>=6,8 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,32 (br t, <i>J</i>=5,6 Hz, 2H), 3,18 (s, 6H), 2,73 (t, <i>J</i>=5,4 Hz, 3H), 1,61 (d, <i>J</i>=6,8 Hz, 6H) estereoquímica absoluta conocida

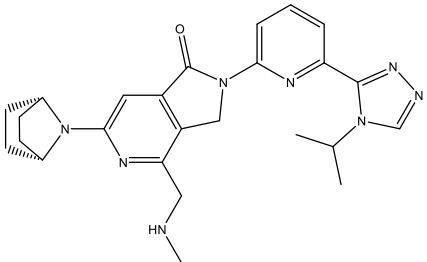
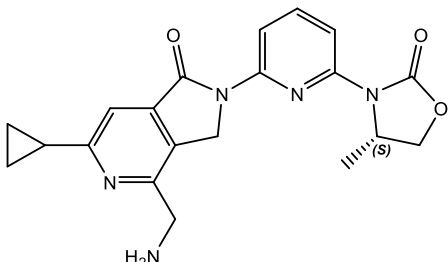
14 (B)	 2-(6-{4-[(2S)-butan-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	[M+Na]⁺ 443	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,33 (br s, 2H), 9,22 (s, 1H), 8,67 (br d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1H), 8,15 (br t, <i>J</i>=8,2 Hz, 1H), 7,96 (br d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,34 (br d, <i>J</i>=6,3 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,29 (br s, 2H), 3,18 (s, 6H), 2,78 - 2,68 (m, 3H), 2,06 - 1,86 (m, 2H), 1,60 (br d, <i>J</i>=6,5 Hz, 3H), 0,83 (br t, <i>J</i>=7,2 Hz, 3H) estereoquímica absoluta conocida
15 (B)	 4-[(metilamino)metil]-6-(pirrolidin-1-il)-2-(6-{4-[(2S)-4,4,4-trifluorobutan-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	500,2	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,10 (s, 1 H) 8,65 (d, <i>J</i>=8,31 Hz, 1 H) 8,12 (t, <i>J</i>=8,01 Hz, 1 H) 7,96 (d, <i>J</i>=7,46 Hz, 1 H) 6,65 (s, 1 H) 5,87 - 6,12 (m, 1 H) 5,13 (d, <i>J</i>=11,13 Hz, 2 H) 3,92 (s, 2 H) 3,48 (br. s., 4 H) 2,44 (s, 3 H) 1,94 - 2,07 (m, 4 H) 1,91 (s, 2 H) 1,68 (d, <i>J</i>=6,72 Hz, 3 H) estereoquímica absoluta conocida

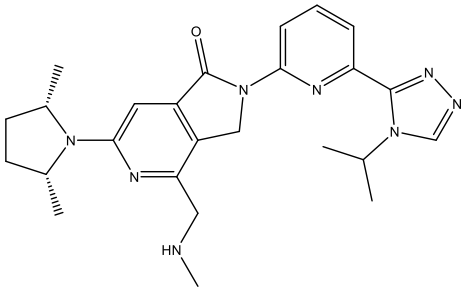
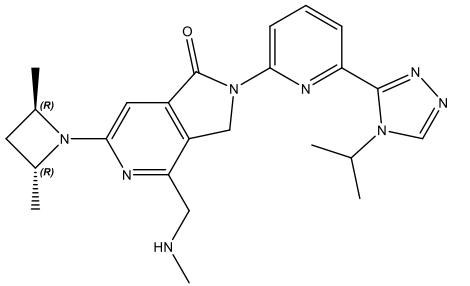
16 (B)	 4-(aminometil)-2-{6-[4-(ciclopropilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-6-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona	405,2	¹H RMN (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H), 8,55 (br s, 3H), 8,18 - 8,11 (m, 1H), 8,08 - 8,03 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,50 (d, <i>J</i>=7,0 Hz, 2H), 4,23 (br d, <i>J</i>=5,8 Hz, 2H), 3,18 (s, 6H), 1,49 (br d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H), 0,66 - 0,59 (m, 2H), 0,56 - 0,50 (m, 2H)
17 (B)	 6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-(6-{4-[(2S)-4,4,4-trifluorobutan-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona	475,2	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,37 (br s, 2H), 9,22 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1H), 8,15 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,01 - 5,91 (m, 1H), 5,24 - 5,11 (m, 2H), 4,27 (br t, <i>J</i>=5,9 Hz, 2H), 3,35 - 3,23 (m, 1H), 3,18 (s, 6H), 3,14 - 3,01 (m, 1H), 2,71 (t, <i>J</i>=5,4 Hz, 3H), 1,71 (d, <i>J</i>=6,8 Hz, 3H) estereoquímica absoluta conocida

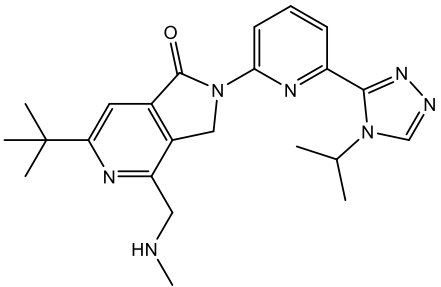
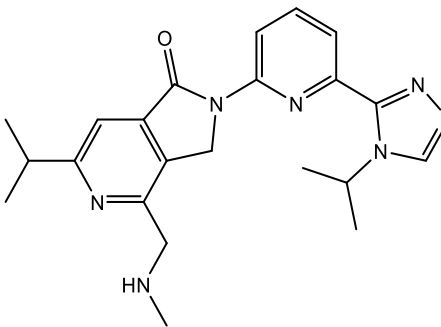
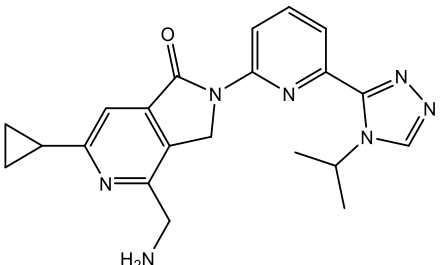
18 (B)	 6-(dimetilamino)-4- [(metilamino)metil]-2-(6-{4-[(3ξ)- 1,1,1-trifluoropentan-3-il]-4H-1,2,4- triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro- 1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	489,2 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,33 (br s, 2H), 9,14 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 8,14 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,99 - 5,87 (m, 1H), 5,21 - 5,08 (m, 2H), 4,25 (br t, <i>J</i>=5,8 Hz, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 1H), 3,18 (s, 6H), 3,13 - 2,98 (m, 1H), 2,72 (t, <i>J</i>=5,4 Hz, 3H), 2,15 - 1,91 (m, 2H), 0,82 (t, <i>J</i>=7,4 Hz, 3H) [α]_{20D} = 3,8° (0,02 M, MeOH), >99 % de ee estereoquímica absoluta desconocida*
19 (B)	 6-(dimetilamino)-4- [(metilamino)metil]-2-(6-{4-[(3ξ)- 1,1,1-trifluoropentan-3-il]-4H-1,2,4- triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro- 1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	[M+Na]⁺ 489,2 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,32 (br s, 2H), 9,13 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1H), 8,14 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i>=7,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,98 - 5,87 (m, 1H), 5,21 - 5,08 (m, 2H), 4,26 (br t, <i>J</i>=5,8 Hz, 2H), 3,30 - 3,20 (m, 1H), 3,18 (s, 6H), 3,12 - 2,99 (m, 1H), 2,72 (t, <i>J</i>=5,3 Hz, 3H), 2,14 - 1,93 (m, 2H), 0,82 (t, <i>J</i>=7,4 Hz, 3H) [α]_{20D} = -20,2° (0,02 M, MeOH), 99 % de ee estereoquímica absoluta desconocida*

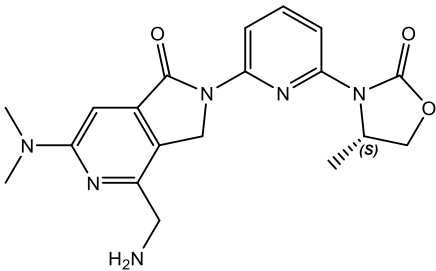
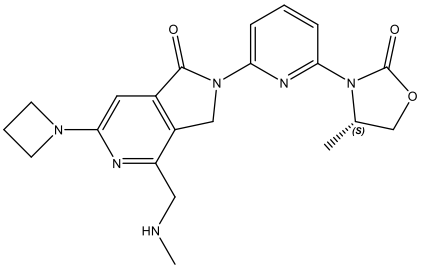
20 (B)	 6-(dimetilamino)-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	392,9	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,33 (br d, <i>J</i>=5,5 Hz, 2H), 9,08 (s, 1H), 8,66 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 8,14 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,67 (q, <i>J</i>=7,0 Hz, 2H), 4,34 (br t, <i>J</i>=5,6 Hz, 2H), 3,17 (s, 6H), 2,72 (t, <i>J</i>=5,3 Hz, 3H), 1,51 (t, <i>J</i>=7,2 Hz, 3H)
21 (B)	 2-{6-[4-(ciclopropilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	[M+Na]⁺ 441	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,33 (br s, 2H), 9,01 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 8,17 - 8,11 (m, 1H), 8,05 (d, <i>J</i>=7,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,49 (d, <i>J</i>=7,3 Hz, 2H), 4,32 (br t, <i>J</i>=5,8 Hz, 2H), 3,18 (s, 6H), 2,73 (t, <i>J</i>=5,4 Hz, 3H), 1,46 (br d, <i>J</i>=7,3 Hz, 1H), 0,65 - 0,58 (m, 2H), 0,55 - 0,48 (m, 2H)
22 (E)	 6-(dimetilamino)-2-{5-fluoro-6-[5-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	424,2	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,12 (br d, <i>J</i>=3,8 Hz, 2H), 8,38 (dd, <i>J</i>=3,3, 9,0 Hz, 1H), 8,02 - 7,96 (m, 1H), 7,89 (t, <i>J</i>=9,7 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,32 (br t, <i>J</i>=5,6 Hz, 2H), 3,87 - 3,77 (m, 1H), 3,17 (s, 6H), 2,79 - 2,70 (m, 3H), 1,37 (d, <i>J</i>=7,0 Hz, 6H)

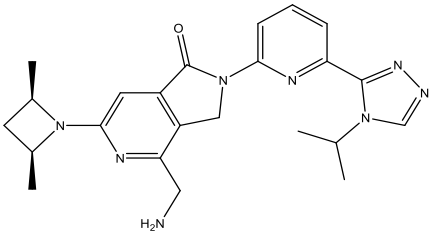
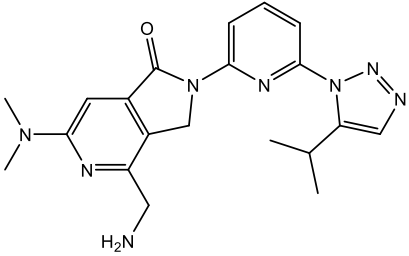
23 (F)	 4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	363,9	¹H RMN (400 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 1,79 - 1,86 (d, <i>J</i>=6,7 Hz, 6H), 2,93 - 2,98 (s, 3H), 4,65 - 4,70 (s, 2H), 5,38 - 5,43 (s, 2H), 5,77 - 5,91 (p, <i>J</i>=6,7 Hz, 1H), 7,89 - 7,95 (d, <i>J</i>=5,0 Hz, 1H), 8,03 - 8,10 (dd, <i>J</i>=7,6, 0,8 Hz, 1H), 8,19 - 8,28 (dd, <i>J</i>=8,6, 7,6 Hz, 1H), 8,83 - 8,98 (m, 2H), 10,11 - 10,17 (s, 1H).
24 (C)	 4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	393,0	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,93 (s, 1 H) 8,61 (dd, <i>J</i>=8,25, 2,38 Hz, 1 H) 8,07 (td, <i>J</i>=7,84, 2,48 Hz, 1 H) 7,95 (d, <i>J</i>=7,52 Hz, 1 H) 6,72 (br. s., 1 H) 6,64 (br. s., 1 H) 5,55-5,62 (m, 1 H) 5,14 (br. s., 2 H) 3,79 (s, 2 H) 2,83 (d, <i>J</i>=3,67 Hz, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 1,59 (d, <i>J</i>=6,60 Hz, 6 H)

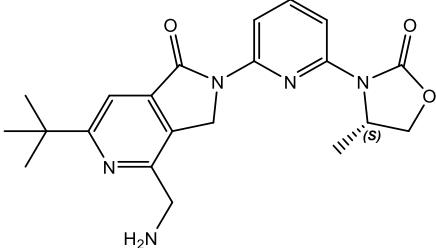
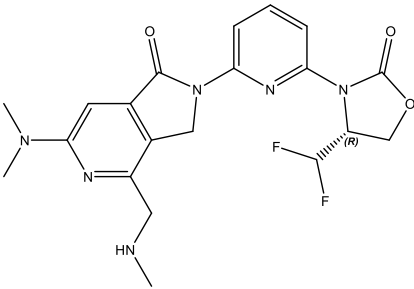
25 (C)	 6-[(1s,4s)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona	459,2	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,86 (d, <i>J</i>=1,47 Hz, 1 H) 8,53 (d, <i>J</i>=8,25 Hz, 1 H) 8,02 (t, <i>J</i>=7,98 Hz, 1 H) 7,88 (dd, <i>J</i>=7,52, 0,73 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 5,46 (dq, <i>J</i>=12,75, 6,45 Hz, 1 H) 5,10 (s, 2 H) 4,56 (br. s., 2 H) 3,85 (br. s., 2 H) 2,36 (br. s., 3 H) 1,60 (d, <i>J</i>=7,70 Hz, 4 H) 1,51 (d, <i>J</i>=6,60 Hz, 6 H) 1,37-1,40 (m, 4 H)
26 (M)	 4-(aminometil)-6-ciclopropil-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona	380,1	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,23 (d, <i>J</i>=7,83 Hz, 1 H) 7,96 (t, <i>J</i>=8,07 Hz, 1 H) 7,83 (d, <i>J</i>=7,83 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 6,58 (br. s., 1 H) 5,19 - 5,27 (m, 1 H) 5,07 - 5,15 (m, 1 H) 4,91 - 4,98 (m, 1 H) 4,60 (t, <i>J</i>=8,19 Hz, 1 H) 4,29 - 4,39 (m, 2 H) 4,16 (dd, <i>J</i>=8,44, 3,79 Hz, 1 H) 3,51 (s, 1 H) 2,28 - 2,37 (m, 1 H) 1,49 (d, <i>J</i>=6,36 Hz, 3 H) 1,11 - 1,22 (m, 2 H) 1,03 (dd, <i>J</i>=7,83, 3,18 Hz, 2 H) estereoquímica absoluta conocida

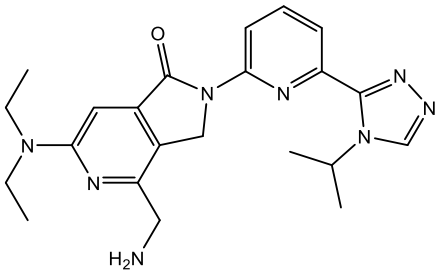
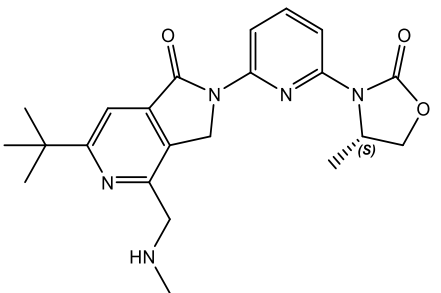
27 (C)	 6-[(2<i>R</i>,5<i>S</i>)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	461,2	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,94 (s, 1 H) 8,64 (d, <i>J</i>=8,31 Hz, 1 H) 8,10 (t, <i>J</i>=8,01 Hz, 1 H) 7,96 (d, <i>J</i>=7,58 Hz, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 5,59 (dq, <i>J</i>=13,31, 6,76, 6,76, 6,76, 6,76 Hz, 1 H) 5,17 (s, 2 H) 4,01 - 4,19 (m, 2 H) 3,83 (s, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 2,02 - 2,14 (m, 2 H) 1,67 - 1,84 (m, 2 H) 1,59 (d, <i>J</i>=6,60 Hz, 6 H) 1,31 (d, <i>J</i>=5,99 Hz, 6 H)
28 (C)	 6-[(2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2,4-dimetilazetidin-1-il]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	447,2	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,95 (s, 1H), 8,62 (d, <i>J</i>=8,44 Hz, 1H), 8,06-8,15 (m, 1H), 7,95 (d, <i>J</i>=7,58 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,53 (td, <i>J</i>=6,51, 13,39 Hz, 1H), 5,09-5,22 (m, 2H), 4,43-4,55 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,10 (br t, <i>J</i>=6,48 Hz, 2H), 1,58 (d, <i>J</i>=6,60 Hz, 6H), 1,39 (d, <i>J</i>=6,11 Hz, 6H) estereoquímica absoluta conocida

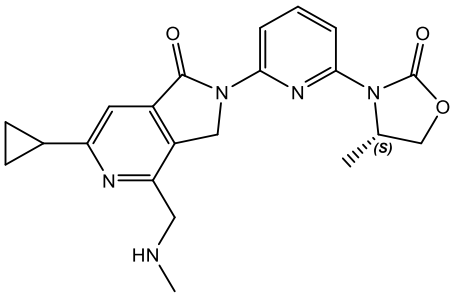
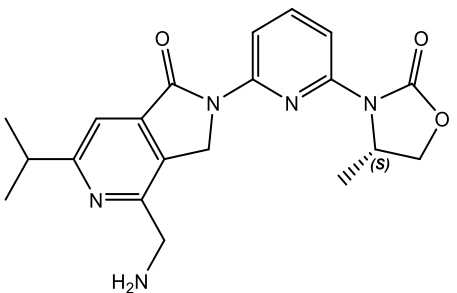
29 (G)	 6-ter-butil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	420,0	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,95 (s, 1 H) 8,62 (d, <i>J</i>=8,44 Hz, 1 H) 8,06 - 8,19 (m, 1 H) 7,97 (d, <i>J</i>=7,52 Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 5,59 (dt, <i>J</i>=13,34, 6,63 Hz, 1 H) 5,30 (s, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 2,38 (s, 3 H) 1,60 (d, <i>J</i>=6,79 Hz, 6 H) 1,39 (s, 9 H)
30 (C)	 4-[(metilamino)metil]-6-(propan-2-il)-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	406,0	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,94 (s, 1 H) 8,61 (d, <i>J</i>=8,25 Hz, 1 H) 8,09 (t, <i>J</i>=7,98 Hz, 1 H) 7,97 (d, <i>J</i>=7,52 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 5,59 (dt, <i>J</i>=13,20, 6,60 Hz, 1 H) 5,30 (s, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 3,17 (dt, <i>J</i>=13,62, 6,85 Hz, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 1,60 (d, <i>J</i>=6,60 Hz, 6 H) 1,30 (d, <i>J</i>=6,79 Hz, 6 H)
31 (C)	 4-(aminometil)-6-ciclopropil-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	390,1	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,89 - 8,97 (m, 1 H) 8,56 - 8,64 (m, 1 H) 8,05 - 8,14 (m, 1 H) 7,90 - 7,97 (m, 1 H) 7,52 - 7,62 (m, 1 H) 5,52 (dt, <i>J</i>=13,34, 6,63 Hz, 1 H) 5,28 (br. s., 2 H) 4,08 (br. s., 2 H) 3,17 (s, 2 H) 2,30 (br. s., 1 H) 1,52 - 1,61 (m, 6 H) 1,03 - 1,09 (m, 2 H) 0,94 - 1,03 (m, 2 H)

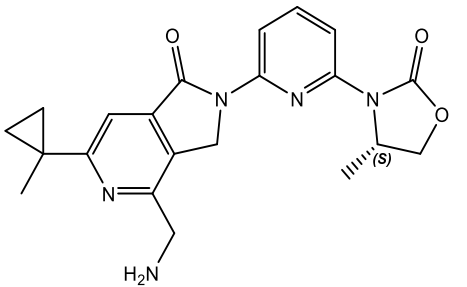
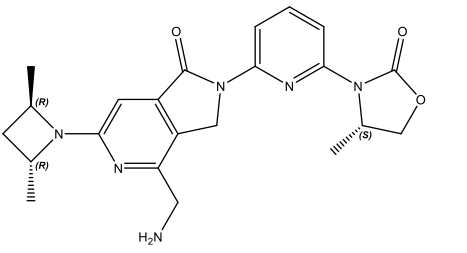
32 (D)	 4-(aminometil)-6-(dimetilamino)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	382,9	¹H RMN (400MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,43 (br s, 3H), 8,23 (d, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 7,96 (t, <i>J</i>=8,2 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,17 - 4,99 (m, 2H), 4,99 - 4,90 (m, 1H), 4,60 (t, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 4,16 (dd, <i>J</i>=3,6, 8,4 Hz, 1H), 3,17 (s, 6H), 1,49 (d, <i>J</i>=6,3 Hz, 3H) estereoquímica absoluta conocida
33 (M)	 6-(azetidin-1-il)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	[M+Na] +431,2	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,20 (d, <i>J</i>=8,03 Hz, 1H), 7,92 (t, <i>J</i>=8,03 Hz, 1H), 7,79 (d, <i>J</i>=8,28 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,96-5,16 (m, 2H), 4,82-4,92 (m, 1H), 4,59 (t, <i>J</i>=8,28 Hz, 1H), 4,15 (dd, <i>J</i>=3,76, 8,53 Hz, 1H), 4,00 (t, <i>J</i>=7,40 Hz, 4H), 3,86 (d, <i>J</i>=1,25 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,29-2,37 (m, 2H), 1,49 (d, <i>J</i>=6,27 Hz, 3H) estereoquímica absoluta conocida

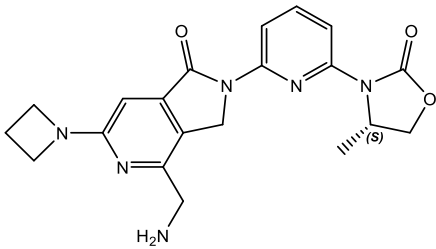
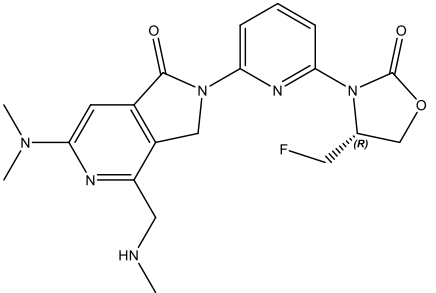
34 (C)	 4-(aminometil)-6-[(2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2,4-dimetilazetidin-1-il]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	433,2	¹H RMN (700 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,90 - 8,96 (m, 1 H) 8,60 (d, <i>J</i>=7,96 Hz, 1 H) 8,08 (t, <i>J</i>=7,53 Hz, 1 H) 7,91 - 7,97 (m, 1 H) 6,49 (s, 1 H) 5,54 (quin, <i>J</i>=6,67 Hz, 1 H) 5,19 (br. s., 2 H) 4,06 - 4,14 (m, 2 H) 3,86 (br. s., 2 H) 1,57 (d, <i>J</i>=6,45 Hz, 6 H) 1,49 (d, <i>J</i>=6,24 Hz, 6 H) 1,33 (s, 4 H)
35 (I)	 4-(aminometil)-6-(dimetilamino)-2-{6-[5-(propan-2-il)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-1-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	393,2	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,67 (d, <i>J</i>=8,59 Hz, 1 H) 8,32 (br. s., 3 H) 8,23 (t, <i>J</i>=8,00 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,72 (d, <i>J</i>=7,41 Hz, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 5,07 (s, 2 H) 4,27 (s, 2 H) 3,66 - 3,78 (m, 1 H) 3,16 (s, 6 H) 2,54 (s, 1 H) 1,30 (d, <i>J</i>=6,63 Hz, 6 H)

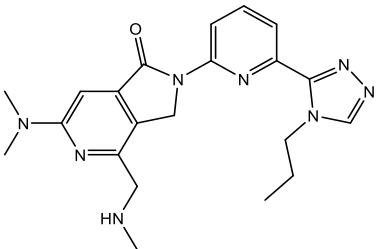
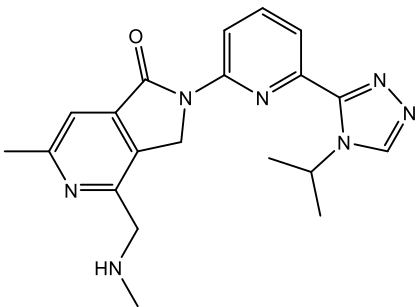
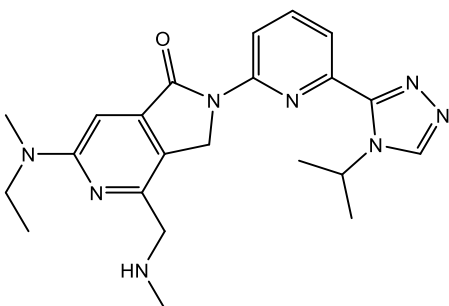
36 (J)	 4-(aminometil)-6-ter-butil-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	396,4	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,16 (d, <i>J</i>=7,95 Hz, 1 H) 7,88 (t, <i>J</i>=8,13 Hz, 1 H) 7,74 (d, <i>J</i>=8,07 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 5,69 (s, 1 H) 5,05 - 5,34 (m, 2 H) 4,75 - 5,00 (m, 1 H) 4,52 (t, <i>J</i>=8,31 Hz, 1 H) 4,07 (dd, <i>J</i>=8,38, 3,85 Hz, 1 H) 3,95 (br s, 2 H) 1,42 (d, <i>J</i>=6,11 Hz, 3 H) 1,32 (s, 9 H) estereoquímica absoluta conocida
37 (H)	 2-{6-[(4R)-4-(difluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	433,5	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 8,01 (t, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,78 (t, <i>J</i>=54 Hz, 1H), 5,36 - 5,25 (m, 1H), 5,07 (q, <i>J</i>=17,0 Hz, 2H), 4,70 - 4,60 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,17 (s, 6H), 2,55 (s, 3H) estereoquímica absoluta conocida

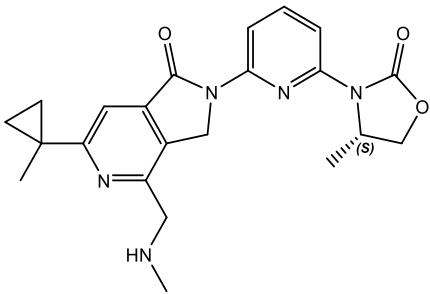
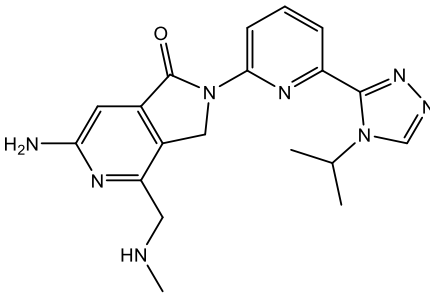
38 (C)	 4-(aminometil)-6-(dietilamino)-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	[M+Na]⁺ 442,9	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,28 (br d, <i>J</i>=5,8 Hz, 2H), 9,10 (s, 1H), 8,66 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 8,15 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,67 (q, <i>J</i>=7,0 Hz, 2H), 4,32 (t, <i>J</i>=5,8 Hz, 2H), 3,65 (q, <i>J</i>=6,8 Hz, 4H), 2,73 (t, <i>J</i>=5,3 Hz, 3H), 1,52 (t, <i>J</i>=7,2 Hz, 3H), 1,16 (t, <i>J</i>=6,9 Hz, 6H)
39 (K)	 6-ter-butil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	410,0	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8,14 (d, <i>J</i>=8,07 Hz, 1 H) 7,86 (t, <i>J</i>=8,07 Hz, 1 H) 7,74 (d, <i>J</i>=8,25 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 5,03 - 5,27 (m, 2 H) 4,73 - 4,93 (m, 1 H) 4,53 (t, <i>J</i>=8,25 Hz, 1 H) 4,08 (dd, <i>J</i>=8,44, 3,85 Hz, 1 H) 3,90 (s, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 1,44 (d, <i>J</i>=6,24 Hz, 3 H) 1,31 (s, 9 H) estereoquímica absoluta conocida

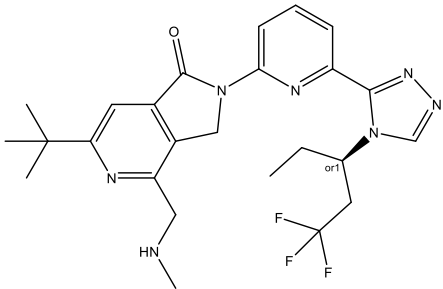
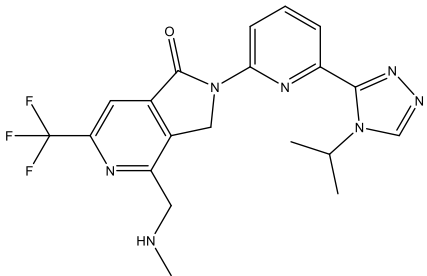
40 (M)	 6-ciclopropil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	394,2	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,22 (d, <i>J</i>=7,95 Hz, 1H), 7,94 (t, <i>J</i>=8,13 Hz, 1H), 7,81 (d, <i>J</i>=8,07 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,07-5,28 (m, 2H), 4,84-4,97 (m, 1H), 4,59 (t, <i>J</i>=8,31 Hz, 1H), 4,15 (dd, <i>J</i>=3,79, 8,44 Hz, 1H), 3,85-3,95 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,25-2,31 (m, 1H), 1,50 (d, <i>J</i>=6,24 Hz, 3H), 0,95-1,05 (m, 4H) estereoquímica absoluta conocida
41 (N)	 4-(aminometil)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	382,1	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,66 (br s, 3H), 8,23 (d, <i>J</i>=7,9 Hz, 1H), 7,96 (br t, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,83 (d, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,30 (br d, <i>J</i>=18,3 Hz, 1H), 5,19 (br d, <i>J</i>=18,3 Hz, 1H), 4,98 (br s, 1H), 4,60 (br t, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 4,45 - 4,31 (m, 2H), 4,16 (br dd, <i>J</i>=3,2, 7,9 Hz, 1H), 3,30 - 3,14 (m, 1H), 1,49 (br d, <i>J</i>=6,0 Hz, 3H), 1,34 (d, <i>J</i>=6,8 Hz, 6H) estereoquímica absoluta conocida

