

COMPUESTOS DE AMINO PIRIMIDINA FUSIONADOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La especificación generalmente se refiere a compuestos de amino pirimidina fusionados y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables modulan selectivamente KCC2 y, por lo tanto, la especificación también se refiere al uso de tales compuestos y sales de los mismos para tratar o prevenir enfermedades mediadas por KCC2, incluyendo trastornos neurológicos. La especificación se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y sales; métodos de manufactura de tales compuestos y sales; y a métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por KCC2, incluyendo trastornos neurológicos, utilizando tales compuestos y sales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

KCC2 es un transportador de membrana electroneutro, codificado por el gen SLC12A5, que desempeña un papel clave en la neurotransmisión inhibitoria. KCC2 acopla el eflujo de iones K^+ y Cl^- a través de la membrana de las neuronas, lo que da como resultado el mantenimiento de una baja concentración de cloruro intracelular. Los bajos niveles intracelulares de cloruro son esenciales para la señalización mediada por el receptor $GABA_A$, ya que se basa en el influjo de iones Cl^- dependiente del ligando para hiperpolarizar la membrana neuronal, lo que da como resultado la inhibición de la activación del potencial de acción.

La señalización de $GABA_A$ es el principal mecanismo inhibitorio de neurotransmisores en el cerebro adulto y, en consecuencia, KCC2 tiene un papel clave en el neurodesarrollo normal y diversos trastornos neurológicos. La disminución de la actividad de KCC2 se ha implicado en la patogenia de los trastornos neurológicos, incluyendo la epilepsia (Galanopoulou *et al*, *Epilepsia* 2007;48:14-18; Huberfield *et al*, *The Journal of Neuroscience* (2007) 27, 9866-9873), dolor neuropático (Price *et al*, *Curr Top Med Chem* 2005; 5:547-555), síndrome de Rett (Tang *et al*, 2019, *Translational Medicine*, 11 (503)), autismo (Tyzio *et al*, *Science* 343, 675-679, Merner *et al*, *Frontiers in cellular neuroscience* 9, 2015), trastornos mentales, lesión de la médula espinal (Boulenguez *et al*, *Nature Medicine* 2010, 16, 302-307) y condiciones en las que existe hiperexcitabilidad neuronal tal como ALS (Fuchs *et al*, *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, Volumen 69, Número 10, Octubre de 2010, Páginas 1057–1070).

El aumento del nivel de expresión o actividad de KCC2 es un enfoque terapéutico para tratar enfermedades relacionadas con la hiperexcitabilidad neuronal. KCC2 se expresa preferentemente en las neuronas, lo que lo convierte en un objetivo farmacológico ideal para los trastornos neurológicos.

La atenuación genética de KCC2 en ratones conduce a hiperexcitabilidad de la red y actividad convulsiva espontánea (Hubner *et al*, *Neuron* 2001;30:515-524; Woo *et al*, *Hippocampus* 2002; 12:258-268).

Se han encontrado mutaciones en el gen KCC2 en pacientes humanos con epilepsia (Duy *et al*, *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 515), reforzando el enlace entre la disfunción de KCC2 y la epilepsia y

apoyando el enfoque de la activación de KCC2 como un medio para aumentar la extrusión de Cl⁻, restaurar la inhibición de GABA y tratar trastornos tales como epilepsia refractaria y estado epiléptico.

El estado epiléptico puede ser causado por agentes nerviosos (de Araujo Furtado *et al*, 2012, *NeuroToxicology*, 33 (6), 1476–1490) y la activación de KCC2 es una opción terapéutica potencial.

Recientemente se ha mostrado que potenciar la actividad de KCC2 por la modificación genética de sus sitios regulatorios es suficiente para limitar la aparición y la gravedad de las convulsiones en ratones (Moore *et al*, Proc Natl Acad Sci USA. 2018 Oct. 2; 115(40): 10166–10171).

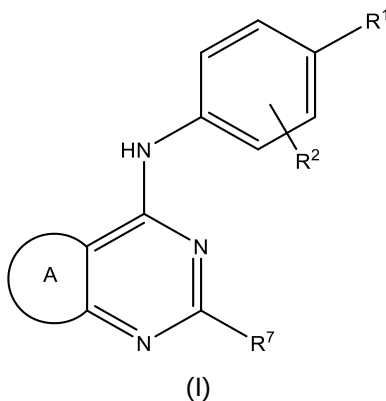
La actividad de KCC2 es modulada por la fosforilación en una serie de sitios de regulación (Cordshagen *et al*, Journal of Biological Chemistry 2018, 293, 16984-16993) incluyendo la fosforilación en T1007 por STK39 y OSR1. La expresión de la superficie celular de KCC2 es regulada por la fosforilación en S940.

Se ha reportado la modulación directa de KCC2 por interacción con moléculas pequeñas. Delpiré *et al* (Proc Natl Acad Sci USA. 2009 Mar 31; 106(13): 5383–5388) describen un ensayo para identificar inhibidores de moléculas pequeñas de KCC2 y Zhang *et al* (Journal of Biomolecular Screening 15(2): 2010) describen un ensayo utilizado para identificar moduladores positivos de KCC2.

Existe la necesidad de nuevos compuestos que activen KCC2 y que, por lo tanto, sean útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Brevemente, esta especificación describe, en parte, un compuesto de Fórmula (I):



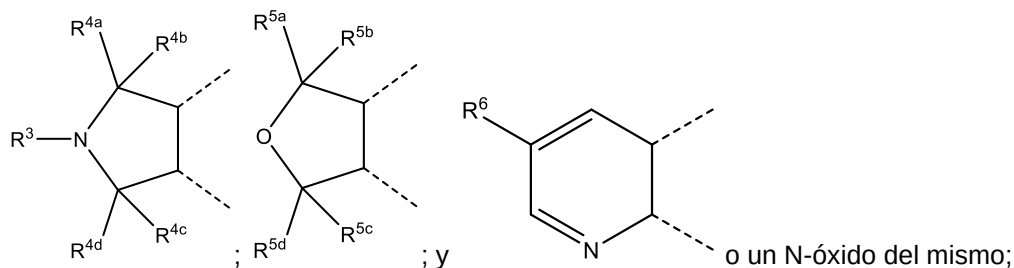
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona a partir de alquilo C₂₋₆; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; alcoxi C₂₋₆; alqueniloxi C₂₋₆; alquiniloxi C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; -O-cicloalquilo C₃₋₇; arilo C₆₋₁₀; -O-(CH₂)_m-arilo C₆₋₁₀; heteroarilo de 6 miembros; y tiofenilo; en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi y cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃ y en donde arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -halo, -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₈ y -alquiniloxi C₂₋₈ en donde -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₈ y -alquiniloxi C₂₋₈ son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃, -NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ o dos sustituyentes junto con el carbono al cual se unen forman diazirinilo;

R^2 se selecciona a partir de -H; -halo; y -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y $-CF_3$;

A se selecciona a partir de

5



10 R^3 se selecciona a partir de -H; -alquilo C_{1-6} ; -alqueno C_{2-6} ; -alquino C_{2-6} ; cicloalquilo C_{3-7} ; y un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros; en donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o heterocicloalquilo son opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 grupos seleccionados a partir de -F, $-CF_3$, -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -F, $-CF_3$, $-C(O)NR^8R^9$ y $-NR^8R^9$;

15 R^{4a} y R^{4b} son cada uno seleccionados independientemente a partir de -H y -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y CF_3 ;

R^{4c} y R^{4d} son cada uno seleccionados independientemente a partir de -H y -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y CF_3 , o R^{4c} y R^{4d} junto con el carbono al cual se unen representan carbonilo;

20 R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} y R^{5d} son cada uno seleccionados independientemente a partir de -H y -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y CF_3 ;

R^6 se selecciona a partir de -H; -halo; $-NH_2$; -CN; -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y CF_3 ; -alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y $-CF_3$; $-C(O)O$ -alquilo C_{1-3} ; $-C(O)NR^8R^9$; $-C(O)OH$; y $-NHC(O)$ -alquilo C_{1-3} ;

25

R^7 se selecciona a partir de $NR^{10}R^{11}$; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros; y un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros; en donde el heterocicloalquilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados a partir de -CN; -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, $-CF_3$ y -OH; -alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y CF_3 ; $-C(O)OH$; -alqueno C_{1-3} - $NHC(O)$ alquilo C_{1-6} ; -alqueno C_{1-3} - $NHC(O)$ alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-5} ; o el heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con dos sustituyentes en el mismo carbono del anillo que junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros; y en donde cuando R^7 es morfolinilo y R^1 es fenilo no sustituido, R^2 no es -H;

35 R^8 y R^9 son cada uno seleccionados independientemente a partir de -H y -alquilo C_{1-6} ;

R^{10} es -alquilo C_{1-6} ;

R^{11} se selecciona a partir de -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -alcoxi C_{1-3} ; y $-(CH_2)_nR^{12}$;

R^{12} es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un cicloalquilo de 3 a 5 miembros o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

m es 0 o 1; y

n es 1, 2 o 3.

5 Esta especificación también describe, en parte, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Esta especificación también describe, en parte, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

10 Esta especificación también describe, en parte, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno neurológico.

Esta especificación también describe, en parte, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurológico.

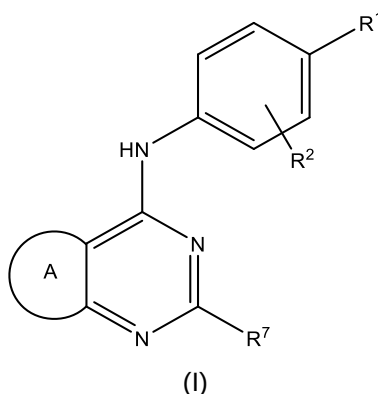
15 Esta especificación también describe, en parte, un método para tratar un trastorno neurológico en un animal de sangre caliente en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar al animal de sangre caliente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aspectos adicionales de la descripción serán evidente para un experto en la técnica a partir de la lectura de esta especificación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Muchas modalidades se detallan en toda la especificación y serán evidentes para un lector experto en la técnica. La especificación no se interpretará como limitada a cualquiera de las modalidades particulares descritas en la presente.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (I):



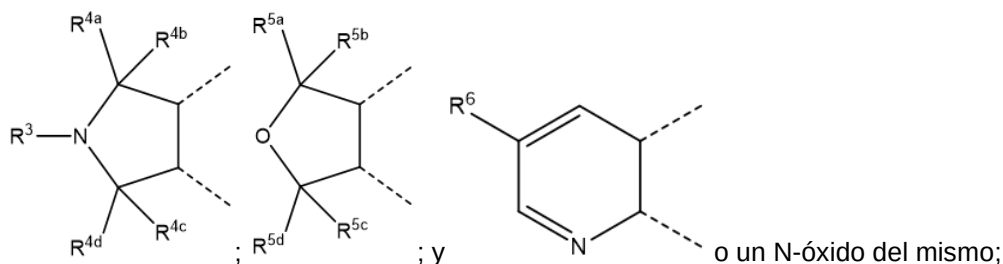
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona a partir de alquilo C_{2-6} ; alquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ; alcoxi C_{2-6} ; alqueniloxi

C₂₋₆; alquiniloxi C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; -O-cicloalquilo C₃₋₇; arilo C₆₋₁₀; -O-(CH₂)_m-arilo C₆₋₁₀; heteroarilo de 6 miembros; y tiofenilo; en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi y cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃; y en donde arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -halo, -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₈ y -alquiniloxi C₂₋₈, en donde -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₈ y -alquiniloxi C₂₋₈ son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃ y -NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ o dos sustituyentes junto con el carbono al cual se unen forman diazirinilo;

R² se selecciona a partir de -H; -halo; y -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃;

A se selecciona a partir de:



R³ se selecciona a partir de -H; -alquilo C₁₋₆; -alquenilo C₂₋₆; -alquinilo C₂₋₆; -cicloalquilo C₃₋₇; y un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo son opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 grupos seleccionados a partir de -F, -CF₃, -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃, -C(O)NR⁸R⁹ y -NR⁸R⁹;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno seleccionados independientemente a partir de -H y -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃;

R^{4c} y R^{4d} son cada uno seleccionados independientemente a partir de hidrógeno y -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃; o R^{4c} y R^{4d} junto con el carbono al cual se unen representan carbonilo;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} y R^{5d} son cada uno seleccionados independientemente a partir de -H y -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y CF₃;

R⁶ se selecciona a partir de -H; -halo; -NH₂; -CN; -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y CF₃; -alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃; -C(O)O-alquilo C₁₋₃; -C(O)NR⁸R⁹; -C(O)OH; y -NHC(O)-alquilo C₁₋₃;

R⁷ se selecciona a partir de -NR¹⁰R¹¹; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros; y un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros; en donde el heterocicloalquilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados a partir de -CN; -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃ y -OH; -alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃; -C(O)OH; -alquileno C₁₋₃-NHC(O)alquilo C₁₋₆; -alquileno C₁₋₃-NHC(O)Oalquilo C₁₋₆; y cicloalquilo C₃₋₅; o el heterocicloalquilo es

opcionalmente sustituido con dos sustituyentes en el mismo carbono del anillo que junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros; y en donde cuando R^7 es morfolinilo y R^1 es fenilo no sustituido, R^2 no es -H;

R^8 y R^9 son cada uno seleccionados independientemente a partir de -H y -alquilo C_{1-6} ;

5 R^{10} es -alquilo C_{1-6} ;

R^{11} se selecciona a partir de -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -alcoxi C_{1-3} ; y $-(CH_2)_nR^{12}$;

R^{12} es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un cicloalquilo de 3 a 5 miembros o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

10 m es 0 o 1; y

n es 1, 2 o 3.

En el contexto de la presente especificación, a menos que se indique de otro modo, el término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena tanto lineal como ramificada. El prefijo C_{p-q} en alquilo C_{p-q} y otros términos (donde p y q son números enteros) indica el rango de átomos de carbono que están presentes en el grupo, por ejemplo alquilo C_{1-3} incluye alquilo C_1 (metilo), alquilo C_2 (etilo) y alquilo C_3 (propilo como *n*-propilo e isopropilo).

15 El término "alcoxi C_{p-q} " comprende grupos -O-alquilo C_{p-q} y grupos -alquilo C_{p-q} , donde el átomo de O está dentro de la cadena de alquilo, $-CH_2-O-CH_3$.

El término "alqueno C_{p-q} " incluye grupos alquilo de cadena tanto lineal como ramificada que contienen al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono.

20 El término "alqueno C_{p-q} " comprende grupos -O-alqueno C_{p-q} y grupos -alqueno C_{p-q} donde el átomo de O está dentro de la cadena de alqueno.

El término "alquino C_{p-q} " incluye grupos alquilo de cadena tanto lineal como ramificada que contienen al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono.

25 El término "alquino C_{p-q} " comprende grupos -O-alquino C_{p-q} y grupos -alquino C_{p-q} donde los átomos de O están dentro de la cadena de alquino.

Cicloalquilo C_{p-q} se refiere a un grupo no aromático cíclico de p-q átomos de carbono y no heteroátomos. Por ejemplo, un cicloalquilo de 3 a 7 miembros se refiere a un anillo que contiene 3 a 7 átomos de carbono. Los anillos de cicloalquilo C_{3-7} adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

30 Arilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros que no contiene heteroátomos. Arilo incluye fenilo.

Heterocicloalquilo es un anillo monocíclico no aromático, saturado o parcialmente insaturado que tiene, por ejemplo, 3 a 7 miembros, tales como 3 a 6 miembros, 5 a 7 miembros, tales como 5 o 6 miembros, donde al menos un miembro y hasta 4 miembros, particularmente 1, 2 o 3 miembros del anillo son heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, y los átomos del anillo restantes son átomos de carbono, en combinaciones estables conocidas por aquellos de experiencia en la técnica. Los átomos de nitrógeno y azufre del anillo de heterocicloalquilo son opcionalmente oxidados. Los anillos de

35

heterocicloalquilo adecuados incluyen morfolinilo, tiazolidinilo, homomorfolina, tetrahidropiranilo, pirrolilo, tiomorfolinilo y tetrahidrofuranilo. En una modalidad, cuando R⁷ es heterocicloalquilo, opcionalmente dos sustituyentes en el mismo carbono del anillo junto con el carbono al cual se unen forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, creando de este modo un sistema de anillos eespirocíclicos. Por ejemplo, en una modalidad, R⁷ es morfolinilo y dos sustituyentes en el mismo carbono del anillo juntos forman un tetrahidropirano.

Heteroarilo es un anillo aromático monocíclico, polinsaturado, de 5 o 6 miembros que contiene al menos uno y hasta 3 heteroátomos, particularmente, 1 o 2 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S, y los átomos del anillo restantes son átomos de carbono. Los átomos de nitrógeno y azufre del anillo de heteroarilo son opcionalmente oxidados. Los anillos de heteroarilo adecuados incluyen piridinilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirazinilo, oxazolilo, tiofenilo y tiazolilo.

El término "halo" es fluoro, cloro o bromo.

El uso del enlace punteado "-----" en los anillos A de Fórmula (I) representa la fusión del anillo de pirimidina.

Cuando se utiliza el término "opcionalmente", se pretende que la característica subsecuente pueda o no pueda ocurrir. Como tal, el uso del término "opcionalmente" incluye casos donde la característica está presente, y también casos donde la característica no está presente. Por ejemplo, un grupo "opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes -F" incluye grupo con y sin un sustituyente -F.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos (por ejemplo, 1 o 2 hidrógenos, o alternativamente 1 hidrógeno) en el grupo designado se reemplaza por los sustituyentes indicados (por ejemplo, 1, 2 o 3 sustituyentes, o alternativamente 1 o 2 sustituyentes, o alternativamente 1 sustituyente), siempre que cualquiera de los átomos que portan un sustituyente mantenga una valencia permitida. Las combinaciones de sustituyentes abarcan solo compuestos estables e intermediarios sintéticos estables. "Estable" significa que el compuesto o intermediario relevante es suficientemente robusto para ser aislado y tener utilidad ya sea como un intermediario sintético o como un agente que tiene utilidad terapéutica potencial. Si un grupo no se describe como "sustituido", u "opcionalmente sustituido", será considerado como no sustituido (es decir, que ninguno de los hidrógenos en el grupo designado se ha reemplazado).