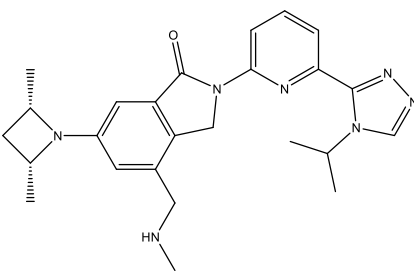
42 (M)	 4-(aminometil)-6-(1-metilciclopropil)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	394,4	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,31 (s., 2H), 8,23 (d, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,97 (t, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,83 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,28 - 5,09 (m, 2H), 5,00 - 4,92 (m, 1H), 4,60 (t, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 2H), 4,17 (dd, <i>J</i>=3,9, 8,4 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,50 (d, <i>J</i>=6,2 Hz, 3H), 1,48 - 1,43 (m, 2H), 0,91 (d, <i>J</i>=2,9 Hz, 2H) estereoquímica absoluta conocida
43 (M)	 4-(aminometil)-6-[(2R,4R)-2,4-dimetilazetidin-1-il]-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	[M+Na]⁺ 444,8	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,21 (d, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,93 (t, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,16 - 5,01 (m, 2H), 4,98 - 4,88 (m, 1H), 4,59 (t, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 4,52 - 4,42 (m, 2H), 4,14 (dd, <i>J</i>=3,8, 8,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,09 (t, <i>J</i>=6,5 Hz, 2H), 1,48 (d, <i>J</i>=6,2 Hz, 3H), 1,38 (d, <i>J</i>=6,1 Hz, 6H) estereoquímica absoluta conocida

44 (M)	 4-(aminometil)-6-(azetidin-1-il)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	394,9 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,22 (d, <i>J</i>=7,7 Hz, 1H), 7,93 (t, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i>=7,7 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,20 - 5,02 (m, 2H), 4,93 (ddd, <i>J</i>=3,8, 6,2, 8,1 Hz, 1H), 4,59 (t, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 4,14 (dd, <i>J</i>=3,8, 8,4 Hz, 1H), 4,02 (t, <i>J</i>=7,3 Hz, 4H), 3,90 (s, 2H), 2,40 - 2,34 (m, 2H), 1,48 (d, <i>J</i>=6,1 Hz, 3H) estereoquímica absoluta conocida
45 (H)	 6-(dimetilamino)-2-{6-[(4R)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	415,3 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,25 (d, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 7,98 (t, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i>=8,2 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,06 (dt, <i>J</i>=25,4, 13,9 Hz, 4H), 4,80 (dd, <i>J</i>=45,7, 10,1 Hz, 1H), 4,65 (t, <i>J</i>=8,9 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,14 (s, 6H), 2,58 (s, 3H). estereoquímica absoluta conocida

46 (C)	 6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	406,9	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 8,12 - 8,06 (m, 1H), 8,03 - 7,99 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,58 (t, <i>J</i>=7,2 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,12 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 0,94 (t, <i>J</i>=7,4 Hz, 3H)
47 (C)	 6-metil-4-[(metilamino)metil]-2-[6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	[M+Na]⁺ 400,2	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,56 (br s, 2H), 9,41 (s, 1H), 8,68 (d, <i>J</i>=7,82 Hz, 1H), 8,18 (t, <i>J</i>=8,07 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i>=7,09 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,51 (td, <i>J</i>=6,71, 13,36 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,43 (br s, 2H), 2,63-2,76 (m, 6H), 1,64 (d, <i>J</i>=6,72 Hz, 6H)
48 (C)	 6-[etil(metil)amino]-4-[(metilamino)metil]-2-[6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	421,2	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,95 (s, 1 H) 8,63 (d, <i>J</i>=8,31 Hz, 1 H) 8,09 (t, <i>J</i>=8,01 Hz, 1 H) 7,96 (d, <i>J</i>=7,34 Hz, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 5,59 (quin, <i>J</i>=6,76 Hz, 1 H) 5,17 (s, 2 H) 3,82 (s, 2 H) 3,55 - 3,70 (m, 2 H) 3,05 (s, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 1,59 (d, <i>J</i>=6,72 Hz, 6 H) 1,10 (t, <i>J</i>=6,97 Hz, 3 H)

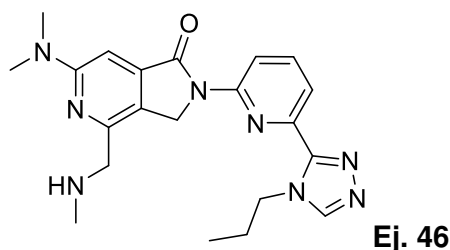
49 (M)	 4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	408,6	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,89 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,98 (t, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,25 - 5,07 (m, 2H), 4,99 - 4,89 (m, 1H), 4,61 (t, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 4,51 (br. s., 2H), 4,17 (dd, <i>J</i>=3,9, 8,3 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,50 (d, <i>J</i>=6,2 Hz, 3H), 1,43 (d, <i>J</i>=3,9 Hz, 2H), 0,93 (d, <i>J</i>=2,8 Hz, 2H) estereoquímica absoluta conocida
50 (C)	 6-amino-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	379,1	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,40 - 8,49 (m, 1 H) 8,05 - 8,16 (m, 1 H) 7,57 - 7,67 (m, 1 H) 7,42 - 7,49 (m, 1 H) 6,79 (br. s., 1 H) 6,71 (br. s., 1 H) 6,62 (br. s., 1 H) 6,40 (s, 1 H) 4,89 - 4,99 (m, 1 H) 4,51 - 4,67 (m, 2 H) 3,77 (s, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 1,04 - 1,15 (m, 6 H)

51 (G)	 6-ter-butil-4-[(metilamino)metil]-2-(6-{4-[(3ξ)-1,1,1-trifluoropentan-3-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	502,3	¹H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i>₄) δ 8,89 (s, 1H), 8,70 (dd, <i>J</i>=0,67, 8,50 Hz, 1H), 8,00 (dd, <i>J</i>=7,70, 8,44 Hz, 1H), 7,85 (dd, <i>J</i>=0,79, 7,64 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,84-6,03 (m, 1H), 5,07-5,29 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,95-3,11 (m, 1H), 2,71-2,93 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,86-2,17 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 0,80-0,90 (m, 3H) [α]_D22 = -6,6°, (0,2 M, MeOH) , >99 % de ee estereoquímica absoluta desconocida*
52 (L)	 4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	432,2	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,22 (br s, 2 H) 8,96 (s, 1 H) 8,63 (dd, <i>J</i>=8,31, 0,73 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,18 (dd, <i>J</i>=8,31, 7,58 Hz, 1 H)

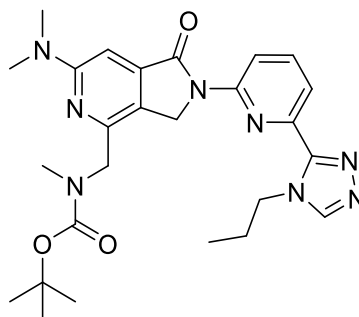
53 (C)	 6-[(2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2,4-dimetilazetidín-1-il]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrólo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	447	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,95 (s, 1 H) 8,56 - 8,70 (m, 1 H) 8,06 - 8,15 (m, 1 H) 7,92 - 8,00 (m, 1 H) 6,53 (s, 1 H) 5,49 - 5,70 (m, 1 H) 5,19 (s, 2 H) 4,01 - 4,18 (m, 2 H) 3,82 (s, 2 H) 2,61-2,68 (m, 1 H) 2,35 (s, 3 H) 1,61 - 1,70 (m, 1 H) 1,59 (d, <i>J</i> =6,72 Hz, 6 H) 1,50 (d, <i>J</i> =6,11 Hz, 6 H)
-------------------------	---	-----	--

*El uso de *or*1 en una estructura y ξ en el nombre identifica un centro quiral que se resolvió en los dos enantiómeros, pero el enantiómero específico no se confirmó; una cuña continua y punteada se muestra en la estructura pero el enantiómero real puede ser el otro enantiómero.

Ejemplo 46: 6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrólo[3,4-*c*]piridin-1-ona



Etapas 1: *ter*-butil ({6-(dimetilamino)-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrólo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)metilcarbamato



Una mezcla de **Intermediario 3** (1,33 g, 4,15 mmol), **Intermediario 13** (1,16 g, 4,36 mmol), Pd₂(dba)₃ (380 mg, 0,415 mmol), Xantphos (480 g, 0,830 mmol) y K₃PO₄ (2,64 g, 12,5 mmol) en 1,4-dioxano (46 ml) se desgasificó con N₂ durante 5 min y luego

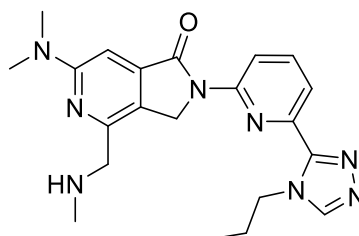
se agitó a 85 °C durante 16 h. La reacción se analizó mediante LCMS, que mostró el consumo del material de inicio. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite®, y se concentró al vacío. El residuo se suspendió con EtOAc (15 ml) durante 10 min, y los sólidos se recolectaron mediante filtración. La torta de filtro se lavó con EtOAc (4x) y luego se secó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (40 g de SiO₂, 0-100 % de EtOAc/heptano y luego 10 % de MeOH/EtOAc) para proporcionar un sólido amarillo claro. El material se disolvió en 1:9 EtOH/DCM y se trató con Si-Tio SiO₂ de Ultra-pure (1,59 g). La mezcla se agitó durante 2 h y luego se filtró. La torta de filtro se lavó con 1:9 EtOH/DCM, y el filtrado combinado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 1:9 EtOH/DCM y se trató con Si-Tio SiO₂ de Ultra-pure (1,32 g). La mezcla se agitó durante 3 h y luego se filtró. La torta de filtro se lavó con 1:9 EtOH/DCM, y el filtrado combinado se concentró. El residuo se disolvió en 1:9 EtOH y se trató con Si-Tio SiO₂ de Ultra-pure (1,22 g). La mezcla se agitó durante 16 h y luego se filtró. La torta de filtro se lavó con 1:9 EtOH/DCM. El filtrado combinado se concentró hasta secarse para proporcionar *ter*-butil ((6-(dimetilamino)-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)metilcarbamato (2,08 g, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,61 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,09 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,05 (d, *J*=11,7 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,52 – 4,46 (m, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,92 (s, 3H), 1,88 – 1,76 (m, 2H), 1,40 – 1,19 (m, 9H), 0,87 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); LCMS *m/z* (ESI+) para (C₂₆H₃₄N₈O₃), 507,4 (M+H)⁺.

Etapas alternativa 1: *ter*-butil ((6-(dimetilamino)-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)metilcarbamato

A una solución de *ter*-butil ((6-(dimetilamino)-4-(dimetilcarbamoil)-3-formilpiridin-2-il)metil)metilcarbamato (**3e**) (500 mg, 1,37 mmol) y 6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina (**Intermediario 16**) (293 mg, 1,44 mmol) en MeOH (9,1 ml) se agregó decaborano (62,0 mg, 0,508 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y luego se agregó una solución de NaOMe (25 % en MeOH, 5,02 ml, 22,0 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 2 h y proporcionó una suspensión amarilla. Se agregó más NaOMe (0,5 M en MeOH, 13,7 ml, 6,86 mmol), y la mezcla se agitó a 65 °C durante 3 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y los sólidos amarillos se recolectaron mediante filtración. La torta de filtro se lavó con H₂O (2x3 ml) y se secó al vacío para proporcionar *ter*-butil ((6-(dimetilamino)-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)metilcarbamato (518 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS *m/z* (ESI+) para

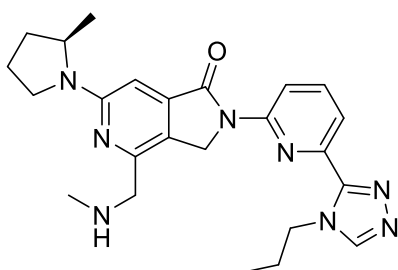
(C₂₆H₃₄N₈O₃), 507,5 (M+H)⁺.

Etapa 2: 6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



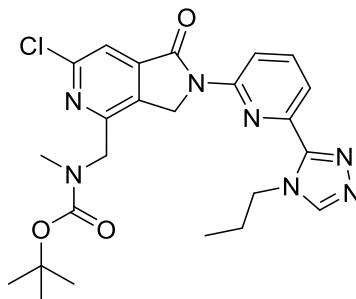
A una suspensión de *ter*-butil ((6-(dimetilamino)-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)metilcarbamato (1,96 g, 3,87 mmol) en MeOH (20 ml) se agregó una solución de HCl (4,0 M en 1,4-dioxano, 19,3 ml, 77,4 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 h a 0 °C y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se concentró hasta secarse. Los sólidos se disolvieron en 1:9 MeOH/DCM (80 ml), se enfriaron hasta 0 °C, y luego se agitaron con Na₂CO₃ acuoso saturado (25 ml) durante 20 min. La mezcla se separó. La capa acuosa se extrajo con 1:19 MeOH/DCM (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2x30 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Los sólidos se suspendieron en EtOAc a 40 °C durante 40 min. Los sólidos se recolectaron mediante filtración. La torta de filtro se lavó con EtOAc y luego se secaron durante 16 h en un horno de vacío a 30 °C para proporcionar 6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (1,42 g, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,62 (dd, *J*=8,4, 1,0 Hz, 1H), 8,11 – 8,04 (m, 1H), 8,00 (dd, *J*=7,7, 1,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,57 (dd, *J*=7,9, 6,5 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 1,88 (h, *J*=7,4 Hz, 2H), 0,93 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); LCMS *m/z* (ESI+) para (C₂₁H₂₆N₈O), 407,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 55: 4-[(metilamino)metil]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



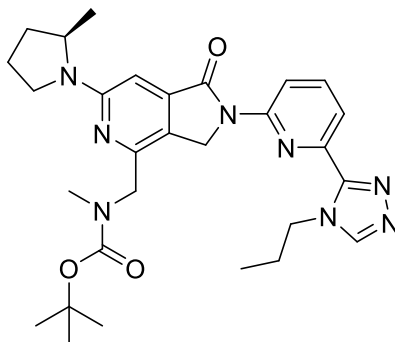
Ej. 55

Etapa 1: *ter*-butil ((6-cloro-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)metilcarbamato



A una solución de **Intermediario 2** (430 mg, 1,38 mmol), **Intermediario 13** (368 mg, 1,38 mmol), K₂CO₃ (419 mg, 3,03 mmol) y *N,N*-dimetiletilendiamina (60,7 mg, 0,690 mmol) en MeCN (10,0 ml) se agregó CuI (65,7 mg, 0,345 mmol). La mezcla se roció con N₂ durante 5 min y luego se agitó a 120 °C durante 1,5 h en irradiación de microondas. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregó H₂O (10 ml). La mezcla se agitó durante 15 min y luego se filtró. La torta de filtro se lavó con H₂O (3x3 ml) y se secó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (12 g de SiO₂, EtOAc) para proporcionar *ter*-butil ((6-cloro-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)metilcarbamato (430 mg, 63 % de rendimiento) como un vidrio amarillo. ¹H RMN (400 Mhz, cloroformo-*d*) δ 8,68 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 – 7,92 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,76 – 4,50 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 1,97 – 1,80 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,94 (s, 3H); *m/z* (ESI+) para (C₂₄H₂₈ClN₇O₃), 498,2 (M+H)⁺.

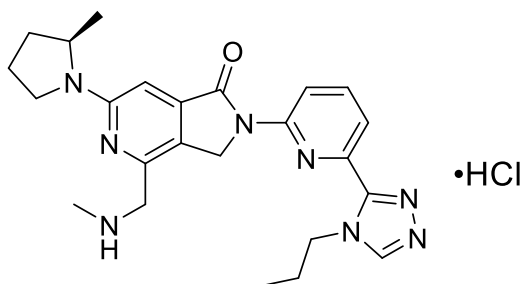
Etapa 2: *ter*-butil metil((6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)carbamato



Una solución de *ter*-butil ((6-cloro-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)metilcarbamato (200 mg, 0,402 mmol) y Cs₂CO₃ (720 mg, 2,21 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) se roció con argón durante 3 min, y se agregó RuPhos Pd G3 (33,6 mg, 0,0402 mmol). La mezcla se roció

con argón durante 3 min y se agregó (2*R*)-2-metilpirrolidina (171 mg, 2,01 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La mezcla se filtró, y la torta de filtro se lavó con DCM (2x10 ml). El filtrado combinado se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (8 g SiO₂, EtOAc) para proporcionar *ter*-butil metil({6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato (210 mg, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,82 – 8,62 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 – 8,09 (m, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,13 – 4,85 (m, 2H), 4,76 – 4,58 (m, 2H), 4,64 – 4,42 (m, 2H), 4,35 – 4,19 (m, 1H), 3,84 – 3,73 (m, 2H), 3,67 – 3,57 (m, 1H), 3,46 – 3,31 (m, 1H), 3,01 (br. s, 3H), 2,19 – 2,08 (m, 2H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,81 – 1,74 (m, 1H), 1,48 – 1,31 (m, 9H), 1,27 (d, *J*=6,1 Hz, 3H), 0,98 (t, *J*=6,3 Hz, 3H); *m/z* (ESI+) para (C₂₉H₃₈N₈O₃), 547,4 (M+H)⁺.

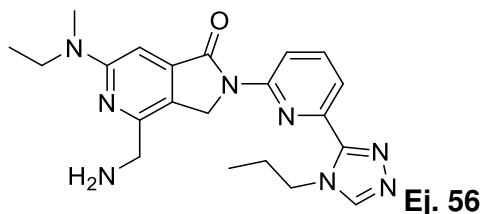
Etapas 3: 4-[(metilamino)metil]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona, sal de clorhidrato



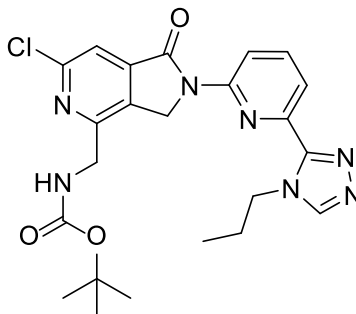
A una solución de *ter*-butil metil({6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato (210 mg, 0,384 mmol) en DCM (5,0 ml) a 0 °C se agregó una solución de HCl (1,0 M en EtOAc, 5,0 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 4 h para proporcionar una suspensión. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La suspensión se filtró. La torta de filtro se lavó con DCM (5 ml) y se secó al vacío. El material se disolvió en H₂O (30 ml) y se secó mediante liofilización para proporcionar 4-[(metilamino)metil]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona, aislada como un clorhidrato (170 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,53 (dt, *J*=6,2, 2,9 Hz, 1H), 8,04 – 7,98 (m, 1H), 7,94 (dd, *J*=8,0, 2,8 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,06 – 4,98 (m, 2H), 4,56 – 4,48 (m, 2H), 3,84 (2H enmascarado por el pico de solvente), 3,28 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 2,46 – 2,34 (m, 3H), 2,09 – 1,96 (m, 2H), 1,96 – 1,89 (m, 1H), 1,88 – 1,74 (m, 4H), 1,74 – 1,63 (m, 1H), 1,15 (d, *J*=6,1 Hz, 3H), 0,90 (t,

$J=7,4$ Hz, 3H); m/z (ESI+) para ($C_{24}H_{30}N_8O$), 447,1 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 56: 4-(aminometil)-6-[etil(metil)amino]-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona clorhidrato

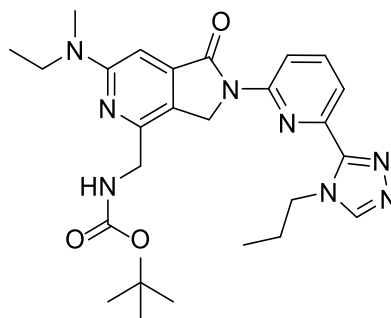


Etapla 1: *ter*-butil ((6-cloro-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)carbamato



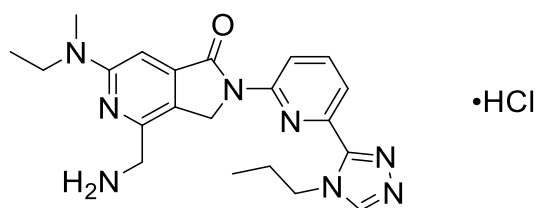
A una solución de **Intermediario 7** (300 mg, 1,01 mmol), **Intermediario 13** (306 mg, 2,22 mmol), *N,N*-dimetiletilendiamina (44,4 mg, 0,504 mmol) y K_2CO_3 (306 mg, 2,22 mmol) en MeCN (10,0 ml) se agregó CuI (48,0 mg, 0,252 mmol), y la mezcla se roció con argón durante 5 min. La mezcla se agitó a 120 °C durante 1,5 h con irradiación de microondas. El análisis de TLC indicó consumo del material de inicio. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregó H_2O (80 ml). La mezcla se filtró, y la torta de filtro se lavó con H_2O (3x5 ml) y se secó al vacío para proporcionar *ter*-butil ((6-cloro-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)carbamato (290 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,78 (s, 1H), 8,59 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,18 – 8,07 (m, 1H), 8,01 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55 (t, $J=5,9$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,58 (t, $J=7,1$ Hz, 2H), 4,39 (d, $J=5,9$ Hz, 2H), 1,83 (q, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,86 (t, $J=7,3$ Hz, 3H); m/z (ESI+) para ($C_{23}H_{26}ClN_7O_3$), 484,2 ($M+H$)⁺.

Etapla 2: *ter*-butil ((6-[etil(metil)amino]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)carbamato



Una solución de *ter*-butil ((6-cloro-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato (290 mg, 0,599 mmol) y Cs₂CO₃ (586 mg, 1,8 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) se roció con argón durante 3 min, y se agregó RuPhos Pd G3 (50,1, 0,0599 mmol). La mezcla se roció con argón durante 3 min, y se agregó *N*-metiletanamina (70,8 mg, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 h en Ar. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La reacción se concentró hasta secarse, y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂, 1:20 MeOH/EtOAc) para proporcionar *ter*-butil ((6-[etil(metil)amino]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato (90 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido amarillo. *m/z* (ESI+) para (C₂₆H₃₄N₈O₃), 507,3 (M+H)⁺.

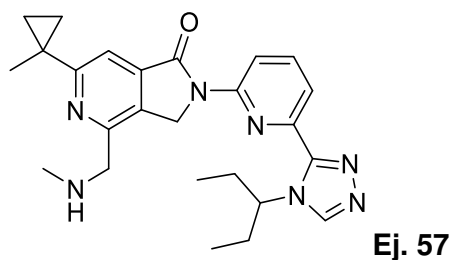
Etapas 3: 4-(aminometil)-6-[etil(metil)amino]-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona clorhidrato



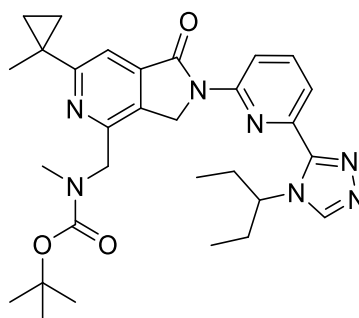
A una solución de *ter*-butil ((6-[etil(metil)amino]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato (90 mg, 0,18 mmol) en EtOAc (5,0 ml) se agregó una solución de HCl (4,0 M en EtOAc, 3,0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 20 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La reacción se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con una columna YMC-Actus Triart C-18 (150x30 mm, tamaño de partícula 5 µm), que se eluyó con 11-51 % de MeCN/H₂O (+0,05 % de HCl) con una velocidad de flujo de 30 ml/min para proporcionar 4-(aminometil)-6-[etil(metil)amino]-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona, aislada como un clorhidrato (37 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (s, 1H), 8,65 (d, *J*=8,4 Hz,

1H), 8,48 (s, 3H), 8,16 – 8,09 (m, 1H), 8,02 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,59 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 4,22 (d, $J=6,1$ Hz, 2H), 3,71 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,89 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,11 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 0,94 (t, $J=7,4$ Hz, 3H); m/z (ESI+) para ($C_{21}H_{26}N_8O$), 407,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 57: 4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona

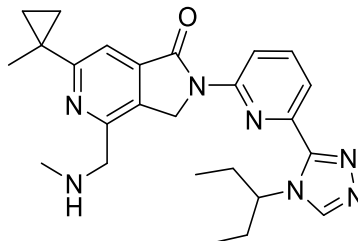


Etapas 1: *ter*-butil metil{[6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il]metil}carbamato



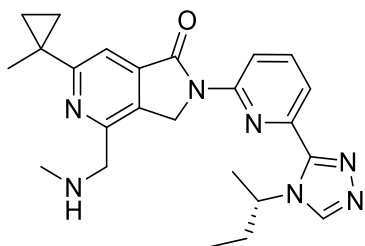
A una mezcla de **Intermediario 8** (100 mg, 0,302 mmol), **Intermediario 14** (89,1 mg, 0,302 mmol) y K_3PO_4 (192 mg, 0,905 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) en una atmósfera de N_2 se agregó $Pd_2(dba)_3$ (27,6 mg, 0,0302 mmol) y Xantphos (34,9 mg, 0,0603 mmol). La mezcla se roció con N_2 durante 2 minutos. La mezcla se agitó a 85 °C durante 18 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La reacción se diluyó con H_2O (1,5 ml) y se extrajo con EtOAc (2x10 ml). Los orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2 , 1:30 MeOH/EtOAc) para proporcionar *ter*-butil metil{[6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il]metil}carbamato (100 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,92 (s, 1H), 8,61 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,14 – 8,06 (m, 1H), 7,93 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,17 (d, $J=23,7$ Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,99 – 1,83 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,38 (s, 5H), 1,23 (s, 4H), 1,18 (s, 4H), 0,91 – 0,82 (m, 4H), 0,78 (t, $J=7,4$ Hz, 6H); m/z (ESI+) para ($C_{30}H_{39}N_7O_3$), 546,5 (M+H)⁺.

Etapas 2: 4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona



Una solución de *ter*-butil metil{[6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il]metil}carbamato (100 mg, 0,183 mmol) en DCM (3,0 ml) se enfrió hasta 0 °C, y se agregó TFA (1,0 ml) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Los sólidos se secaron mediante liofilización para proporcionar 4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona (33 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,65 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,14 – 8,06 (m, 1H), 7,96 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,43 (td, *J*=8,7, 4,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,34 (s, 4H), 1,99 – 1,86 (m, *J*=6,7 Hz, 4H), 1,56 (s, 3H), 1,25 (p, *J*=3,5 Hz, 2H), 0,87 (q, *J*=3,6 Hz, 2H), 0,83 (s, 6H); *m/z* (ESI+) para (C₂₅H₃₁N₇O), 446,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 58: 2-(6-{4-[(2*S*)-butan-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona

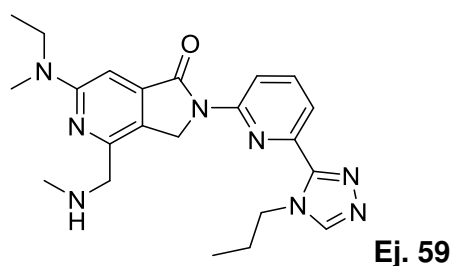


Ej. 58

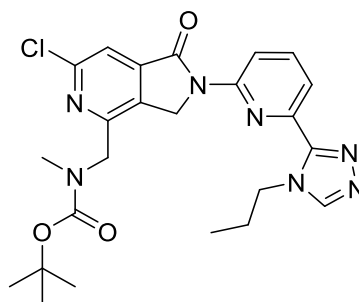
Una mezcla de **Intermediario 8** (68,4 mg, 0,206 mmol), **Intermediario 15** (58,0 mg, 0,210 mmol), K₂CO₃ (71,3 mg, 0,516 mmol), *N,N*-dimetiletilendiamina (8,61 mg, 0,0977 mmol) y CuI (9,3 mg, 0,0488 mmol) se agitó a 120 °C durante 90 min en irradiación de microondas. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. La torta de filtro se lavó con 10 % de MeOH/DCM, y el filtrado combinado se concentró hasta

secarse. El residuo se disolvió en DCM (2,0 ml), y se agregó TFA (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante SFC preparativa con una columna ZymorSPHERE HADP (4,6x150 mm, tamaño de partícula 5 μ m), que se eluyó con 5-50 % de MeOH/CO₂ con una velocidad de flujo de 4,0 ml/min para proporcionar [omisión en el texto fuente] (57,6 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,61 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 8,15 – 8,07 (m, 1H), 7,93 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,31 (p, *J*=7,2 Hz, 1H), 5,25 – 5,17 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,92 (ddp, *J*=36,2, 14,6, 7,4 Hz, 2H), 1,57 (d, *J*=8,2 Hz, 6H), 1,42 – 1,37 (m, 2H), 0,91 (d, *J*=5,4 Hz, 2H), 0,82 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); *m/z* (ESI+) para (C₂₄H₂₉N₇O), 432,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 59: 6-[etil(metil)amino]-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



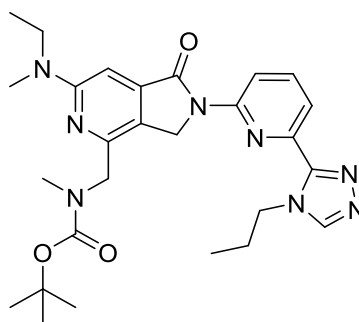
Etapa 1: *ter*-butil ((6-cloro-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)metilcarbamato



A una solución de **Intermediario 2** (200 mg, 0,642 mmol), **Intermediario 13** (180 mg, 0,674 mmol), K₂CO₃ (195 mg, 1,41 mmol) y *N,N*-dimetiletilendiamina (28,3 mg, 0,321 mmol) en MeCN (7,0 ml) se agregó CuI (30,5 mg, 0,160 mmol). La mezcla se roció con argón durante 5 min y luego se agitó a 120 °C durante 1,5 h en irradiación de microondas. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La mezcla se diluyó con H₂O (30 ml). El precipitado resultante se recolectó mediante filtración. La torta de filtro se agitó en EtOAc (100 ml) y se filtró para remover los sólidos no disueltos. El filtrado se concentró hasta secarse para proporcionar *ter*-butil ((6-cloro-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-

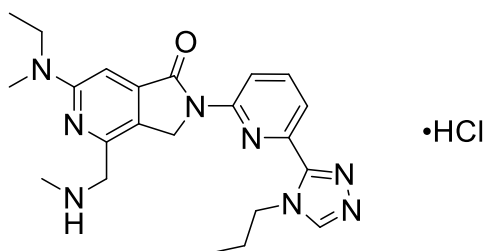
il}metil)metilcarbamato (270 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido gris. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,78 (s, 1H), 8,60 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,17 – 8,10 (m, 1H), 8,00 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,60 – 4,54 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,81 (s, 2H), 1,37 (s, 5H), 1,24 (s, 4H), 0,86 (t, $J=7,3$ Hz, 3H); m/z (ESI+) para ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_7\text{O}_3$), 498,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 2: *ter*-butil ((6-[etil(metil)amino]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)metilcarbamato



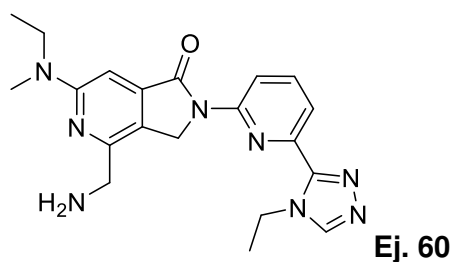
Una mezcla de *ter*-butil ((6-cloro-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)metilcarbamato (270 mg, 0,542 mmol), *N*-metiletanamina (64,1 mg, 1,08 mmol) y Cs_2CO_3 (530 mg, 1,63 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) se roció con argón durante 3 min, y se agregó RuPhos Pd G3 (45,4 mg, 0,542 mmol). La mezcla se roció con argón durante 3 min más y luego se agitó a 100 °C durante 18 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La mezcla se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (1:20 MeOH/EtOAc) para proporcionar *ter*-butil ((6-[etil(metil)amino]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)metilcarbamato (99 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,76 (s, 1H), 8,62 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,12 – 8,06 (m, 1H), 7,98 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,09 – 5,00 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,68 – 3,60 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,90 – 1,77 (m, 2H), 1,38 (s, 4H), 1,23 (s, 5H), 1,07 (d, $J=7,9$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J=7,5$ Hz, 3H).; m/z (ESI+) para ($\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_3$), 521,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 3: 6-[etil(metil)amino]-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona, clorhidrato

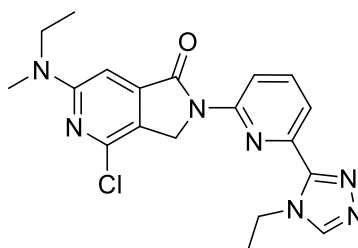


Una solución de *ter*-butil ((6-[etil(metil)amino]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)metilcarbamato (99 mg, 0,19 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató por goteo con una solución de HCl (4,0 M en EtOAc, 5,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 d. La LCMS mostró consumo del material de inicio. La mezcla se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con una columna YMC-Actus Triart C18 (150x30 mm, tamaño de partícula 5 µm), que se eluyó con 12-52 % de MeCN/H₂O (+0,05 % de HCl) con una velocidad de flujo de 30 ml/min para proporcionar 6-[etil(metil)amino]-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona, aislada como un clorhidrato (62,2 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,65 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 8,16 – 8,10 (m, 1H), 8,04 – 7,98 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,58 (t, *J*=7,2 Hz, 2H), 4,33 (t, *J*=5,9 Hz, 2H), 3,72 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,73 (t, *J*=5,4 Hz, 3H), 1,87 (h, *J*=7,4 Hz, 2H), 1,12 (t, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,93 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); *m/z* (ESI+) para (C₂₂H₂₈N₈O), 421,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 60: 4-(aminometil)-6-[etil(metil)amino]-2-[6-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona

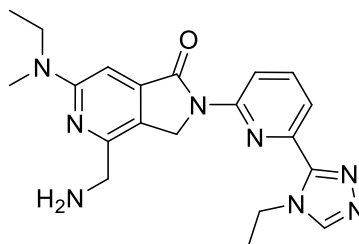


Etapa 1: 4-cloro-6-[etil(metil)amino]-2-[6-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



Una mezcla de 4-cloro-6-[etil(metil)amino]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (**Intermediario 9**) (123 mg, 0,487 mmol), **Intermediario 12** (110 mg, 0,487 mmol), K₂CO₃ (196 mg, 1,42 mmol), *N,N*-dimetiletilendiamina (28,4 mg, 0,322 mmol) y CuI (30,7 mg, 0,161 mmol) en MeCN (4,0 ml) se agitó a 120 °C durante 90 min en irradiación de microondas. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La mezcla se filtró a través de Celite®. La torta de filtro se lavó con 10 % de MeOH/DCM, y el filtrado combinado se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (12 g de SiO₂, 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar 4-cloro-6-[etil(metil)amino]-2-[6-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (173 mg, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo. *m/z* (APCI+) para (C₁₉H₂₀ClN₇O), 398,2 (M+H)⁺.

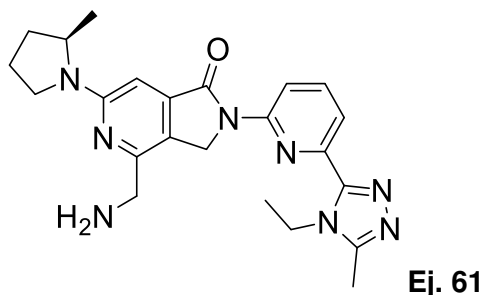
Etapas 2: 4-(aminometil)-6-[etil(metil)amino]-2-[6-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



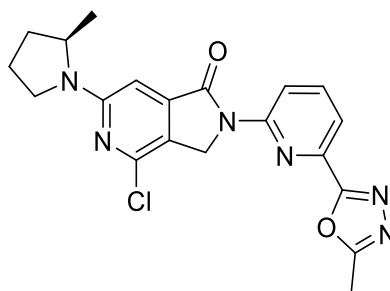
Una mezcla de 4-cloro-6-[etil(metil)amino]-2-[6-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (172 mg, 0,432 mmol), *N*-Boc-aminometiltrifluoroborato de potasio (205 mg, 0,865 mmol), K₂CO₃ (299 mg, 2,16 mmol), cataCXium A (31,0 mg, 0,0865 mmol), Pd(OAc)₂ (19,4 mg, 0,0865 mmol) y tetrafluoroborato de trimetilamonio (93,8 mg, 0,432 mmol) en *t*-AmOH (4,0 ml) y H₂O (0,4 ml) se agitó a 110 °C durante 20 h en una atmósfera de N₂. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con DCM (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se absorbió en DCM (2,0 ml) y se trató con TFA (1,0 ml). La mezcla se agitó durante 2 h y luego se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante SFC preparativa con una columna Princeton SFC HA-Morfolina (150x4,6 mm, tamaño de partícula 5 µm), que se eluyó con 5-50 % de MeOH/CO₂ con una velocidad de flujo de 4,0 ml/min para proporcionar 4-(aminometil)-6-[etil(metil)amino]-2-[6-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (114,4 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,60 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 3H), 8,12 – 8,06 (m, 1H), 7,98 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,61 (q, *J*=7,2 Hz,

2H), 4,26 (s, 2H), 3,70 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,47 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,12 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); m/z (APCI+) para ($C_{20}H_{24}N_8O$), 393,0 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 61: 4-(aminometil)-2-[6-(4-etil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona

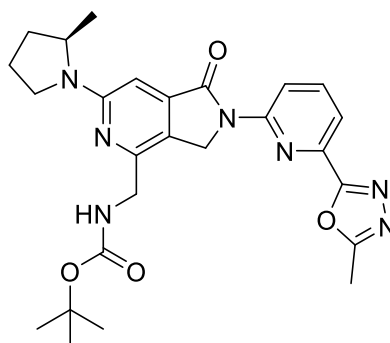


Etapas 1: 4-cloro-2-[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



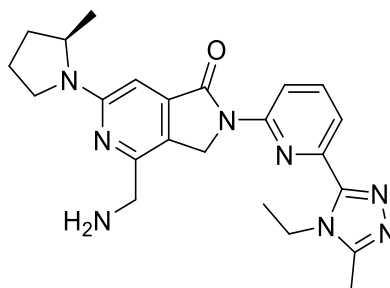
Una mezcla de **Intermediario 10** (142 mg, 0,593 mmol), **Intermediario 4** (120 mg, 0,477 mmol), K_2CO_3 (145 mg, 1,05 mmol), CuI (22,7 mg, 0,119 mmol) y *N,N*-dimetiletilendiamina (21,0 mg, 0,238 mmol) en MeCN (3,0 ml) se agitó a 120 °C durante 90 min en irradiación de microondas. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La mezcla se concentró hasta secarse y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , 1:1 EtOAc/DCM) para proporcionar 4-cloro-2-[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (162 mg, 83 % de rendimiento) como una espuma amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (d, $J=8,07$ Hz, 1H), 7,91 – 8,08 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,23 (quin, $J=5,84$ Hz, 1H), 3,59 – 3,70 (m, 1H), 3,36 – 3,50 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,10 – 2,29 (m, 2H) 1,97 – 2,09 (m, 1H), 1,74 – 1,86 (m, 1H) 1,28 (d, $J=6,36$ Hz, 3H); m/z (APCI+) para ($C_{20}H_{19}ClN_6O_2$), 411,0 ($M+H$)⁺.

Etapas 2: *ter*-butil ((2-[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)carbamato



Una mezcla de 4-cloro-2-[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (160 mg, 0,389 mmol), *N*-Boc-aminometiltrifluoroborato de potasio (369 mg, 1,56 mmol), cataCXium (27,9 mg, 0,0779 mmol), Pd(OAc)₂ (17,5 mg, 0,0779 mmol) y tetrafluoroborato de trimetilamonio (84,5 mg, 0,389 mmol) en *t*-BuOH (6,0 ml) y H₂O (0,6 ml) se agitó a 110 °C durante 18 h. La LCMS mostró consumo del material de inicio. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con DCM (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (12 g de SiO₂, 30-100 % de EtOAc/heptano) para proporcionar *ter*-butil ((2-[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)carbamato (182 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco. *m/z* (APCI+) para (C₂₆H₃₁N₇O₄), 506,2 (M+H)⁺.

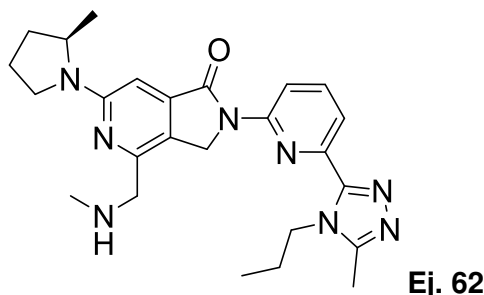
Eta 3: 4-(aminometil)-2-[6-(4-etil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



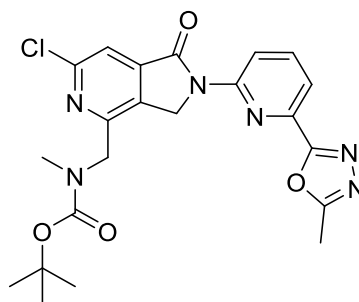
Una mezcla de *ter*-butil ((2-[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)carbamato (84 mg, 0,17 mmol), etilamina clorhidrato (279 mg, 3,42 mmol) y TEA (353 mg, 3,49 mmol) en NMP (1,0 ml) se agitó a 140 °C durante 18 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (20 ml), y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (0-10 % de

MeOH/DCM). Las fracciones deseadas se concentraron hasta secarse. El residuo se disolvió en DCM (5,0 ml) y se trató con una solución de HCl (4,0 N en 1,4-dioxano, 1,0 ml). La mezcla se agitó durante 4 h y luego se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con una columna Phenomenex Gemini NX C18 (150x21,2 mm, tamaño de partícula 5 µm), que se eluyó con 30-100 % de MeCN/H₂O (NH₄OAc +10 mM) con una velocidad de flujo de 40 ml/min para proporcionar *ter*-butil ((2-[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato (24,0 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,59 (dd, *J*=8,3, 0,9 Hz, 1H), 8,08 – 8,01 (m, 1H), 7,96 (dd, *J*=7,7, 1,0 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,56 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 4,31 – 4,20 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,53 – 3,43 (4H enmascarado por el pico de solvente), 3,21 (s, 3H), 2,15 – 2,03 (m, 2H), 1,45 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 1,24 (d, *J*=6,2 Hz, 3H); *m/z* (APCI+) para (C₂₃H₂₈N₈O), 433,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 62: 4-[(metilamino)metil]-2-[6-(5-metil-4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



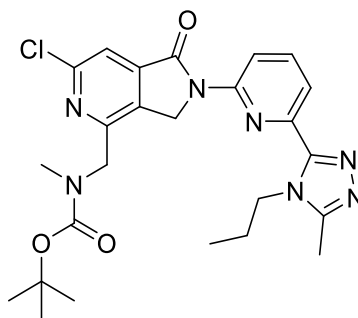
Etapla 1: *ter*-butil ((6-cloro-2-[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)metilcarbamato



Una mezcla de **Intermediario 2** (200 mg, 0,642 mmol), **Intermediario 4** (154 mg, 0,642 mmol), K₂CO₃ (195 mg, 1,41 mmol), CuI (30,5 mg, 0,160 mmol) y *N,N*-dimetiletilendiamina (28,3 mg, 0,321 mmol) en MeCN (2,0 ml) se roció con N₂ durante 5 min y luego se agitó a 120 °C durante 100 min en irradiación de microondas. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®, y el filtrado se concentró hasta secarse. El residuo se purificó

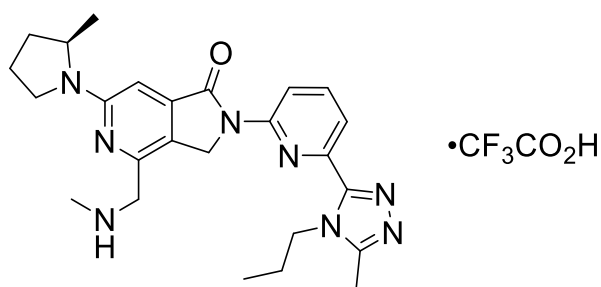
mediante cromatografía flash (SiO₂, 0-70 % de [8:1:1 EtOAc/MeOH/DCM]/heptano) para proporcionar *ter*-butil ((6-cloro-2-[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)metilcarbamato (217 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,68 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 8,22 – 8,14 (m, 1H), 8,00 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,43 (s, 4H), 1,36 (s, 5H); *m/z* (ESI+) para (C₂₂H₂₃ClN₆O₄), 471,3 (M+H)⁺.

Etapla 2: *ter*-butil ((6-cloro-2-[6-(5-metil-4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)metilcarbamato



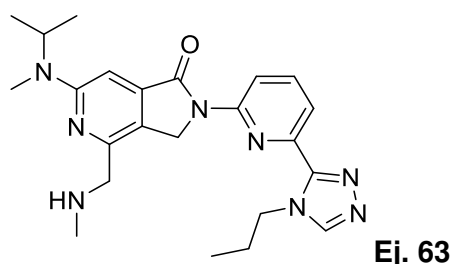
Esta reacción se llevó a cabo en dos lotes paralelos. A una mezcla de *ter*-butil ((6-cloro-2-[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)metilcarbamato (100 mg, 0,212 mmol) y ácido acético (31,9 mg, 0,531 mmol) en MeCN (2,5 ml) se agregó *N*-propilamina clorhidrato (203 mg, 2,12 mmol) y TEA (215 mg, 2,12 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se concentró hasta secarse. Los residuos de reacción crudos combinados se purificaron mediante cromatografía flash (12 g de SiO₂, 40-100 % de EtOAc/heptano y luego 10 % de MeOH/EtOAc) para proporcionar *ter*-butil ((6-cloro-2-[6-(5-metil-4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)metilcarbamato (68,4 mg, 31 % de rendimiento) como una espuma blancuzca. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,59 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,15 – 8,09 (m, 1H), 7,96 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 5,26 – 5,15 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,53 – 4,45 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,77 – 1,68 (m, 2H), 1,37 (s, 5H), 1,23 (s, 4H), 0,86 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); *m/z* (ESI+) para (C₂₅H₃₀ClN₇O₃), 512,3 (M+H)⁺.

Etapla 3: 4-[(metilamino)metil]-2-[6-(5-metil-4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona, trifluoroacetato

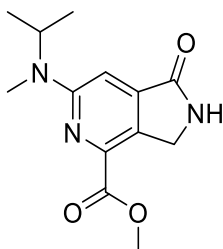


Una mezcla de *ter*-butil ({6-cloro-2-[6-(5-metil-4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)metilcarbamato (50,0 mg, 0,098 mmol), (2*R*)-2-metilpirrolidina (41,6 mg, 0,488 mmol), Cs₂CO₃ (95,5 mg, 0,293 mmol) y RuPhos-Pd G3 (12,3 mg, 0,0146 mmol) se roció con N₂ durante 5 min y luego se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. La torta de filtro se lavó con 10 % de MeOH/EtOAc. El filtrado combinado se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en DCM (1,5 ml), y se agregó TFA (0,6 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y luego se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con una columna Waters Sunfire C-18 (19x100 mm, tamaño de partícula 5 µm), que se eluyó con 5-100 % de MeCN/H₂O (+0,05 % de TFA) con una velocidad de flujo de 25 ml/min para proporcionar 4-[(metilamino)metil]-2-[6-(5-metil-4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona, aislada como una sal de trifluoroacetato (38 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,85 (s, 3H), 8,63 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,16 – 8,06 (m, 1H), 7,96 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,44 (dd, *J*=8,6, 6,6 Hz, 2H), 4,38 – 4,31 (m, 3H), 3,65 (t, *J*=9,0 Hz, 1H), 2,81 – 2,73 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,16 – 1,96 (m, 4H), 1,85 – 1,71 (m, 3H), 1,20 (d, *J*=6,2 Hz, 3H), 0,93 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); *m/z* (ESI+) para (C₂₅H₃₂N₈O), 461,7 (M+H)⁺. [α]_D²² = -53,3° (c= 0,5, MeOH).

Ejemplo 63: 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona

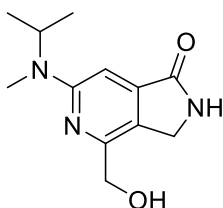


Etapas 1: metil 6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxilato



Una mezcla de **Intermediario 11** (11,3 g, 47,1 mmol), PdCl₂(dppf) (2,16 g, 2,95 mmol) y TEA (14,3 g, 141 mmol) en MeOH (200 ml) se agitó a 80 °C durante 40 h en una atmósfera de CO a 50 psi. El análisis de TLC (1:1 EtOAc/éter de petróleo) mostró consumo del material de inicio. La reacción se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en H₂O (200 ml) y se extrajo con DCM (2x150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se suspendió en DCM (50 ml) durante 30 min. Los sólidos se recolectaron mediante filtración. La torta de filtro se lavó con éter de petróleo (3x5 ml) y se secó al vacío. El filtrado se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 40-70 % de EtOAc/DCM). Las fracciones deseadas se concentraron hasta secarse y se combinaron con la torta de filtro anterior para proporcionar metil 6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxilato (12,3 g, 99 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,12 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,89 (p, *J*=6,6 Hz, 1H), 4,68 (d, *J*=1,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,21 (d, *J*=6,7 Hz, 6H); *m/z* (ESI+) para (C₁₃H₁₇N₃O₃), 263,9 (M+H)⁺.

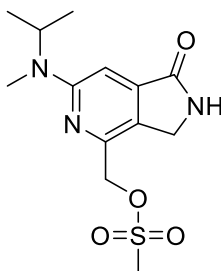
Etapas 2: 4-(hidroximetil)-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



A una mezcla de metil 6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-carboxilato (1,0 g, 3,80 mmol) en THF (60 ml) se agregó una solución de LiAlH₄ (2,5 M en THF, 1,67 ml, 4,18 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y luego a 20 °C durante 16 h. El análisis de TLC (1:1 EtOAc/éter de petróleo) mostró consumo del material de inicio. La mezcla se inactivó mediante adición de 20 % de NaOH acuoso (0,5 ml). A la mezcla se agregó Na₂SO₄ (4 g). La mezcla se agitó durante 30 min y luego se filtró. El filtrado se concentró hasta secarse para proporcionar 4-(hidroximetil)-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-

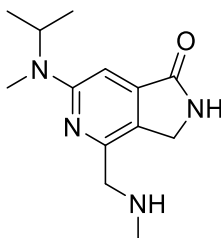
c]piridin-1-ona (890 mg, >99 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,04 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,85 (p, $J=6,6$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J=4,7$ Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,09 (t, $J=4,6$ Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 1,20 (d, $J=6,7$ Hz, 6H); m/z (ESI+) para ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$), 236,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 3: {6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil metansulfonato



A una mezcla de 4-(hidroximetil)-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (890 mg, 3,78 mmol) y TEA (957 mg, 9,46 mmol) en THF (20,0 ml) se agregó MsCl (953 mg, 8,23 mmol) por goteo a 0 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 0 °C. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La reacción se diluyó con Na_2CO_3 acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar {6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil metansulfonato (1,2 g, >99 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó sin purificación adicional. m/z (ESI+) para ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$), 314,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

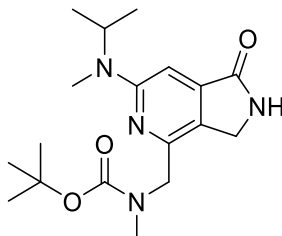
Etapa 4: 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



A una mezcla de {6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil metansulfonato (1,18 g, 3,78 mmol) en THF (20,0 ml) se agregó una solución de metilamina (2,0 M en THF, 37,8 ml, 75,6 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h. El análisis de LCMS indicó consumo del material de inicio. La mezcla se concentró hasta secarse para proporcionar 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (940 mg, >99 % de rendimiento) como un sólido

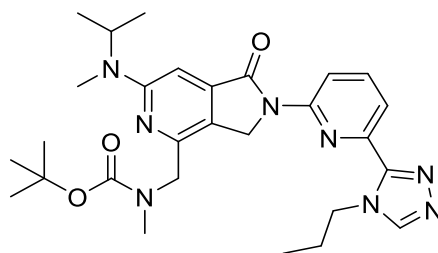
marrón, que se usó sin purificación adicional. m/z (ESI+) para ($C_{13}H_{20}N_4O$), 249,0 ($M+H$)⁺.

Etapas 5: *ter*-butil metil({6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato



A una solución de 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (940 mg, 11,4 mmol) y TEA (1,15 g, 11,4 mmol) en DCM (20,0 ml) se agregó Boc_2O (1,65 mg, 7,57 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La reacción se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , EtOAc) para proporcionar *ter*-butil metil({6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato (600 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,81 (s, 1H), 6,57 – 6,42 (m, 1H), 4,91 (p, $J=6,6$ Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,35 (d, $J=12,4$ Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,48 (s, 5H), 1,41 (s, 4H), 1,17 (d, $J=6,7$ Hz, 6H); m/z (ESI+) para ($C_{18}H_{28}N_4O_3$), 349,2 ($M+H$)⁺.

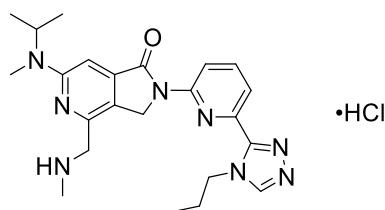
Etapas 6: *ter*-butil metil({6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato



A una mezcla de *ter*-butil metil({6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato (80 mg, 0,23 mmol), **Intermediario 13** (64,4 mg, 0,24 mmol) y K_3PO_4 (146 mg, 0,69 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) se agregó $Pd_2(dba)_3$ (21,0 mg, 0,023 mmol) y Xantphos (26,6 mg, 0,046 mmol). La mezcla se roció con N_2 durante 2 min y luego se agitó a 85 °C durante 18 h. El análisis de LCMS indicó consumo del material de inicio. La reacción se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , 1:10 MeOH/EtOAc) para proporcionar *ter*-butil metil({6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato (90 mg, 73 % de rendimiento)

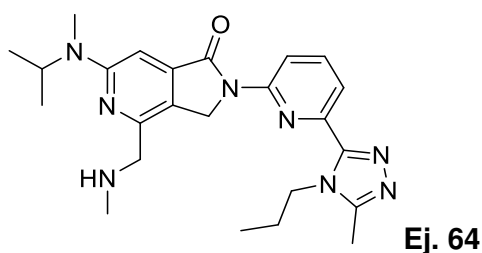
como un sólido marrón. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,71 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 – 8,06 (m, 1H), 7,96 – 7,87 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 5,00 – 4,90 (m, 2H), 4,68 – 4,57 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,03 – 2,93 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,41 (s, 5H), 1,33 (s, 4H), 1,20 (d, $J=6,7$ Hz, 6H), 0,98 – 0,91 (m, 3H); m/z (ESI+) para ($\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_3$), 535,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapas 7: 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona, clorhidrato

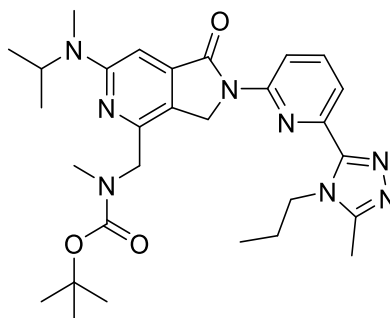


A una solución de *ter*-butil metil({6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato (90 mg, 0,17 mmol) en EtOAc (5,0 ml) se agregó una solución de HCl (4,0 M en EtOAc, 2,0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La reacción se concentró al vacío y luego se secó mediante liofilización para proporcionar 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona, aislada como un clorhidrato (62,9 mg, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,21 (s, 1H), 8,65 (dd, $J=8,4$, 0,9 Hz, 1H), 8,17 – 8,10 (m, 1H), 7,99 (dd, $J=7,6$, 0,9 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,05 – 4,92 (m, 1H), 4,60 (dd, $J=8,1$, 6,4 Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,88 (h, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,14 (d, $J=6,6$ Hz, 6H), 0,92 (t, $J=7,4$ Hz, 3H); m/z (ESI+) para ($\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}$), 435,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 64: 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona

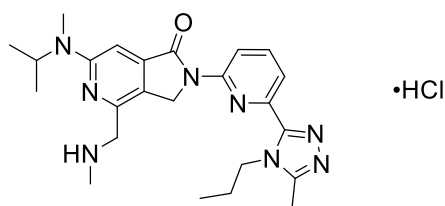


Etapas 1: *ter*-butil metil({6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato



A una mezcla de *ter*-butil metil({6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato (ver síntesis en el **Ejemplo 63**) (200 mg, 0,574 mmol), **Intermediario 17** (169 mg, 0,603 mmol) y K₃PO₄ (366 mg, 1,72 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) en una atmósfera de N₂ se agregaron Pd₂(dba)₃ (52,6 mg, 0,0574 mmol) y Xantphos (66,4 mg, 0,115 mmol). La mezcla se selló y se agitó a 85 °C durante 18 h. El análisis de TLC (EtOAc) mostró consumo del material de inicio. La reacción se concentró hasta secarse, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 1:20 MeOH/EtOAc). Las etapas siguientes se llevaron a cabo 5 veces consecutivas: El residuo se disolvió en 1:10 MeOH/EtOAc (30 ml) y se agregó Si-Tio SiO₂ de Ultra-pure (1 g). La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min. La mezcla se filtró, y la torta de filtro se lavó con 1:10 MeOH/EtOAc (3x30 ml). El filtrado se concentró hasta secarse. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 1:10 MeOH/EtOAc) para proporcionar *ter*-butil metil({6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato (250 mg, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,94 – 7,85 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,94 (d, *J*=9,4 Hz, 2H), 4,53 (s, 3H), 3,01 – 2,94 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,75 (s, 2H), 1,47 – 1,27 (m, 9H), 1,20 (d, *J*=6,7 Hz, 6H), 0,90 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); LCMS *m/z* (ESI+) para (C₂₉H₄₀N₈O₃), 549,6 (M+H)⁺.

Etapas 2: 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona, clorhidrato



Una solución de *ter*-butil metil({6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato (250 mg, 0,456 mmol) en EtOAc (5,0 ml) se enfrió hasta 0 °C y se

trató con una solución de HCl (4,0 N en EtOAc, 3,0 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La LCMS mostró consumo del material de inicio. La mezcla se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con una columna Phenomenex Gemini-NX (150x30 mm, tamaño de partícula 5 µm), que se eluyó con 19-39 % de MeCN/H₂O (+0,05 % de HCl) con una velocidad de flujo de 30 ml/min para proporcionar 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolol[3,4-c]piridin-1-ona, aislada como una sal de ácido clorhídrico (140 mg, 63 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,30 (s, 2H), 8,71 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 8,21 – 8,14 (m, 1H), 7,98 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,11 – 4,98 (m, 1H), 4,58 – 4,48 (m, 2H), 4,30 (t, *J*=5,8 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,71 (t, *J*=5,4 Hz, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,87 (p, *J*=7,5 Hz, 2H), 1,17 (d, *J*=6,6 Hz, 6H), 0,97 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); LCMS *m/z* (ESI+) para (C₂₄H₃₂N₈O), 449,2 (M+H)⁺.