El término "farmacéuticamente aceptable" se utiliza para especificar que un objeto (por ejemplo, una sal, forma de dosificación o excipiente) es adecuado para uso en pacientes. Una lista ejemplar de sales farmacéuticamente aceptables se puede encontrar en el *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002.

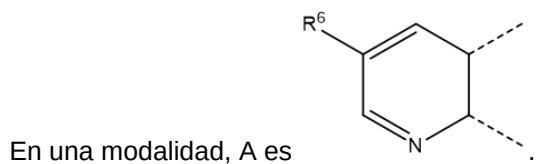
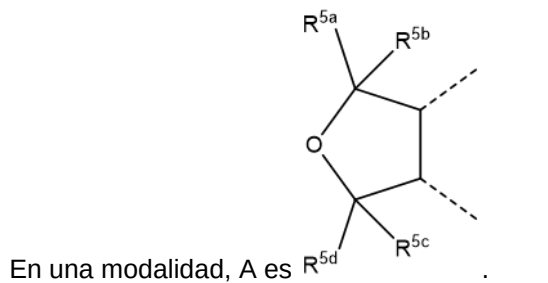
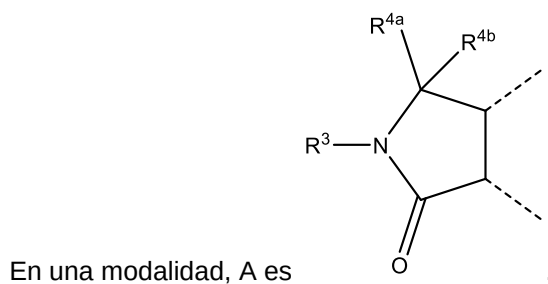
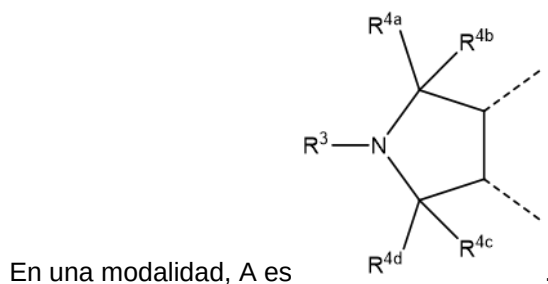
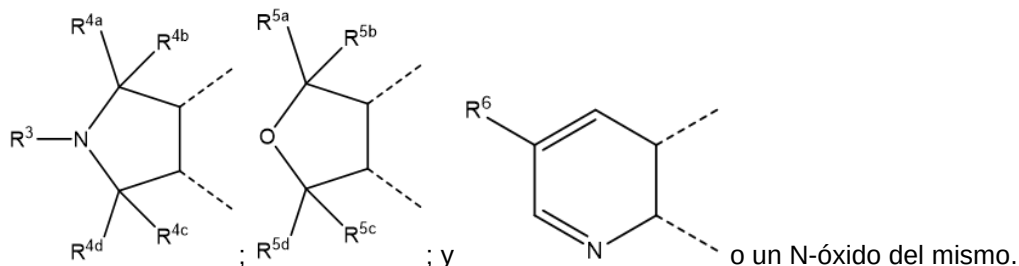
Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la Fórmula (I) es, por ejemplo, una sal formada dentro del cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de la Fórmula (I), a dicho cuerpo humano o animal.

Una modalidad adicional proporciona cualquiera de las modalidades definidas en la presente (por ejemplo, la modalidad de la reivindicación 1) con la condición de que uno o más Ejemplos específicos (por ejemplo, uno, dos o tres Ejemplos específicos) seleccionados del grupo que consiste en

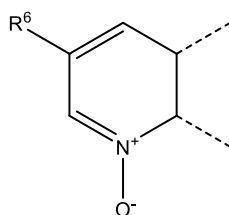
los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113 y 114 sea rechazado individualmente.

Las siguientes modalidades de la porción A se pueden aplicar a la descripción de los compuestos de Fórmula (I), proporciona en la presente:

A se selecciona a partir de:

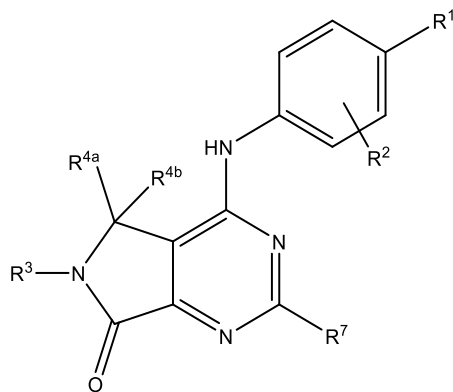


9



En una modalidad, A es

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} y R^7 son como se definen para la Fórmula (I).

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} y R^7 son como se definen para la Fórmula (I) y cuando R^7 es morfolinilo, ya sea:

R^1 se selecciona a partir de alquilo C₂₋₆; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; alcoxi C₂₋₆; alqueniloxi C₂₋₆; alquiniloxi C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; -O-cicloalquilo C₃₋₇; arilo C₆₋₁₀; -O-(CH₂)_m-arilo C₆₋₁₀; heteroarilo de 6 miembros; y tiofenilo; en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi y cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃; heteroarilo es opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -halo, -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₈ y -alquiniloxi C₂₋₈, en donde -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₈ y -alquiniloxi C₂₋₈ son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃, -NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ o dos sustituyentes junto con el carbono al cual se unen forman diazirinilo; y arilo es sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -halo, -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₈ y -alquiniloxi C₂₋₈, en donde -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₈ y -alquiniloxi C₂₋₈ son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃, -NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ o dos sustituyentes junto con el carbono al cual se unen forman diazirinilo; y R^2 se selecciona a partir de -H; -halo; y -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃; o

R^1 se selecciona a partir de alquilo C₂₋₆; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; alcoxi C₂₋₆; alqueniloxi C₂₋₆; alquiniloxi C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; -O-cicloalquilo C₃₋₇; arilo C₆₋₁₀; -O-(CH₂)_m-arilo C₆₋₁₀; heteroarilo de 6 miembros; y tiofenilo; en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi y cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃; y heteroarilo es

opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -halo, -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₈ y -alquiniloxi C₂₋₈, en donde -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₈ y -alquiniloxi C₂₋₈ son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃, -NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ o dos sustituyentes junto con el carbono al cual se unen forman diazirinilo; y R² se selecciona a partir de -halo y -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona a partir de -alquilo C₂₋₆; -alcoxi C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; -O-cicloalquilo C₃₋₇; fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -halo, -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₈ y -alquiniloxi C₂₋₈ en donde -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₈ y -alquiniloxi C₂₋₈ son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃, -NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ o dos sustituyentes junto con el carbono al cual se unen forman diazirinilo; -O-fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes -halo; -O-CH₂-fenilo; y tiofenilo; en donde -alquilo C₂₋₆ y -alcoxi C₂₋₆ son opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃;

R² se selecciona a partir de -H, -F y -CH₃;

R³ se selecciona a partir de -alquinilo C₂₋₄ y -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con -NR⁸R⁹;

R^{4a} y R^{4b} son ambos -H;

R⁷ se selecciona a partir de -NR¹⁰R¹¹; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros; y un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros; en donde el heterocicloalquilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -CN; -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃ y -OH; -alcoxi C₁₋₃; ciclopropilo; -C(O)OH; -alquileo C₁₋₃-NHC(O)alquilo C₁₋₆; -alquileo C₁₋₃-NHC(O)Oalquilo C₁₋₆; o el heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con dos sustituyentes en el mismo carbono del anillo que junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un heterocicloalquilo monocíclico de 6 miembros;

R⁸ y R⁹ son cada uno seleccionados independientemente a partir de -alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ se selecciona a partir de -alquilo C₁₋₃;

R¹¹ se selecciona a partir de -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -alcoxi C₁₋₃; y -(CH₂)_nR¹²;

R¹² se selecciona a partir de un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un cicloalquilo de 3 a 5 miembros o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

n es 1 o 2.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona a partir de -alquilo C₂₋₆; -alcoxi C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; -O-cicloalquilo C₃₋₇; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -halo, -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₈ y -alquiniloxi C₂₋₈ en donde -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₈ y -alquiniloxi C₂₋₈ son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃, -NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ o dos sustituyentes junto con el

carbono al cual se unen forman diazirinilo; -O-fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes -halo; -O-CH₂-fenilo; y tiofenilo; en donde -alquilo C₂₋₆ y -alcoxi C₂₋₆ son opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃; y R² se selecciona a partir de -H, -F y -CH₃; o

R¹ se selecciona a partir de -alquilo C₂₋₆; -alcoxi C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; -O-cicloalquilo C₃₋₇; fenilo no sustituido; -O-fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes -halo; -O-CH₂-fenilo; y tiofenilo; en donde -alquilo C₂₋₆ y -alcoxi C₂₋₆ son opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃; y R² se selecciona a partir de -F y -CH₃;

R³ se selecciona a partir de -alquinilo C₂₋₄ y -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con -NR⁸R⁹;

R^{4a} y R^{4b} son ambos -H;

R⁷ se selecciona a partir de -NR¹⁰R¹¹; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros; y un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros; en donde el heterocicloalquilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -CN; -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃ y -OH; -alcoxi C₁₋₃; ciclopropilo; -C(O)OH; -alquileo C₁₋₃-NHC(O)alquilo C₁₋₆; -alquileo C₁₋₃-NHC(O)Oalquilo C₁₋₆; o el heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con dos sustituyentes en el mismo carbono del anillo que junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un heterocicloalquilo monocíclico de 6 miembros;

R⁸ y R⁹ son cada uno seleccionados independientemente a partir de -alquilo C₁₋₆;

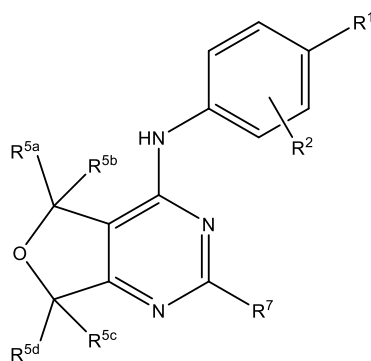
R¹⁰ se selecciona a partir de -alquilo C₁₋₃;

R¹¹ se selecciona a partir de -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -alcoxi C₁₋₃; y -(CH₂)_nR¹²;

R¹² se selecciona a partir de un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un cicloalquilo de 3 a 5 miembros o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros; y

n es 1 o 2.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (III):



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹, R², R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d} y R⁷ son como se definen para la Fórmula (I).

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona a partir de cicloalquilo C₃₋₇ y arilo C₆₋₁₀, en donde el arilo es opcionalmente sustituido con un sustituyente -alcoxi C₂₋₈ en donde el alcoxi es opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes -CF₃;

R² es -H;

5 R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} y R^{5d} son cada uno -H;

R⁷ se selecciona a partir de -NR¹⁰R¹¹; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros; y un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros; en donde el heterocicloalquilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados a partir de -CN; -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃ y -OH; -alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃; -C(O)OH; -alquileo C₁₋₃-NHC(O)alquilo C₁₋₆; -alquileo C₁₋₃-NHC(O)Oalquilo C₁₋₆; y cicloalquilo C₃₋₅; o el heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con dos sustituyentes en el mismo carbono del anillo que junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros; y en donde cuando R⁷ es morfolinilo y R¹ es fenilo no sustituido, R² no es -H.

15 En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

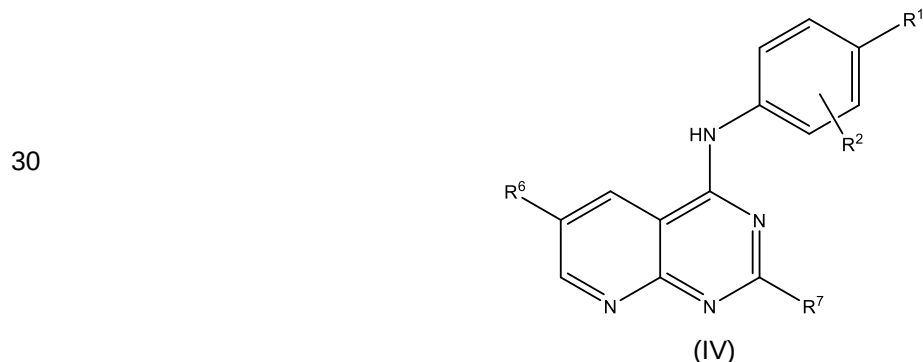
R¹ se selecciona a partir de cicloalquilo C₃₋₇ y arilo C₆₋₁₀, en donde el arilo es opcionalmente sustituido con un sustituyente -alcoxi C₂₋₈ en donde el alcoxi es opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes -CF₃

20 R² es -H;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} y R^{5d} son cada uno -H;

R⁷ se selecciona a partir de un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros y un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado a partir de -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -OH; y ciclopropilo.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (IV):



35 o un N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹, R², R⁶ y R⁷ son como se definen para la Fórmula (I).

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (IV), o un N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona a partir de cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃;

R² se selecciona a partir de -H; -halo; y -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃;

5 R⁶ se selecciona a partir de -H; -halo; -NH₂; -CN; -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y CF₃; -alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃; -C(O)O-alquilo C₁₋₃; -C(O)NR⁸R⁹; -C(O)OH; y -NHC(O)-alquilo C₁₋₃;

10 R⁷ se selecciona a partir de -NR¹⁰R¹¹; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros; y un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros; en donde el heterocicloalquilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos seleccionados a partir de -CN; -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃ y -OH; -alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃; -C(O)OH; -alquilenos C₁₋₃-NHC(O)alquilo C₁₋₆; -alquilenos C₁₋₃-NHC(O)Oalquilo C₁₋₆; y cicloalquilo C₃₋₅; o el heterocicloalquilo es
15 opcionalmente sustituido con dos sustituyentes en el mismo carbono del anillo que junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros;

R⁸ y R⁹ son cada uno seleccionados independientemente a partir de -H y -alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ es -alquilo C₁₋₆;

20 R¹¹ se selecciona a partir de -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -alcoxi C₁₋₃; y -(CH₂)_nR¹²;

R¹² es un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un cicloalquilo de 3 a 5 miembros o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros;

n es 1, 2 o 3.

25 En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (IV), o un N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona a partir de cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃;

R² es -H;

30 R⁶ se selecciona a partir de -H; -halo; -NH₂; -CN; -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y CF₃; -alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃; -C(O)O-alquilo C₁₋₃; -C(O)NR⁸R⁹; -C(O)OH; y -NHC(O)-alquilo C₁₋₃;

35 R⁷ se selecciona a partir de un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados a partir de -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃ y -OH; y cicloalquilo C₃₋₅;

R⁸ y R⁹ son cada uno seleccionados independientemente a partir de -H y -alquilo C₁₋₆.

Las siguientes modalidades de las porciones R¹, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², m y n se pueden aplicar, solas o en combinación, a la descripción de los compuestos

de Fórmula (I) proporcionados en la presente. Las siguientes modalidades de las porciones R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , m y n se pueden aplicar, solas o en combinación, a la descripción de los compuestos de Fórmula (II) proporcionados en la presente. Las siguientes modalidades de las porciones R^1 , R^2 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , m y n se pueden aplicar, solas o en combinación, a la descripción de los compuestos de Fórmula (III) proporcionados en la presente. Las siguientes modalidades de las porciones R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , m y n se pueden aplicar, solas o en combinación, a las descripciones de los compuestos de Fórmula (IV) proporcionados en la presente.

R^1 se selecciona a partir de alquilo C_{2-6} ; alquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ; alcoxi C_{2-6} ; alqueniilo C_{2-6} ; alquiniilo C_{2-6} ; cicloalquilo C_{3-7} ; -O-cicloalquilo C_{3-7} ; arilo C_{6-10} ; -O-(CH₂)_m-arilo C_{6-10} ; heteroarilo de 6 miembros; y tiofenilo; en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniilo, alquiniilo y cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃ y en donde arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -halo, -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-8} y -alquiniilo C_{2-8} en donde -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-8} y -alquiniilo C_{2-8} son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃ y -NHC(O)O-alquilo C_{1-6} o dos sustituyentes junto con el carbono al cual se unen forman diazirinilo.

En una modalidad, R^1 se selecciona a partir de alquilo C_{2-6} ; alquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ; alcoxi C_{2-6} ; alqueniilo C_{2-6} ; alquiniilo C_{2-6} ; cicloalquilo C_{3-7} ; -O-cicloalquilo C_{3-7} ; arilo C_{6-10} ; -O-(CH₂)_m-arilo C_{6-10} ; heteroarilo de 6 miembros; y tiofenilo; en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniilo, alquiniilo y cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃ y en donde -O-(CH₂)_m-arilo C_{6-10} y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -halo, -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-8} y -alquiniilo C_{2-8} en donde -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-8} y -alquiniilo C_{2-8} son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃ y -NHC(O)O-alquilo C_{1-6} o dos sustituyentes junto con el carbono al cual se unen forman diazirinilo; y arilo C_{6-10} es sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -halo, -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-8} y -alquiniilo C_{2-8} en donde -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-8} y -alquiniilo C_{2-8} son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃ y -NHC(O)O-alquilo C_{1-6} o dos sustituyentes junto con el carbono al cual se unen forman diazirinilo.

En una modalidad, R^1 se selecciona a partir de alquilo C_{2-6} ; alcoxi C_{2-6} ; cicloalquilo C_{3-7} ; -O-cicloalquilo C_{3-7} ; arilo C_{6-10} ; -O-(CH₂)_m-arilo C_{6-10} y tiofenilo; en donde alquilo, alcoxi y cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃ y en donde arilo es opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -halo, -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-8} y -alquiniilo C_{2-8} en donde -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-8} y -alquiniilo C_{2-8} son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃ y -NHC(O)O-alquilo C_{1-6} o dos sustituyentes junto con el carbono al cual se unen forman diazirinilo.

En una modalidad, R^1 se selecciona a partir de alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃; alcoxi C_{2-4} ; cicloalquilo C_{4-6} ; -O-cicloalquilo C_{4-6} ; fenilo; -O-(CH₂)_m-fenilo; y tiofenilo; en donde fenilo es opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -halo, -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-8} y -alquiniilo C_{2-8} en donde -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-8}

₈ y -alquiniloxi C₂₋₈ son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃ y -NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ o dos sustituyentes junto con el carbono al cual se unen forman diazirinilo.