Alternativamente, el Ejemplo 64 también se preparó de la siguiente manera:

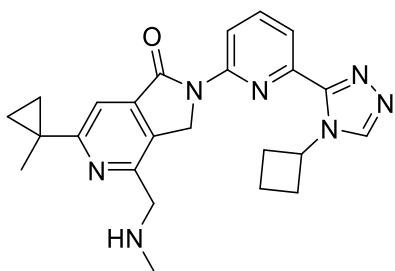
Etapas 1: *ter*-butil metil({6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[3,4-c]piridin-4-il}metil)carbamato

A una mezcla de *ter*-butil metil({6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[3,4-c]piridin-4-il}metil)carbamato (ver síntesis en el **Ejemplo 63**) (7000 mg, 20,09 mmol), **Intermediario 17** (5650, 20,1 mmol) y K₃PO₄ (12800 mg, 60,3 mmol) en 1,4-dioxano (70 ml) en una atmósfera de N₂ se agregaron Pd₂(dba)₃ (1840 mg, 2,01 mmol) y Xantphos (2320 mg, 4,02 mmol). La mezcla se selló y se agitó a 85 °C durante 18 h. El análisis de TLC (EtOAc) mostró consumo del material de inicio. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®, y la torta de filtro se lavó con EtOAc (250 ml). El filtrado se concentró hasta obtener un residuo que se trituyó con 35 ml de una mezcla 60:40 de EtOAc:H₂O. Luego, la suspensión se filtró, y la torta de filtro se secó al vacío para obtener *ter*-butil metil({6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[3,4-c]piridin-4-il}metil)carbamato (10400 mg, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,94 – 7,85 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,94 (d, *J*=9,4 Hz, 2H), 4,53 (s, 3H), 3,01 – 2,94 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,75 (s, 2H), 1,47 – 1,27 (m, 9H), 1,20 (d, *J*=6,7 Hz, 6H), 0,90 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); LCMS *m/z* (ESI+) para (C₂₉H₄₀N₈O₃), 549,3 (M+H)⁺.

Etapas 2: 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolol[3,4-c]piridin-1-ona

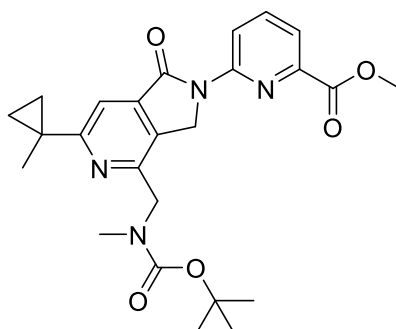
Una solución de *ter*-butil metil({6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-4-il}metil)carbamato (10400 mg, 18,95 mmol) en EtOAc (15,0 ml) y MeOH (5 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con una solución de HCl (4,0 N en EtOAc, 100 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. La TLC (EtOAc, 254 nM, UV) mostró consumo del material de inicio. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para obtener un residuo que se disolvió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml). A la capa acuosa se agregó DCM (250 ml), y luego se agregó NaHCO₃ sólido hasta que el pH de la mezcla fue ~8. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener un residuo. El residuo se trituró con 22 ml de una mezcla 10:1 de EtOAc:MeCN, y la suspensión se filtró, la torta de filtro se secó al vacío para obtener 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona (5,59 g, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8,73 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 8,13 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,92 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,98 – 4,92 (m, 1H), 4,53 – 4,45 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,91 – 1,85 (m, 2H), 1,23 (d, *J*=6,8 Hz, 6H), 1,04 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); LCMS *m/z* (ESI+) para (C₂₄H₃₂N₈O), 449,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 65: 2-[6-(4-ciclobutil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona



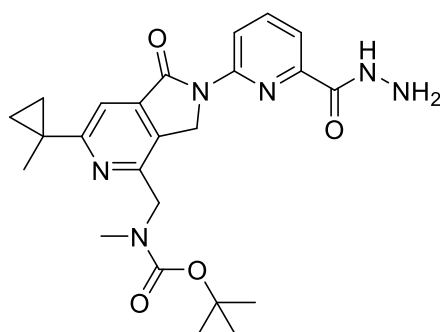
Ej. 65

Etapa 1: metil 6-[4-[[(*ter*-butoxicarbonil)(metil)amino]metil]-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-pirroló[3,4-c]piridin-2-il]piridin-2-carboxilato



A una mezcla de **Intermediario 8** (1,50 g, 4,53 mmol), metil 6-bromopiridin-2-carboxilato (1,17 g, 5,43 mmol) y K_3PO_4 (2,88 g, 13,6 mmol) en 1,4-dioxano (50,0 ml) en N_2 se agregaron $Pd_2(dba)_3$ (414 mg, 0,453 mmol) y Xantphos (524 mg, 0,905 mmol). La mezcla se roció con N_2 durante 2 min y luego se selló y se agitó a 85 °C durante 5 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La reacción se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , 1:3 EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar metil 6-[4-[(*ter*-butoxicarbonil)(metil)amino]metil]-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-2-il]piridin-2-carboxilato (1,89 g, 89 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 – 8,61 (m, 1H), 7,96 – 7,83 (m, 2H), 7,78 – 7,62 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,64 (d, $J=10,3$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,53 – 1,41 (m, 9H), 1,33 (q, $J=3,7$ Hz, 2H), 0,95 – 0,77 (m, 2H); LCMS m/z (ESI+) para ($C_{25}H_{30}N_4O_5$), 467,4 ($M+H$) $^+$.

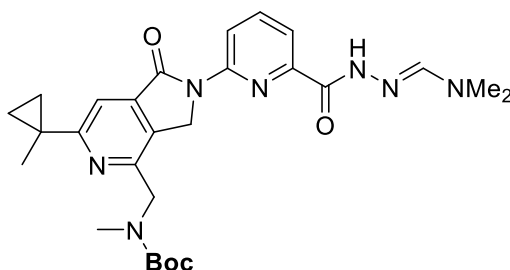
Etapla 2: *ter*-butil ({2-[6-(hidrazincarbonil)piridin-2-il]-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il]metil)metilcarbamato



A una suspensión de metil 6-[4-[(*ter*-butoxicarbonil)(metil)amino]metil]-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-2-il]piridin-2-carboxilato (1,89 g, 4,05 mmol) en MeOH (50,0 ml) se agregó hidrazina monohidrato (715 mg, 12,1 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h. El análisis de TLC (1:3 EtOAc/éter de petróleo) mostró consumo del material de inicio. La reacción se concentró hasta secarse para

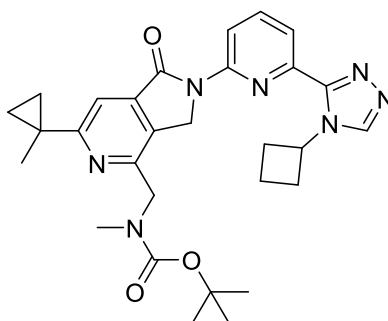
proporcionar *ter*-butil ((2-[6-(hidrazincarbonil)piridin-2-il]-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)metilcarbamato (1,74 g, 92 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,09 – 9,54 (m, 1H), 8,73 – 8,52 (m, 1H), 8,17 – 7,98 (m, 1H), 7,82 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,29 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 4,81 – 4,07 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,44 (br. s, 4H), 1,28 – 1,15 (m, 7H), 0,94 – 0,70 (m, 2H); LCMS *m/z* (ESI+) para (C₂₄H₃₀N₆O₄), 467,3 (M+H)⁺.

Etapas 3: *ter*-butil {[2-(6-((2*E*)-2-[(dimetilamino)metiliden]hidrazincarbonil)piridin-2-il)-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil}metilcarbamato



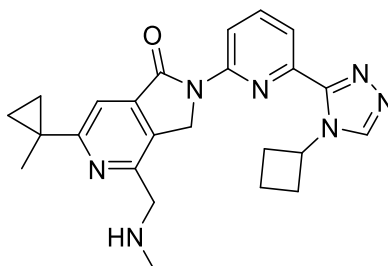
Una solución de *ter*-butil ((2-[6-(hidrazincarbonil)piridin-2-il]-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)metilcarbamato (1,74 g, 3,84 mmol) en *N,N*-dimetildimetoximetilamina (40,0 ml) se agitó a 80 °C durante 6 h. El análisis de TLC (1:10 MeOH/EtOAc) mostró consumo del material de inicio. La mezcla se concentró hasta secarse. El residuo se suspendió con TBME (40 ml) durante 20 min. Los sólidos se recolectaron mediante filtración y se secaron al vacío para proporcionar *ter*-butil {[2-(6-((2*E*)-2-[(dimetilamino)metiliden]hidrazincarbonil)piridin-2-il)-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil}metilcarbamato (1,76 g, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,77 – 10,44 (m, 1H), 8,82 – 8,34 (m, 1H), 8,25 – 7,98 (m, 2H), 7,82 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,30 (br. d, *J*=11,0 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,91 (s, 6H), 1,56 (s, 3H), 1,43 (s, 4H), 1,25 (d, *J*=6,9 Hz, 5H), 1,11 (s, 2H), 0,93 – 0,73 (m, 2H); LCMS *m/z* (ESI+) para (C₂₇H₃₅N₇O₄), 522,4 (M+H)⁺.

Etapas 4: *ter*-butil ((2-[6-(4-ciclobutil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)metilcarbamato



A una suspensión de *ter*-butil {[2-(6-{(2*E*)-2-[(dimetilamino)metiliden]hidrazincarbonil}piridin-2-il)-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil}metilcarbamato (180 mg, 0,345 mmol) en MeCN (2,0 ml) se agregaron ciclobutanamina (61,4 mg, 0,863 mmol) y ácido acético (0,4 ml). La mezcla se agitó a 95 °C durante 3 h. El análisis de TLC (1:10 MeOH/EtOAc) mostró consumo del material de inicio. La solución se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 1:10 MeOH/EtOAc) para proporcionar *ter*-butil {[2-[6-(4-ciclobutil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil}metilcarbamato (104 mg, 57 % de rendimiento) como un vidrio blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,05 (br. s, 1H), 8,62 (br. d, *J*=8,3 Hz, 1H), 8,19 – 8,01 (m, 1H), 7,91 (br. s, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,74 – 5,55 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 2,97 – 2,88 (m, 3H), 1,93 – 1,75 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,47 – 1,10 (m, 15H), 0,94 – 0,73 (m, 2H); LCMS *m/z* (ESI+) para (C₂₉H₃₅N₇O₃), 530,3 (M+H)⁺.

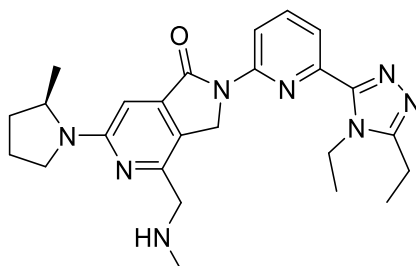
Etapas 5: 2-[6-(4-ciclobutil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



Una solución de *ter*-butil {[2-[6-(4-ciclobutil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil}metilcarbamato (104 mg, 0,196 mmol) en DCM (5,0 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con TFA (3,0 ml). La mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La mezcla se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en H₂O (20 ml) y

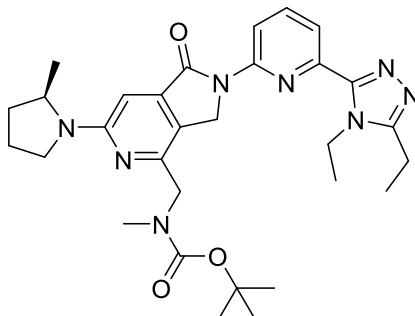
se basificó con Na₂CO₃ acuoso saturado (~3 ml) hasta pH~9. La mezcla se extrajo con DCM (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x15 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con una columna Agela DuraShell C18 (150x25 mm, tamaño de partícula 5 µm), que se eluyó con 33-63 % de MeCN/H₂O (+0,04 % de NH₄OH, NH₄HCO₃ +10 mM) con una velocidad de flujo de 2 ml/min. Las fracciones deseadas se volvieron a purificar mediante HPLC preparativa con una columna Phenomenex Gemini NX (150x30 mm, tamaño de partícula 5 µm), que se eluyó con 36-76 % de MeCN/H₂O (+0,05 % de NH₄OH) con una velocidad de flujo de 30 ml/min para proporcionar el **Ejemplo 65** (15,4 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,64 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 8,24 – 8,01 (m, 1H), 7,94 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,74 (p, *J*=8,6 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 2,61 – 2,54 (m, 2H), 2,48 – 2,42 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,98 – 1,78 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,38 – 1,09 (m, 2H), 1,06 – 0,66 (m, 2H); LCMS *m/z* (ESI+) para (C₂₄H₂₇N₇O), 430,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 66: 2-[6-(4,5-dietil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



Ej. 66

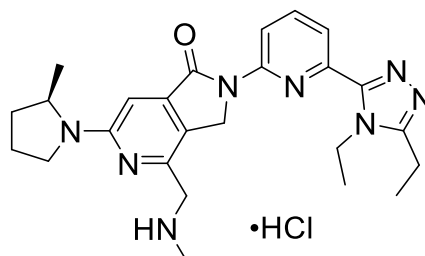
Etapas 1: *ter*-butil ((2-[6-(4,5-dietil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)metilcarbamato



A una solución de **Intermediario 19** (80,0 mg, 0,222 mmol), **Intermediario 18** (93,6 mg, 0,333 mmol) y K₃PO₄ (141 mg, 0,666 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) en una atmósfera de N₂ se agregaron Pd₂(dba)₃ (20,3 mg, 0,0223 mmol) y Xantphos (25,7 mg, 0,0444 mmol). La mezcla se roció con N₂ durante 2 min y luego se selló y se agitó a 85 °C durante 18 h. El análisis de TLC (EtOAc) mostró consumo del material de inicio. La

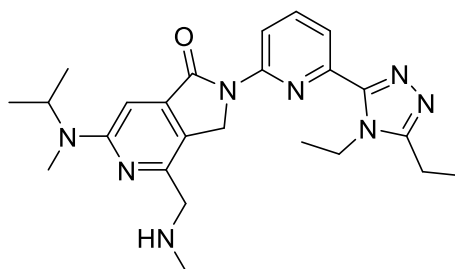
mezcla se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , 1:10 MeOH/EtOAc) para proporcionar *ter*-butil ((2-[6-(4,5-dietil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)metilcarbamato (120 mg, >99 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,69 (br. d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,09 (br. d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,97 – 7,73 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,14 – 4,90 (m, 2H), 4,73 – 4,43 (m, 5H), 4,31 – 4,16 (m, 1H), 3,70 – 3,52 (m, 2H), 3,44 – 3,29 (m, 2H), 2,99 (br. s, 3H), 2,92 – 2,77 (m, 2H), 2,20 – 1,96 (m, 3H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,43 – 1,38 (m, 3H), 1,32 – 1,11 (m, 3H). LCMS m/z (ESI+) para ($\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{O}_3$), 561,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapas 2: 2-[6-(4,5-dietil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona, clorhidrato



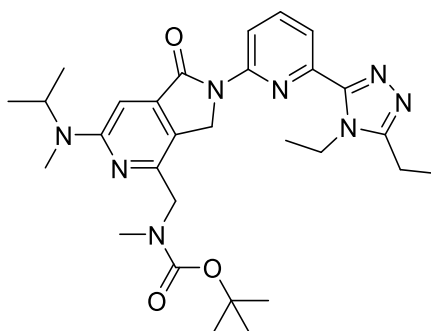
Una suspensión de *ter*-butil ((2-[6-(4,5-dietil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)metilcarbamato (120 mg, 0,222 mmol) en EtOAc (10,0 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con una solución de HCl (4,0 N en EtOAc, 5,0 ml). La mezcla se agitó durante 2 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La mezcla se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con una columna Phenomenex Gemini-NX (150x30 mm, tamaño de partícula 5 μm), que se eluyó con 12-42 % de MeCN/ H_2O (+0,05 % de HCl) con una velocidad de flujo de 30 ml/min para proporcionar 2-[6-(4,5-dietil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona, aislada como una sal de ácido clorhídrico (72,0 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,65 – 9,29 (m, 2H), 8,73 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,33 – 8,13 (m, 1H), 8,02 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,66 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 4,42 – 4,28 (m, 3H), 3,65 (t, $J=8,7$ Hz, 1H), 3,50 – 3,30 (m, 1H), 3,10 (q, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,72 (t, $J=5,3$ Hz, 3H), 2,21 – 1,93 (m, 3H), 1,81 – 1,64 (m, 1H), 1,51 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 1,21 (d, $J=6,2$ Hz, 3H); LCMS m/z (ESI+) para ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}$), 461,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 67: 2-[6-(4,5-dietil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



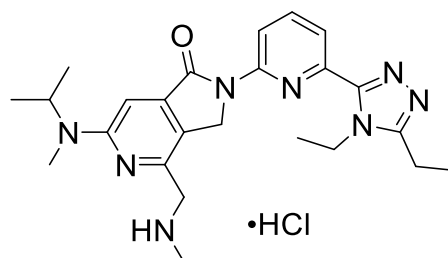
Ej. 67

Etapla 1: *ter*-butil ((2-[6-(4,5-dietil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)metilcarbamato



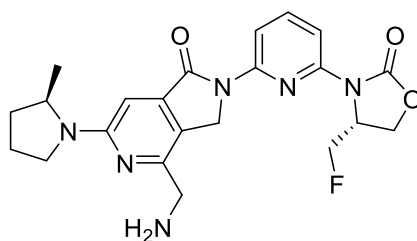
A una solución de *ter*-butil metil((6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato (ver síntesis en el **Ejemplo 63**) (100 mg, 0,287 mmol), **Intermediario 18** (80,7 mg, 0,287 mmol) y K₃PO₄ (183 mg, 0,861 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) en una atmósfera de N₂ se agregaron Pd₂(dba)₃ (26,3 mg, 0,0287 mmol) y Xantphos (33,2 mg, 0,0574 mmol). La mezcla se roció con N₂ durante 2 min, se selló y se agitó a 85 °C durante 18 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La mezcla se filtró a través de Celite®. La torta de filtro se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado combinado se concentró hasta secarse y se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc) para proporcionar *ter*-butil ((2-[6-(4,5-dietil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)metilcarbamato (120 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 8,10 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,99 – 7,80 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,12 – 5,01 (m, 1H), 4,98 – 4,84 (m, 2H), 4,71 – 4,62 (m, 2H), 4,58 – 4,26 (m, 2H), 3,04 – 2,96 (m, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,89 (q, *J*=7,5 Hz, 2H), 1,51 (t, *J*=7,5 Hz, 3H), 1,45 – 1,34 (m, 12H), 1,23 (s, 3H), 1,21 (s, 3H). LCMS *m/z* (ESI+) para (C₂₉H₄₀N₈O₃), 549,2 (M+H)⁺.

Etapla 2: 2-[6-(4,5-dietil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona, clorhidrato



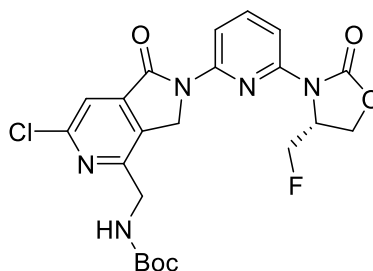
Una solución de *ter*-butil ((2-[6-(4,5-dietil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il]metil)metilcarbamato (120 mg, 0,219 mmol) en EtOAc (1,0 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató por goteo con una solución de HCl (4,0 N en EtOAc, 5,0 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. Los sólidos resultantes se recolectaron mediante filtración. La torta de filtro se secó al vacío para proporcionar 2-[6-(4,5-dietil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona, aislada como una sal de ácido clorhídrico (95 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,23 (br. s, 2H), 8,67 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,19 – 8,09 (m, 1H), 7,99 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,11 – 4,97 (m, 1H), 4,57 (q, *J*=6,4 Hz, 2H), 4,33 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 3,01 – 2,88 (m, 5H), 2,72 (t, *J*=5,4 Hz, 3H), 1,45 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 1,39 (t, *J*=7,5 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H); LCMS *m/z* (ESI+) para (C₂₄H₃₂N₈O), 449,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 68: 4-(aminometil)-2-{6-[(4*R*)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



Ej. 68

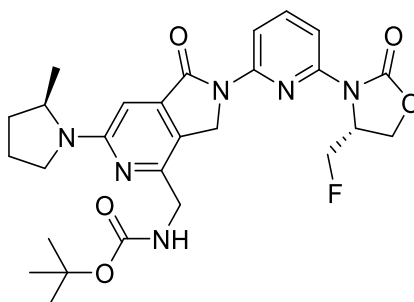
Etapa 1: *ter*-butil [(6-cloro-2-{6-[(4*R*)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]carbamato



A una solución de **Intermediario 20** (462 mg, 1,68 mmol), **Intermediario 7** (500

mg, 1,68 mmol), K₂CO₃ (511 mg, 3,69 mmol) y *N,N*-dimetiletilendiamina (74,0 mg, 0,840 mmol) se agregó CuI (80,0 mg, 0,420 mmol). La mezcla se roció con N₂ durante 5 min y luego se agitó a 120 °C durante 1,5 [omisión en el texto fuente] con irradiación de microondas. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La mezcla se diluyó con H₂O (8 ml) y MeCN (1 ml), y los sólidos resultantes se recolectaron mediante filtración. La torta de filtro se lavó con H₂O (3x2 ml) y MeCN (4x1 ml) y se secó al vacío para proporcionar *ter*-butil [(6-cloro-2-{6-[(4*R*)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]carbamato (595 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,22 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 8,03 – 7,97 (m, 1H), 7,92 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,54 (t, *J*=6,2 Hz, 1H), 5,31 – 5,00 (m, 4H), 4,87 – 4,71 (m, 1H), 4,65 (t, *J*=8,9 Hz, 1H), 4,59 – 4,50 (m, 1H), 4,41 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H); ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ –238,40 (s, 1F); *m/z* (ESI+) para (C₂₂H₂₃ClFN₅O₅), 436,1 (M-*t*Bu+H)⁺.

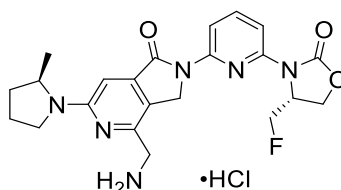
Etapla 2: *ter*-butil [(2-{6-[(4*R*)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]carbamato



Una solución de *ter*-butil [(6-cloro-2-{6-[(4*R*)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]carbamato (595 mg, 1,21 mmol), (2*R*)-2-metilpirrolidina (294 mg, 2,42 mmol) y Cs₂CO₃ (2,36 g, 7,26 mmol) en 1,4-dioxano se roció con argón durante 3 min, y se agregó RuPhos Pd G3 (101 mg, 0,121 mmol). La mezcla se roció con argón durante 3 min, se selló y se agitó a 100 °C durante 16 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La mezcla se filtró, y la torta de filtro se lavó con EtOAc (2x10 ml). El filtrado combinado se concentró hasta secarse. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (8 g de SiO₂, 1:1 EtOAc/éter de petróleo). Las fracciones deseadas se concentraron hasta secarse. El residuo se suspendió con EtOAc/éter de petróleo (2:1, 10 ml) durante 5 min a temperatura ambiente, y los sólidos se recolectaron mediante filtración. La torta de filtro se lavó con EtOAc/éter de petróleo (2:1, 3x10 ml) y se secó al vacío. Los sólidos se disolvieron en MeOH/EtOAc (1:10, 30 ml). Se agregó Si-Tio SiO₂ de Ultra-pure (1 g), y

la mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min. La mezcla se filtró, y la torta de filtro se lavó con MeOH/EtOAc (1:10, 3x30 ml). El filtrado se concentró hasta secarse. El tratamiento con Si-Tio SiO₂ de Ultra-pure se repitió de igual manera (4x). El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 1:10 MeOH/EtOAc) para proporcionar *ter*-butil [(2-{6-[(4*R*)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]carbamato (330 mg, 51 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 8,01 – 7,91 (m, 1H), 7,87 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,25 (t, *J*=6,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,20 – 4,90 (m, 4H), 4,79 (dd, *J*=45,8, 10,0 Hz, 1H), 4,64 (t, *J*=8,9 Hz, 1H), 4,57 – 4,48 (m, 1H), 4,26 (dd, *J*=6,0, 2,0 Hz, 2H), 4,21 (t, *J*=6,2 Hz, 1H), 3,58 – 3,50 (m, 1H), 3,33 – 3,29 (m, 1H), 2,10 – 2,01 (m, 2H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,73 – 1,58 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,20 (d, *J*=5,4 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ –238,33 (s, 1F); *m/z* (ESI+) para (C₂₇H₃₃FN₆O₅), 541,3 (M+H)⁺.

Etapa 3: 4-(aminometil)-2-{6-[(4*R*)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona, clorhidrato



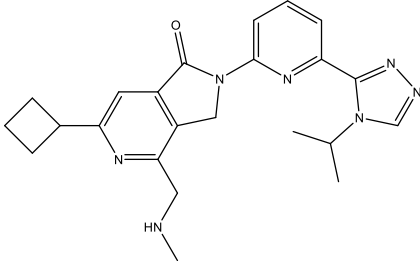
Una solución de *ter*-butil[(2-{6-[(4*R*)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]carbamato (300 mg, 0,610 mmol) en EtOAc (5,0 ml) y MeOH (10,0 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con una solución de HCl (4,0 N en EtOAc, 5,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 9 h. El análisis de LCMS mostró consumo del material de inicio. La mezcla se concentró hasta secarse. Los sólidos se disolvieron en H₂O (25 ml) y se lavaron con EtOAc (20 ml). La capa acuosa se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con una columna Phenomenex Gemini-NX (150x30 mm, tamaño de partícula 5 µm), que se eluyó con 24-44 % de MeCN/H₂O (+0,05 % de HCl) con una velocidad de flujo de 30 ml/min para proporcionar 4-(aminometil)-2-{6-[(4*R*)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona, aislada como la sal de ácido clorhídrico (200 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (br. s, 3H), 8,24 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 8,08 – 7,94 (m, 1H), 7,89 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,21 – 4,99 (m, 4H), 4,74 (br. d, *J*=9,8 Hz, 1H), 4,64 (t, *J*=8,9 Hz,

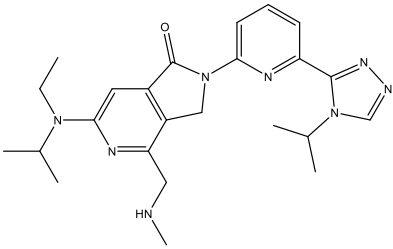
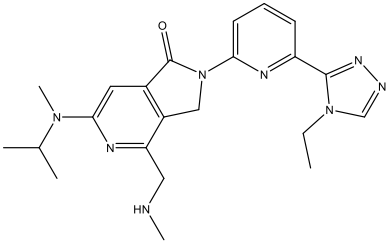
1H), 4,52 (dd, $J=3,3$, 8,5 Hz, 1H), 4,39 – 4,29 (m, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 2H), 3,63 (br. t, $J=8,7$ Hz, 1H), 3,47 – 3,34 (m, 1H), 2,14 – 1,94 (m, 3H), 1,77 – 1,68 (m, 1H), 1,20 (d, $J=6,0$ Hz, 3H); ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO- d_6) δ –238,09 (s, 1F); m/z (ESI+) para ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_3$), 441,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

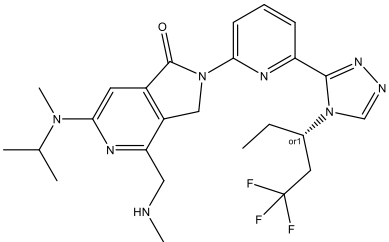
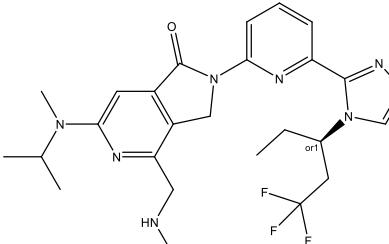
Los compuestos adicionales de la invención en las Tablas 1A y 1B se prepararon mediante modificaciones de los métodos ejemplificados en la presente. El uso de α en una estructura y ξ en el nombre identifica un centro quiral que se resolvió en los dos enantiómeros, pero el enantiómero específico no se confirmó; una cuña continua y punteada se muestra en la estructura pero el enantiómero real puede ser el otro enantiómero. Estos se indican como “estereoquímica absoluta desconocida” e incluyen rotación óptica. Los compuestos marcados como “estereoquímica absoluta conocida” se prepararon normalmente de intermediarios que tienen estereoquímica conocida.