En una modalidad, R¹ se selecciona a partir de alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃; alcoxi C₂₋₄; cicloalquilo C₄₋₆; -O-cicloalquilo C₄₋₆; fenilo; -O-(CH₂)_m-fenilo; y tiofenilo; en donde O-(CH₂)_m-fenilo es opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -halo, -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₈ y -alquiniloxi C₂₋₈ en donde -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₈ y -alquiniloxi C₂₋₈ son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃ y -NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ o dos sustituyentes junto con el carbono al cual se unen forman diazirinilo; y fenilo es sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -halo, -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₈ y -alquiniloxi C₂₋₈ en donde -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₈ y -alquiniloxi C₂₋₈ son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃ y -NHC(O)O-alquilo C₁₋₆ o dos sustituyentes junto con el carbono al cual se unen forman diazirinilo.

En una modalidad, R¹ se selecciona a partir de -CF₂CF₃; propilo; butilo; pentilo; propoxi; ciclobutilo; ciclohexilo; -O-ciclopentilo; tiofenilo; fenilo; -O-fenilo; -O-CH₂-fenilo; en donde fenilo es opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -Cl, -CH₃, -O-(CH₂)₅C≡CH, -O-(CH₂)₇, -O-(CH₂)₂C(N=N)(CH₂)₂C≡CH, -O-(CH₂)₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -O-CH₂C≡CH, -O-(CH₂)₅CF₃ y -O-(CH₂)₇.

En una modalidad, R¹ se selecciona a partir de -CF₂CF₃; propilo; butilo; pentilo; propoxi; ciclobutilo; ciclohexilo; -O-ciclopentilo; tiofenilo; fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -Cl, -CH₃, -O-(CH₂)₅C≡CH, -O-(CH₂)₇, -O-(CH₂)₂C(N=N)(CH₂)₂C≡CH, -O-(CH₂)₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -O-CH₂C≡CH, -O-(CH₂)₅CF₃ y -O-(CH₂)₇; -O-fenilo; -O-CH₂-fenilo; en donde -O-fenilo y -O-CH₂-fenilo es opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -Cl, -CH₃, -O-(CH₂)₅C≡CH, -O-(CH₂)₇, -O-(CH₂)₂C(N=N)(CH₂)₂C≡CH, -O-(CH₂)₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -O-CH₂C≡CH, -O-(CH₂)₅CF₃ y -O-(CH₂)₇.

En una modalidad, R¹ es ciclohexilo. En otra modalidad, R¹ es fenilo sustituido con -F, -Cl, -CH₃, -O-(CH₂)₅C≡CH, -O-(CH₂)₇, -O-(CH₂)₂C(N=N)(CH₂)₂C≡CH, -O-(CH₂)₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -O-CH₂C≡CH, -O-(CH₂)₅CF₃ y -O-(CH₂)₇. En otra modalidad, R¹ es fenilo.

R² se selecciona a partir de -H, -halo y -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃. En una modalidad, R² es -H. En otra modalidad, R² es -halo. En una modalidad, R² es -F. En otra modalidad, R² es -alquilo C₁₋₃. En una modalidad, R² es metilo.

R³ se selecciona a partir de -H; -alquilo C₁₋₆; -alquenilo C₂₋₆; -alquinilo C₂₋₆; -cicloalquilo C₃₋₇; y un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros; en donde el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo son opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 grupos, por ejemplo 1 o 2 grupos, seleccionados a partir de -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃, -C(O)NR⁸R⁹ y -NR⁸R⁹.

En una modalidad, R³ se selecciona a partir de -H; -alquinilo C₂₋₄; -alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con -C(O)NR⁸R⁹ o -NR⁸R⁹; y un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃.

En una modalidad, R^3 se selecciona a partir de -H; -alquinilo C_{2-4} ; -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con $-C(O)NR^8R^9$ o $-NR^8R^9$; y un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3} .

En una modalidad, R^3 se selecciona a partir de -H; -alquinilo C_{2-4} ; -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con $-C(O)NR^8R^9$ o $-NR^8R^9$; y piperidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3} .

En una modalidad, R^3 se selecciona a partir de metilo, etilo, *i*-propilo, $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3N(CH_3)_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ y N-metilpiperidina. En una modalidad, R^3 se selecciona a partir de etilo, *i*-propilo, $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3N(CH_3)_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$ y N-metilpiperidina.

En una modalidad, R^3 se selecciona a partir de -alquinilo C_{2-4} y -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con $-NR^8R^9$.

En una modalidad, R^3 se selecciona a partir de etilo, *i*-propilo, $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3N(CH_3)_2$ y $-CH_2C\equiv CH$.

En una modalidad, R^3 es *i*-propilo.

R^{4a} y R^{4b} son cada uno seleccionados independientemente a partir de -H y -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y $-CF_3$. En una modalidad, R^{4a} es metilo y R^{4b} es -H. En una modalidad, R^{4a} y R^{4b} son ambos -H.

R^{4c} y R^{4d} son cada uno seleccionados independientemente a partir de -H y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y $-CF_3$; o R^{4c} y R^{4d} junto con el carbono al cual se unen representan carbonilo. En una modalidad, R^{4c} y R^{4d} junto con el carbono al cual se unen representan carbonilo. En otra modalidad, R^{4c} y R^{4d} son cada uno seleccionados independientemente a partir de -H y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y $-CF_3$. En otra modalidad, R^{4c} y R^{4d} son ambos -H o junto con el carbono al cual se unen representan carbonilo. En todavía otra modalidad, R^{4c} y R^{4d} son ambos -H.

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} y R^{5d} son cada uno seleccionados independientemente a partir de -H y -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y $-CF_3$. En una modalidad, R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} y R^{5d} son cada uno seleccionados independientemente a partir de -H y -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y $-CF_3$. En una modalidad, R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} y R^{5d} son cada uno seleccionados independientemente a partir de -H y -alquilo C_{1-3} . En una modalidad, R^{5a} es metilo y R^{5b} , R^{5c} y R^{5d} son cada uno -H. En una modalidad, R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} son cada uno -H y R^{5d} es metilo. En una modalidad, R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} y R^{5d} cada uno representa -H.

R^6 se selecciona a partir de -H; -halo; $-NH_2$; $-CN$; -alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y CF_3 ; -alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y $-CF_3$; $-C(O)O$ -alquilo C_{1-3} ; $-C(O)NR^8R^9$; $-C(O)OH$; y $-NHC(O)$ -alquilo C_{1-3} . En una modalidad, R^6 se selecciona a partir de -H; -Br; $-NH_2$; $-CN$; metoxi; etilo; $-C(O)OCH_3$; $-C(O)NH_2$; $-C(O)OH$; y $-NHC(O)CH_3$.

R^7 se selecciona a partir de $-NR^{10}R^{11}$; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros; y un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros; en donde el heterocicloalquilo y heteroarilo son

opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 (por ejemplo, 1 o 2) grupos seleccionados a partir de -CN; -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃ y -OH; -alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃; -C(O)OH; -alquilenos C₁₋₃-NHC(O)alquilo C₁₋₆; -alquilenos C₁₋₃-NHC(O)Oalquilo C₁₋₆; y cicloalquilo C₃₋₅; o el heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con dos sustituyentes en el mismo carbono del anillo que junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros.

En una modalidad, R⁷ se selecciona a partir de NR¹⁰R¹¹; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros seleccionado a partir de morfolinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolilo, tiomorfolinilo y 3,4-dihidro-2H-piranilo; un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado a partir de piridinilo, dihidropiranilo, imidazolilo, oxazolilo, imidazolilo y tiazolilo; en donde el heterocicloalquilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 (por ejemplo, 1 o 2) grupos seleccionados a partir de -CN; -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, -CF₃ y -OH; -alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -CF₃; -C(O)OH; -alquilenos C₁₋₃-NHC(O)alquilo C₁₋₆; -alquilenos C₁₋₃-NHC(O)Oalquilo C₁₋₆; y cicloalquilo C₃₋₅; o el heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con dos sustituyentes en el mismo carbono del anillo que junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros.

En una modalidad, R⁷ se selecciona a partir de NR¹⁰R¹¹; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros seleccionado a partir de morfolinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolilo, tiomorfolinilo y 3,4-dihidro-2H-piranilo; un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado a partir de piridinilo, dihidropiranilo, imidazolilo, oxazolilo, imidazolilo y tiazolilo; en donde el heterocicloalquilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 (por ejemplo, 1 o 2) grupos seleccionados a partir de -CN, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, metoxi, -CH₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(O)OH, -(CH₂)₂NHC(O)CH₃ y -CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃; o el heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con dos sustituyentes en el mismo carbono del anillo que junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un heterocicloalquilo monocíclico de 6 miembros.

En una modalidad, R⁷ se selecciona a partir de NR¹⁰R¹¹ en donde R¹⁰ se selecciona a partir de metilo, etilo o propilo y R¹¹ se selecciona a partir de etilo, propilo, CH₂CHF₂, CH₂CH₂OCH₂CH₃ y -(CH₂)_nR¹²; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros seleccionado a partir de morfolinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolilo, tiomorfolinilo y 3,4-dihidro-2H-piranilo; un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado a partir de piridinilo, dihidropiranilo, imidazolilo, oxazolilo, imidazolilo y tiazolilo; en donde el heterocicloalquilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos seleccionados a partir de -CN, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, metoxi, -CH₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(O)OH, -(CH₂)₂NHC(O)CH₃ y -CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃; o el heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con dos sustituyentes en el mismo carbono del anillo que junto con el átomo de carbono al cual se unen forman tetrahidropiranilo.

En una modalidad, R⁷ se selecciona a partir de NR¹⁰R¹¹ en donde R¹⁰ se selecciona a partir de metilo, etilo o propilo y R¹¹ se selecciona a partir de etilo, propilo, CH₂CHF₂, CH₂CH₂OCH₂CH₃ y -(CH₂)_nR¹².

En una modalidad, R^7 se selecciona a partir de $NR^{10}R^{11}$ en donde R^{10} se selecciona a partir de metilo, etilo o propilo; R^{11} se selecciona a partir de etilo, propilo, CH_2CHF_2 , $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ y $-(CH_2)_nR^{12}$; n es 1 o 2; y R^{12} se selecciona a partir de isoxazolilo, oxadiazolilo, ciclopropilo, pirazinilo, tetrahidrofuranilo y piridinilo.

5 En una modalidad, R^7 se selecciona a partir de un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 (por ejemplo, 1 o 2) grupos seleccionados a partir de -CN; -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, $-CF_3$ y -OH; -alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y $-CF_3$; $-C(O)OH$; -alquilenos $C_{1-3}-NHC(O)alquilo C_{1-6}$; -alquilenos $C_{1-3}-NHC(O)Oalquilo C_{1-6}$ y cicloalquilo C_{3-5} ; o el
10 heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con dos sustituyentes en el mismo carbono del anillo que junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros.

En una modalidad, R^7 es un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros seleccionado a partir de morfolinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolilo, tiomorfolinilo y 3,4-dihidro-2H-piranilo en donde el heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados a partir de -CN; -
15 alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F, $-CF_3$ y -OH; -alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de -F y $-CF_3$; $-C(O)OH$; $-CH_2NHC(O)CH_3$; $-CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$; y cicloalquilo C_{3-5} ; o el heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con dos sustituyentes en el mismo carbono del anillo que junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un heterocicloalquilo monocíclico de 6 miembros;

20 En una modalidad, R^7 es un heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OH$, $-C(O)OH$, $-CH_2CF_3$, y $-CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$; o el heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con dos sustituyentes en el mismo carbono del anillo que junto con el átomo de carbono al cual se unen forman tetrahidropirano.

25 En una modalidad, R^7 es morfolinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OH$, $-C(O)OH$, $-CH_2CF_3$, y $-CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$; u opcionalmente sustituido con dos sustituyentes en el mismo carbono del anillo que junto con el átomo de carbono al cual se unen forman tetrahidropirano (es decir, R^7 se vuelve un grupo eespirocíclico).

30 En una modalidad, R^7 es 2-metilmorfolin-4-ilo.

R^8 se selecciona a partir de -H y -alquilo C_{1-6} . En una modalidad, R^8 se selecciona a partir de -H y -alquilo C_{1-3} . En una modalidad, R^8 es -H. En una modalidad, R^8 es -alquilo C_{1-3} . En una modalidad, R^8 es metilo.

R^9 se selecciona a partir de -H y -alquilo C_{1-6} . En una modalidad, R^9 se selecciona a partir de -H y -alquilo C_{1-3} . En una modalidad, R^9 es -H. En una modalidad, R^9 es -alquilo C_{1-3} . En una modalidad, R^9 es metilo.

R^{10} es -alquilo C_{1-6} . En una modalidad, R^{10} es -alquilo C_{1-3} . En una modalidad, R^{10} es metilo. En otra modalidad, R^{10} es etilo. En otra modalidad, R^{10} es propilo.

R^{11} se selecciona a partir de -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -F y -alcoxi C_{1-3} ; o $-(CH_2)_nR^{12}$. En una modalidad, R^{11} se selecciona a partir de -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados a partir de -F y etoxi. En una modalidad, R^{11} se selecciona a partir de etilo, propilo, CH_2CHF_2 , $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ y $-(CH_2)_nR^{12}$. En una

5 R^{12} se selecciona a partir de un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un cicloalquilo de 3 a 5 miembros o un heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros. En una modalidad, R^{12} se selecciona a partir de isoxazolilo, oxadiazolilo, ciclopropilo, pirazinilo, tetrahidrofuranilo y piridinilo.

m es 0 o 1. En una modalidad, m es 0. En otra modalidad, m es 1.

10 n es 1, 2 o 3. En una modalidad, n es 1 o 2. En otra modalidad, n es 1. En otra modalidad, n es 2. En otra modalidad, n es 3.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona a partir de:

2-(dietilamino)-6-(propan-2-il)-4-[[4-(propan-2-il)fenil]amino]-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

15 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

6-(propan-2-il)-4-[[4-(propan-2-il)fenil]amino]-2-(1,3-tiazolidin-3-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

20 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-4-[[4-(propan-2-il)fenil]amino]-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

6-(propan-2-il)-4-[[4-(propan-2-il)fenil]amino]-2-(tiomorfolin-4-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

2-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-4-[[4-(propan-2-il)fenil]amino]-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

25 2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-4-[[4-(propan-2-il)fenil]amino]-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

2-[(2S,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-4-[[4-(propan-2-il)fenil]amino]-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

2-(3-metilmorfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-4-[[4-(propan-2-il)fenil]amino]-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

30 2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-4-[[4-(propan-2-il)fenil]amino]-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

35 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(2-metilmorfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-((2R)-ciclopropilmorfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-((2S)-ciclopropilmorfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

5 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-6-(propan-2-il)-2-[2-(2,2,2-trifluoroetil)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

{{(2R)-4-{4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-7-oxo-6-(propan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il}morfolin-2-il}metil}carbamato de terc-butilo;

10 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-6-(propan-2-il)-2-[2-(propan-2-il)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-6-(propan-2-il)-2-(1,3-tiazolidin-3-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-[(2-etoxietil)(metil)amino]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

15 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(2-etilmorfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-{metil[(1,2-oxazol-3-il)metil]amino}-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

20 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-{metil[2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]amino}-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(1,4-oxazepan-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(1,9-dioxa-4-azaespiro[5.5]undecan-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

25 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(3-metoxipirrolidin-1-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-[2-(2-hidroxietyl)morfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

30 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(dipropilamino)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

35 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-[3-(hidroximetil)morfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-{metil[(pirazin-2-il)metil]amino}-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

- 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(dietilamino)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-{metil[(oxolan-2-il)metil]amino}-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 5 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-[(2,2-difluoroetil)(metil)amino]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-{metil[2-(piridin-2-il)etil]amino}-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 10 ácido (3S)-4-{4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-7-oxo-6-(propan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il}morfolin-3-carboxílico;
- N-[2-(4-{4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-7-oxo-6-(propan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il}morfolin-2-il)etil]acetamida;
- 6-(propan-2-il)-4-{[4-(propan-2-il)fenil]amino}-2-(piridin-4-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 15 4-{4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-7-oxo-6-(propan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il}piridin-2-carbonitrilo;
- 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(2-metoxipiridin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 20 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(2-metilpiridin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 25 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-6-(propan-2-il)-2-(piridin-4-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(1,3-oxazol-5-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 30 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-6-(propan-2-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(propan-2-il)-4-{[4-(propan-2-il)fenil]amino}-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 35 4-{[4-(4-fluorofenoxi)fenil]amino}-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-4-({4'-[(hept-6-in-1-il)oxi][1,1'-bifenil]-4-il}amino)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-4-[[4'-(heptiloxi)[1,1'-bifenil]-4-il]amino]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

4-[(4'-{2-[3-(but-3-in-1-il)-3H-diaziren-3-il]etoxi}[1,1'-bifenil]-4-il)amino]-2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

5 2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-4-[(4-pentilfenil)amino]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

4-[[4-(butan-2-il)fenil]amino]-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

10 4-[[4-(benciloxi)fenil]amino]-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-4-[[4-(pentafluoroetil)fenil]amino]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-4-[(4-propilfenil)amino]-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

15 2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-4-[(4-propilfenil)amino]-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-4-[[4-(pentafluoroetil)fenil]amino]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

20 2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-4-[[4-[(propan-2-il)oxi]fenil]amino]-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

4-[(4-ciclobutilfenil)amino]-2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

4-[[4-(ciclopentiloxi)fenil]amino]-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

25 2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-4-[[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]amino]-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

{2-[(4'-{2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-7-oxo-6-(propan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-il]amino}[1,1'-bifenil]-4-il)oxi]etil}carbamato de terc-butilo;

30 6-etil-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-4-[[4-(propan-2-il)fenil]amino]-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-6-etil-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

{2-[(4'-{2-(morfolin-4-il)-7-oxo-6-(propan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-il]amino}[1,1'-bifenil]-4-il)oxi]etil}carbamato de terc-butilo;

35 4-[(4'-{2-[3-(but-3-in-1-il)-3H-diaziren-3-il]etoxi}[1,1'-bifenil]-4-il)amino]-2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-4-[[4-[(prop-2-in-1-il)oxi][1,1'-bifenil]-4-il]amino]-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona;

- 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-6-[3-(dimetilamino)propil]-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-6-[2-(dimetilamino)etil]-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 5 4-[(4-ciclobutilfenil)amino]-6-[3-(dimetilamino)propil]-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 4-[(4-ciclobutilfenil)amino]-6-[2-(dimetilamino)etil]-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 10 2-(morfolin-4-il)-4-{[4-(propan-2-il)fenil]amino}-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(oxan-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(1H-imidazol-1-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 15 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)amino]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 4-[(4'-{2-[3-(but-3-in-1-il)-3H-diaziren-3-il]etoxi}[1,1'-bifenil]-4-il)amino]-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 20 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-[(2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)amino]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 2-(morfolin-4-il)-4-{[4-(pentafluoroetil)fenil]amino}-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 4-[(2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)amino]-2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 25 4-[(3',4'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-il)amino]-2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-4-{[4-(propan-2-il)fenil]amino}-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 4-[(4-terc-butilfenil)amino]-2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 30 4-[(2-metil[1,1'-bifenil]-4-il)amino]-2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 4-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)amino]-2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona;
- 35 N-(4-ciclohexilfenil)-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- N-(4-ciclobutilfenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- N-(4-ciclohexilfenil)-2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-N-[4'-(heptiloxi)[1,1'-bifenil]-4-il]-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-

4-amina;

2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-N-{4'-[(6,6,6-trifluorohexil)oxil][1,1'-bifenil]-4-il}-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina;

N-(4-ciclohexilfenil)-2-(2-metilpiridin-4-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina;

N-(4-ciclohexilfenil)-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-4-amina;

6-bromo-N-(4-ciclohexilfenil)-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-4-amina;

N-(4-ciclohexilfenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-4-amina;

N-(4-ciclohexilfenil)-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-8-oxo-8-lambda-5-pirido[2,3-d]pirimidin-4-amina;

N-(4-ciclohexilfenil)-6-etil-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-4-amina;

4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo;

4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo;

ácido 4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-6-

carboxílico;

4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-6-

carboxamida;

4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-6-

carboxamida;

N-(4-ciclohexilfenil)-6-metoxi-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-4-amina;

N-{4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-6-il}acetamida;

N~4~-(4-ciclohexilfenil)-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-4,6-diamina;

N-(4-ciclohexilfenil)-2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-

amina;

N-(4-ciclohexilfenil)-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

2-{4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il}-N,N-dimetilacetamida;

N-(4-ciclohexilfenil)-2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-6-(1-metilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-amina;

2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-4-{[4-(tiofen-2-il)fenil]amino}-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-on;

2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-4-{[4-(tiofen-3-il)fenil]amino}-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-on;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cuando se utiliza el término "opcionalmente", se pretende que la característica subsiguiente pueda ocurrir o no. Como tal, el uso del término "opcionalmente" incluye casos donde la

característica está presente y también casos donde la característica no está presente. Por ejemplo, un grupo "opcionalmente sustituido con un grupo metoxi" incluye grupos con y sin un sustituyente metoxi.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos (por ejemplo, uno o dos hidrógenos, o alternativamente un hidrógeno) en el grupo designado se reemplazan por los sustituyentes indicados (por ejemplo, uno o dos sustituyentes, o alternativamente un sustituyente), siempre que cualquier átomo que lleve un sustituyente mantenga una valencia permitida. Las combinaciones de sustituyentes abarcan solo compuestos estables e intermediarios sintéticos estables. "Estable" significa que el compuesto o intermediario relevante es lo suficientemente robusto para ser aislado y tener utilidad como un intermediario sintético o como un agente que tiene una utilidad terapéutica potencial. Si un grupo no se describe como "sustituido" u "opcionalmente sustituido", debe considerarse como no sustituido (es decir, que ninguno de los hidrógenos del grupo designado se ha reemplazado).

El término "farmacéuticamente aceptable" se utiliza para especificar que un objeto (por ejemplo, una sal, forma de dosificación, diluyente o portador) es adecuado para uso en pacientes. Se puede encontrar una lista de ejemplo de sales farmacéuticamente aceptables en el *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl y C. G. Wermuth, editores, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, una sal de adición de ácido. Se puede formar una sal de adición de ácido de un compuesto de Fórmula (I) poniendo el compuesto en contacto con un ácido inorgánico u orgánico adecuado en condiciones conocidas por los expertos.

Los compuestos descritos en esta especificación pueden formar sales de adición de bases. Se puede formar una sal de adición de base de un compuesto de Fórmula (I) poniendo el compuesto en contacto con una base inorgánica u orgánica adecuada en condiciones conocidas por los expertos.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (I).

En una modalidad, se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I).

Los compuestos y sales descritos en esta especificación pueden existir en formas solvatadas y formas no solvatadas. Por ejemplo, una forma solvatada puede ser una forma hidratada, tal como un semihidrato, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato o una cantidad alternativa de los mismos. La invención abarca todas las formas solvatadas y no solvatadas de los compuestos de Fórmula (I), particularmente en la medida en que tales formas poseen actividad moduladora de KCC2, como por ejemplo medida usando las pruebas descritas en la presente.

Los átomos de los compuestos y sales descritos en esta especificación pueden existir como sus isótopos. Todos los compuestos de Fórmula (I) donde un átomo se reemplaza por uno o más de sus isótopos (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) donde uno o más átomos de carbono es un isótopo de carbono ^{11}C o ^{13}C , o donde uno o más átomos de hidrógeno es un isótopo ^2H o ^3H , o donde uno o más

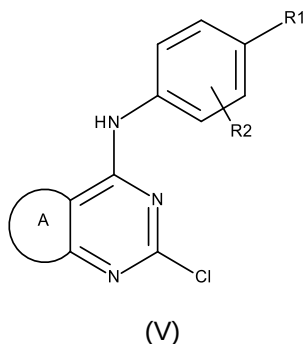
átomos de nitrógeno es un isótopo ^{15}N o donde uno o más átomos de oxígeno es un isótopo ^{17}O o ^{18}O) están abarcados en la presente.

Los compuestos de la solicitud pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas y diastereoisómeras, incluyendo, pero no limitado a, formas cis y trans, formas E y Z, y formas R, S y meso. A menos que se indique lo contrario, una referencia a un compuesto particular incluye todas esas formas isoméricas, incluyendo las racémicas y otras mezclas de las mismas. Cuando sea apropiado, tales isómeros se pueden separar de sus mezclas por la aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). Cuando sea apropiado, tales isómeros se pueden preparar por la aplicación o adaptación de métodos conocidos. En algunas modalidades, se obtiene un solo estereoisómero aisándolo de una mezcla de isómeros (por ejemplo, un racemato) usando, por ejemplo, separación cromatográfica quiral. En otras modalidades, se obtiene un único estereoisómero mediante síntesis directa a partir de, por ejemplo, un material de partida quiral.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un isómero óptico único que se encuentra en un exceso enantiomérico (% e.e.) de $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ o $\geq 99\%$. En una modalidad, el isómero óptico único está presente en un exceso enantiomérico (% e.e.) de $\geq 99\%$.

En una modalidad, se proporciona un N-óxido de un compuesto de Fórmula (I) como se define en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de Fórmula (I), donde R^7 es $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ (es decir, R^7 está enlazado por un átomo de N alifático), se pueden preparar, por ejemplo, por la reacción de un compuesto de Fórmula (V):

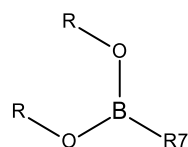


o una sal del mismo, donde R^1 , R^2 y A son como se definen en cualquiera de las modalidades en la presente, con una amina. La reacción se realiza convenientemente en un solvente adecuado y a una temperatura adecuada, por ejemplo, diisopropiletilamina en dimetilsulfóxido a una temperatura de 20-100°C, o TsOH en butanol a 80°C.

Cuando R^7 está unido a través de un átomo de carbono, el compuesto de Fórmula (I) se puede preparar por la reacción de un compuesto de Fórmula (V) con un ácido borónico o éster de la Fórmula (VI), donde R^7 es como se define en cualquiera de las modalidades en la presente y cada R es el mismo o diferente y representa -H, una cadena alifática, o donde juntos los dos grupos R forman un anillo con los átomos de boro y dos de oxígeno. La reacción se realiza convenientemente con una base adecuada en la presencia de un catalizador de paladio y un solvente a una temperatura adecuada. Por ejemplo,

carbonato de cesio o carbonato de sodio y un catalizador de paladio tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, en dioxano acuoso a una temperatura en el rango de 80-100°C.

5



(VI)

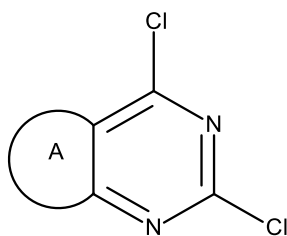
10

Cuando R^7 está enlazado a través de un átomo de N aromático, el compuesto de Fórmula (I) se puede preparar por reacción de un compuesto de Fórmula (V) con el anión de R^7 . Por ejemplo, por reacción del anión de imidazol, generado por tratamiento con una base adecuada (por ejemplo) hidruro de sodio, en un solvente adecuado (por ejemplo, dimetilformamida), con un compuesto de fórmula (V).

15

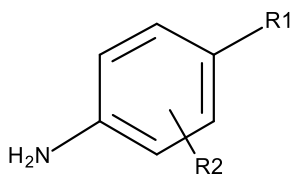
Un compuesto de Fórmula (V) se puede preparar a partir de un compuesto de Fórmula (VII), o una sal del mismo, donde A es como se define en cualquiera de las modalidades en la presente, y un compuesto de Fórmula (VIII), o una sal del mismo., donde R^1 y R^2 son como se definen en cualquiera de las modalidades en la presente, en la presencia de una base en un solvente adecuado (por ejemplo, diisopropiletilamina en terc-butanol o dimetilsulfóxido) y a una temperatura adecuada (por ejemplo, 20-100°C).

20



(VII)

25



30

(VIII)

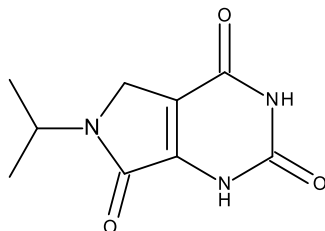
35

Un compuesto de Fórmula (I) también se puede preparar en un recipiente a partir de la reacción entre un compuesto de Fórmula (VII) con la adición por etapas de un compuesto de Fórmula (VIII) y una amina R^7 . La reacción se realiza convenientemente en la presencia de una base (por ejemplo, diisopropiletilamina) en un solvente adecuado (dimetilsulfóxido) a una temperatura adecuada (por ejemplo, una temperatura de 20-100°C).

Un compuesto de fórmula (VII) se puede preparar, por ejemplo, a partir de un compuesto de fórmula (IX). Las condiciones adecuadas para esta transformación son el calentamiento a una temperatura de aproximadamente 80°C en POCl_3 en la presencia de una base de amina tal como

dietilfenilamina.

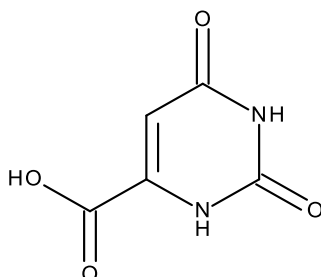
5



(IX)

Un compuesto de la Fórmula (IX), por ejemplo, se puede preparar a partir de un compuesto de la Fórmula (X) por reacción con propan-2-amina y formaldehído en un solvente adecuado (por ejemplo, etanol) a una temperatura adecuada (por ejemplo, una temperatura de 0-80°C).

15

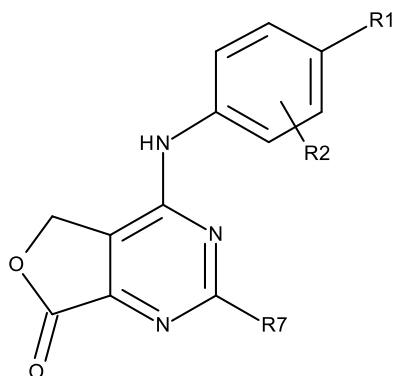


(X)

Un compuesto de la Fórmula (I), cuando R^{5a} y R^{5b} son ambos H, también se puede preparar a partir de la reacción de un compuesto de la Fórmula (XI), o una sal del mismo, donde R^1 , R^2 y R^7 son como se define en cualquiera de las modalidades en la presente, con una amina adecuada, por ejemplo, N,N-dimetilpropano-1,3-diamina. Las condiciones adecuadas para esta reacción son HCl en etanol a una temperatura de aproximadamente 190°C en un tubo sellado.

25

30



(XI)

Se apreciará que algunos de los diversos sustituyentes del anillo en los compuestos de la presente invención se pueden introducir por reacciones de sustitución aromática estándar o generar por modificaciones de grupos funcionales convencionales antes o inmediatamente después de los procesos mencionados anteriormente, y como tales se incluyen en el aspecto del proceso de la invención. Por

35

ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) se pueden convertir en compuestos adicionales de Fórmula (I) por modificaciones de grupos funcionales convencionales. Tales reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reacción de activación de C-H, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes.

- 5 Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en la técnica química. Los ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo halógeno.

También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas en la presente puede ser necesario/deseable proteger cualquier grupo sensible en los compuestos. Los casos donde la protección es necesaria o deseable y los métodos adecuados para la protección son conocidos por los expertos en la técnica. Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar (para ilustración, ver T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Por lo tanto, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxí, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas en la presente.

- 15 Los compuestos de Fórmula (I), (II), (III) y (IV), y cualquier intermediario utilizado para producirlos, se puede preparar por métodos similares a los mostrados en la sección de Ejemplos.

Los compuestos se pueden seleccionar adicionalmente sobre la base de propiedades biológicas o físicas adicionales que se pueden medir por técnicas conocidas en la técnica y que se pueden utilizar en la evaluación o selección de compuestos para aplicación terapéutica o profiláctica.

- 20 Como resultado de su actividad de activación de KCC2, se espera que los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables sean útiles en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas mediadas al menos en parte por KCC2, que incluyen trastornos neurológicos tales como epilepsia, dolor, trastornos del espectro autista, cognición, ansiedad y esclerosis lateral amiotrófica.

- 25 Ciertos compuestos descritos en la presente pueden ser selectivos contra otros objetivos, incluyendo P2X3.

El término "terapia" pretende tener su significado normal de tratar una enfermedad para aliviar total o parcialmente uno, algunos o todos sus síntomas, o para corregir o compensar la patología subyacente. El término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas para lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse de manera correspondiente.

El término "profilaxis" pretende tener su significado normal e incluye la profilaxis primaria para prevenir el desarrollo de la enfermedad y la profilaxis secundaria mediante la cual la enfermedad ya se ha desarrollado y el paciente está temporal o permanentemente protegido contra la exacerbación o el empeoramiento de la enfermedad o el desarrollo de nuevos síntomas asociados con la enfermedad.

El término "tratamiento" se utiliza como sinónimo de "terapia". De manera similar, el término "tratar" puede considerarse como "aplicar terapia" donde "terapia" es como se define en la presente.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

En una modalidad, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la manufactura de un medicamento.

5 En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por KCC2. En una modalidad, la enfermedad mediada por KCC2 es un trastorno neurológico.

10 En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de epilepsia. En una modalidad, la epilepsia se selecciona del grupo que consiste en epilepsia refractaria al tratamiento, estado epiléptico, estado epiléptico resistente a benzodiazepinas (por ejemplo, lorazepam o diazepam), estado epiléptico causado por agentes nerviosos o compuestos organofosforados (por ejemplo, soman), síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Doose, síndrome de Jeavons y epilepsia de ausencia mioclónica.

15 En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del dolor. En una modalidad, dicho dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor generalizado, dolor localizado, dolor nociceptivo, dolor central, dolor neuropático central y periférico, dolor neuropático diabético, dolor neurogénico central y periférico, neuralgia central y periférica, dolor de espalda baja, dolor postoperatorio, dolor visceral, dolor
20 pélvico, alodinia, anestesia dolorosa, causalgia, disestesia, fibromialgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatía, dolor isquémico, dolor ciático, dolor inducido por quemaduras, dolor asociado con esclerosis múltiple, dolor asociado con artritis, dolor asociado con pancreatitis, dolor asociado con psoriasis, dolor asociado con fibromialgia, dolor asociado con IBS y dolor asociado con cáncer.

25 En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de trastornos del espectro autista. En una modalidad, el trastorno del espectro autista se selecciona de autismo, síndrome de Asperger, trastorno desintegrativo infantil y síndrome de Rett.

30 En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo. En una modalidad, el trastorno cognitivo se selecciona del grupo que consiste en amnesia, demencia y delirio.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de ansiedad.

35 En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedad de la neurona motora. En una modalidad, la enfermedad de la neurona motora es esclerosis lateral amiotrófica.

En una modalidad, se proporciona el uso del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por KCC2. En una modalidad, dicha enfermedad o trastorno mediado

por KCC2 es epilepsia. En otra modalidad, dicha enfermedad o trastorno mediado por KCC2 es dolor. En otra modalidad, dicha enfermedad o trastorno mediado por KCC2 es un trastorno del espectro autista. En otra modalidad, dicha enfermedad o trastorno mediado por KCC2 es un trastorno cognitivo. En otra modalidad, dicha enfermedad o trastorno mediado por KCC2 es ansiedad. En otra modalidad, dicha enfermedad o trastorno mediado por KCC2 es esclerosis lateral amiotrófica.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto de Fórmula (I) como se describe en cualquiera de las modalidades en la presente que es efectiva para proporcionar "terapia" en un sujeto, o para "tratar" una enfermedad o trastorno en un sujeto. En el caso de trastornos neurológicos, la cantidad terapéuticamente efectiva puede causar cualquiera de los cambios observables o medibles en un sujeto según se describe en la definición de "terapia", "tratamiento" y "profilaxis" anterior. Como reconocen los expertos en la técnica, las cantidades efectivas pueden variar dependiendo de la ruta de administración, uso de excipientes y uso conjunto con otros agentes. Por ejemplo, cuando se utiliza una terapia de combinación, la cantidad del compuesto de Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable descrita en esta especificación y la cantidad de otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) son, cuando se combinan, conjuntamente efectivas para tratar un trastorno específico en el paciente animal. En este contexto, las cantidades combinadas están en una "cantidad terapéuticamente efectiva" si, cuando se combinan, son suficientes para disminuir los síntomas de una enfermedad o trastorno que responde a la activación de KCC2 como se describe anteriormente. Típicamente, tales cantidades se pueden determinar por un experto en la técnica, por ejemplo, comenzando con el rango de dosificación descrito en esta especificación para el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un(os) rango(s) de dosificación aprobado(s) o publicado(s) de otro modo de los otros compuestos farmacéuticamente activos.