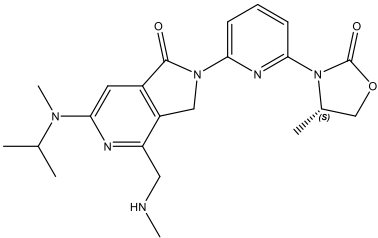
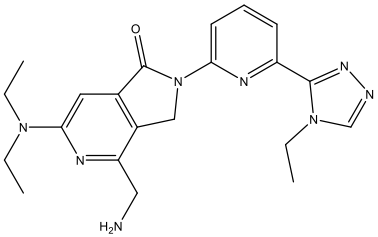
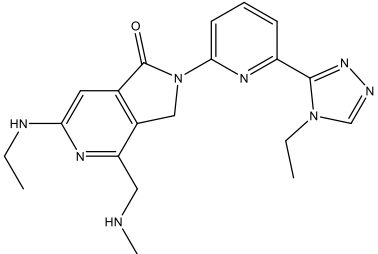
Los compuestos y su caracterización correspondiente se presentan en la Tabla 1A a continuación, en donde el método usado para elaborar el compuesto se proporciona entre paréntesis bajo el número de ejemplo:

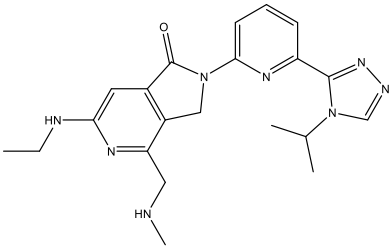
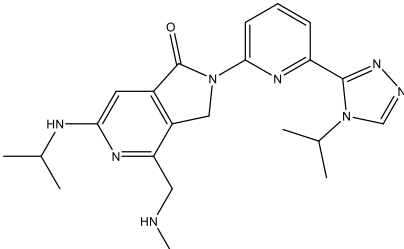
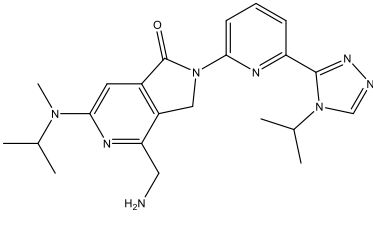
Tabla 1A

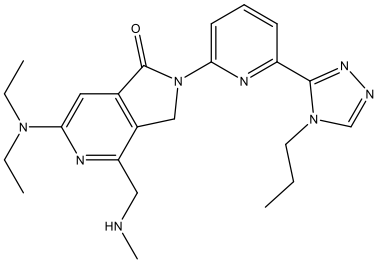
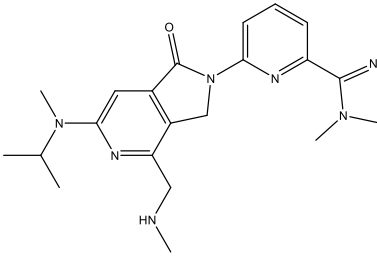
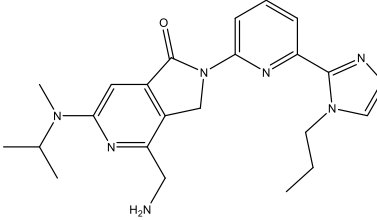
Ej. N.º	Estructura/Nombre IUPAC	LCMS [M+H] $^+$	^1H RMN (ppm); ^{19}F RMN (ppm); rotación óptica; notas de estereoquím.
69 (C)	 6-ciclobutil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	418,3	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,17 – 9,10 (m, 2H), 8,97 (s, 1H), 8,66 – 8,58 (m, 1H), 8,18 – 8,09 (m, 1H), 7,98 – 7,91 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,42 (hept, $J=6,7$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,52 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 3,88 (q, $J=8,6$ Hz, 1H), 2,78 (t, $J=5,1$ Hz, 3H), 2,53 (s, 1H), 2,50 – 2,38 (m, 2H), 2,42 – 2,32 (m, 1H), 2,36 – 2,27 (m, 1H), 2,14 – 1,97 (m, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 1H), 1,59 (d, $J=6,7$ Hz, 6H).

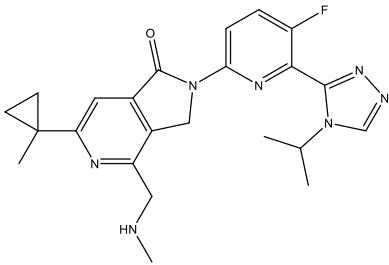
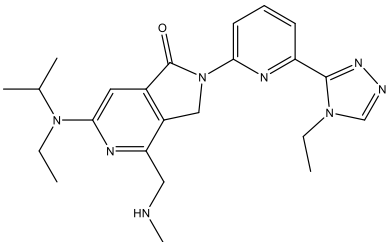
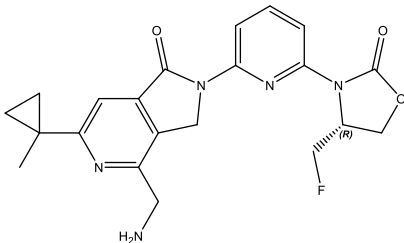
70 (P)	 6-[etil(propan-2-il)amino]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	449,0	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,93 (s, 1H) 8,61 (d, <i>J</i>=8,44 Hz, 1H) 8,07 - 8,13 (m, 1H) 7,93 (d, <i>J</i>=7,52 Hz, 1H) 6,77 (s, 1H) 5,49 (dt, <i>J</i>=13,25, 6,67 Hz, 1H) 5,12 (s, 2H) 4,84 - 4,93 (m, 1H) 4,06 (s, 2H) 3,14 - 3,20 (m, 2H) 2,53 - 2,58 (m, 3H) 1,58 (d, <i>J</i>=6,60 Hz, 6H) 1,15 - 1,21 (m, 9H)
71 (O)	 2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	421,0	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,64 - 8,74 (m, 1H) 8,60 (br. s, 1H) 8,04 - 8,12 (m, 1H) 7,98 - 8,02 (m, 1H) 6,78 (s, 1H) 5,18 (s, 2H) 4,90 (dt, <i>J</i>=13,05, 6,37 Hz, 1H) 4,60 - 4,75 (m, 2H) 3,85 (br. s, 2H) 2,91 (s, 3H) 2,41 (s, 3H) 1,52 (t, <i>J</i>=7,09 Hz, 3H) 1,19 (d, <i>J</i>=6,48 Hz, 6H).

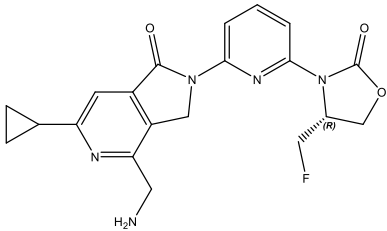
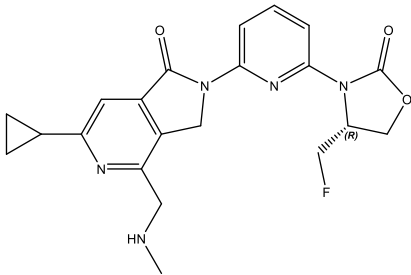
72 (O)	 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-(6-{4-[(3ξ)-1,1,1-trifluoropentan-3-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	517,3 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i>=8,44 Hz, 1H), 8,10 (t, <i>J</i>=7,98 Hz, 1H), 7,97 (d, <i>J</i>=7,52 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,94-6,15 (m, 1H), 5,05-5,22 (m, 2H), 4,81-5,01 (m, 1H), 3,86 (br. s, 2H), 3,14-3,20 (m, 1H), 2,94-3,05 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 1,90-2,14 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,15 (d, <i>J</i>=6,42 Hz, 6H), 0,84 (t, <i>J</i>=7,34 Hz, 3H). estereoquímica absoluta desconocida*
73 (O)	 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-(6-{4-[(3ξ)-1,1,1-trifluoropentan-3-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	517,3 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i>=8,44 Hz, 1H), 8,10 (t, <i>J</i>=8,07 Hz, 1H), 7,97 (d, <i>J</i>=7,52 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,05 (d, <i>J</i>=4,03 Hz, 1H), 5,04-5,20 (m, 2H), 4,83-5,01 (m, 1H), 3,85 (br. s, 2H), 3,10-3,21 (m, 1H), 2,95-3,06 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 1,92-2,17 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,12-1,20 (m, 6H), 0,84 (t, <i>J</i>=7,34 Hz, 3H). estereoquímica absoluta desconocida*

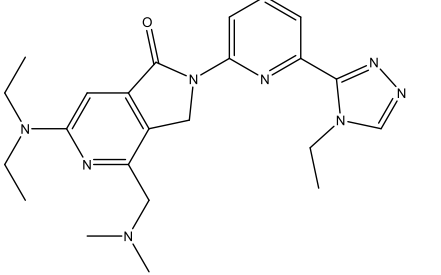
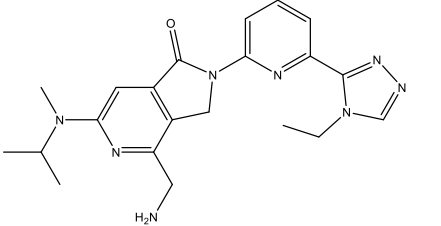
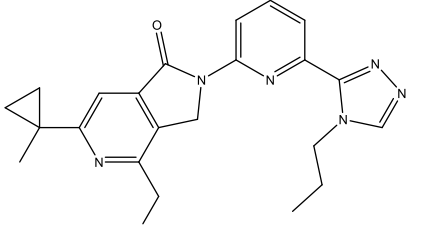
74 (T)	 4-[(metilamino)metil]-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	[M+Na] + 447,2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,34 - 9,10 (m, 2H) 8,23 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H) 7,95 (t, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H) 7,82 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H) 6,88 (s, 1H) 5,12 (m, 1H) 5,01 (br. s, 2H) 4,98 - 4,90 (m, 1H) 4,61 (t, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H) 4,34 (br. d, <i>J</i> =3,0 Hz, 2H) 4,17 (dd, <i>J</i> =3,8, 8,3 Hz, 1H) 2,93 (s, 3H) 2,72 (br. t, <i>J</i> =5,3 Hz, 3H) 1,49 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 3H) 1,17 (d, <i>J</i> =6,5 Hz, 6H). estereoquímica absoluta conocida
75 (O)	 4-(aminometil)-6-(dietilamino)-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	[M+Na] + 429,2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,08 (s, 1H) 8,66 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H) 8,44 (br. s, 3H) 8,15 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H) 8,02 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H) 6,85 (s, 1H) 5,16 (s, 2H) 4,67 (q, <i>J</i> =7,2 Hz, 2H) 4,24 (q, <i>J</i> =5,0 Hz, 2H) 1,51 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H) 1,16 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, 6H).
76 (O)	 6-(etilamino)-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	393,3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,33 (br. s, 2H) 9,19 (s, 1H) 8,66 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H) 8,15 (t, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H) 8,02 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H) 6,87 (s, 1H) 5,17 (s, 2H) 4,68 (q, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H) 4,28 (br. t, <i>J</i> =5,6 Hz, 2H) 3,45 (q, <i>J</i> =7,1 Hz, 2H) 2,76 - 2,66 (m, 3H) 1,52 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H) 1,19 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H).

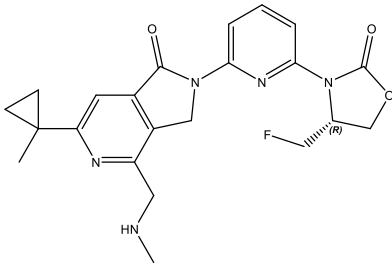
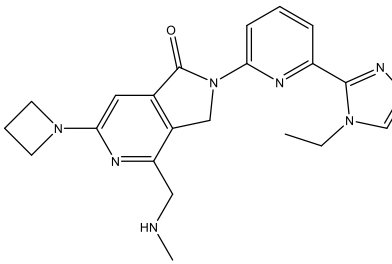
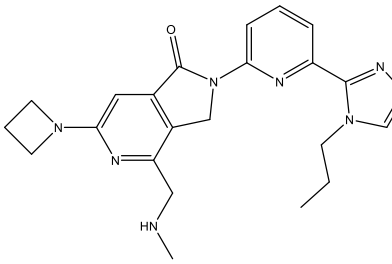
77 (O)	 6-(etilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	406,9	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,23 (s, 3H) 8,65 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H) 8,15 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H) 7,96 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H) 6,86 (s, 1H) 5,57 - 5,40 (m, 1H) 5,16(s, 2H) 4,25 (br. s, 2H) 3,45 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 2H) 2,72 (br. t, <i>J</i> =5,1 Hz, 3H) 1,61 (d, <i>J</i> =6,5 Hz, 6H) 1,19 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H).
78 (C)	 4-[(metilamino)metil]-6-(propan-2-ilamino)-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	421,2	¹ H RMN (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,88 (s, 1H) 8,55 (d, <i>J</i> =7,78 Hz, 1H) 8,01 (t, <i>J</i> =8,01 Hz, 1H) 7,88 (d, <i>J</i> =7,48 Hz, 1H) 6,60 (s, 1H) 6,55 (d, <i>J</i> =7,73 Hz, 1H) 5,51 (quin, <i>J</i> =6,68 Hz, 1H) 5,07 (s, 2H) 3,96 (dq, <i>J</i> =13,41, 6,57 Hz, 1H) 3,71 (s, 2H) 2,28 (s, 3H) 1,51 (d, <i>J</i> =6,71 Hz, 6H) 1,11 (d, <i>J</i> =6,41 Hz, 6H).
79 (O)	 4-(aminometil)-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	[M+Na] + 443,1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,49 (s, 1H) 8,69 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H) 8,56 (br. s, 3H) 8,17 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H) 7,98 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H) 6,89 (s, 1H) 5,58 - 5,47 (m, 1H) 5,19 (s, 2H) 5,13 - 4,95 (m, 1H) 4,21 (br. d, <i>J</i> =5,5 Hz, 2H) 2,94 (s, 3H) 1,63 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 6H) 1,17 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 6H).

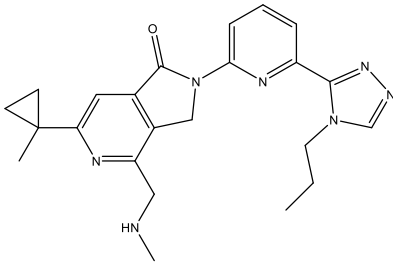
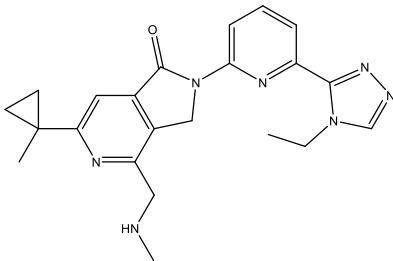
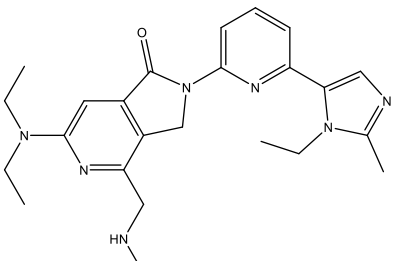
80 (O)	 6-(diethylamino)-4- [(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil- 4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]- 2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4- c]piridin-1-ona	435,0	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,61 (d, <i>J</i>=8,25 Hz, 1H), 8,04-8,15 (m, 1H), 8,00 (d, <i>J</i>=7,52 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,52-4,62 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,59 (q, <i>J</i>=6,97 Hz, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,81-1,94 (m, 2H), 1,34 (s, 1H), 1,15 (t, <i>J</i>=6,97 Hz, 6H), 0,94 (t, <i>J</i>=7,34 Hz, 3H).
81 (O)	 4-[(metilamino)metil]-6- [metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(4- metil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin- 2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4- c]piridin-1-ona	406,9	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,43 - 9,30 (m, 2H) 9,21 (s, 1H) 8,67 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1H) 8,16 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H) 8,02 (d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H) 6,91 (s, 1H) 5,21 (s, 2H) 5,14 - 4,93 (m, 1H) 4,36 (br. t, <i>J</i>=5,6 Hz, 2H) 4,20 (s, 3H) 2,93 (s, 3H) 2,74 - 2,68 (m, 3H) 1,17 (d, <i>J</i>=6,5 Hz, 6H).
82 (O)	 4-(aminometil)-6-[metil(propan-2- il)amino]-2-[6-(4-propil-4<i>H</i>-1,2,4- triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro- 1<i>H</i>-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	421,3	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,08 (s, 1H) 8,67 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H) 8,51 (br. s, 3H) 8,14 (t, <i>J</i>=7,9 Hz, 1H) 8,03 (d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H) 6,89 (s, 1H) 5,15 (s, 2H) 5,10 - 4,98 (m, 1H) 4,61 (br. t, <i>J</i>=7,2 Hz, 2H) 4,27 - 4,18 (m, 2H) 2,94 (s, 3H) 1,95 - 1,86 (m, 2H) 1,17 (d, <i>J</i>=6,8 Hz, 6H) 0,96 (t, <i>J</i>=7,3 Hz, 3H).

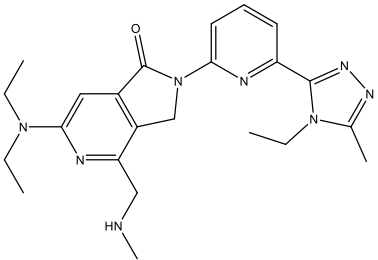
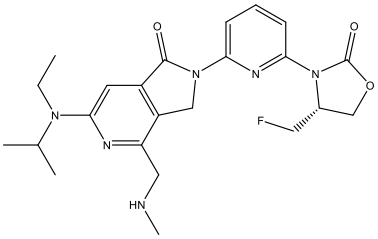
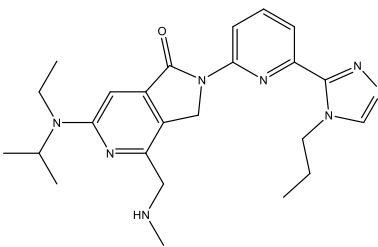
83 (C)	 2-{5-fluoro-6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	436,1	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,01 - 9,05 (m, 1H) 8,66 - 8,76 (m, 1H) 8,09 - 8,16 (m, 1H) 7,53 - 7,59 (m, 1H) 5,21 - 5,27 (m, 2H) 4,95 - 5,04 (m, 1H) 3,84 - 3,90 (m, 2H) 2,30 - 2,34 (m, 3H) 1,61 - 1,65 (m, 4H) 1,54 (d, <i>J</i>=6,85 Hz, 6H) 1,24 (br. d, <i>J</i>=2,69 Hz, 2H) 0,85 - 0,87 (m, 2H).
84 (C)	 6-[etil(propan-2-il)amino]-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	435,1	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,73 (s, 1H) 8,53 - 8,63 (m, 1H) 8,03 - 8,09 (m, 1H) 7,96 - 8,01 (m, 1H) 6,71 (s, 1H) 5,13 (s, 2H) 4,80 - 4,86 (m, 1H) 4,62 (q, <i>J</i>=7,15 Hz, 2H) 3,86 (s, 2H) 3,18 - 3,35 (m, 2H) 2,40 (s, 3H) 1,49 (t, <i>J</i>=7,15 Hz, 3H) 1,13 - 1,19 (m, 9H)
85 (M)	 4-(aminometil)-2-{6-[(4<i>R</i>)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	412,5	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,33 - 8,16 (m, 4H), 7,98 (t, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 5,25 - 4,96 (m, 4H), 4,74 (s, 1H), 4,64 (t, <i>J</i>=8,8 Hz, 1H), 4,51 (dd, <i>J</i>=8,7, 3,3 Hz, 1H), 4,35 (d, <i>J</i>=9,1 Hz, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,50 - 1,37 (m, 2H), 0,89 (d, <i>J</i>=2,7 Hz, 2H). estereoquímica absoluta conocida

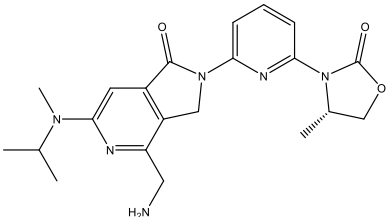
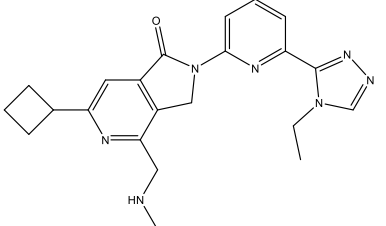
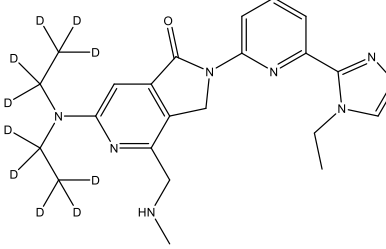
86 (M)	 4-(aminometil)-6-ciclopropil-2-{6-[(4<i>R</i>)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	398,5	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,28 – 8,17 (m, 4H), 7,97 (t, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,20 – 4,97 (m, 4H), 4,77 (ddd, <i>J</i>=45,6, 10,1, 1,8 Hz, 1H), 4,63 (t, <i>J</i>=8,9 Hz, 1H), 4,51 (dd, <i>J</i>=8,6, 3,3 Hz, 1H), 4,38 – 4,27 (m, 2H), 2,33 (ddd, <i>J</i>=8,1, 4,8, 3,4 Hz, 1H), 1,21 – 1,12 (m, 2H), 1,03 (dd, <i>J</i>=8,1, 3,1 Hz, 2H). estereoquímica absoluta conocida
87 (M)	 6-ciclopropil-2-{6-[(4<i>R</i>)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	412,3	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,95 (s, 2H), 8,25 (dd, <i>J</i>=8,0, 0,7 Hz, 1H), 7,99 (t, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i>=8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,23 – 4,96 (m, 4H), 4,77 – 4,61 (m, 2H), 4,57 – 4,38 (m, 3H), 2,54 (s, 2H), 2,41 – 2,31 (m, 1H), 1,17 (dq, <i>J</i>=5,2, 3,1 Hz, 2H), 1,06 (dt, <i>J</i>=8,2, 3,1 Hz, 2H). estereoquímica absoluta conocida

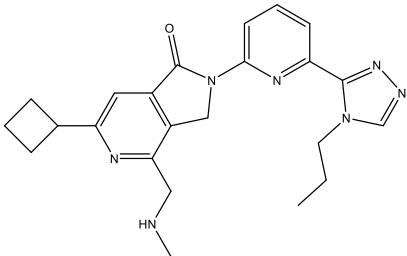
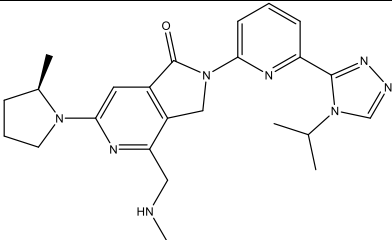
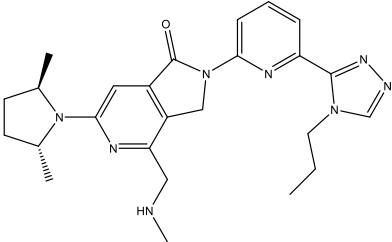
88 (Q)	 6-(dietilamino)-4- [(dimetilamino)metil]-2-[6-(4-etil- 4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]- 2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4- c]piridin-1-ona	435,4	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,62 (d, <i>J</i>=8,25 Hz, 1H), 8,05-8,16 (m, 1H), 8,01 (d, <i>J</i>=7,52 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,65 (q, <i>J</i>=7,21 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,54-3,58 (m, 4H), 2,23 (s, 6H), 1,52 (t, <i>J</i>=7,15 Hz, 3H), 1,14 (t, <i>J</i>=6,97 Hz, 6H).
89 (R)	 4-(aminometil)-2-[6-(4-etil-4<i>H</i>- 1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6- [metil(propan-2-il)amino]-2,3- dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1- ona	407,3	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,75 (s, 1 H) 8,63 (dd, <i>J</i>=8,38, 0,67 Hz, 1 H) 8,06 - 8,16 (m, 1 H) 7,93 - 8,04 (m, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 4,88 - 5,05 (m, 1 H) 4,64 (q, <i>J</i>=7,25 Hz, 2 H) 3,88 (s, 2 H) 2,89 (s, 3 H) 1,50 (t, <i>J</i>=7,09 Hz, 3 H) 1,16 (d, <i>J</i>=6,72 Hz, 6 H).
90 (O)	 4-(aminometil)-6-(1- metilciclopropil)-2-[6-(4-propil-4<i>H</i>- 1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3- dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1- ona	404,3	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,75 (s, 1H) 8,63 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H) 8,11 (t, <i>J</i>=7,9 Hz, 1H) 8,03 (d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H) 7,55 (s, 1H) 5,29 (s, 2H) 4,58 (br. t, <i>J</i>=7,3 Hz, 2H) 3,96 (s, 2H) 1,95 - 1,81 (m, 2H) 1,56 (s, 3H) 1,36 - 1,15 (m, 2H) 0,94 (t, <i>J</i>=7,3 Hz, 3H) 0,89 - 0,84 (m, 2H).

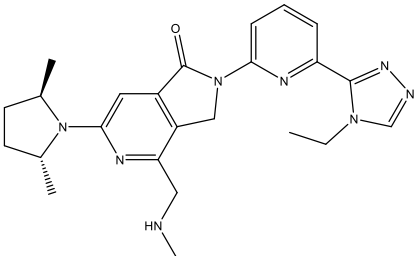
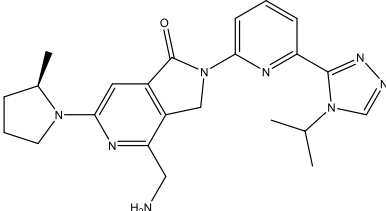
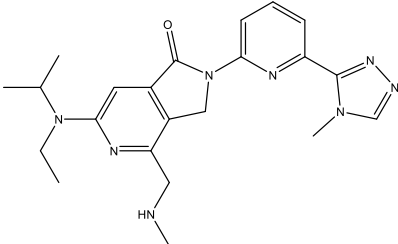
91 (M)	 2-{6-[(4<i>R</i>)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	426,2	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,27 – 8,12 (m, 2H), 7,96 (t, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,20 – 4,98 (m, 4H), 4,78 (ddd, <i>J</i>=45,6, 10,0, 1,7 Hz, 1H), 4,62 (t, <i>J</i>=8,8 Hz, 1H), 4,48 (dd, <i>J</i>=8,6, 3,3 Hz, 1H), 3,94 (d, <i>J</i>=1,6 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,26 (q, <i>J</i>=2,9 Hz, 2H), 0,85 (t, <i>J</i>=3,2 Hz, 2H). estereoquímica absoluta conocida
92 (O)	 6-(azetidin-1-il)-2-[6-(4-etil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	404,9	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,75 (s, 1H) 8,61 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H) 8,07 (d, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H) 8,04 - 7,98 (m, 1H) 6,54 (s, 1H) 5,18 (s, 2H) 4,63 (d, <i>J</i>=7,0 Hz, 2H) 4,00 (t, <i>J</i>=7,4 Hz, 4H) 3,82 (s, 2H) 2,37 - 2,33 (m, 5H) 1,51 (t, <i>J</i>=7,2 Hz, 3H).
93 (O)	 6-(azetidin-1-il)-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	418,9	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,74 (s, 1H) 8,62 (d, <i>J</i>=7,8 Hz, 1H) 8,07 (d, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H) 8,04 - 7,99 (m, 1H) 6,55 (s, 1H) 5,16 (s, 2H) 4,58 (t, <i>J</i>=7,2 Hz, 2H) 4,00 (t, <i>J</i>=7,4 Hz, 4H) 3,80 (s, 2H) 2,37 - 2,32 (m, 5H) 1,88 (br. d, <i>J</i>=7,3 Hz, 2H) 0,94 (t, <i>J</i>=7,4 Hz, 3H).

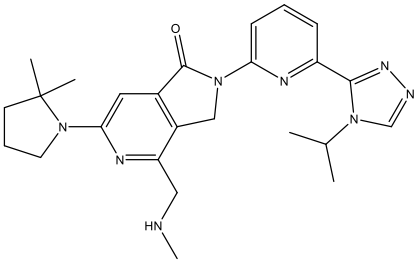
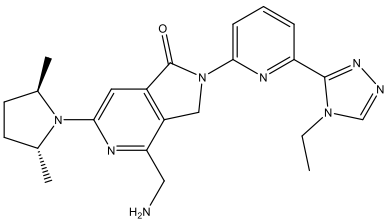
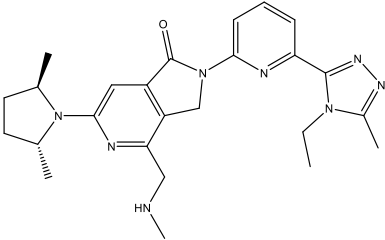
94 (S)	 4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	418,2	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,75 (s, 1H) 8,63 (d, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H) 8,16 - 8,07 (m, 1H) 8,07 - 8,00 (m, 1H) 7,57 (s, 1H) 5,26 (s, 2H) 4,58 (t, <i>J</i>=7,2 Hz, 2H) 3,93 (s, 2H) 2,36 (s, 3H) 1,89 (sxt, <i>J</i>=7,1 Hz, 2H) 1,56 (s, 3H) 1,27 (br. d, <i>J</i>=2,3 Hz, 2H) 0,95 (t, <i>J</i>=7,4 Hz, 3H) 0,89 - 0,86 (m, 2H).
95 (S)	 2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	404,2	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,76 (s, 1H) 8,64 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H) 8,16 - 8,08 (m, 1H) 8,07 - 7,99 (m, 1H) 7,58 (s, 1H) 5,29 (s, 2H) 4,64 (q, <i>J</i>=6,8 Hz, 2H) 3,97 (s, 2H) 2,37 (s, 3H) 1,62 - 1,48 (m, 6H) 1,26 (br. s, 2H) 0,88 (br. d, <i>J</i>=2,3 Hz, 2H).
96 (V)	 6-(dietilamino)-2-[6-(1-etil-2-metil-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	434,5	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,87 (s, 2H), 8,53 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1H), 8,5 (t, <i>J</i>=8,1 Hz, 2H), 7,65 (d, <i>J</i>=7,7 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,59 (q, <i>J</i>=7,1 Hz, 2H), 4,32 (t, <i>J</i>=5,4 Hz, 2H), 3,63 (q, <i>J</i>=7,0 Hz, 4H), 2,74 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,41 (t, <i>J</i>=7,1 Hz, 3H), 1,14 (t, <i>J</i>=7,0 Hz, 6H).

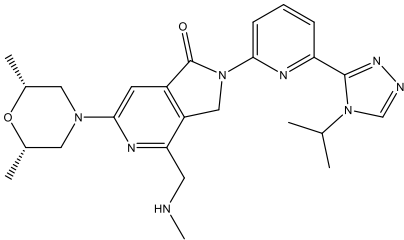
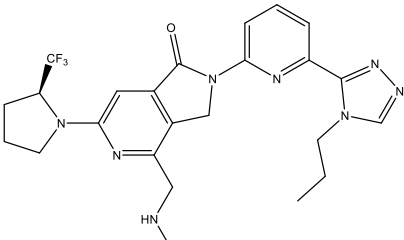
97 (U)	 6-(dietilamino)-2-[6-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	435,3	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,60 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 8,05 (t, <i>J</i>=7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i>=7,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,53 (d, <i>J</i>=7,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,56 (q, <i>J</i>=6,8 Hz, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,46 (t, <i>J</i>=7,0 Hz, 3H), 1,13 (t, <i>J</i>=7,0 Hz, 6H).
98 (T)	 6-[etil(propan-2-il)amino]-2-{6-[(4<i>R</i>)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	457,0	¹H RMN (700 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,18 - 8,26 (m, 1H) 7,94 (t, <i>J</i>=8,07 Hz, 1H) 7,85 (d, <i>J</i>=8,17 Hz, 1H) 6,69 (s, 1H) 4,94 - 5,13 (m, 4H) 4,72 - 4,87 (m, 2H) 4,62 (t, <i>J</i>=8,82 Hz, 1H) 4,44 - 4,52 (m, 1H) 3,78 - 3,85 (m, 2H) 3,35 - 3,39 (m, 3H) 2,40 (s, 3H) 1,10 - 1,20 (m, 9H).
99 (O)	 6-[etil(propan-2-il)amino]-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	449,0	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,72 (s, 1H) 8,59 - 8,63 (m, 1H) 8,05 - 8,10 (m, 1H) 7,99 (dd, <i>J</i>=7,70, 0,73 Hz, 1H) 6,71 (s, 1H) 5,12 (s, 2H) 4,78 - 4,84 (m, 1H) 4,57 (t, <i>J</i>=7,15 Hz, 2H) 3,79 (s, 2H) 3,33 - 3,36 (m, 2H) 2,33 - 2,38 (m, 3H) 1,87 (sxt, <i>J</i>=7,30 Hz, 2H) 1,14 - 1,20 (m, 9H) 0,93 (t, <i>J</i>=7,43 Hz, 3H).

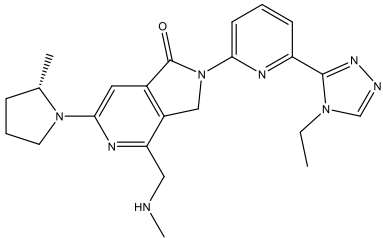
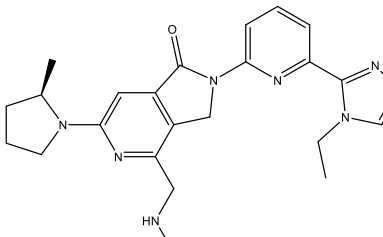
100 (T)	 4-(aminometil)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	411,3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,59 - 8,40 (m, 3H) 8,23 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H) 7,95 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H) 7,82 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H) 6,86 (s, 1H) 5,17 - 5,08 (m, 1H) 5,08 - 4,91 (m, 3H) 4,60 (br. t, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H) 4,29 - 4,20 (m, 2H) 4,17-4,14 (m, 1H) 2,93 (s, 3H) 1,49 (br. d, <i>J</i> =6,0 Hz, 3H) 1,16 (br. d, <i>J</i> =6,3 Hz, 6H). estereoquímica absoluta conocida
101 (W)	 6-ciclobutil-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	404,3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,76 (s, 1H) 8,63 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H) 8,15 - 8,07 (m, 1H) 8,06 - 8,00 (m, 1H) 7,53 (s, 1H) 5,32 (s, 2H) 4,65 (q, <i>J</i> =7,2 Hz, 2H) 4,00 (s, 2H) 3,79 (quin, <i>J</i> =8,7 Hz, 1H) 2,37 (s, 3H) 2,35 - 2,29 (m, 4H) 2,10 - 1,98 (m, 1H) 1,94 - 1,81 (m, 1H) 1,53 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H).
102 (C)	 6-{bis[(pentadeuterio)etil]amino}-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	431,2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,23 (br. s, 2H) 9,00 (br. s, 1H) 8,65 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H) 8,15 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H) 8,02 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H) 6,87 (s, 1H) 5,16(s, 2H) 4,66 (q, <i>J</i> =7,2 Hz, 2H) 4,33 (br. d, <i>J</i> =5,5 Hz, 2H) 2,73 (t, <i>J</i> =5,3 Hz, 3H) 1,51 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H).

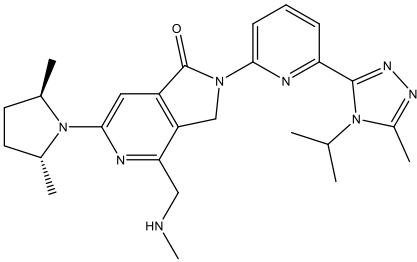
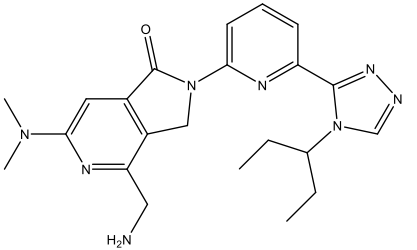
103 (W)	 6-ciclobutil-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	418,3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,75 (s, 1H) 8,63 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H) 8,15 - 8,07 (m, 1H) 8,06 - 8,01 (m, 1H) 7,54 (s, 1H) 5,30 (s, 2H) 4,59 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 2H) 4,00 (s, 2H) 3,80 (quin, <i>J</i> =8,7 Hz, 1H) 2,38 (s, 3H) 2,35 - 2,27 (m, 4H) 2,10 - 1,98 (m, 1H) 1,95 - 1,81 (m, 3H) 0,95 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 3H).
104 (C)	 4-[(metilamino)metil]-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	447,3	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,91 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 1H), 8,08 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,44 - 5,32 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,33 - 3,23 (m, 2H), 2,95 (d, <i>J</i> =2,1 Hz, 3H), 2,09 - 1,93 (m, 3H), 1,66 - 1,72 (m, 1H), 1,54 (dd, <i>J</i> =6,8, 2,1 Hz, 6H), 1,16 (dd, <i>J</i> =6,4, 2,1 Hz, 3H).
105 (C)	 6-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	461,7	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,74 (s, 2H), 8,61 (dd, <i>J</i> =8,4, 0,8 Hz, 1H), 8,10 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 8,05 - 7,94 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,15 - 5,01 (m, 2H), 4,53 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 2H), 4,31 (m, 4H), 2,74 (t, <i>J</i> =5,3 Hz, 3H), 2,23 (s, 2H), 1,83 (q, <i>J</i> =7,3 Hz, 2H), 1,74 - 1,58 (m, 2H), 1,11 (d, <i>J</i> =6,2 Hz, 6H), 0,89 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 3H). estereoquímica absoluta conocida

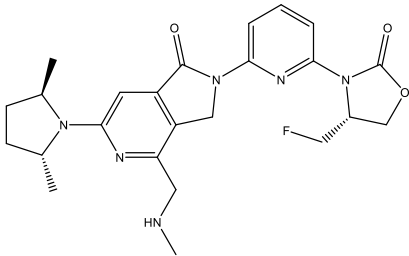
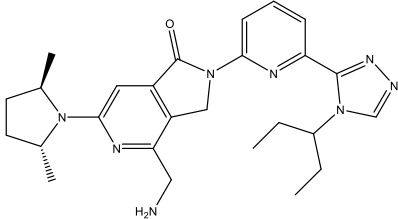
106 (C)	 6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-[6-(4-etil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	447,6	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,77 (s, 2H), 8,63 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 8,13 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,18 – 5,03 (m, 2H), 4,62 (q, <i>J</i> =7,1 Hz, 2H), 4,37 (m, 4H), 2,78 (t, <i>J</i> =5,4 Hz, 3H), 2,26 (s, 2H), 1,69 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 2H), 1,48 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H), 1,14 (d, <i>J</i> =6,1 Hz, 6H). estereoquímica absoluta conocida
107 (AA)	 4-(aminometil)-6-[(2<i>R</i>)-2-metilpirrolidin-1-il]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	433,2	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,92 - 8,94 (m, 1H) 8,57 - 8,63 (m, 1H) 8,04 - 8,11 (m, 1H) 7,91 - 7,96 (m, 1H) 6,55 - 6,57 (m, 1H) 5,50 - 5,57 (m, 1H) 5,14 - 5,17 (m, 2H) 4,15 - 4,26 (m, 2H) 3,80 - 3,88 (m, 2H) 3,31 - 3,35 (m, 3H) 2,04 - 2,07 (m, 2H) 1,92 - 1,98 (m, 2H) 1,56 - 1,59 (m, 6H) 1,19 (br. d, <i>J</i> =6,05 Hz, 3H).
108 (P)	 6-[etil(propan-2-il)amino]-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-metil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	421,1	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,64 - 8,66 (m, 1H) 8,58 (d, <i>J</i> =8,44 Hz, 1H) 8,04 - 8,10 (m, 1H) 7,96 (d, <i>J</i> =7,52 Hz, 1H) 6,72 - 6,74 (m, 1H) 5,13 - 5,16 (m, 2H) 4,79 - 4,89 (m, 1H) 4,10 - 4,12 (m, 3H) 3,88 - 3,98 (m, 2H) 3,41 - 3,46 (m, 5H) 1,15 - 1,19 (m, 9H).

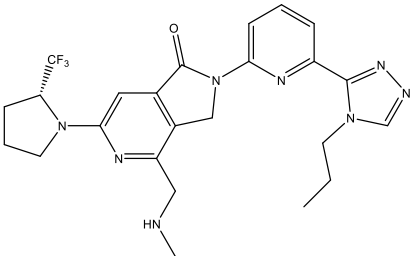
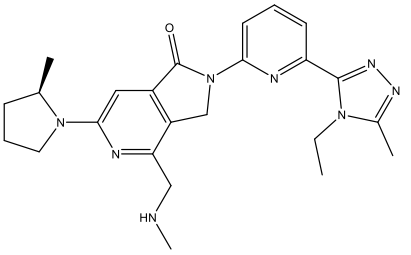
109 (C)	 6-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	461,0	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,92 - 8,96 (m, 1H) 8,60 - 8,66 (m, 1H) 8,08 (t, <i>J</i>=8,01 Hz, 1H) 7,93 - 8,02 (m, 1H) 6,55 (s, 1H) 5,57 (dt, <i>J</i>=13,33, 6,54 Hz, 1H) 5,15 (s, 2H) 4,09 (q, <i>J</i>=5,09 Hz, 1H) 3,86 (s, 2H) 3,40 - 3,48 (m, 2H) 2,37 - 2,40 (m, 3H) 1,89 - 1,95 (m, 4H) 1,58 (d, <i>J</i>=6,72 Hz, 6H) 1,53 (s, 6H).
110 (C)	 4-(aminometil)-6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	433,2	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,52 (d, <i>J</i>=1,5 Hz, 1H), 8,37 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 3H), 7,87 (t, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i>=7,6 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,94 - 4,82 (m, 2H), 4,37 (q, <i>J</i>=7,2 Hz, 2H), 4,28 - 3,92 (m, 4H), 2,08 - 1,94 (m, 2H), 1,43 (d, <i>J</i>=5,5 Hz, 2H), 1,28 - 1,19 (m, 3H), 0,90 (d, <i>J</i>=6,1 Hz, 6H).
111 (U)	 6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-[6-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	461,3	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,53 (d, <i>J</i>=8,25 Hz, 1H) 7,93 - 8,04 (m, 1H) 7,90 (d, <i>J</i>=7,70 Hz, 1H) 6,65 (s, 1H) 5,31 (s, 2H) 4,48 (q, <i>J</i>=6,97 Hz, 2H) 3,54 - 3,58 (m, 2H) 3,52 (br, s, 3H, supuesto; parcialmente enmascarado por pico de agua) 2,98 (s, 3H) 2,42 (s, 3H) 1,35 - 1,43 (m, 9H) 1,03 (t, <i>J</i>=6,97 Hz, 3H).

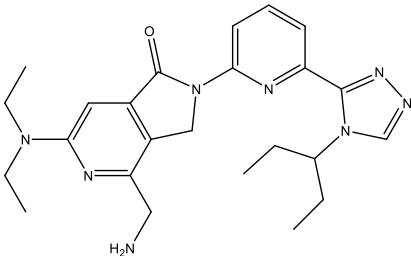
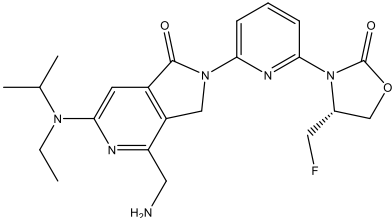
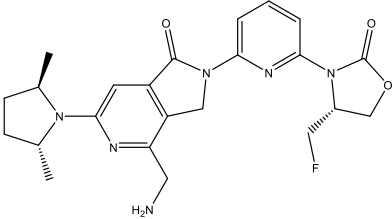
112 (C)	 6-[2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	477,0	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,83 - 8,89 (m, 1H) 8,54 (d, <i>J</i>=8,44 Hz, 1H) 8,01 - 8,06 (m, 1H) 7,86 - 7,89 (m, 1H) 6,99 - 7,02 (m, 1H) 6,46 - 6,53 (m, 2H) 5,41 - 5,47 (m, 1H) 5,05 - 5,09 (m, 2H) 3,93 - 4,04 (m, 2H) 3,67 - 3,73 (m, 4H) 2,35 - 2,43 (m, 3H) 1,48 - 1,54 (m, 6H) 1,13 (br. d, <i>J</i>=6,05 Hz, 6H).
113 (C)	 4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	501,1	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,75 (s, 1H) 8,64 (d, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H) 8,15 - 8,07 (m, 1H) 8,05 - 7,99 (m, 1H) 6,92 (s, 1H) 5,23 - 5,11 (m, 3H) 4,58 (t, <i>J</i>=7,3 Hz, 2H) 3,87 (s, 2H) 3,82 - 3,72 (m, 1H) 3,52 - 3,38 (m, 1H) 2,37 (s, 3H) 2,14 (br. s, 4H) 1,89 (sxt, <i>J</i>=7,2 Hz, 2H) 0,95 (t, <i>J</i>=7,3 Hz, 3H).

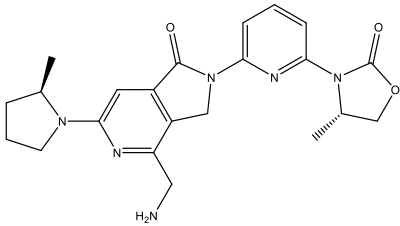
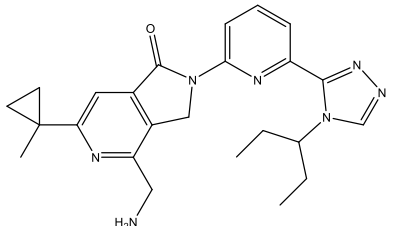
114 (C)	 2-[6-(4-etil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-[(2<i>S</i>)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	433,2	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,71 - 8,73 (m, 1H) 8,51 - 8,59 (m, 1H) 8,03 - 8,09 (m, 1H) 7,93 - 7,98 (m, 1H) 6,60 - 6,65 (m, 1H) 5,04 - 5,10 (m, 2H) 4,54 - 4,62 (m, 2H) 4,17 - 4,25 (m, 1H) 4,06 - 4,11 (m, 2H) 3,53 - 3,58 (m, 2H) 3,29 - 3,37 (m, 1H) 2,58 - 2,62 (m, 3H) 1,99 - 2,08 (m, 2H) 1,92 - 1,98 (m, 1H) 1,66 - 1,73 (m, 1H) 1,45 - 1,49 (m, 3H) 1,14 - 1,21 (m, 3H).
115 (C)	 2-[6-(4-etil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-[(2<i>R</i>)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	433,2	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,69 - 8,74 (m, 1H) 8,53 - 8,60 (m, 1H) 8,06 - 8,10 (m, 1H) 7,94 - 8,00 (m, 1H) 6,60 - 6,65 (m, 1H) 5,07 - 5,14 (m, 2H) 4,55 - 4,65 (m, 2H) 4,20 - 4,24 (m, 1H) 3,97 - 4,04 (m, 4H) 3,30 - 3,35 (m, 1H) 2,52 - 2,54 (m, 3H) 2,01 - 2,09 (m, 2H) 1,92 - 1,98 (m, 1H) 1,66 - 1,74 (m, 1H) 1,43 - 1,50 (m, 3H) 1,12 - 1,19 (m, 3H).

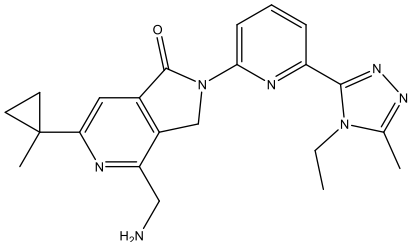
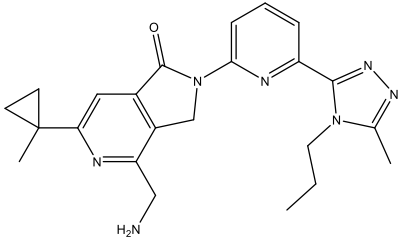
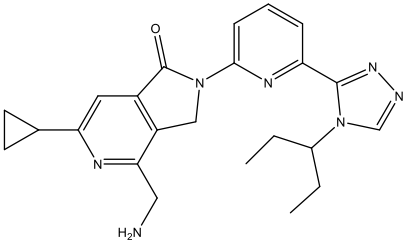
116 (U)	 6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[5-metil-4-(propan-2-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	475,3	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,5-8,6 (m, 1H), 8,0-8,1 (m, 1H), 7,78 (d, <i>J</i>=7,0 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,4-5,6 (m, 1H), 5,0-5,2 (m, 2H), 4,22 (br. s, 2H), 3,75 (dd, <i>J</i>=2,5, 3,9 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,2-2,3 (m, 2H), 1,6-1,6 (m, 2H), 1,55 (d, <i>J</i>=7,0 Hz, 6H), 1,12 (d, <i>J</i>=5,5 Hz, 6H).
117 (AA)	 4-(aminometil)-6-(dimetilamino)-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	421,2	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,90 (s, 1H) 8,63 (dd, <i>J</i>=8,31, 0,73 Hz, 1H) 8,04 - 8,13 (m, 1H) 7,93 (dd, <i>J</i>=7,58, 0,73 Hz, 1H) 6,77 (s, 1H) 5,33 - 5,44 (m, 1H) 5,17 (s, 2H) 3,86 (br. d, <i>J</i>=11,49 Hz, 2H) 3,11 (s, 7H) 1,85 - 1,99 (m, 4H) 0,78 (t, <i>J</i>=7,34 Hz, 6H).

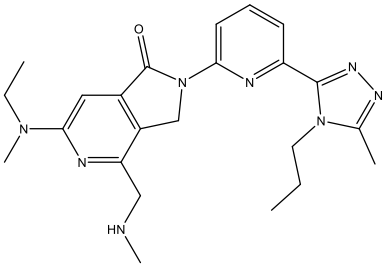
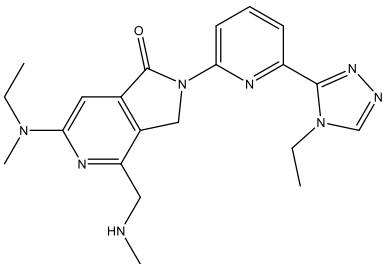
118 (M)	 6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-{6-[(4<i>R</i>)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	469,3	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,24 (d, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H) 8,00 - 7,92 (m, 1H) 7,86 (d, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H) 6,59 (s, 1H) 5,13 (br. d, <i>J</i>=7,4 Hz, 1H) 5,10 - 4,96 (m, 3H) 4,88 - 4,70 (m, 1H) 4,68 - 4,60 (m, 1H) 4,50 (dd, <i>J</i>=3,1, 8,6 Hz, 1H) 4,25 (br. s, 2H) 3,82 - 3,71 (m, 2H) 2,37 (s, 3H) 2,23 (br. s, 2H) 1,64 (br. d, <i>J</i>=5,5 Hz, 2H) 1,13 (d, <i>J</i>=6,1 Hz, 6H). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -237,98 (s, 1F). estereoquímica absoluta conocida
119 (R)	 4-(aminometil)-6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	475,3	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,6-8,6 (m, 1H), 8,07 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 7,9-8,0 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,3-5,5 (m, 1H), 5,15 (d, <i>J</i>=1,2 Hz, 2H), 4,29 (quin, <i>J</i>=6,3 Hz, 2H), 3,89 (br. s, 2H), 2,27 (dt, <i>J</i>=2,2, 7,5 Hz, 2H), 1,9-2,0 (m, 4H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,17 (d, <i>J</i>=6,2 Hz, 6H), 0,8-0,9 (m, 6H).

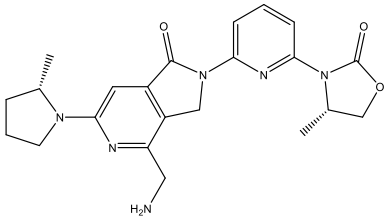
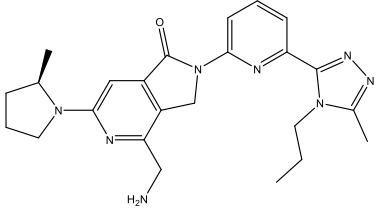
120 (C)	 4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	501,2	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,46 (br. s, 1H) 9,17 (br. s, 1H) 8,79 (s, 1H) 8,64 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H) 8,12 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H) 8,02 (d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H) 7,07(s, 1H) 5,46 (br. s, 1H) 5,23 - 5,12 (m, 2H) 4,57 (br. t, <i>J</i>=7,2 Hz, 2H) 4,37 (br. t, <i>J</i>=5,1 Hz, 2H) 3,83 (br. d, <i>J</i>=9,5 Hz, 1H) 3,59 - 3,47 (m, 1H) 2,77 - 2,68 (m, 3H) 2,22 - 2,07 (m, 4H) 1,86 (sxt, <i>J</i>=7,2 Hz, 2H) 0,92 (t, <i>J</i>=7,4 Hz, 3H).
121 (AC)	 2-[6-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	477,1	¹H RMN (700 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,52 - 8,59 (m, 1H) 8,04 - 8,09 (m, 1H) 7,90 - 7,95 (m, 1H) 6,67 - 6,72 (m, 1H) 5,01 - 5,10 (m, 2H) 4,46 - 4,53 (m, 2H) 4,28 - 4,33 (m, 2H) 3,56 - 3,62 (m, 3H) 3,34 - 3,40 (m, 1H) 2,73 - 2,79 (m, 3H) 2,45 - 2,49 (m, 3H) 2,01 - 2,11 (m, 2H) 1,94 - 1,98 (m, 1H) 1,67 - 1,76 (m, 1H) 1,38 - 1,45 (m, 3H) 1,16 - 1,22 (m, 3H).

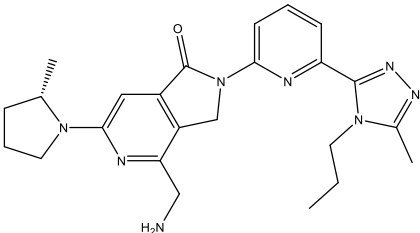
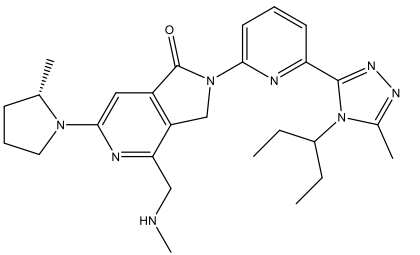
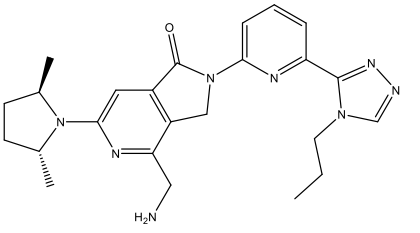
122 (AA)	 4-(aminometil)-6-(dietilamino)-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	449,1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 8,10 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,3-5,5 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,85 (br. s, 2H), 3,5-3,6 (m, 4H), 1,8-2,0 (m, 4H), 1,15 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, 6H), 0,79 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 6H).
123 (T)	 4-(aminometil)-6-[etil(propan-2-il)amino]-2-{6-[(4<i>R</i>)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	442,9	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,47 (br. s, 3H) 8,25 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H) 8,01 - 7,95 (m, 1H) 7,92 - 7,86 (m, 1H) 6,80 (s, 1H) 5,23 - 4,92 (m, 5H) 4,89 - 4,72 (m, 1H) 4,65 (t, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H) 4,52 (dd, <i>J</i> =3,1, 8,7 Hz, 1H) 4,23 - 4,16 (m, 2H) 3,49 (q, <i>J</i> =6,7 Hz, 2H) 1,22 - 1,13 (m, 9H).
124 (M)	 4-(aminometil)-6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-{6-[(4<i>R</i>)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	455,1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,36 (br. s, 3H) 8,24 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H) 8,01 - 7,95 (m, 1H) 7,92 - 7,86 (m, 1H) 6,71 (s, 1H) 5,22 - 5,08 (m, 2H) 5,07 - 4,98 (m, 2H) 4,85 (br. d, <i>J</i> =10,5 Hz, 1H) 4,65 (t, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H) 4,52 (dd, <i>J</i> =3,1, 8,7 Hz, 1H) 4,28 - 4,11 (m, 2H) 2,24 (br. d, <i>J</i> =0,9 Hz, 2H) 2,05 - 1,94 (m, 2H) 1,67 (br. d, <i>J</i> =5,4 Hz, 2H) 1,19 - 1,08 (m, 6H). estereoquímica absoluta conocida

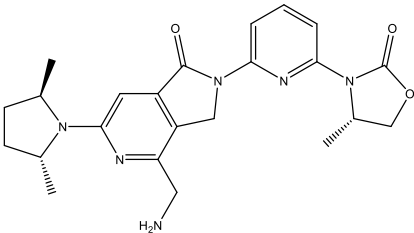
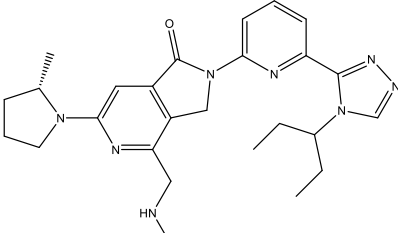
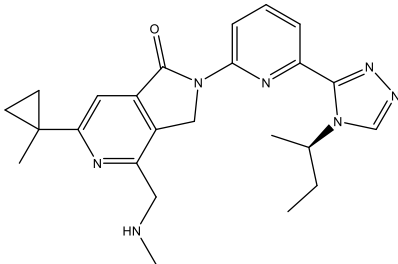
125 (T)	 4-(aminometil)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	423,3	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,45 (br. s, 3H) 8,23 (d, <i>J</i>=7,8 Hz, 1H) 7,95 (t, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H) 7,82 (d, <i>J</i>=7,8 Hz, 1H) 6,69 (s, 1H) 5,17 - 5,00 (m, 2H) 4,96 (dt, <i>J</i>=2,4, 4,0 Hz, 1H) 4,60 (t, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H) 4,34 (br. s, 1H) 4,22 (br. dd, <i>J</i>=6,1, 7,8 Hz, 2H) 4,16 (dd, <i>J</i>=3,8, 8,4 Hz, 1H) 3,63 (br. d, <i>J</i>=2,6 Hz, 1H) 2,14 - 1,94 (m, 3H) 1,77 - 1,70 (m, 1H) 1,49 (d, <i>J</i>=6,2 Hz, 3H) 1,20 (d, <i>J</i>=6,2 Hz, 3H). estereoquímica absoluta conocida
126 (S)	 4-(aminometil)-6-(1-metilciclopropil)-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	432,3	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,92 (s, 1H) 8,64 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1H) 8,11 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H) 7,95 (d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H) 7,55 (s, 1H) 5,38 - 5,30 (m, 1H) 5,29 (s, 2H) 3,97 (s, 2H) 2,10 (br. s, 2H) 2,00 - 1,82 (m, 4H) 1,56 (s, 3H) 1,30 - 1,20 (m, 2H) 0,89 - 0,70 (m, 2H) 0,78 (br. t, <i>J</i>=7,3 Hz, 6H).

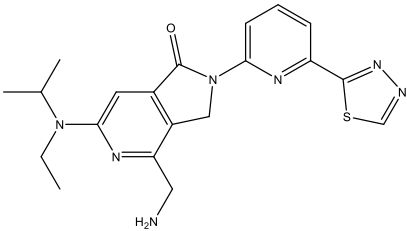
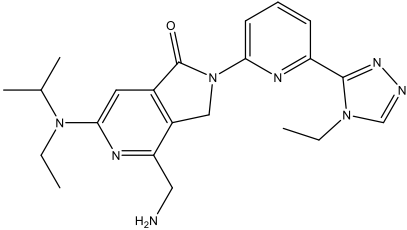
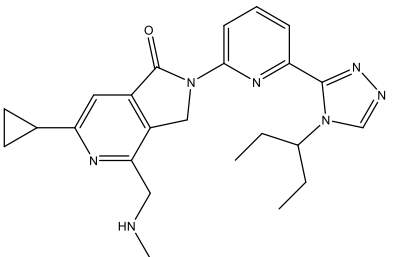
127 (AD)	 4-(aminometil)-2-[6-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	404,3	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,77 - 8,67 (m, 1H) 8,09 - 8,00 (m, 1H) 7,99 - 7,92 (m, 1H) 7,71 - 7,63 (m, 1H) 5,28 - 5,20 (m, 2H) 4,66 (q, <i>J</i> =7,1 Hz, 2H) 4,05 (s, 2H) 2,60 (s, 3H) 1,61 (s, 3H) 1,57 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H) 1,43 - 1,38 (m, 2H) 0,95 - 0,89 (m, 2H).
128 (AD)	 4-(aminometil)-6-(1-metilciclopropil)-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	418,5	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,64 (dd, <i>J</i> =8,4, 0,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 3H), 8,12 (dd, <i>J</i> =8,4, 7,7 Hz, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> =7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,50 - 4,41 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,83 (dt, <i>J</i> =9,3, 7,3 Hz, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,47 (q, <i>J</i> =3,4 Hz, 2H), 0,97 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 3H), 0,92 (q, <i>J</i> =3,5 Hz, 2H).
129 (C)	 4-(aminometil)-6-ciclopropil-2-[6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	418,2	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,77 - 8,86 (m, 1H) 8,50 - 8,59 (m, 1H) 7,99 - 8,06 (m, 1H) 7,83 - 7,94 (m, 1H) 7,41 - 7,51 (m, 1H) 5,27 - 5,35 (m, 1H) 5,14 - 5,24 (m, 2H) 3,85 - 3,94 (m, 1H) 3,03 - 3,19 (m, 2H) 2,16 - 2,33 (m, 1H) 1,76 - 1,91 (m, 5H) 0,88 - 0,99 (m, 4H) 0,64 - 0,77 (m, 6H).