Los "sujetos" incluyen, por ejemplo, seres humanos.

En una modalidad, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno neurológico seleccionado de epilepsia, dolor, trastornos del espectro autista, cognición, ansiedad y esclerosis lateral amiotrófica, en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, se proporciona un método para tratar la epilepsia en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, se proporciona un método para tratar el dolor en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, se proporciona un método para tratar un trastorno del espectro autista en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, se proporciona un método para tratar un trastorno cognitivo en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En una modalidad, se proporciona un método para tratar la ansiedad en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En una modalidad, se proporciona un método para tratar la esclerosis lateral amiotrófica en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En cualquier modalidad donde la epilepsia se mencione en un sentido general, dicha epilepsia se puede seleccionar del grupo que consiste en epilepsia refractaria al tratamiento, estado epiléptico, estado epiléptico resistente a las benzodiazepinas (por ejemplo, lorazepam o diazepam), estado epiléptico causado por agentes nerviosos o compuestos organofosforados (por ejemplo, soman), síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Doose, síndrome de Jeavons y epilepsia de ausencia mioclónica.

En cualquier modalidad donde la epilepsia se mencione en un sentido general, se pueden aplicar las siguientes modalidades:

20 En una modalidad, la epilepsia es una epilepsia refractaria al tratamiento.

En una modalidad, la epilepsia es un estado epiléptico.

En una modalidad, la epilepsia es un estado epiléptico resistente a las benzodiazepinas (por ejemplo, lorazepam o diazepam).

En una modalidad, la epilepsia es un estado epiléptico causado por agentes nerviosos o compuestos organofosforados (por ejemplo, soman).

25 En una modalidad, la epilepsia es el síndrome de Dravet.

En una modalidad, la epilepsia es el síndrome de Lennox-Gastaut.

En una modalidad, la epilepsia es el síndrome de Doose.

En una modalidad, la epilepsia es el síndrome de Jeavons.

En una modalidad, la epilepsia es epilepsia de ausencia mioclónica.

30 En cualquier modalidad donde el dolor se mencione en un sentido general, dicho dolor se puede seleccionar del grupo que consiste en dolor generalizado, dolor localizado, dolor nociceptivo, dolor central, dolor neuropático central y periférico, dolor neuropático diabético, dolor neurogénico central y periférico, neuralgia central y periférica, lumbalgia, dolor posoperatorio, dolor visceral, dolor pélvico, alodinia, anestesia dolorosa, causalgia, disestesia, fibromialgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatía, dolor 35 isquémico, dolor ciático, dolor inducido por quemaduras, dolor asociado a múltiples esclerosis, dolor asociado con artritis, dolor asociado con pancreatitis, dolor asociado con psoriasis, dolor asociado con fibromialgia, dolor asociado con IBS y dolor asociado con cáncer.

En cualquier modalidad donde el dolor se mencione en un sentido general, se pueden

aplicar las siguientes modalidades:

- En una modalidad, el dolor es dolor generalizado.
- En una modalidad, el dolor es dolor localizado.
- En una modalidad, el dolor es dolor nociceptivo.
- 5 En una modalidad, el dolor es dolor central.
- En una modalidad, el dolor es dolor neuropático central y periférico.
- En una modalidad, el dolor es dolor neuropático diabético.
- En una modalidad, el dolor es dolor neurogénico central y periférico.
- En una modalidad, el dolor es neuralgia central y periférica.
- 10 En una modalidad, el dolor es dolor de espalda baja.
- En una modalidad, el dolor es dolor posoperatorio.
- En una modalidad, el dolor es dolor visceral.
- En una modalidad, el dolor es dolor pélvico.
- En una modalidad, el dolor es alodinia.
- 15 En una modalidad, el dolor es anestesia dolorosa.
- En una modalidad, el dolor es causalgia.
- En una modalidad, el dolor es disestesia.
- En una modalidad, el dolor es fibromialgia.
- En una modalidad, el dolor es hiperalgesia.
- 20 En una modalidad, el dolor es hiperestesia.
- En una modalidad, el dolor es hiperpatía.
- En una modalidad, el dolor es dolor isquémico.
- En una modalidad, el dolor es dolor ciático.
- En una modalidad, el dolor es dolor inducido por quemaduras.
- 25 En una modalidad, el dolor es dolor asociado con la esclerosis múltiple.
- En una modalidad, el dolor es dolor asociado con la artritis.
- En una modalidad, el dolor es dolor asociado con pancreatitis.
- En una modalidad, el dolor es dolor asociado con la psoriasis.
- En una modalidad, el dolor es dolor asociado con la fibromialgia.
- 30 En una modalidad, el dolor es dolor asociado con IBS.
- En una modalidad, el dolor es dolor asociado con el cáncer.
- En cualquier modalidad donde los trastornos del espectro autista se mencionen en un sentido general, dicho trastorno del espectro autista se puede seleccionar del grupo que consiste en autismo, síndrome de Asperger, trastorno desintegrativo infantil y síndrome de Rett.
- 35 En cualquier modalidad donde los trastornos del espectro autista se mencionen en un sentido general, se pueden aplicar las siguientes modalidades:
 - En una modalidad, el trastorno del espectro autista es autismo.
 - En una modalidad, el trastorno del espectro autista es síndrome de Asperger.

En una modalidad, el trastorno del espectro autista es trastorno desintegrativo infantil.

En una modalidad, el trastorno del espectro autista es síndrome de Rett.

En cualquier modalidad donde los trastornos cognitivos se mencionen en un sentido general, dicho trastorno cognitivo se puede seleccionar del grupo que consiste en amnesia, demencia y delirio.

En cualquier modalidad donde la ansiedad se mencione en un sentido general, dicha ansiedad se puede seleccionar del grupo que consiste en trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de estrés postraumático.

En cualquier modalidad donde la enfermedad de la neurona motora se mencione en un sentido general, dicha enfermedad de la neurona motora puede ser esclerosis lateral amiotrófica.

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse como composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Por lo tanto, en una modalidad se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los excipientes seleccionados para su inclusión en una composición particular dependerán de factores tales como el modo de administración y la forma de la composición proporcionada. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Sexta edición, Pharmaceutical Press, editado por Rowe, Ray C; Sheskey, Paul J; Quinn, Marian. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden funcionar como, por ejemplo, adyuvantes, diluyentes, portadores, estabilizadores, saborizantes, colorantes, rellenos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, agentes espesantes y agentes de revestimiento. Como apreciarán los expertos en la técnica, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de cuánto excipiente esté presente en la composición y qué otros excipientes estén presentes en la composición.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, como tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución o suspensión acuosa u oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea o intramuscular), o como un supositorio para dosificación rectal. Las composiciones se pueden obtener por procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Por lo tanto, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservadores.

El compuesto de Fórmula (I) normalmente se administrará a un animal de sangre caliente en una dosis unitaria dentro del rango de 2.5-5000 mg/m² de área corporal del animal, o aproximadamente 0.05-100 mg/kg, y esto normalmente proporciona una dosis terapéuticamente efectiva. Una forma de dosis unitaria tal como una tableta o cápsula normalmente contendrá, por ejemplo, 0.1-250 mg de ingrediente activo. La dosis diaria variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la ruta particular de administración, las terapias que se administren conjuntamente y la gravedad de la enfermedad que se esté tratando.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente comprenden compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y por lo tanto se espera que sean útiles en terapia.

Como tal, en una modalidad se proporciona una composición farmacéutica para uso en terapia, que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la activación de KCC2 es beneficiosa, que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de epilepsia, que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de epilepsia en la que la activación de KCC2 es beneficiosa, que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de la epilepsia refractaria al tratamiento, estado epiléptico, estado epiléptico resistente a las benzodiazepinas (por ejemplo, lorazepam o diazepam), estado epiléptico causado por agentes nerviosos o compuestos organofosforados (por ejemplo, soman), síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Doose, síndrome de Jeavons o epilepsia de ausencia mioclónica, que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor, que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor en el que la activación de KCC2 es beneficiosa, que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor generalizado, dolor localizado, dolor nociceptivo, dolor central, dolor neuropático central y periférico, dolor neuropático diabético, dolor neurogénico central y periférico, neuralgia central y periférica, dolor de espalda baja, dolor postoperatorio, dolor visceral, dolor pélvico, alodinia, anestesia dolorosa, causalgia, disestesia, fibromialgia, hiperalgesia, hiperestesia, hiperpatía, dolor isquémico, dolor ciático, dolor inducido por quemaduras, dolor asociado con esclerosis múltiple, dolor asociado con artritis, dolor asociado con pancreatitis, dolor asociado con psoriasis, dolor asociado con IBS o dolor asociado con cáncer, que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de trastornos del espectro autista, que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de trastornos del espectro autista en los que la activación de KCC2 es beneficiosa, que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del autismo, síndrome de Asperger, trastorno desintegrativo infantil o síndrome de Rett, que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de trastornos cognitivos, que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de trastornos cognitivos en los que la activación de KCC2 es beneficiosa, que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de amnesia, demencia o delirio, que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de ansiedad, que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de ansiedad en la que la activación de KCC2 es beneficiosa, que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el

tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo o trastorno de estrés postraumático.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica, que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica en la que la activación de KCC2 es beneficiosa, que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica, que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

EJEMPLOS

Las diversas modalidades de la especificación se ilustran mediante los siguientes ejemplos. La especificación no debe interpretarse como limitada a los Ejemplos.

Detalles Experimentales Generales

A menos que se indique lo contrario:

(i) todas las síntesis se realizaron a temperatura ambiente, es decir, en el rango de 17 a 25°C y bajo una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno, a menos que se indique lo contrario;

(ii) las evaporaciones se realizaron por evaporación rotatoria o utilizando un equipo Genevac o un evaporador Biotage v10 al vacío y los procedimientos de elaboración se realizaron después de la eliminación de los sólidos residuales por filtración;

(iii) la cromatografía en columna instantánea se realizó en sílice Merck Kieselgel (Art. 9385) o en sílice de fase inversa (Fluka silica gel 90 C18) o en cartuchos Silicycle (40-63 µm de sílice, 4 a 330 g de peso) o en cartuchos Grace resolv (4 – 120 g) o en columnas RediSep Rf 1.5 Flash o en columnas de alto rendimiento RediSep Rf Gold Flash (150 – 415 g de peso) o en Columnas de fase reversa RediSep Rf Gold C18 (20 - 40 µm de sílice) de forma manual o automatizada con un sistema Isco CombiFlash Companion o un sistema similar;

(iv) **Condiciones de HPLC Preparativa A:** Columna Xselect CSH OBD de 30 × 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (0.1% ácido fórmico), Fase Móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Elución en gradiente; detección a 254/220 nm.

Condiciones de HPLC Preparativa B: Columna XBridge Prep OBD C18 de 30 × 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (NH₄HCO₃ 10 mM + 0.1% NH₃.H₂O), Fase móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 60 ml/min; elución en gradiente; detección a 254/220 nm.

Condiciones de HPLC Preparativa C: Columna XBridge Prep OBD C18 de 30 × 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: Agua (0.05% NH₃.H₂O), Fase Móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 60 ml/min;

Elución en gradiente; detección a 254/220 nm.

Condiciones de HPLC Preparativa D: Columna XBridge Prep OBD C18 de 30 × 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: Agua (10 ml de NH₄HCO₃), Fase Móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Eelución en gradiente; detección a 254/220 nm.

5 (v) los rendimientos, cuando los hay, no son necesariamente los máximos alcanzables;

(vi) los espectros de ¹H NMR se obtuvieron utilizando un espectrómetro Bruker de 300 MHz, 400 MHz o 500 MHz a 25°C a menos que se indique lo contrario; los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ) y se refieren al isotópomo de mono-1H residual del solvente (CHCl₃: 7.24 ppm; CHDCl₂: 5.32 ppm; CD₃S(=O)CD₂H: 2.49 ppm). Las constantes de acoplamiento se dan en unidades de hercios (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete) y brs (singlete ancho).

10 (vii) en general, los productos finales de Fórmula (I) también se caracterizaron por espectroscopia de masas después de cromatografía líquida (LCMS o UPLC); en general, se utilizó sílice C18 de fase inversa con una velocidad de flujo de 1 ml/minuto y la detección fue por Espectrometría de Masas por Electrorrocío y por absorbancia UV registrando un rango de longitud de onda de 220-320 nm. La UPLC analítica se realizó en sílice de fase inversa CSH C18, utilizando una columna Waters XSelect CSH C18 con dimensiones de 2.1 x 50 mm y tamaño de partícula de 1.7 micras. Se empleó el análisis de gradiente utilizando mezclas decrecientemente polares como eluyente, por ejemplo, mezclas

15 decrecientemente polares de agua (que contiene 0.1% ácido fórmico o 0.1% amoníaco) como solvente A y acetonitrilo como solvente B. Un método UPLC analítico típico de 2 minutos emplearía un gradiente de solvente durante 1.3 minutos, a aproximadamente 1 ml por minuto, de una mezcla 97:3 de solventes A y B respectivamente a una mezcla 3:97 de solventes A y B. El ion molecular reportado corresponde a [M+H]⁺ a menos que se especifique lo contrario; para moléculas con patrones isotópicos múltiples (Br, Cl, etc.), el

20 valor reportado es el obtenido para la masa isotópica más baja, a menos que se especifique lo contrario;

25 (viii) cuando las reacciones se refieran al uso de microondas, se utilizó uno de los siguientes reactores de microondas: Biotage Initiator, Personal Chemistry Emrys Optimizer, Personal Chemistry Smithcreator o CEM Explorer;

(ix) la pureza intermedia se evaluó por cromatografía en capa delgada, espectroscopia de masas, LCMS, UPLC/MS, HPLC y/o análisis de NMR;

30 (x) cuando los compuestos se presenten como estereoisómeros individuales, se entenderá que no se ha determinado la estereoquímica absoluta y que la referencia a cada estereoisómero individual abarca igualmente la referencia al estereoisómero alternativo y la forma racémica;

(xi) se han utilizado las siguientes abreviaturas:

35

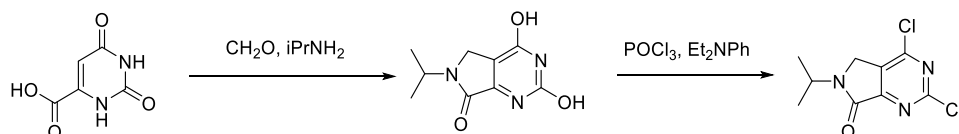
Abreviaturas:

AcOH	ácido acético
ac	acuoso

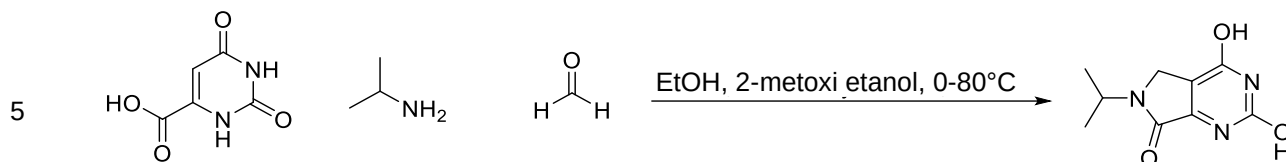
	(BPin) ₂	bis(pinacolato)diboro
	DCM	diclorometano
	DIEA	diisopropiletilamina
	DMEM	Medio Eagle Modificado de Dulbecco
5	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	ee	exceso enantiomérico
	Et ₂ O	éter dietílico
	EtOAc	acetato de etilo
10	EtOH	etanol
	eq. o equivalente	equivalente
	h	horas
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	LCMS	cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
15	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	MeOH	metanol
	min	minutos
	Ms	metansulfonato
	MS	espectrometría de masas
20	NaHMDS	bis(trimetilsilil)amida de sodio
	NMP	N-metilpirrolidona
	NMR	resonancia magnética nuclear
	Pd(dppf)Cl ₂	Cloruro de paladio (II) [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]
	rt o RT	23°C
25	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	STAB	Triacetoxiborohidruro de sodio
	THF	tetrahidrofurano
	t _R	Tiempo de retención
30	TsOH	ácido 4-metilbencensulfónico
	Precatalizador Brettphos de tercera generación	BrettPhos Pd G3 , CAS No. 1470372-59-8.