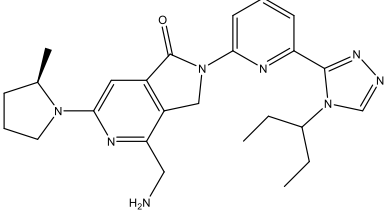
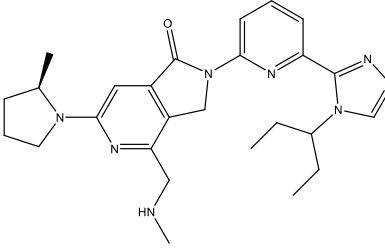
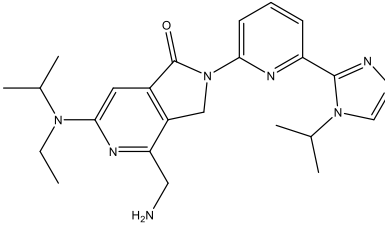
130 (AE)	 6-[etil(metil)amino]-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	435,5	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,00 – 8,80 (m, 2H), 8,64 (dd, <i>J</i>=8,4, 0,9 Hz, 1H), 8,21 – 8,03 (m, 1H), 7,97 (dd, <i>J</i>=7,7, 0,9 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,44 (dd, <i>J</i>=8,7, 6,6 Hz, 2H), 4,35 (t, <i>J</i>=5,9 Hz, 2H), 3,72 (q, <i>J</i>=7,0 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,75 (t, <i>J</i>=5,3 Hz, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,80 (q, <i>J</i>=7,5 Hz, 2H), 1,12 (t, <i>J</i>=7,0 Hz, 3H), 0,94 (t, <i>J</i>=7,4 Hz, 3H).
131 (C)	 6-[etil(metil)amino]-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	407,3	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,20 - 9,12 (m, 2H) 8,90 (s, 1H) 8,64 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1H) 8,13 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H) 8,01 (d, <i>J</i>=7,8 Hz, 1H) 6,91 (s, 1H) 5,15(s, 2H) 4,64 (q, <i>J</i>=7,0 Hz, 2H) 4,34 (t, <i>J</i>=5,8 Hz, 2H) 3,75 - 3,67 (m, 2H) 3,12 (s, 3H) 2,73 (t, <i>J</i>=5,4 Hz, 3H) 1,49 (t, <i>J</i>=7,2 Hz, 3H) 1,12 (t, <i>J</i>=7,0 Hz, 3H).

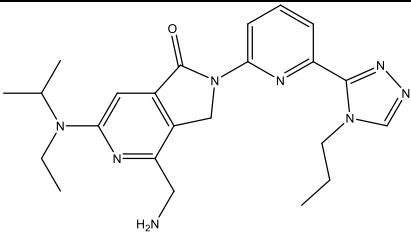
132 (M)	 4-(aminometil)-2-{6-[(4<i>S</i>)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-[(2<i>S</i>)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	423,6	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,31 – 8,15 (m, 4H), 7,96 (t, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,86 – 7,78 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,18 – 4,97 (m, 2H), 4,97 – 4,90 (m, 1H), 4,61 (t, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,26 (d, <i>J</i>=5,8 Hz, 2H), 4,17 (dd, <i>J</i>=8,4, 3,8 Hz, 1H), 3,64 (t, <i>J</i>=9,0 Hz, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,06 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,49 (d, <i>J</i>=6,2 Hz, 3H), 1,21 (d, <i>J</i>=6,2 Hz, 3H). estereoquímica absoluta conocida
133 (AF)	 4-(aminometil)-2-[6-(5-metil-4-propil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2<i>R</i>)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	447,2	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,52 (d, <i>J</i>=8,25 Hz, 1H) 7,97 (t, <i>J</i>=7,98 Hz, 1H) 7,88 (d, <i>J</i>=7,52 Hz, 1H) 6,51 (s, 1H) 5,03 (s, 2H) 4,31 - 4,44 (m, 2H) 4,13 - 4,26 (m, 1H) 3,82 - 3,92 (m, 1H) 3,45 - 3,55 (m, 4H) 2,41 (s, 3H) 1,93 - 2,05 (m, 2H) 1,86 - 1,93 (m, 1H) 1,83 (br. s, 1H) 1,69 - 1,79 (m, 2H) 1,62 - 1,67 (m, 1H) 1,13 (d, <i>J</i>=6,24 Hz, 3H) 0,89 (t, <i>J</i>=7,34 Hz, 3H).

134 (AE)	 4-[(metilamino)metil]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	461,6	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,87 (s, 2H), 8,63 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 8,16 – 8,04 (m, 1H), 7,96 (d, <i>J</i>=7,6 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,11 (d, <i>J</i>=1,6 Hz, 2H), 4,49 – 4,40 (m, 2H), 4,40 – 4,29 (m, 3H), 3,74 – 3,59 (m, 2H), 2,77 (t, <i>J</i>=5,3 Hz, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,21 – 1,94 (m, 3H), 1,79 (dt, <i>J</i>=15,3, 7,4 Hz, 3H), 1,21 (d, <i>J</i>=6,2 Hz, 3H), 0,94 (t, <i>J</i>=7,4 Hz, 3H).
135 (AE)	 4-[(metilamino)metil]-2-[6-[5-metil-4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-6-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	489,6	¹H RMN (700 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,90 (s, 2H), 8,64 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 8,11 (t, <i>J</i>=7,9 Hz, 1H), 7,78 (d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,43 – 4,21 (m, 4H), 3,65 (t, <i>J</i>=9,2 Hz, 2H), 2,78 (m, 3H), 2,50 (s, 3H).
136 (C)	 4-(aminometil)-6-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	447,1	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,62 (d, <i>J</i>=7,9 Hz, 1H), 8,08 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i>=7,3 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,20 – 5,06 (m, 2H), 4,64 – 4,49 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,14 (d, <i>J</i>=6,1 Hz, 6H), 0,94 (t, <i>J</i>=7,4 Hz, 3H).

137 (D)	 4-(aminometil)-6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-{6-[(4<i>S</i>)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	437,2	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,32 (t, <i>J</i> =4,4 Hz, 1H) 7,90 (m, 2H) 6,89 (s, 1H) 5,20 - 5,03 (m, 3H) 4,63 (t, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H) 4,40 (br. s, 2H) 4,37 - 4,30 (m, 2H) 4,20 (dd, <i>J</i> =4,0, 8,5 Hz, 1H) 2,37 (br. s, 2H) 1,78 (br. d, <i>J</i> =5,5 Hz, 2H) 1,57 (d, <i>J</i> =6,2 Hz, 3H) 1,24 (d, <i>J</i> =6,1 Hz, 6H). estereoquímica absoluta conocida
138 (C)	 4-[(metilamino)metil]-6-[(2<i>S</i>)-2-metilpirrolidin-1-il]-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	475,7	¹ H RMN (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,91 (s, 3H), 8,62 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 8,11 (t, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,28 - 4,33 (m, 3H), 3,64 (m, 2H), 2,77 (m, 3H), 2,11 - 1,97 (m, 3H), 1,92 (m, 4H), 1,73 (m, 1H), 1,20 (d, <i>J</i> =6,3 Hz, 3H), 0,79 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 6H).
139 (S)	 2-(6-{4-[(2<i>R</i>)-butan-2-il]-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	432,2	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,14 - 9,18 (m, 1H) 8,93 (s, 1 H) 8,61 (d, <i>J</i> =8,44 Hz, 1H) 8,12 (t, <i>J</i> =7,97 Hz, 1H) 7,93 (d, <i>J</i> =7,52 Hz, 1H) 7,69 (s, 1H) 5,24 - 5,31 (m, 1H) 5,18 - 5,24 (m, 2H) 4,47 (br. s, 2H) 2,77 (s, 3H) 1,87 - 2,03 (m, 2H) 1,56 - 1,61 (m, 6H) 1,38 - 1,49 (m, 2H) 0,89 - 0,95 (m, 2H) 0,82 (t, <i>J</i> =7,34 Hz, 3H). estereoquímica absoluta conocida

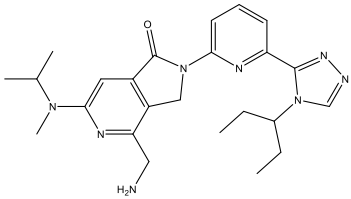
140 (AG)	 4-(aminometil)-6-[etil(propan-2-il)amino]-2-[6-(1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	410,2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,76 (s, 1H) 8,69 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H) 8,19 - 8,14 (m, 1H) 8,13 - 8,09 (m, 1H) 6,77 (s, 1H) 5,70 (br. s, 2H) 5,16 (s, 2H) 4,98- 4,88 (m, 1H) 4,08 (s, 2H) 3,52 - 3,43 (m, 2H) 1,21 - 1,16 (m, 9H).
141 (AH)	 4-(aminometil)-6-[etil(propan-2-il)amino]-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	421,3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,17 (s, 1H) 8,67 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H) 8,49 (br. s, 3H) 8,16 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H) 8,03 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H) 6,84 (s, 1H) 5,17 (s, 2H) 5,05 - 4,93 (m, 1H) 4,69 (q, <i>J</i> =7,2 Hz, 2H) 4,23 (q, <i>J</i> =5,3 Hz, 2H) 3,50 (q, <i>J</i> =6,7 Hz, 2H) 1,52 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H) 1,21 - 1,15 (m, 9H).
142 (C)	 6-ciclopropil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	432,1	¹ H RMN (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,84 - 8,92 (m, 1H) 8,54 - 8,63 (m, 1H) 8,03 - 8,10 (m, 1H) 7,85 - 7,94 (m, 1H) 7,48 - 7,54 (m, 1H) 5,31 - 5,38 (m, 1H) 5,18 - 5,23 (m, 2H) 3,85 - 3,86 (m, 2H) 2,30 - 2,34 (m, 3H) 2,21 - 2,27 (m, 1H) 1,83 - 1,95 (m, 4H) 0,93 - 1,04 (m, 5H) 0,73 - 0,79 (m, 6H).

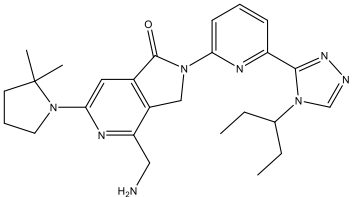
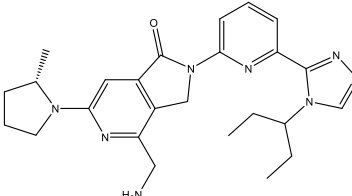
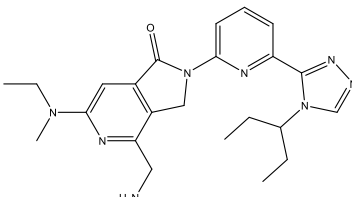
143 (R)	 4-(aminometil)-6-[(2<i>R</i>)-2-metilpirrolidin-1-il]-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	461,4	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,84 (s, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 8,02 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,3-5,4 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,1-4,3 (m, 1H), 3,78 (br. s, 2H), 3,5-3,6 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 5H), 1,6-1,6 (m, 1H), 1,13 (d, <i>J</i> =6,1 Hz, 3H), 0,71 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 6H).
144 (C)	 4-[(metilamino)metil]-6-[(2<i>R</i>)-2-metilpirrolidin-1-il]-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	475,2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,91 (s, 1H) 8,64 (d, <i>J</i> =7,95 Hz, 1H) 8,09 (t, <i>J</i> =7,95 Hz, 1H) 7,94 (d, <i>J</i> =7,09 Hz, 1H) 6,60 (s, 1H) 5,32 - 5,50 (m, 1H) 5,14 (s, 2H) 4,12 - 4,28 (m, 1H) 3,82 (br. s, 2H) 3,51 - 3,61 (m, 1 H) 2,27 - 2,47 (m, 3H) 2,02 - 2,12 (m, 2H) 1,86 - 1,99 (m, 6H) 1,62 - 1,75 (m, 1H) 1,20 (d, <i>J</i> =6,11 Hz, 3H) 0,79 (t, <i>J</i> =7,34 Hz, 6H).
145 (AH)	 4-(aminometil)-6-[etil(propan-2-il)amino]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	434,9	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,61 (s, 1H) 8,70 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H) 8,57 (br. s, 3H) 8,18 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H) 7,98 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H) 6,84 (s, 1H) 5,59 -5,48 (m, 1H) 5,20 (s, 2H) 5,05 - 4,90 (m, 1H) 4,20 (br. d, <i>J</i> =5,5 Hz, 2H) 3,57 - 3,44 (m, 2H) 1,64 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 6H) 1,22 - 1,15 (m, 9H).

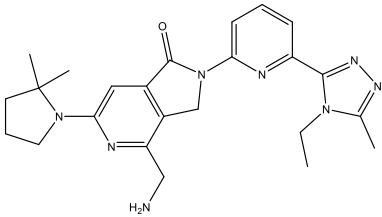
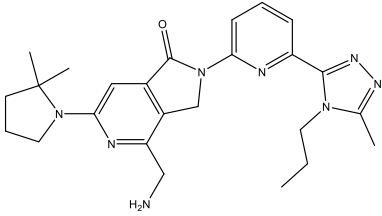
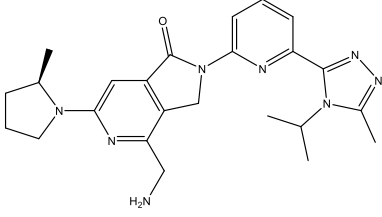
146 (AH)	 4-(aminometil)-6-[etil(propan-2-il)amino]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona	435,3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,08 (s, 1H) 8,70 - 8,64 (m, 1H) 8,46 (br. s, 3H) 8,19 - 8,11 (m, 1H) 8,03 (dd, <i>J</i> =0,6, 7,6 Hz, 1H) 6,84 (s, 1H) 5,15 (s, 2H) 5,05 - 4,93 (m, 1H) 4,61 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 2H) 4,21 (q, <i>J</i> =5,6 Hz, 2H) 3,50 (q, <i>J</i> =6,6 Hz, 2H) 1,96 - 1,84 (m, 2H) 1,24 - 1,13 (m, 9H) 0,96 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 3H).
-------------	---	-------	--

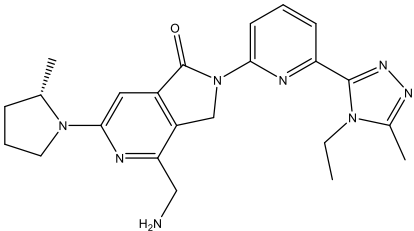
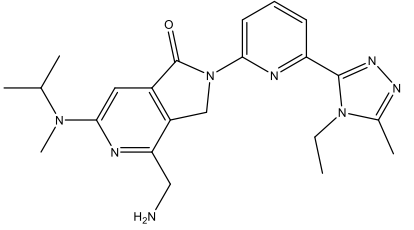
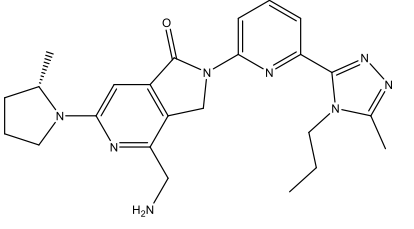
*El uso de *or*1 en una estructura y ξ para estereoquímica en un nombre sirve para identificar centros quirales que se resolvieron en enantiómeros, pero el enantiómero específico no se identifica; una cuña continua y punteada se muestra en la estructura pero puede ser el otro enantiómero.

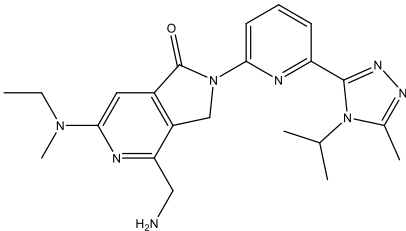
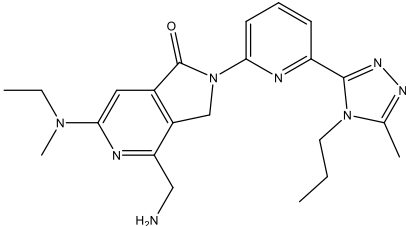
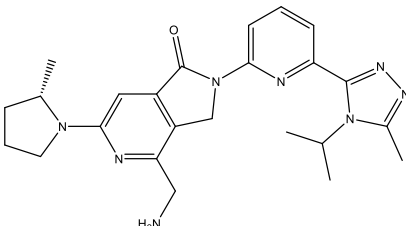
Tabla 1B

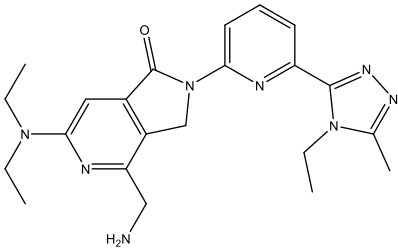
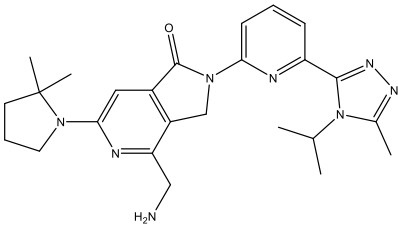
Ej. N.º	Estructura/Nombre IUPAC	LCMS [M+H] +	¹ H RMN (ppm); ¹⁹ F RMN (ppm); rotación óptica; notas de estereoquím.
150 (C)	 4-(aminometil)-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona	449,3	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,10 (s, 1H), 8,81 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,38 - 5,30 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,06 (td, <i>J</i> =6,7, 13,3 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,14 - 1,95 (m, 4H), 1,27 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 6H), 0,93 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 6H).

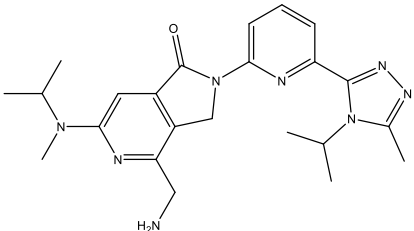
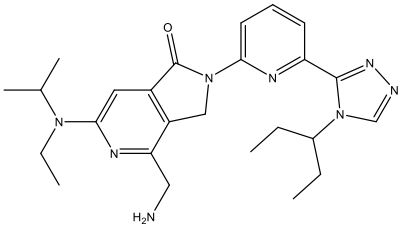
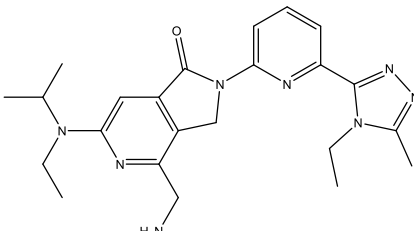
151 (C)	 4-(aminometil)-6-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	475,2	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,93 (s, 1H), 8,79 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 8,10 (t, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,70 - 3,63 (m, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 8H), 1,61 (s, 6H), 0,92 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 6H).
152 (C)	 4-(aminometil)-6-[(2<i>S</i>)-2-metilpirrolidin-1-il]-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	461,3	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,89 (s, 1H), 8,78 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,37 - 4,31 (m, 3H), 3,72 (br. s, 1H), 3,50 (br. s, 1H), 2,22 - 1,95 (m, 7H), 1,86 (br. d, <i>J</i> =4,0 Hz, 1H), 1,31 (d, <i>J</i> =6,3 Hz, 3H), 0,92 (dt, <i>J</i> =1,1, 7,3 Hz, 6H).
153 (C)	 4-(aminometil)-6-[etil(metil)amino]-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	435,3	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,96 (s, 1H), 8,93 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 8,25 - 8,17 (m, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,77 (q, <i>J</i> =7,1 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,24 - 2,03 (m, 4H), 1,24 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H), 0,99 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 6H).

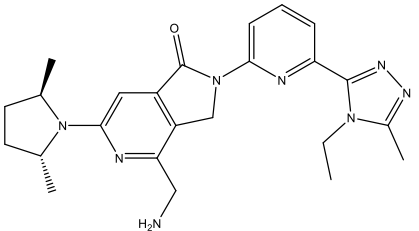
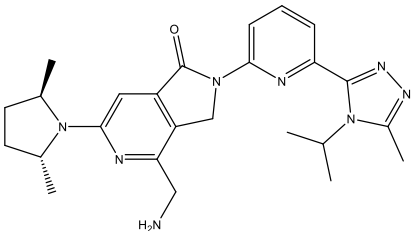
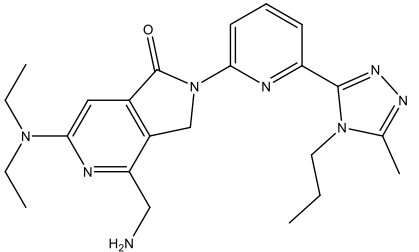
154 (Al)	 4-(aminometil)-6-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-2-[6-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	447,3	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,75 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 8,15 - 8,06 (m, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,65 (q, <i>J</i> =7,1 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,55 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H), 1,27 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 6H).
155 (Al)	 4-(aminometil)-6-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	461,3	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,85 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,74 - 4,68 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,08 - 1,95 (m, 6H), 1,62 (s, 6H), 1,10 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 3H).
156 (Al)	 4-(aminometil)-2-{6-[5-metil-4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-6-[(2<i>R</i>)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	447,3	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,91 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,72 (quin, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,35 (s, 3H), 3,78 - 3,66 (m, 1H), 3,56 - 3,47 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,26 - 2,05 (m, 3H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,78 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 6H), 1,31 (d, <i>J</i> =6,3 Hz, 3H).

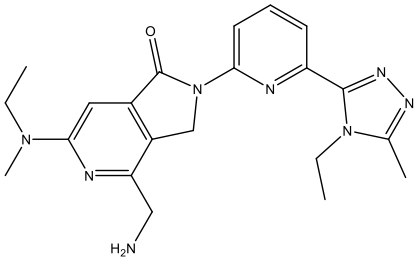
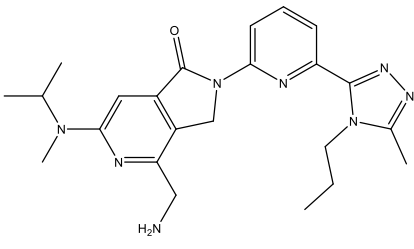
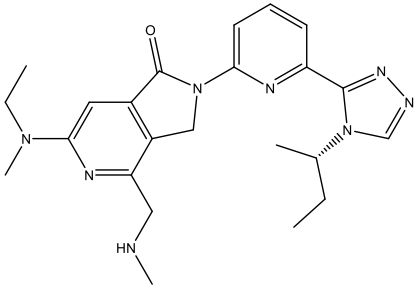
157 (Al)	 4-(aminometil)-2-[6-(4-etil-5-metil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2<i>S</i>)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	433,2	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,84 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 8,15 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,84 - 4,78 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,33 (br. d, <i>J</i> =6,5 Hz, 1H), 3,71 (br. dd, <i>J</i> =7,9, 10,4 Hz, 1H), 3,56 - 3,44 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,26 - 2,04 (m, 3H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,63 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H), 1,30 (d, <i>J</i> =6,3 Hz, 3H).
158 (Al)	 4-(aminometil)-2-[6-(4-etil-5-metil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	421,3	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,75 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 8,15 - 8,06 (m, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,65 (q, <i>J</i> =7,1 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,55 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H), 1,27 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 6H).
159 (Al)	 4-(aminometil)-2-[6-(5-metil-4-propil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2<i>S</i>)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	447,3	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,86 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 8,14 (t, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,74 - 4,65 (m, 2H), 4,36 (s, 3H), 3,72 (br. d, <i>J</i> =2,6 Hz, 1H), 3,51 (br. d, <i>J</i> =9,9 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,29 - 1,94 (m, 5H), 1,86 (br. s, 1H), 1,31 (d, <i>J</i> =6,4 Hz, 3H), 1,10 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 3H).

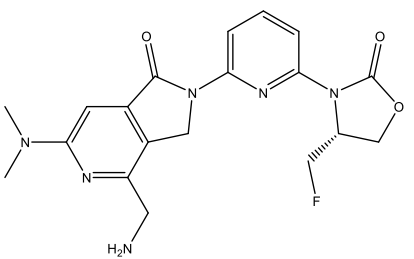
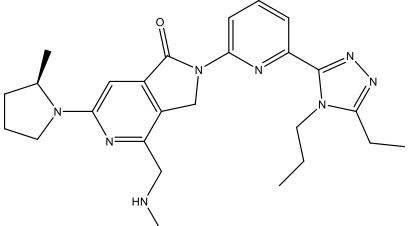
160 (Al)	 4-(aminometil)-6-[etil(metil)amino]-2-{6-[5-metil-4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	421,2	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,89 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,68 (quin, <i>J</i> =7,1 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,77 (q, <i>J</i> =7,1 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,76 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 6H), 1,24 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H).
161 (Al)	 4-(aminometil)-6-[etil(metil)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	421,2	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,90 (dd, <i>J</i> =0,7, 8,6 Hz, 1H), 8,21 - 8,13 (m, 1H), 8,05 (dd, <i>J</i> =0,7, 7,6 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,81 - 4,74 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,77 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,90 - 2,83 (m, 3H), 2,03 (s, 2H), 1,24 (t, <i>J</i> =7,1 Hz, 3H), 1,13 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 3H).
162 (Al)	 4-(aminometil)-2-{6-[5-metil-4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-6-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	447,3	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,65 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,96 (t, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,30 (td, <i>J</i> =7,0, 14,1 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,13 - 1,92 (m, 3H), 1,73 (br. s, 1H), 1,54 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 6H), 1,18 (d, <i>J</i> =6,3 Hz, 3H).

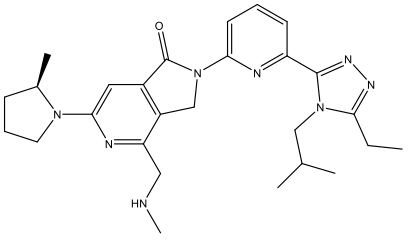
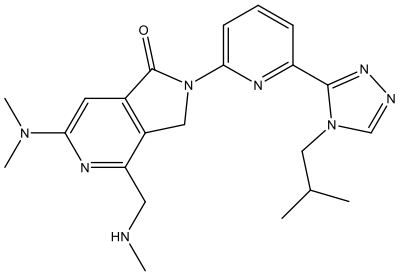
163 (Al)	 4-(aminometil)-6-(dietilamino)-2-[6-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	421,3	¹H RMN (400 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 8,88 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 8,16 (t, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,71 (q, <i>J</i>=6,9 Hz, 4H), 2,83 (s, 3H), 1,64 (t, <i>J</i>=7,2 Hz, 3H), 1,27 (t, <i>J</i>=7,0 Hz, 6H). ¹H RMN (400 MHz, metanol-<i>d</i>₄+D₂O) δ 8,85 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 8,19 - 8,12 (m, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,83 - 4,75 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,71 (q, <i>J</i>=7,0 Hz, 4H), 2,80 (s, 3H), 1,63 (t, <i>J</i>=7,2 Hz, 3H), 1,27 (t, <i>J</i>=7,0 Hz, 6H)
164 (Al)	 4-(aminometil)-6-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-2-{6-[5-metil-4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	483,5	¹H RMN (400 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 8,88 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 8,16 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i>=7,0 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,62 (br. d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H), 5,15 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,05 (s, 4H), 1,74 (d, <i>J</i>=7,0 Hz, 6H), 1,61 (s, 6H).

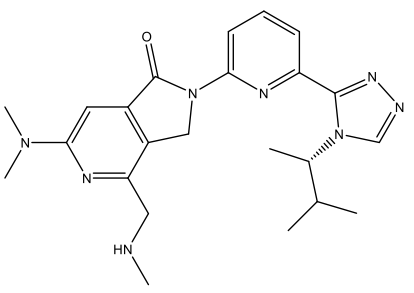
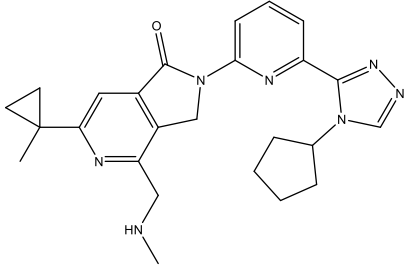
165 (Al)	 4-(aminometil)-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-{6-[5-metil-4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	435,4	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,91 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,73 - 5,62 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,09 - 5,05 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,76 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 6H), 1,27 (d, <i>J</i> =6,5 Hz, 6H).
166 (C)	 4-(aminometil)-6-[etil(propan-2-il)amino]-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	463,2	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 9,40 (s, 1H), 8,86 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 8,15 (dd, <i>J</i> =7,7, 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,49 - 5,38 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,11 - 5,03 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,57 (q, <i>J</i> =6,9 Hz, 2H), 2,15 - 2,00 (m, 4H), 1,29 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 9H), 0,95 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 6H).
167 (Al)	 4-(aminometil)-2-[6-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[etil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	435,3	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,92 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 8,19 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 7,05 (br. s, 1H), 5,81 - 5,68 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,03 (br. s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,58 (br d, <i>J</i> =7,3 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,79 (br. d, <i>J</i> =7,0 Hz, 6H), 1,36 - 1,26 (m, 8H), 1,36 - 1,26 (m, 1H).

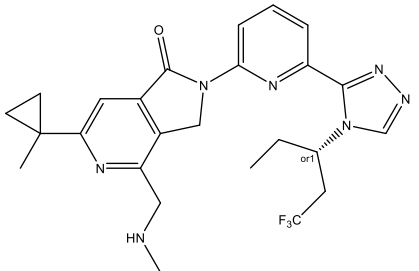
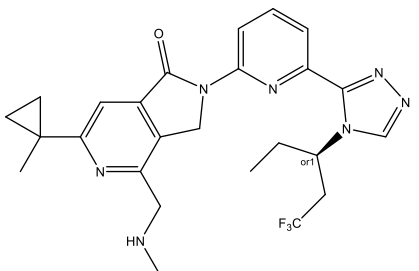
168 (Al)	 4-(aminometil)-6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-[6-(4-etil-5-metil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	447,3	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,71 (dd, <i>J</i>=4,9, 8,3 Hz, 1H), 8,18 (dt, <i>J</i>=3,5, 8,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, <i>J</i>=1,6, 7,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,12 (br. s, 2H), 4,63 (br. d, <i>J</i>=6,4 Hz, 2H), 4,52 - 4,15 (m, 4H), 2,72 (br. d, <i>J</i>=5,9 Hz, 3H), 2,23 (br. s, 2H), 1,66 (br. d, <i>J</i>=5,3 Hz, 2H), 1,57 - 1,45 (m, 3H), 1,12 (br. d, <i>J</i>=5,9 Hz, 6H).
169 (Al)	 4-(aminometil)-6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-[6-[5-metil-4-(propan-2-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	461,1	¹H RMN (400 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 8,79 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1H), 8,16 (dd, <i>J</i>=7,8, 8,5 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,53 (quin, <i>J</i>=7,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,83 - 4,77 (m, 2H), 4,56 - 4,21 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,35 (br. s, 2H), 1,77 (br. d, <i>J</i>=5,5 Hz, 2H), 1,72 (d, <i>J</i>=7,0 Hz, 6H), 1,23 (d, <i>J</i>=6,3 Hz, 6H).
170 (Al)	 4-(aminometil)-6-(dietilamino)-2-[6-(5-metil-4-propil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	435,2	¹H RMN (400 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 8,86 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1H), 8,14 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i>=7,0 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,73 - 4,65 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,71 (q, <i>J</i>=7,0 Hz, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,00 (br. d, <i>J</i>=7,8 Hz, 2H), 1,27 (t, <i>J</i>=7,0 Hz, 6H), 1,10 (t, <i>J</i>=7,4 Hz, 3H).

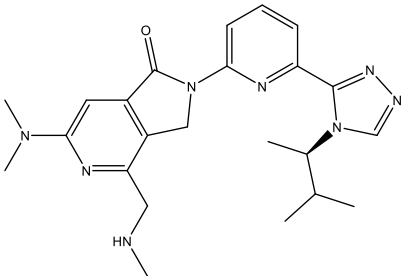
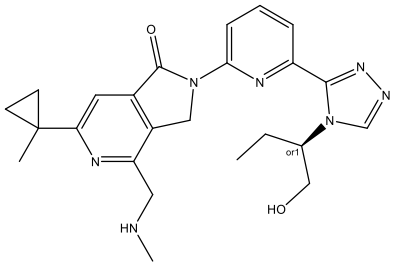
171 (Al)	 4-(aminometil)-6-[etil(metil)amino]-2-[6-(4-etil-5-metil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	407,3	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,88 - 8,82 (m, 1H), 8,19 - 8,10 (m, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,83 - 4,76 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,77 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 1,63 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 3H), 1,24 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H).
172 (Al)	 4-(aminometil)-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	435,1	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,91 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,06 (td, <i>J</i> =6,7, 13,1 Hz, 1H), 4,83 - 4,76 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,05 (br. d, <i>J</i> =7,5 Hz, 2H), 1,28 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 6H), 1,13 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 3H).
173 (C)	 2-(6-{4-[(2<i>S</i>)-butan-2-il]-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-6-[etil(metil)amino]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	435,3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,29 (br. s, 2H), 9,19 (s, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 8,15 (t, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,33 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,37 - 4,24 (m, 2H), 3,72 (q, <i>J</i> =6,8 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,78 - 2,69 (m, 3H), 2,04 - 1,87 (m, 2H), 1,60 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 3H), 1,12 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H), 0,83 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 3H).

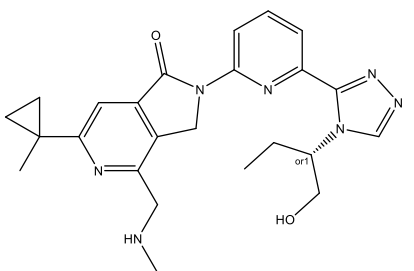
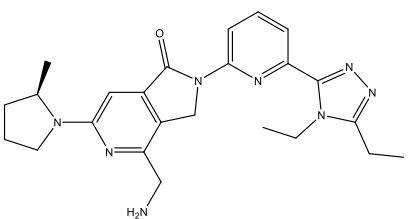
174 (H)	 4-(aminometil)-6-(dimetilamino)-2-{6-[(4<i>R</i>)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	401,1	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,54 (br. s, 2H), 8,24 (d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,22 - 5,09 (m, 2H), 5,08 - 4,97 (m, 2H), 4,88 - 4,71 (m, 1H), 4,65 (t, <i>J</i>=8,9 Hz, 1H), 4,52 (dd, <i>J</i>=3,3, 8,7 Hz, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 2H), 3,16 (s, 6H). estereoquímica absoluta conocida
175 (AD)	 2-[6-(5-etil-4-propil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-[(2<i>R</i>)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	475,2	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,43 - 9,24 (m, 2H), 8,70 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 8,16 (t, <i>J</i>=7,8 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i>=7,8 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,59 - 4,46 (m, 2H), 4,38 - 4,33 (m, 1H), 4,29 (br. t, <i>J</i>=5,1 Hz, 2H), 3,70 - 3,52 (m, 1H), 3,41 (br. d, <i>J</i>=9,8 Hz, 1H), 3,01 (q, <i>J</i>=7,5 Hz, 2H), 2,77 - 2,69 (m, 3H), 2,14 - 1,96 (m, 3H), 1,88 - 1,71 (m, 3H), 1,41 (t, <i>J</i>=7,5 Hz, 3H), 1,20 (d, <i>J</i>=6,0 Hz, 3H), 0,96 (t, <i>J</i>=7,4 Hz, 3H).

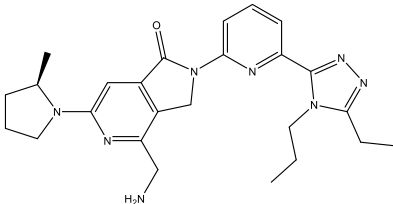
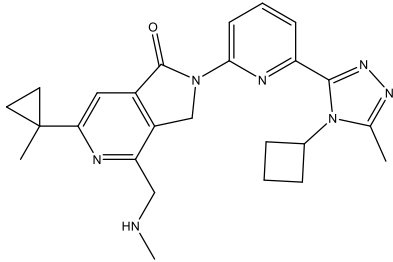
176 (AD)	 4-[(metilamino)metil]-2-{6-[5-metil-4-(2-metilpropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	475,2	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,53 - 9,28 (m, 2H), 8,68 (d, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 8,17 (t, <i>J</i>=8,1 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i>=7,1 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,50 (br. d, <i>J</i>=7,7 Hz, 2H), 4,35 (br. d, <i>J</i>=6,0 Hz, 1H), 4,28 (br. t, <i>J</i>=5,2 Hz, 2H), 3,64 (br. t, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 3,46 - 3,32 (m, 1H), 2,71 (t, <i>J</i>=5,3 Hz, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,15 - 1,93 (m, 4H), 1,74 (br. d, <i>J</i>=7,3 Hz, 1H), 1,20 (d, <i>J</i>=6,2 Hz, 3H), 0,84 (d, <i>J</i>=6,6 Hz, 6H).
177 (B)	 6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(2-metilpropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	421,1	¹H RMN (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 9,05 - 9,08 (m, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,53 (d, <i>J</i>=8,44 Hz, 1 H) 8,00 (t, <i>J</i>=7,98 Hz, 1 H) 7,91 (d, <i>J</i>=7,52 Hz, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 5,01 (s, 2 H) 4,39 (br d, <i>J</i>=7,52 Hz, 2 H) 4,29 (br s, 2 H) 3,09 (s, 6 H) 2,69 (s, 3 H) 2,05 (s, 1 H) 0,79 (d, <i>J</i>=6,42 Hz, 6 H).

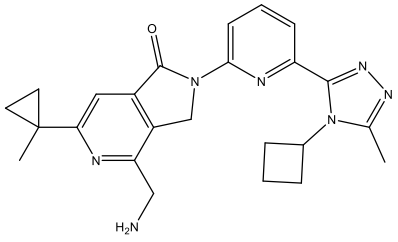
178 (B)	 6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-(6-{4-[(2S)-3-metilbutan-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	435,1	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,31 (br. s, 2H), 9,10 (s, 1H), 8,64 (dd, <i>J</i>=0,6, 8,4 Hz, 1H), 8,18 - 8,08 (m, 1H), 7,95 (dd, <i>J</i>=0,6, 7,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,25 - 5,04 (m, 3H), 4,27 (br. t, <i>J</i>=5,4 Hz, 2H), 3,17 (s, 6H), 2,71 (t, <i>J</i>=5,4 Hz, 3H), 2,18 (qd, <i>J</i>=6,7, 15,4 Hz, 1H), 1,58 (d, <i>J</i>=6,8 Hz, 3H), 0,98 (d, <i>J</i>=6,7 Hz, 3H), 0,73 (d, <i>J</i>=6,7 Hz, 3H). estereoquímica absoluta conocida
179 (AJ)	 2-[6-(4-ciclopentil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	444,2	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,37 (br. d, <i>J</i>=4,3 Hz, 2H), 9,19 (s, 1H), 8,67 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 8,17 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,67 - 5,54 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,42 (br. t, <i>J</i>=5,7 Hz, 2H), 2,71 (br. t, <i>J</i>=5,2 Hz, 3H), 2,35 - 2,26 (m, 2H), 2,00 - 1,85 (m, 4H), 1,79 (br. s, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,46 (br. d, <i>J</i>=2,2 Hz, 2H), 0,96 - 0,87 (m, 2H).

180 (S)	 4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2-(6-{4-[(3ξ)-1,1,1-trifluoropentan-3-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	500,1	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,67 - 8,63 (m, 1H), 8,12 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i>=7,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,07 (br. s, 1H), 5,24 (d, <i>J</i>=6,5 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,18 (s, 1H), 3,05 - 2,90 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,10 - 1,95 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,29 - 1,22 (m, 2H), 0,90 - 0,78 (m, 5H). estereoquímica absoluta desconocida*
181 (S)	 4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2-(6-{4-[(3ξ)-1,1,1-trifluoropentan-3-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	500,1	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i>=7,8 Hz, 1H), 8,12 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,13 - 6,00 (m, 1H), 5,30- 5,14 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,27 - 3,11 (m, 1H), 3,01 (br. d, <i>J</i>=11,5 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,09 - 1,94 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,29 - 1,22 (m, 2H), 0,91 - 0,78 (m, 5H). estereoquímica absoluta desconocida*

182 (B)	 6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-(6-{4-[(2R)-3-metilbutan-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	435,3	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,33 (br. s, 2H), 9,07 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i>=7,9 Hz, 1H), 8,13 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 7,94 (d, <i>J</i>=7,1 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,25 - 5,05 (m, 3H), 4,35 - 4,17 (m, 2H), 3,17 (s, 6H), 2,71 (t, <i>J</i>=5,4 Hz, 3H), 2,17 (qd, <i>J</i>=6,6, 15,3 Hz, 1H), 1,58 (d, <i>J</i>=6,8 Hz, 3H), 0,98 (d, <i>J</i>=6,7 Hz, 3H), 0,73 (d, <i>J</i>=6,6 Hz, 3H). estereoquímica absoluta conocida
183 (S)	 2-(6-{4-[(2ξ)-1-hidroxibutan-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	448,2	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 8,11 (t, <i>J</i>=7,8 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,51 - 5,35 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,06 (br. S, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,78 (br. D, <i>J</i>=12,3 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,08 - 1,92 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,28 - 1,22 (m, 2H), 0,92 - 0,84 (m, 5H). estereoquímica absoluta desconocida*

184 (S)	 2-(6-{4-[(2S)-1-hidroxibutan-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona	448,2	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,83 – 8,80 (m, 1H), 8,63 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 8,11 (t, <i>J</i>=7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i>=7,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,49 – 5,42 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,07 (br. D, <i>J</i>=6,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,84 – 3,70 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,05 – 1,92 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,28 – 1,22 (m, 2H), 0,92 – 0,84 (m, 5H). estereoquímica absoluta desconocida*
185 (AD)	 4-(aminometil)-2-[6-(4,5-dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona	447,3	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,69 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 8,40 (br. S, 3H), 8,16 (t, <i>J</i>=8,2 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,59 (q, <i>J</i>=7,0 Hz, 2H), 4,46 – 4,30 (m, 1H), 4,29 – 4,18 (m, 2H), 3,86 – 3,60 (m, 1H), 3,00 (q, <i>J</i>=7,3 Hz, 2H), 2,57 (br. Dd, <i>J</i>=1,8, 3,8 Hz, 1H), 2,16 – 1,96 (m, 3H), 1,77 – 1,70 (m, 1H), 1,47 (t, <i>J</i>=7,0 Hz, 3H), 1,40 (t, <i>J</i>=7,4 Hz, 3H), 1,21 (d, <i>J</i>=6,3 Hz, 3H).

186 (AD)	 4-(aminometil)-2-[6-(5-etil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]pridin-1-ona	461,3	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,69 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1H), 8,43 (br. S, 3H), 8,15 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,54 – 4,48 (m, 2H), 4,40 – 4,33 (m, 1H), 4,24 – 4,16 (m, 2H), 3,66 (br. D, <i>J</i>=8,5 Hz, 1H), 3,45 – 3,38 (m, 1H), 2,98 (q, <i>J</i>=7,5 Hz, 2H), 2,13 – 1,96 (m, 3H), 1,88 – 1,79 (m, 2H), 1,77 – 1,72 (m, 1H), 1,40 (t, <i>J</i>=7,4 Hz, 3H), 1,21 (d, <i>J</i>=6,0 Hz, 3H), 0,98 (t, <i>J</i>=7,4 Hz, 3H).
187 (AD)	 2-[6-(4-ciclobutil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona	444,2	¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,78 – 8,70 (m, 1H), 7,99 – 7,91 (m, 1H), 7,91 – 7,82 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,57 (quin, <i>J</i>=9,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,63 – 2,54 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,50 – 2,42 (m, 2H), 1,98 – 1,80 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,40 – 1,32 (m, 2H), 0,95 – 0,87 (m, 2H).

188 (AD)	 4-(aminometil)-2-[6-(4-ciclobutil-5-metil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona	430,0	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,72 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,93 (t, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,51 (t, <i>J</i> =8,9 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,62 – 2,39 (m, 4H), 1,95 – 1,79 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,38 – 1,33 (m, 2H), 0,92 – 0,87 (m, 2H).
-------------	---	-------	--

*El uso de *or*1 en una estructura y ξ para estereoquímica en un nombre sirve para identificar centros quirales que se resolvieron en enantiómeros, pero el enantiómero específico no se identifica; una cuña continua y punteada se muestra en la estructura pero puede ser el otro enantiómero.

Ensayos y datos biológicos

Ensayo de enzima HPK1 bioquímico

La inhibición de la enzima HPK1 se midió usando ensayo de cambio en la movilidad (MSA) microfluídica. Las reacciones se llevaron a cabo en volúmenes de 50 μ l en placas de 96 cavidades, y contenían HPK1 de longitud completa humana recombinante 0,5 nM, péptido fosfoaceptor 3 μ M, 5FAM-AKRRRLSSLRA-COOH (CPC Scientific, Sunnyvale, CA), compuesto de prueba (3 diluciones en serie de 11 dosis, 2 % de DMSO final) o solo DMSO, 0,002 % de Tween-20, DTT 1 mM y MgCl₂ 2,5 mM en MOPS 50 mM (ácido 3-(*N*-morfolino)propansulfónico), amortiguador, pH 7,8, y se iniciaron mediante la adición de ATP 75 μ M, y luego una preincubación de 20-min. Las reacciones se llevaron a cabo durante 60 min a 37 °C, se detuvieron por la adición de 50 μ l de EDTA 0,015 M, pH 8, y se determinó el alcance de las reacciones (~15-20 % de conversión sin inhibidor) después de la separación electroforética del sustrato de péptido etiquetado de manera fluorescente y el producto fosforilado en un lector LabChip EZ Reader II (PerkinElmer, Inc., Waltham, MA).

La inhibición de HPK1 también se midió usando el método (1) de fluorescencia aumentada por quelación (CHEF) a base de fluorescencia, usando un sustrato de péptido fluorescente registrado, en el que un residuo de cisteína se alquila con un derivado a base de sulfonamido-oxina para obtener un aminoácido denominado C-Sox

(CSx). El ensayo se llevó a cabo de manera similar a la descrita para el método de MSA denominado anteriormente, pero usando sustrato de péptido de Ac-[CSx]HSLPRFNR-amida 3 μ M (también conocido como AQT0178 cuando se adquiere de AssayQuant Technologies Inc., Hopkinton, MA) y ATP 45 μ M. Las velocidades de reacción inicial se determinaron siguiendo la fluorescencia de péptido ($\lambda_{\text{ex}} = 360$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 500$ nm) a 30 °C durante 15 min en un lector de placas Tecan M1000 (Tecan Group Ltd., Männedorf, Zürich, Suiza). Los valores de la constante de inhibición (K_i) se calcularon ajustando el % de las velocidades iniciales a base de conversión (método de MSA) o a base de fluorescencia (método de CHEF) con respecto a la ecuación de Morrison (2) para la inhibición competitiva de fijación ajustada usando el método de regresión no lineal y K_m ATP medido experimentalmente (29 μ M por MSA y 19 μ M por CHEF, respectivamente). Se demostró mediante estudios cinéticos y cristalográficos que los inhibidores son competitivos para ATP. La proteína HPK1 se produjo de manera interna y se activó previamente mediante la autofosforilación de la enzima con MgATP como se describe en la sección “Producción de HPK1 de longitud completa autofosforilada recombinante”.

Ensayos a base de células

Ensayo de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF)

Phospho-SLP-76 (Ser376)

Las células Jurkat se sembraron a 90.000 células/cavidad en 90 μ l de medio de cultivo RPMI1640 que contenía 10 % de FBS y se incubaron a 37 °C con 5 % de CO₂ durante la noche. Al siguiente día, los compuestos se diluyeron en serie de una dosis superior de 10mM para una curva de 3 diluciones de 11 puntos en DMSO. Los compuestos se diluyeron de manera intermedia en 1:100 en medio de cultivo antes de diluir 1:10 en células para la concentración final de 10 μ M a 0,1nM en 0,1 % de DMSO. Después de 30 minutos de tratamiento previo con compuestos, las células se estimularon usando 200 μ g/ml de anti-CD3 con complejo F(ab)2 (clon UCH11) durante 15 min a 37 °C con 5 % de CO₂. La estimulación se detuvo con PBS helada y las células se recolectaron mediante centrifugación antes de la lisis en amortiguador de lisis Cisbio (Cisbio, Bedford, MA). Los lisados se transfirieron a placas blancas de bajo volumen que contenían anticuerpos anti-fosfo-SLP-76-criptato más anti-fosfo-SLP-76-d2 HTRF y se incubaron durante la noche a temperatura ambiente protegida de la luz de acuerdo con el protocolo del fabricante (Cisbio, Bedford, MA). HTRF se midió en Perkin Elmer Envision y los valores IC₅₀ se calcularon mediante la curva de concentración-respuesta ajustada con análisis de regresión no lineal de cuatro parámetros.

Los datos de actividad biológica para los compuestos seleccionados en los

ensayos de cambio de movilidad de HPK1 y los ensayos de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) Phospho-SLP-76 (Ser376) se proporcionan en la Tabla 2 como IC₅₀ (μM).

Tabla 2.

Ejemplo N.º	Enzima HPK1 Assay_Ki (μM)	Cantidad de corridas ("n")	SLP76 Assay_IC₅₀ (μM)	Cantidad de corridas ("n")
1	0,00015	6	0,112	11
2	0,00028	3	0,086	5
3	0,00077	1	-	-
4	0,00039	3	0,106	4
5	0,00039	1	0,186	2
6	0,00013	1	0,039	3
7	0,00146	1	0,73	2
8	0,00025	1	0,089	3
9	0,00027	2	0,088	3
10	0,00026	2	0,0976	2
11	0,00009	3	0,159	3
12	0,0002	2	0,155	3
13	<0,00008	5	0,085	4
14	0,00017	2	0,102	3
15	<0,00007	2	0,134	3
16	0,00056	2	0,358	2
17	<0,00005	7	0,07	5
18	<0,00005	3	0,101	3
19	0,0069	2	>10	1
20	0,0028	2	0,158	4
21	0,00062	2	0,245	3
22	0,0004	1	0,105	2
23	0,14	1	-	-
24	0,00072	2	0,488	1
25	0,001	1	-	-
26	0,0009	2	0,439	4
27	0,00019	1	-	-
28	0,00041	4	0,119	5
29	0,0032	2	0,396	3
30	0,0021	3	0,573	1
31	0,00066	1	-	-
32	0,00034	2	0,21	3
33	0,00028	2	0,134	2
34	0,00132	1	0,379	2
35	0,00012	1	0,183	3
36	0,0051	1	1,11	2
37	0,0015	1	0,487	2
38	0,00038	2	0,147	5
39	0,0018	2	0,672	1
40	0,00081	3	0,137	2
41	0,0046	1	0,315	1
42	0,00033	2	0,192	1

Ejemplo N.º	Enzima HPK1 Assay_Ki (µM)	Cantidad de corridas ("n")	SLP76 Assay_IC₅₀ (µM)	Cantidad de corridas ("n")
43	0,00192	3	0,561	1
44	0,0004	1	0,244	1
45	0,00017	1	0,173	5
46	0,00014	1	0,094	4
47	0,0071	1	1,52	2
48	0,00014	1	0,094	4
49	0,00146	1	0,73	2
50	0,00014	1	0,094	4
51	0,0071	1	1,52	2
52	0,0899	1	-	-
53	0,00061	3	0,489	1

Los datos de actividad biológica en los ensayos de cambio de movilidad de HPK1 y los ensayos de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) Phospho-SLP-76 (Ser376) se proporcionan en la Tabla 3 para los Ejemplos 55 a 68.

Tabla 3

Ejemplo N.º	Enzima HPK1 Assay_Ki (µM)	Cantidad de corridas ("n")	SLP76 Assay_IC₅₀ (µM)	Cantidad de corridas ("n")
55	<0,00006	2	0,034	3
56	0,00034	1	0,139	3
57	0,00021	2	0,074	4
58	0,00016	1	0,103	1
59	0,00019	1	0,059	2
60	0,00017	2	0,070	2
61	0,00018	2	0,088	4
62	0,00009	1	0,042	2
63	<0,00009	2	0,087	4
64	<0,00017	10	0,091	11
65	0,00035	1	0,114	2
66	0,00052	1	0,108	2
67	0,00129	1	ND	NA
68	<0,00007	3	0,05	2

En las Tablas 3 a 5, ND significa no determinado, y NA (no aplicable) en la columna para la cantidad de corridas.

Los datos de actividad biológica en los ensayos de cambio de movilidad de HPK1 y los ensayos de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) Phospho-SLP-76 (Ser376) se proporcionan en la Tabla 4 para los Ejemplos en la Tabla 1A.

Tabla 4

Ejemplo N.º	Enzima HPK1 Assay_Ki (µM)	Cantidad de corridas ("n")	SLP76 Assay_IC₅₀ (µM)	Cantidad de corridas ("n")
69	0,00053	1	0,248	3
70	0,00016	1	0,062	2
71	0,00018	2	0,040	4
72	0,00448	1	1,02	2
73	0,00022	1	0,061	3
74	0,00006	1	0,077	2
75	0,00052	1	0,118	2
76	0,00064	1	0,583	1
77	0,00068	1	ND	NA
78	0,00073	1	0,307	1
79	<0,00005	1	0,048	2
80	0,00016	1	0,184	2
81	0,00058	1	0,406	1
82	0,00012	1	0,095	2
83	0,0352	1	6,64	1
84	0,00014	1	0,138	2
85	0,00111	1	0,345	2
86	0,00304	1	0,652	2
87	0,00144	1	0,299	2
88	0,00252	1	2,682	2
89	<0,00008	3	0,054	3
90	0,00146	1	0,694	1
91	0,00033	1	0,257	2
92	0,00043	1	0,226	2
93	0,00042	1	0,713	1
94	0,00034	1	0,280	1
95	0,00051	1	0,168	1
96	0,00040	1	0,142	1
97	0,00034	1	0,186	2
98	0,00096	1	0,514	1
99	0,00083	1	ND	NA
100	<0,00005	1	0,034	3
101	0,00094	1	0,217	1
102	0,00029	1	0,074	2
103	0,00115	1	0,199	1
104	0,00013	2	0,051	1
105	0,00021	1	0,064	3
106	0,00026	2	0,083	2
107	0,00004	1	0,022	2
108	0,00370	1	0,583	1
109	0,00006	1	0,012	1
110	0,00032	1	0,086	2
111	0,00101	1	0,147	1
112	0,00149	1	0,431	1
113	0,00022	2	0,083	1
114	0,00012	2	0,037	2

Ejemplo N.º	Enzima HPK1 Assay_Ki (µM)	Cantidad de corridas ("n")	SLP76 Assay_IC ₅₀ (µM)	Cantidad de corridas ("n")
115	<0,00009	3	0,021	2
116	0,00104	2	0,381	1
117	0,00046	1	0,089	2
118	0,00089	1	0,149	1
119	0,00052	1	0,104	2
120	<0,00009	2	0,056	1
121	0,00009	1	0,062	3
122	0,00041	1	0,070	1
123	0,00103	1	0,273	1
124	0,00150	1	0,375	1
125	0,00010	2	0,050	2
126	0,00080	1	0,114	2
127	0,00152	2	0,435	1
128	0,00063	1	0,874	1
129	0,00031	1	0,093	1
130	0,00078	1	0,201	1
131	0,00011	1	0,057	2
132	0,00020	1	0,067	1
133	0,00028	2	0,232	1
134	0,00047	1	0,053	2
135	0,00080	1	>10	1
136	0,00073	2	0,106	1
137	0,00028	1	0,076	2
138	0,00009	1	>10	1
139	0,00046	1	0,266	1
140	0,00207	1	0,464	1
141	0,00074	1	0,122	2
142	0,00052	1	0,239	1
143	0,00009	1	0,028	3
144	<0,00005	1	0,015	3
145	0,00047	1	0,061	2
146	0,00091	1	0,106	2

Los datos de actividad biológica en los ensayos de cambio de movilidad de HPK1 y los ensayos de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) Phospho-SLP-76 (Ser376) se proporcionan en la Tabla 5 para los Ejemplos en la Tabla 1B.

Tabla 5

Ejemplo N.º	Enzima HPK1 Assay_Ki (µM)	Cantidad de corridas ("n")	SLP76 Assay_IC ₅₀ (µM)	Cantidad de corridas ("n")
150	0,00006	1	0,033	1
151	0,0001	1	0,014	1
152	0,00012	1	0,046	1
153	0,00014	1	0,065	1
154	0,00015	1	0,151	1

Ejemplo N.º	Enzima HPK1 Assay_Ki (µM)	Cantidad de corridas ("n")	SLP76 Assay_IC₅₀ (µM)	Cantidad de corridas ("n")
155	0,00016	1	0,055	1
156	0,00019	1	0,104	1
157	0,00023	1	0,085	1
158	0,00038	1	0,083	1
159	0,00045	1	0,112	1
160	0,00048	1	0,272	1
161	0,00068	1	0,217	1
162	0,00076	1	0,136	1
163	0,00088	1	0,196	1
164	0,0001	1	0,065	2
165	0,00028	1	0,114	2
166	0,0005	1	0,104	1
167	0,0007	1	0,391	1
168	0,00076	1	0,3	1
169	0,00095	1	0,179	1
170	0,00036	1	0,264	1
171	0,00034	1	0,18	1
172	0,00055	1	0,085	2
173	0,00006	1	0,043	1
174	0,00037	1	0,207	1
175	0,00094	1	0,185	1
176	0,00022	2	0,64	1
177	0,00026	1	0,152	1
178	0,00017	2	ND	NA
179	0,00047	2	ND	NA
180	0,02509	1	ND	NA
181	0,00013	1	ND	NA
182	0,00037	1	ND	NA
183	0,00035	1	ND	NA
184	0,00115	1	ND	NA
185	0,00079	1	0,136	2
186	0,00191	2	ND	NA
187	0,026	1	ND	NA
188	0,041	1	ND	NA

Todas las publicaciones y solicitudes de patente citadas en la memoria descriptiva se incorporan a la presente por referencia en su totalidad. Será evidente para las personas del oficio de nivel medio que se pueden realizar algunos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu o alcance de las reivindicaciones adjuntas.