Síntesis de Intermediarios

35 Intermediario 1: 2,4-dicloro-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin- 7-ona

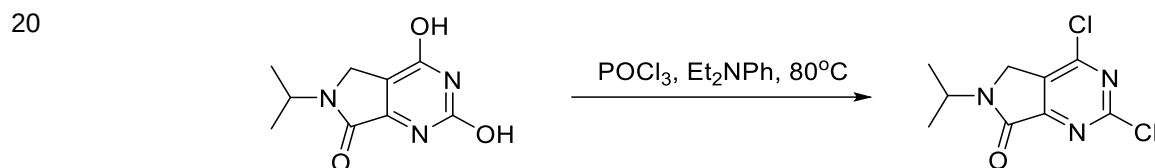


Intermediario 1, paso 1: 2,4-dihidroxi-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona

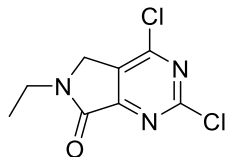


Propan-2-amina (136 ml, 1601.57 mmol) se añadió por goteo a ácido 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropirimidin-4-carboxílico (50 g, 320.31 mmol) y solución de formaldehído (120 ml, 1601.57 mmol) en etanol (800 ml) a 0°C. La solución resultante se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, el sólido blanco se recolectó por filtración y se lavó con etanol para producir el intermediario crudo (45 g) como un sólido. Al intermediario crudo anterior (45 g) se añadió 2-metoxi etanol (250 ml) y HCl 12 N (25 ml, 822.86 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 h, se enfrió en un baño de hielo, y el sólido se recolectó por filtración y se lavó con etanol para producir 2,4-dihidroxi-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (35.0 g, 52.2%) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.81 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 4.27 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

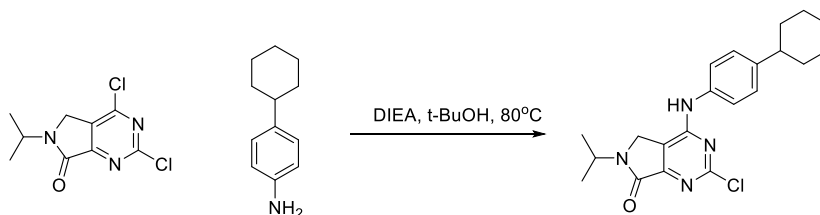
Intermediario 1, paso 2: 2,4-dicloro-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona



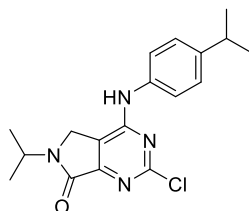
N,N-dietilanilina (67.1 ml, 418.25 mmol) se añadió por goteo a 2,4-dihidroxi-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (35 g, 167.30 mmol) en POCl₃ (300 ml) a 0°C durante un periodo de 20 minutos bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 80°C durante 2.5 horas y luego se concentró bajo presión reducida, con coevaporación con tolueno para eliminar cualquier traza de oxiclورو de fósforo. El residuo se vertió sobre hielo triturado, y el pH de la mezcla se ajustó a pH 6 utilizando 30% NH₄OH a 0°C y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar aceite oscuro. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 25 a 30% EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 2,4-dicloro-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (23.40 g, 56.8%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.58 (s, 2H), 4.45 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ES+ m/z [M + H]⁺: 246, t_R de HPLC = 0.92 min (99.0%).

Intermediario 2: 2,4-dicloro-6-etil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona

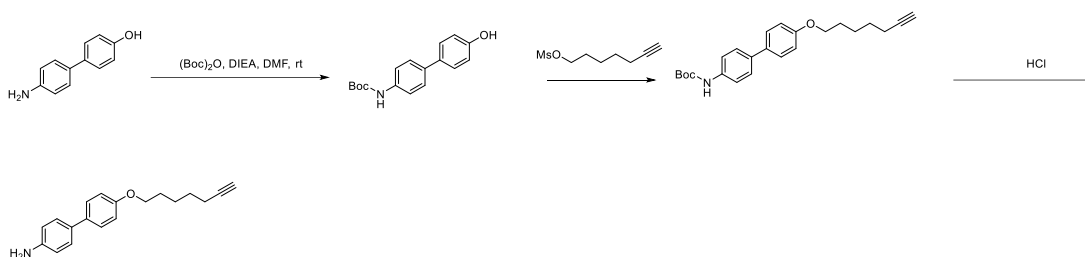
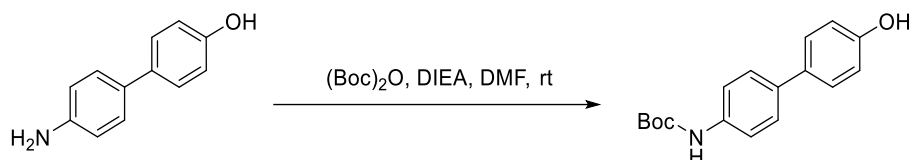
La 2,4-dicloro-6-etil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona se hizo utilizando el método descrito para el Intermediario 1. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.31 (t, $J = 7.3$, 7.3 Hz, 3H), 3.73 (q, $J = 7.3$, 7.3, 7.3 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H). ES^+ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 232, t_R de HPLC = 1.10 min (99.0%).

Intermediario 3: 2-cloro-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona

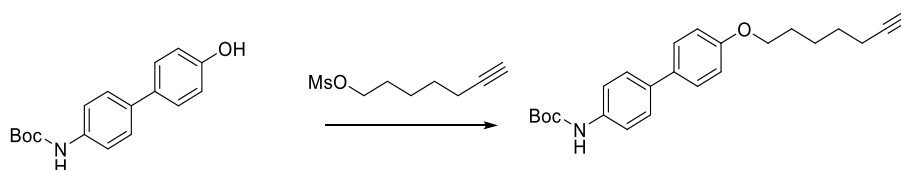
DIEA (3.55 ml, 20.32 mmol) se añadió a 2,4-dicloro-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (5.0 g, 20.32 mmol) y 4-ciclohexilanilina (3.56 g, 20.32 mmol) en tBuOH (100 ml) a rt. La solución resultante se agitó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua (100 ml) y Et_2O (50 ml) y se secó bajo vacío para proporcionar 2-cloro-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (7.00 g, 90%) como un sólido blanco, que se utilizó sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.25 (m, 8H), 1.32 – 1.47 (m, 4H), 1.72 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.81 (d, $J = 9.6$ Hz, 4H), 4.37 (s, 2H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 7.23 – 7.31 (m, 2H), 7.56 – 7.62 (m, 2H), 9.93 (s, 1H). ES^+ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 385, t_R de HPLC = 1.32min (98.0%).

Intermediario 4: 2-cloro-6-isopropil-4-((4-isopropilfenil)amino)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona

2-Cloro-6-isopropil-4-((4-isopropilfenil)amino)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona se hizo utilizando el método descrito para el Intermediario 3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.25 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 2.82 – 2.97 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 7.25 – 7.32 (m, 2H), 7.56 – 7.63 (m, 2H), 9.94 (s, 1H). ES^+ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 345, t_R de HPLC = 0.98 min (84.3%).

Intermediario 5: 4'-(hept-6-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-4-amina**Intermediario 5, paso 1: (4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamato de terc-butilo**

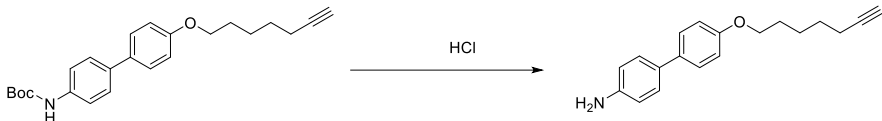
Dicarbonato de di-terc-butilo (0.860 g, 3.94 mmol) se añadió a 4'-amino-[1,1'-bifenil]-4-ol (0.73 g, 3.94 mmol), DIEA (2.065 ml, 11.82 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con DCM (50 ml) luego se lavó secuencialmente con agua (3 x 50 ml) y salmuera saturada (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 0 a 20% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar (4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamato de terc-butilo (0.462 g, 41.1%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.46 (s, 9H), 6.74 – 6.83 (m, 2H), 7.36 – 7.51 (m, 6H), 9.35 (s, 1H), 9.44 (s, 1H). ES⁺ m/z [M-tBu]⁺: 230, t_R de HPLC = 1.33 min (97.0%).

Intermediario 5, paso 2: (4'-(hept-6-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamato de terc-butilo

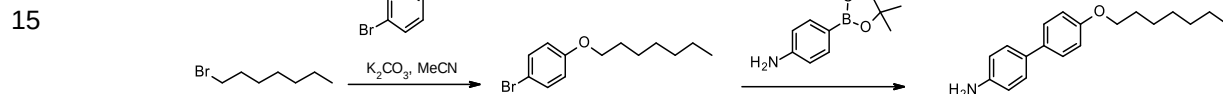
Metansulfonato de hept-6-in-1-ilo (160 mg, 0.84 mmol) se añadió a (4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0.70 mmol), y K₂CO₃ (194 mg, 1.40 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un líquido amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 0 a 30% EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar (4'-(hept-6-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamato de terc-butilo (300 mg, 113%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.47 (s, 9H), 1.45 – 1.55 (m, 4H), 1.68 – 1.74 (m, 3H), 2.14 – 2.22 (m, 1H), 2.75 (t, J = 2.7

Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.91 – 7.01 (m, 2H), 7.45 – 7.56 (m, 6H), 9.37 (s, 1H). ES⁺ m/z [M-tBu]⁺: 324, t_R de HPLC = 1.56 min (97.0%).

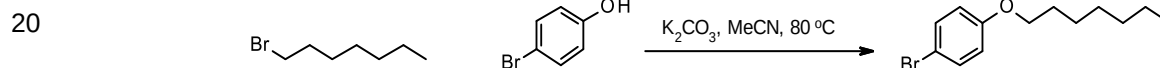
Intermediario 5, paso 3: 4'-(hept-6-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-4-amina

5

 (4'-(Hept-6-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamato de terc-butilo (300 mg, 0.79 mmol) se añadió en HCl en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla resultante se agitó a rt durante 2 h. El sólido se secó bajo vacío y proporcionó 4'-(hept-6-in-1-iloxi)-[1,1'-bifenil]-4-amina (290 mg, 116%) como un sólido amarillo. ES⁺ m/z [M + H]⁺: 280, t_R de HPLC = 1.17 min (95.4%).

Intermediario 6: 4'-(heptiloxi)-[1,1'-bifenil]-4-amina

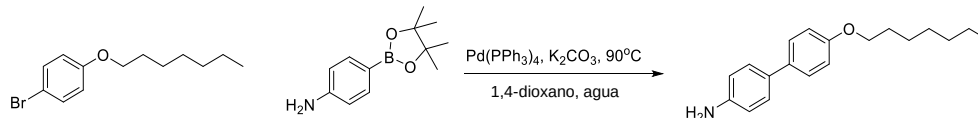


Intermediario 6, paso 1: 1-bromo-4-(heptiloxi)benceno



4-Bromofenol (1.932 g, 11.17 mmol) se añadió a 1-bromoheptano (2 g, 11.17 mmol) y K₂CO₃ (1.543 g, 11.17 mmol) en MeCN (30 ml) a rt. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 16 h. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 0 a 10% EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 1-bromo-4-(heptiloxi)benceno (2.80 g, 92%) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.89 – 0.97 (m, 3H), 1.27 – 1.37 (m, 4H), 1.33 – 1.42 (m, 2H), 1.39 – 1.51 (m, 2H), 1.74 – 1.85 (m, 2H), 3.94 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 6.76 – 6.83 (m, 2H), 7.34 – 7.43 (m, 2H).

Intermediario 6, paso 2: 4'-(heptiloxi)-[1,1'-bifenil]-4-amina

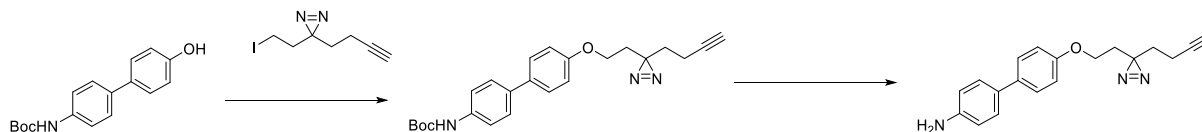


35
 Pd(PPh₃)₄ (0.426 g, 0.37 mmol) se añadió a 1-bromo-4-(heptiloxi)benceno (1 g, 3.69 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.808 g, 3.69 mmol) y K₂CO₃ (1.529 g, 11.06 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (3 ml) a rt bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 16 h. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 0 a 20% EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 4'-(heptiloxi)-

[1,1'-bifenil]-4-amina (0.302 g, 28.9%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 0.80 – 0.88 (m, 2H), 1.24 – 1.30 (m, 8H), 1.62 – 1.77 (m, 3H), 3.94 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H). ES^+ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 284, t_R de HPLC = 1.18 min (97.2%).

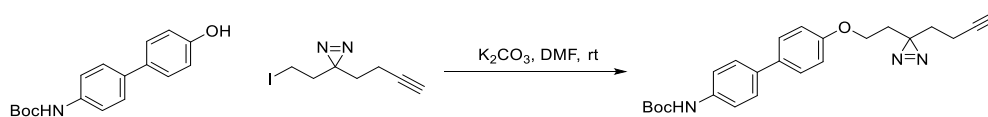
5

Intermediario 7: 4'-(2-(3-(but-3-in-1-il)-3H-diazirin-3-il)etoxi)-[1,1'-bifenil]-4-amina



10

Intermediario 7, paso 1: (4'-(2-(3-(but-3-in-1-il)-3H-diazirin-3-il)etoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamato de terc-butilo



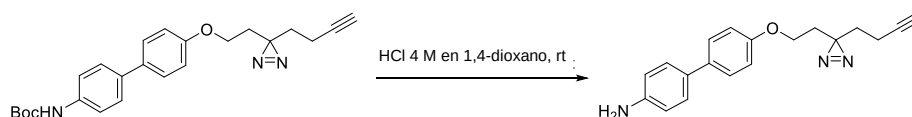
15

3-(But-3-in-1-il)-3-(2-yodoetil)-3H-diazirina (300 mg, 1.21 mmol) se añadió a (4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamato de terc-butilo (414 mg, 1.45 mmol), y K_2CO_3 (334 mg, 2.42 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó a rt durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua. Las capas acuosas se combinaron y se lavaron con EtOAc (3 x 50 ml). El solvente se eliminó bajo presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 0 a 9.8% EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar (4'-(2-(3-(but-3-in-1-il)-3H-diazirin-3-il)etoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamato de terc-butilo (110 mg, 22%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.49 (s, 9H), 1.68 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.03 – 2.09 (m, 2H), 2.85 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 6.94 – 7.02 (m, 2H), 7.49 – 7.53 (m, 4H), 7.56 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 9.40 (s, 1H). ES^+ m/z $[\text{M-tBu}]^+$: 350, t_R de HPLC = 1.17 min (89.1%).

20

25

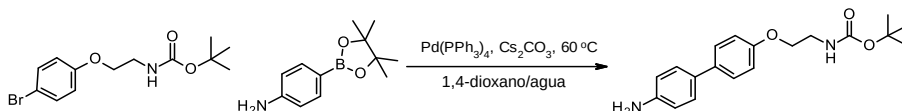
Intermediario 7, paso 2: 4'-(2-(3-(but-3-in-1-il)-3H-diazirin-3-il)etoxi)-[1,1'-bifenil]-4-amina



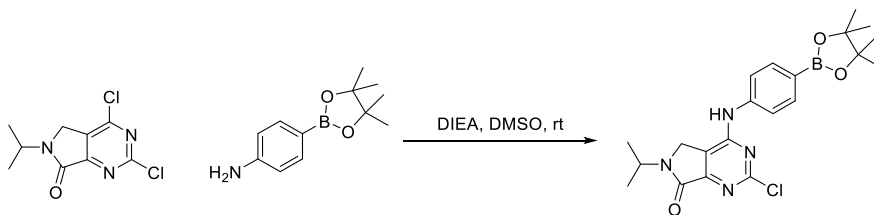
30

(4'-(2-(3-(but-3-in-1-il)-3H-diazirin-3-il)etoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamato de terc-butilo (110 mg, 0.27 mmol) se añadió a 4 M HCl/dioxano (2 ml). La mezcla resultante se agitó a rt durante 4 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida para producir el producto crudo 4'-(2-(3-(but-3-in-1-il)-3H-diazirin-3-il)etoxi)-[1,1'-bifenil]-4-amina (100 mg, 121%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.68 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.91 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.01 – 2.10 (m, 2H), 2.86 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.99 – 7.06 (m, 2H), 7.33 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.59 – 7.62 (m, 2H), 7.67 (d, J = 2.1 Hz, 2H). ES^+ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 306, t_R de HPLC = 1.16 min (58.2%). El producto se utilizó sin purificación adicional.

35

Intermediario 8: (2-((4'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)etil)carbamato de terc-butilo

Pd(PPh₃)₄ (0.731 g, 0.63 mmol) se añadió a 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2.77 g, 12.65 mmol), (2-(4-bromofenoxi)etil)carbamato de terc-butilo (4 g, 12.65 mmol) y Cs₂CO₃ (8.24 g, 25.30 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml), agua (10 ml) a rt bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 16 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 40 a 55% EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar (2-((4'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)etil)carbamato de terc-butilo (3.57 g, 86%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.40 (s, 9H), 3.31 (p, J = 5.2, 5.8 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.58 – 6.68 (m, 2H), 6.89 – 6.97 (m, 2H), 7.00 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.23 – 7.34 (m, 2H), 7.40 – 7.48 (m, 2H). ES+ m/z [M + H]⁺: 329, t_R de HPLC = 1.08 min (95.0%).

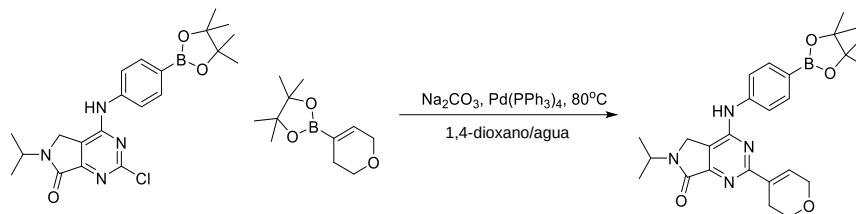
Intermediario 9: 2-cloro-6-isopropil-4-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona

4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.890 g, 4.06 mmol) se añadió a 2,4-dicloro-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (1 g, 4.06 mmol) y DIEA (1.419 ml, 8.13 mmol) en DMSO (10 ml) a 25°C y se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se apagó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 0 a 5% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 2-cloro-6-isopropil-4-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (1.070 g, 61%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.37 (s, 12H), 4.25 (s, 2H), 4.63 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H). ES+ m/z [M + H]⁺: 429, t_R de HPLC = 1.38 min (71%).

Intermediario 10: 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-isopropil-4-((4-(4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona

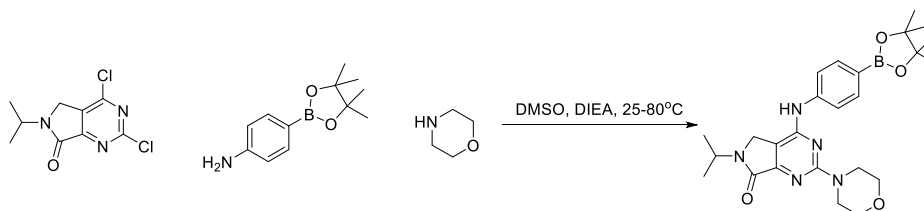
5



10 Pd(PPh₃)₄ (256 mg, 0.22 mmol) se añadió a 2-cloro-6-isopropil-4-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona (950 mg, 2.22 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (698 mg, 3.32 mmol) y Na₂CO₃ (470 mg, 4.43 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml) a rt bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 horas. El solvente se eliminó por destilación bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 0 a 5% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-isopropil-4-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona (650 mg, 61.6%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (s, 12H), 1.38 (s, 6H), 2.77 (s, 2H), 3.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.22 (q, J = 2.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 4.63 – 4.77 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.55 – 7.60 (m, 2H), 7.82 – 7.89 (m, 2H). ES+ m/z [M + H]⁺: 477, t_R de HPLC = 1.21 min (76.4%).

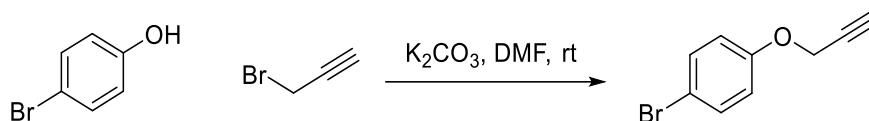
20 **Intermediario 11: 6-isopropil-2-morfolino-4-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona**

25



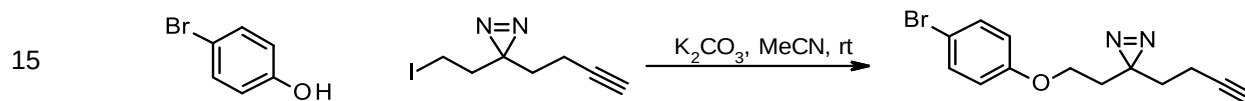
30 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.890 g, 4.06 mmol) se añadió a 2,4-dicloro-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona (1g, 4.06 mmol) y DIEA (1.419 ml, 8.13 mmol) en DMSO (6 ml) a 25°C. Después de la agitación a rt durante 16 horas, morfolina (0.708 g, 8.13 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se apagó con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un residuo amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 0 a 8% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 6-isopropil-2-morfolino-4-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona (1.477 g, 76%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.29 (s, 12H), 3.64 – 3.70 (m, 9H), 4.29 (s, 2H), 7.63 – 7.70 (m, 2H), 7.74 – 7.81 (m, 2H), 9.41 (s, 1H). ES+ m/z [M + H]⁺: 480, t_R de HPLC = 1.30 min (70.9%).

Intermediario 12: 1-bromo-4-(prop-2-in-1-ilo)benzoceno



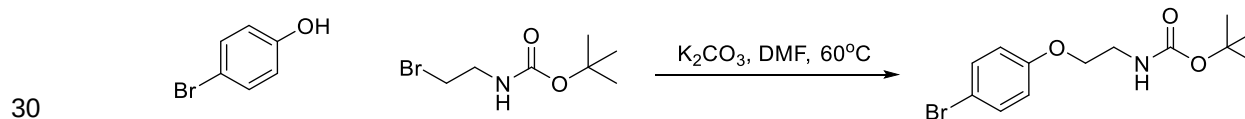
3-Bromoprop-1-ina (0.825 g, 6.94 mmol) se añadió a 4-bromofenol (1.0 g, 5.78 mmol) y K_2CO_3 (1.598 g, 11.56 mmol) en DMF (10 ml) a rt. La mezcla resultante se agitó a rt durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 0 a 6% EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 1-bromo-4-(prop-2-in-1-iloxi)benceno (0.598 g, 49.0%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.55 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.85 – 6.93 (m, 2H), 7.38 – 7.47 (m, 2H).

Intermediario 13: 3-(2-(4-bromofenoxi)etil)-3-(but-3-in-1-il)-3H-diazirina



3-(But-3-in-1-il)-3-(yodoetil)-3H-diazirina (300 mg, 1.28 mmol) se añadió a K_2CO_3 (531 mg, 3.85 mmol) y 4-bromofenol (244 mg, 1.41 mmol) en MeCN (3 ml). La solución resultante se agitó a rt durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celita. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 0 a 10% EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 3-(2-(4-bromofenoxi)etil)-3-(but-3-in-1-il)-3H-diazirina (100 mg, 26.6%) como un aceite marrón. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.75 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.91 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.01 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 2.05 – 2.13 (m, 2H), 3.81 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 6.74 – 6.86 (m, 2H), 7.34 – 7.45 (m, 2H). ES+ m/z [M + H] $^+$: Sin Masa, t_R de HPLC = 1.30 min (99.0%).

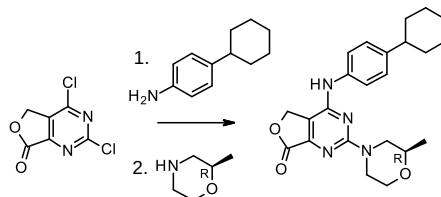
Intermediario 14: (2-(4-bromofenoxi)etil)carbamato de terc-butilo



K_2CO_3 (3.00 g, 21.68 mmol) se añadió a 4-bromofenol (2.5 g, 14.45 mmol) y (2-bromoetil)carbamato de terc-butilo (3.89 g, 17.34 mmol) en DMF (30 ml) a rt. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite incoloro. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 0 a 30% EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar (2-(4-bromofenoxi)etil)carbamato de terc-butilo (4.37 g, 96%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (s, 9H), 3.54 (q, J = 5.3

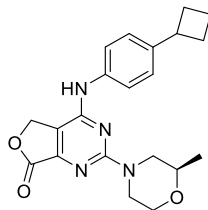
Hz, 2H), 4.00 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.98 (s, 1H), 6.72 – 6.83 (m, 2H), 7.37 – 7.41 (m, 2H). ES+ m/z [M-tBu] $^{+}$: 260, t_R de HPLC = 1.46 min (92%).

Intermediario 15 (R)-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)furo[3,4-d]pirimidin-7(5H)-ona



DIEA (0.598 ml, 3.42 mmol) se añadió a 2,4-diclorofuro[3,4-d]pirimidin-7(5H)-ona (234 mg, 1.14 mmol) y 4-ciclohexilanilina (200 mg, 1.14 mmol) en DMSO (2 ml) a rt. La mezcla resultante se agitó a rt durante 16 h. (R)-2-metilmorfolina (115 mg, 1.14 mmol) se añadió a la mezcla anterior. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró con agua y acetato de etilo y se evaporó para proporcionar (R)-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)furo[3,4-d]pirimidin-7(5H)-ona (412 mg, 88%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.16 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.31 – 1.46 (m, 5H), 1.77 – 1.82 (m, 5H), 2.60 – 2.71 (m, 1H), 2.99 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.43 – 3.55 (m, 3H), 3.91 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 13.2, 30.2$ Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 9.53 (s, 1H). ES+ m/z [M + H] $^{+}$: 409, t_R de HPLC = 1.50 min (81.4%).

Intermediario 16: (R)-4-((4-ciclobutilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)furo[3,4-d]pirimidin-7(5H)-ona

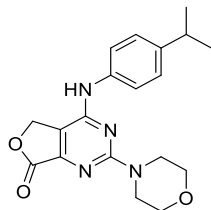


La (R)-4-((4-ciclobutilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)furo[3,4-d]pirimidin-7(5H)-ona se hizo a partir de 2,4-diclorofuro[3,4-d]pirimidin-7(5H)-ona utilizando un método análogo al descrito para el Intermediario 15. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.16 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.75 – 1.87 (m, 1H), 1.88 – 2.04 (m, 1H), 2.01 – 2.16 (m, 2H), 2.22 – 2.34 (m, 2H), 2.65 (dd, $J = 10.4, 13.1$ Hz, 1H), 2.92 – 3.04 (m, 1H), 3.47 – 3.51 (m, 3H), 3.86 – 3.94 (m, 1H), 4.36 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), (d, $J = 13.1$ Hz, H), 5.22 (s, 2H), 7.22 – 7.27 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 9.53 (s, 1H). ES+ m/z [M + H] $^{+}$: 381, t_R de HPLC = 1.58 min (90.7%).

Intermediario 17: 4-((4-isopropilfenil)amino)-2-morfolinofuro[3,4-d]pirimidin-7(5H)-ona

ona

5



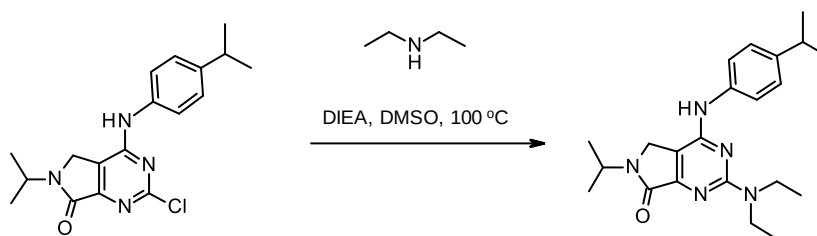
10

La 4-((4-Isopropilfenil)amino)-2-morfolinofuro[3,4-d]pirimidin-7(5H)-ona se hizo utilizando un método análogo al descrito para el Intermediario 15. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.88 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 3.63 – 3.75 (m, 8H), 5.23 (s, 2H), 7.21 – 7.29 (m, 2H), 7.61 – 7.67 (m, 2H), 9.51 (s, 1H). ES+ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 355, t_R de HPLC = 1.46 min (97.3%).

Síntesis de Ejemplos

Ejemplo 1: 2-(Dietilamino)-6-isopropil-4-((4-isopropilfenil)amino)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona

15



20

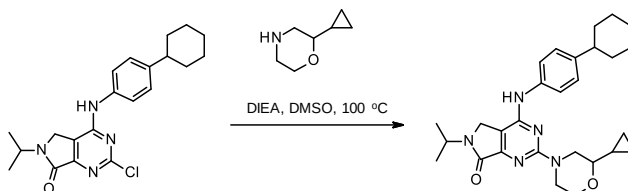
DIEA (0.152 ml, 0.87 mmol) se añadió a dietilamina (63.6 mg, 0.87 mmol), y 2-cloro-6-isopropil-4-((4-isopropilfenil)amino)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (100 mg, 0.29 mmol) en DMSO (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 4 horas. El producto crudo se purificó por las condiciones B de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 2-(dietilamino)-6-isopropil-4-((4-isopropilfenil)amino)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (70.0 mg, 63%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.14 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 1.22 (m, 12H), 2.79 – 2.92 (m, 1H), 3.60 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 4.24 (s, 2H), 4.36 – 4.48 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 9.03 (s, 1H). m/z (ES+), $[\text{M} + \text{H}]^+$: 382; t_R de HPLC = 1.73 min.

25

30

Ejemplo 2: 4-((4-Ciclohexilfenil)amino)-2-(2-ciclopropilmorfolino)-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona

35



2-Ciclopropilmorfolina (49.6 mg, 0.39 mmol) se añadió a 2-cloro-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (100 mg, 0.26 mmol) y DIEA

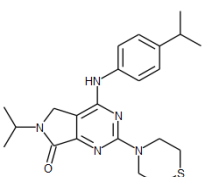
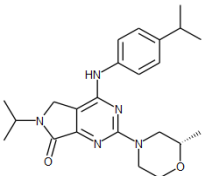
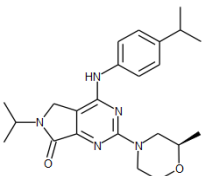
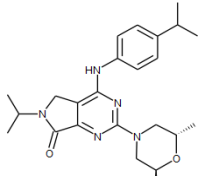
(0.091 ml, 0.52 mmol) en DMSO (2 ml) a rt. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 16 horas. El producto crudo se purificó por las condiciones D de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-ciclopropilmorfolino)-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (60.0 mg, 48.6%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.22 – 0.37 (m, 2H), 0.44 – 0.55 (m, 2H), 0.84 – 0.96 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 7H), 1.30 – 1.47 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 35.9, 10.9 Hz, 5H), 2.47 (s, 1H), 2.70 – 2.86 (m, 2H), 2.98 (td, J = 12.5, 11.8, 3.4 Hz, 1H), 3.40 (td, 1H), 3.90 (dd, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.33 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.37 – 4.47 (m, 1H), 4.52 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 9.19 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H]⁺: 476; t_R de HPLC = 2.37 min (99.8%).

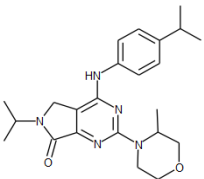
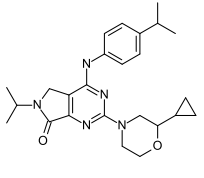
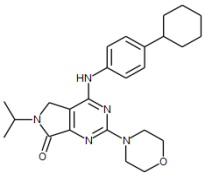
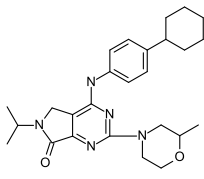
Los enantiómeros de 4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-ciclopropilmorfolino)-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona se separaron utilizando HPLC quiral preparativa: Columna: (R,R)WHELK-01, 5/100 Kromasil, 2.11 cm x 25 cm (5 μm); Fase Móvil A: Hex (NH₃.MeOH 8 mM), Fase Móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 20 ml/min; 40% B durante 20 min; detección a 254/220 nm ; Isómero 1, t_R1 = 13.818 min; Isómero 2, t_R2 = 16.895 min. Los datos del isómero 1 (Ejemplo 15) e isómero 2 (Ejemplo 14) se muestran en la Tabla 1.

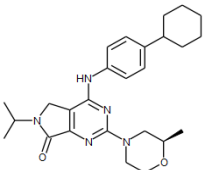
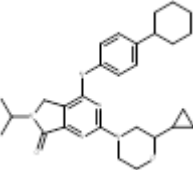
Los Ejemplos en la Tabla 1 se hicieron a partir de los Intermediarios 3 y 4 de una manera análoga a los Ejemplos 1 y 2.

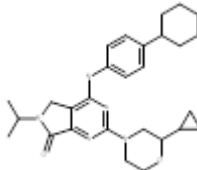
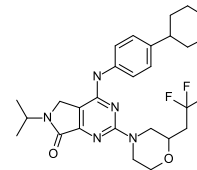
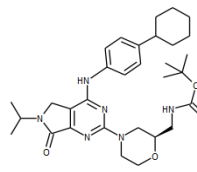
Tabla 1:

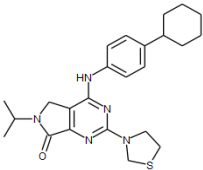
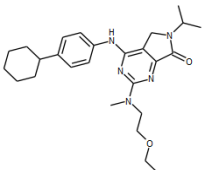
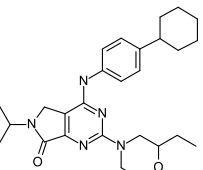
Ejemplo	Nombre	Estructura	Datos analíticos
3	6-(propan-2-il)-4-[[4-(propan-2-il)fenil]amino]-2-(1,3-tiazolidin-3-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.23 (dd, J = 11.2, 6.8 Hz, 12H), 2.82 – 2.93 (m, 1H), 3.08 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.36 – 4.48 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 9.24 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ = 398; t _R de HPLC = 1.806 min (98.6%)
4	2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-4-[[4-(propan-2-il)fenil]amino]-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.18 – 1.27 (m, 12H), 2.82 – 2.93 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.84 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.95 – 4.04 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.17 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 345; t _R de HPLC = 1.379 min

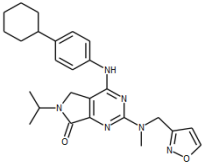
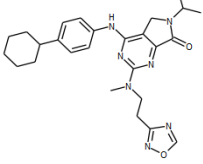
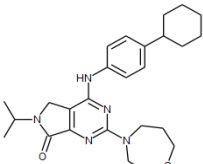
			(100%)
5	5	6-(propan-2-il)-4-[[4-(propan-2-il)fenil]amino]-2-(tiomorfolin-4-il)-5,6-dihidro-7H-pirrollo[3,4-d]pirimidin-7-ona	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.22 (dd, J = 10.2, 6.8 Hz, 12H), 2.58 – 2.65 (m, 4H), 2.81 – 2.93 (m, 1H), 4.03 – 4.10 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, 2H), 9.19 (s, 1H). m/z (ES ⁺), [M+H] ⁺ : 412; t _R de HPLC = 1.828 min (99.8%)
10	6	2-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-4-[[4-(propan-2-il)fenil]amino]-5,6-dihidro-7H-pirrollo[3,4-d]pirimidin-7-ona	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.22 (dd, J = 9.9, 6.9 Hz, 12H), 2.62 (dd, J = 13.1, 10.4 Hz, 1H), 2.81 – 3.01 (m, 2H), 3.43 – 3.55 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.33 – 4.49 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, 2H), 9.19 (s, 1H). m/z (ES ⁺), [M+H] ⁺ : 410; t _R de HPLC = 1.749 min (99.9%)
15	7	2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-4-[[4-(propan-2-il)fenil]amino]-5,6-dihidro-7H-pirrollo[3,4-d]pirimidin-7-ona	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.12 – 1.26 (m, 15H), 2.61 (dd, J = 13.1, 10.4 Hz, 1H), 2.79 – 3.01 (m, 2H), 3.42 – 3.55 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.32 – 4.49 (m, 3H), 7.22 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 9.18 (s, 1H). m/z (ES ⁺), [M+H] ⁺ : 410; t _R de HPLC = 1.695 min (99.6%)
20	8	2-[(2S,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-4-[[4-(propan-2-il)fenil]amino]-5,6-dihidro-7H-pirrollo[3,4-d]pirimidin-7-ona	 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.18 – 1.27 (m, 12H), 2.81 – 2.93 (m, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.83 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.95 – 4.04 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, 2H), 9.17 (s, 1H). m/z (ES ⁺), [M+H] ⁺ : 424; t _R de HPLC = 1.773 min (99.3%)
25			
30			
35			

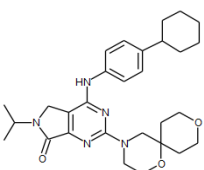
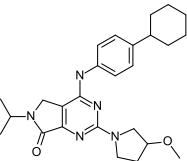
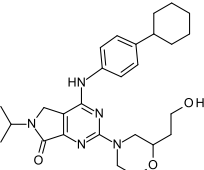
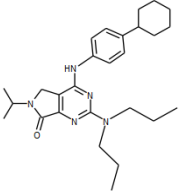
5	9	2-(3-metilmorfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-4-[[4-(propan-2-il)fenil]amino]-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.17 – 1.27 (m, 15H), 2.81 – 2.92 (m, 1H), 3.15 (td, J = 12.9, 3.6 Hz, 1H), 3.42 (td, 1H), 3.58 (dd, J = 11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 11.2, 3.5 Hz, 1H), 4.17 – 4.28 (m, 3H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 4.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, 2H), 9.17 (s, 1H). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$: 410; t_R de HPLC = 1.734 min (99.1%)
10	10	2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-4-[[4-(propan-2-il)fenil]amino]-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 0.29 – 0.36 (m, 1H), 0.36 – 0.44 (m, 1H), 0.57 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 2H), 0.88 – 0.99 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.73 – 2.82 (m, 1H), 2.84 – 2.97 (m, 2H), 3.01 – 3.13 (m, 1H), 3.55 (td, J = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 3.93 – 4.00 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.49 – 4.62 (m, 2H), 4.74 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 – 7.64 (m, 2H). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$: 436; t_R de HPLC = 1.814 min (99.1%)
20	11	4-[[4-(ciclohexilfenil)amino]-2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (d, J = 6.7, 1.8 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.35 – 1.48 (m, 4H), 1.80 (s, 1H), 1.90 (d, J = 10.6 Hz, 4H), 2.54 (t, 1H), 3.75 (t, J = 5.5, 4.0 Hz, 4H), 3.81 – 4.03 (m, 6H), 4.59 – 4.70 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.45 (dd, J = 8.4, 3.1 Hz, 2H). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$: 436; t_R de HPLC = 1.6 min (99.5%)
30	12	4-[[4-(ciclohexilfenil)amino]-2-(2-metilmorfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.33 – 1.45 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 34.5, 11.3 Hz, 5H), 2.46

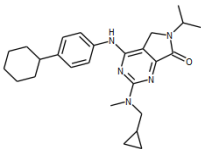
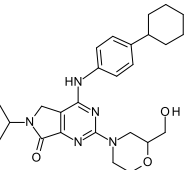
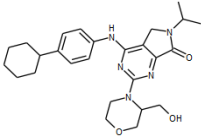
5		7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		(d, 2H), 2.73 (t, J = 6.3, 3.8 Hz, 4H), 3.66 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 4.24 (s, 2H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 7.19 (dd, 2H), 7.65 (dd, 2H), 9.11 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 450; t _R de HPLC = 1.89 min (99.9%).
10	13	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.29 – 1.47 (m, 4H), 1.71 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 2.47 (s, 1H), 2.62 (dd, J = 13.1, 10.4 Hz, 1H), 2.89 – 3.00 (m, 1H), 3.43 – 3.53 (m, 2H), 3.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.32 – 4.49 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.18 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 450; t _R de HPLC = 2.996 min (99.9%).
15				
20	14	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (isómero 2)		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.28 (s, 1H), 0.30 – 0.37 (m, 1H), 0.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 0.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 8H), 1.33 – 1.47 (m, 4H), 1.71 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 2.74 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.78 – 2.86 (m, 1H), 2.93 – 3.01 (m, 1H), 3.41 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.33 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.39 – 4.45 (m, 1H), 4.52 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.19 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 476; t _R de HPLC = 2.372 min (99.93%). ee = >99.5.
25				
30				
35	15	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (isómero		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.23 – 0.37 (m, 1H), 0.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 8H), 1.40 (dd, J = 9.6, 6.2 Hz, 3H), 1.71 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.80 (d,

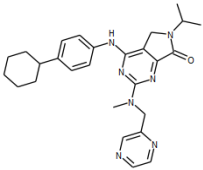
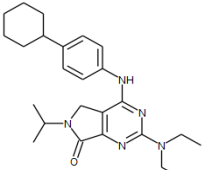
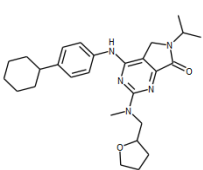
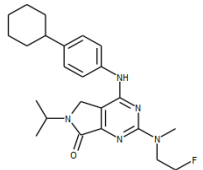
	1)		J = 9.2 Hz, 3H), 2.74 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.79 – 2.87 (m, 1H), 2.93 – 3.03 (m, 1H), 3.41 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.33 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 4.52 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 476; t _R de HPLC = 2.370 min (99.7%). ee = 99.5.
16	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-6-(propan-2-il)-2-[2-(2,2,2-trifluoroetil)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.33 – 1.42 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 34.7, 10.8 Hz, 5H), 2.47 (s, 1H), 2.53 – 2.59 (m, 1H), 2.60 – 2.74 (m, 1H), 2.80 (dd, J = 13.2, 10.4 Hz, 1H), 2.99 (td, J = 12.6, 11.8, 3.5 Hz, 1H), 3.54 (td, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.73 (q, J = 3.1 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.33 – 4.47 (m, 2H), 4.54 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 9.21 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 518; t _R de HPLC = 1.776 min (99.8%).
17	{[(2R)-4-{4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-7-oxo-6-(propan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il}morfolin-2-il}metil}carbamato de terc-butilo		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.30 – 1.59 (m, 12H), 1.75 (dd, J = 35.3, 11.4 Hz, 5H), 2.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.66 (t, 1H), 2.91 – 3.06 (m, 2H), 3.10 – 3.20 (m, 1H), 3.40 – 3.51 (m, 2H), 3.93 (dd, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.33 – 4.47 (m, 2H), 4.51 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 9.17 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 565; t _R de HPLC = 1.872 min (99.68%)
18	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-6-(propan-2-il)-2-[2-		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.95 (dd, J = 11.2, 6.8 Hz, 6H), 1.23 (d, J =

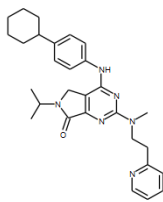
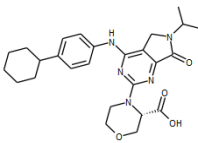
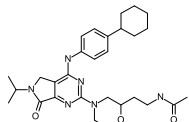
5		(propan-2-il)morfolin-4-il]-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona		6.7 Hz, 7H), 1.29 – 1.45 (m, 4H), 1.67 – 1.76 (m, 2H), 1.79 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 2.46 (s, 1H), 2.67 (dd, J = 13.0, 10.6 Hz, 1H), 2.93 (td, J = 15.2, 12.3, 3.5 Hz, 1H), 3.05 (td, 1H), 3.44 (td, J = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.35 – 4.47 (m, 2H), 4.56 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, 2H), 9.20 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 478; t _R de HPLC = 1.9 min (99.9%).
10				
15	19	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-6-(propan-2-il)-2-(1,3-tiazolidin-3-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.30 – 1.48 (m, 4H), 1.71 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 9.5 Hz, 4H), 2.47 (s, 1H), 3.08 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.36 – 4.48 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.23 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 438; t _R de HPLC = 1.8 min (98.6%).
20				
25	20	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-[(2-etoxietil)(metil)amino]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 7H), 1.29 – 1.46 (m, 4H), 1.71 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 9.1 Hz, 4H), 2.46 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.43 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 9.08 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 452.4; t _R de HPLC = 2.161 min (99%).
30				
35	21	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(2-etilmorfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.29 – 1.43 (m, 4H), 1.43 – 1.59 (m, 2H), 1.75 (dd, J = 33.9, 11.1 Hz, 5H), 2.46 (s, 1H), 2.63 (dd, J = 13.1,

5		ona		10.4 Hz, 1H), 2.96 (td, J = 12.3, 11.8, 3.5 Hz, 1H), 3.23 – 3.33 (m, 1H), 3.46 (td, J = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 3.92 (dd, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.34 – 4.45 (m, 2H), 4.49 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 9.19 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 464; t _R de HPLC =1.88 min (98.8%).
10	22	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-{metil[(1,2-oxazol-3-il)metil]amino}-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 7H), 1.32 – 1.44 (m, 4H), 1.74 (dd, J = 32.2, 11.4 Hz, 5H), 2.45 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.36 – 4.48 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 6.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, 2H), 8.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 461; t _R de HPLC =2.22 min (98%).
15				
20	23	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-{metil[2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]amino}-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.35 (t, J = 10.1 Hz, 3H), 1.73 (dd, J = 23.1, 10.2 Hz, 5H), 2.49 (s, 1H), 3.01 – 3.12 (m, 5H), 3.95 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.32 – 4.47 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, 2H), 9.09 (s, 1H), 9.55 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 476.2; t _R de HPLC =1.6 min (99.3%).
25				
30	24	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(1,4-oxazepan-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 7H), 1.32 – 1.47 (m, 4H), 1.71 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 9.5 Hz, 4H), 1.89 (t, 2H), 2.46 (s, 1H), 3.57 – 3.65 (m, 2H), 3.73 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.80 – 3.91 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.65 – 7.72 (m, 2H), 9.09 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 450; t _R de HPLC =1.830 min (100%).
35				

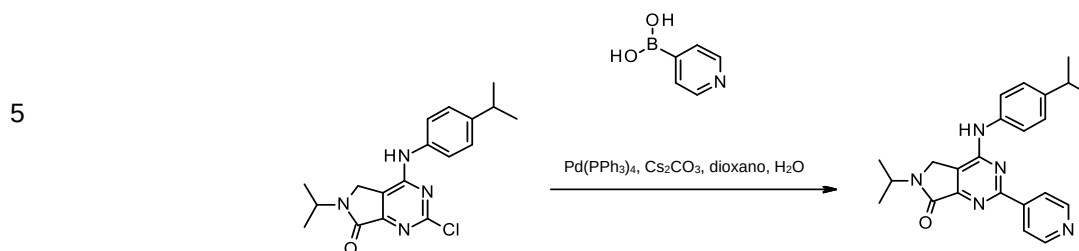
5	25	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(1,9-dioxa-4-azaespiro[5.5]undecan-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 7H), 1.33 – 1.44 (m, 4H), 1.49 – 1.59 (m, 2H), 1.60 – 1.75 (m, 3H), 1.80 (d, J = 9.3 Hz, 4H), 2.47 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.55 – 3.64 (m, 2H), 3.66 – 3.80 (m, 6H), 4.24 (s, 2H), 4.34 – 4.47 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 9.19 (s, 1H). m/z (ES ⁺), [M+H] ⁺ : 506; t _R de HPLC = 2.962 min (99.2%).
10	26	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(3-metoxipirrolidin-1-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.33 – 1.44 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 34.2, 11.1 Hz, 5H), 1.99 – 2.09 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.44 – 3.66 (m, 4H), 4.03 – 4.09 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 9.07 (s, 1H). m/z (ES ⁺), [M+H] ⁺ : 450; t _R de HPLC = 1.612 min (99.3%).
20	27	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-[2-(2-hidroxietil)morfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.30 – 1.47 (m, 4H), 1.54 – 1.75 (m, 3H), 1.80 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.68 (dd, J = 13.1, 10.4 Hz, 1H), 2.97 (td, 1H), 3.42 – 3.59 (m, 4H), 3.91 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.34 – 4.54 (m, 4H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, 2H), 9.18 (s, 1H). m/z (ES ⁺), [M+H] ⁺ : 480; t _R de HPLC = 1.637 min (99.8%).
30	29	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(dipropilamino)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.33 – 1.46 (m, 4H), 1.51 – 1.65 (m, 4H), 1.70 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 2.46 (s, 1H), 3.49 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 9.02 (s, 1H). m/z (ES ⁺), [M+H] ⁺ :
35				

			450; t_R de HPLC = 2.005 min (99.9%).
5	30	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona	 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.22 – 0.30 (m, 2H), 0.39 – 0.48 (m, 2H), 1.03 – 1.13 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 7H), 1.33 – 1.46 (m, 4H), 1.71 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 2.46 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.52 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 9.07 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 434.4; t_R de HPLC = 2.20 min (99%).
15	31	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona	 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.20 (s, 3H), 1.22 (s, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.71 (s, 1H), 1.77 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 2.67 (s, 2H), 3.48 (d, J = 11.0 Hz, 4H), 3.90 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.31 – 4.44 (m, 2H), 4.57 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 9.15 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 466; t_R de HPLC = 1.772 min (99%).
25	32	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-[3-(hidroximetil)morfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona	 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.24 (dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 7H), 1.33 – 1.43 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 34.1, 11.0 Hz, 5H), 2.46 (s, 1H), 3.05 – 3.16 (m, 1H), 3.37 – 3.49 (m, 3H), 3.72 – 3.83 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 9.5 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.23 – 4.29 (m, 3H), 4.36 – 4.47 (m, 2H), 4.88 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 9.15 (s, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 466; t_R de HPLC = 2.047 min (99%).

5	33	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-{metil[(pirazin-2-il)metil]amino}-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.36 (dd, J = 11.7, 8.9 Hz, 4H), 1.74 (dd, J = 30.0, 11.2 Hz, 5H), 2.43 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.25(s,3H),4.41 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.49 – 8.60 (m, 2H), 9.09 (s, 1H). m/z (ES ⁺), [M+H] ⁺ : 472; t _R de HPLC = 1.808 min (99.3%).
10	34	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(dietilamino)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.14 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.33 – 1.43 (m, 4H), 1.71 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 2.46 (s, 1H), 3.59 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 4.23 (s, 2H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 9.03 (s, 1H).m/z (ES ⁺), [M+H] ⁺ : 423; t _R de HPLC = 1.93 min (99.8%).
15	35	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-{metil[(oxolan-2-il)metil]amino}-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 7H), 1.33 – 1.42 (m, 4H), 1.48 – 1.58 (m, 1H), 1.69 – 1.87 (m, 8H), 2.46 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.57 – 3.64 (m, 1H), 3.71 – 3.83 (m, 2H), 4.03 – 4.14 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.35 – 4.47 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 9.06 (s, 1H).m/z (ES ⁺), [M+H] ⁺ : 464; t _R de HPLC = 1.853 min (99.7%).
20	36	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-[(2,2-difluoroetil)(metil)amino]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.35 – 1.44 (m, 4H), 1.75 (dd, J = 34.4, 11.2 Hz, 5H), 2.45(s,1H),3.19 (s, 3H), 4.01 (t, J = 14.6 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.36 – 4.48 (m, 1H), 6.12 – 6.38 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 9.22 (s, 1H). m/z (ES ⁺), [M+H] ⁺ :
25				
30				
35				

			444; t_R de HPLC = 2.035 min (99%).
5	37	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-{metil[2-(piridin-2-il)etil]amino}-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona	 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 7H), 1.37 (t, J = 10.1 Hz, 4H), 1.74 (d, J = 35.6 Hz, 5H), 2.45 (s, 1H), 3.05 (d, J = 13.4 Hz, 5H), 3.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.42 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.25 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 2H), 7.65 – 7.76 (m, 3H), 8.53 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$: 485; t_R de HPLC = 1.673 min (97.2%).
10			
15	38	ácido (3S)-4-{4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-7-oxo-6-(propan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il}morfolin-3-carboxílico	 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) rotámeros δ 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.36 (d, J = 12.8 Hz, 4H), 1.71 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 9.3 Hz, 4H), 2.46 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.95 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 13.5, 9.0 Hz, 5H), 4.42 (s, 1H), 4.82-5.10 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 2H), 7.57-7.68 (m, 2H), 9.23 (s, 1H), 12.85 (brs, 1H). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$: 480.2; t_R de HPLC = 2.085 min (98.9%).
20			
25	39	N-[2-(4-{4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-7-oxo-6-(propan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il}morfolin-2-il)etil]acetamida	 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.38 (h, J = 12.2 Hz, 4H), 1.60 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 7.9 Hz, 7H), 2.68 (dd, J = 13.1, 10.4 Hz, 1H), 2.92 – 3.03 (m, 1H), 3.07 – 3.27 (m, 3H), 3.46 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.40 (td, J = 17.2, 15.9, 10.4 Hz, 3H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$: 521; t_R de HPLC = 1.657 min (99%).
30			
35			

Ejemplo 40: 6-isopropil-4-((4-isopropilfenil)amino)-2-(piridin-4-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona

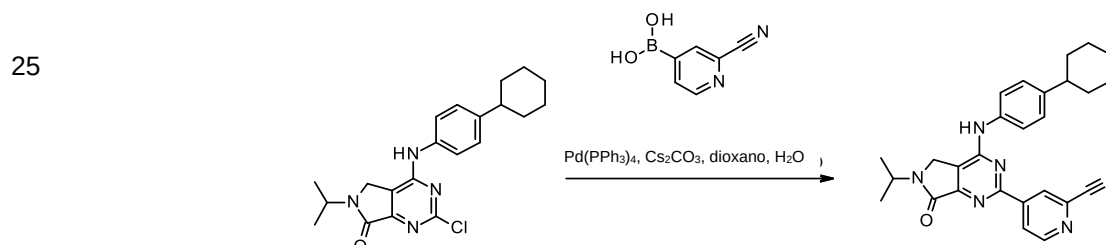


10 Pd(PPh₃)₄ (67.0 mg, 0.06 mmol) se añadió a 2-cloro-6-isopropil-4-((4-isopropilfenil)amino)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (200 mg, 0.58 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (86 mg, 0.70 mmol) y Cs₂CO₃ (378 mg, 1.16 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), agua (1 ml) a rt bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100°C durante 3 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 3 a 5% DCM en MeOH. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el producto como un sólido amarillo. El

15 producto crudo se purificó por las condiciones B de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 6-isopropil-4-((4-isopropilfenil)amino)-2-(piridin-4-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (100 mg, 44.5%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.27 (dd, J = 15.8, 6.8 Hz, 12H), 2.85 – 2.99 (m, 1H), 4.44 – 4.53 (m, 3H), 7.34 (dd, 2H), 7.81 (dd, 2H), 8.23 (dd, 2H), 8.77 (dd, 2H), 9.70 (s, 1H). m/z (ES⁺), [M+H]⁺:

20 388; t_R de HPLC = 1.358 min (98.8%).

Ejemplo 41: 4-(4-((4-ciclohexilfenil)amino)-6-isopropil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)picolinonitrilo



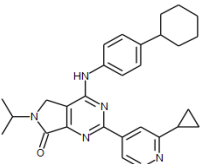
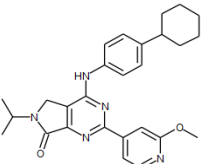
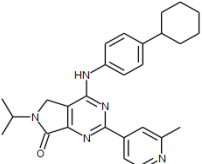
30 Pd(PPh₃)₄ (30.0 mg, 0.03 mmol) se añadió a Cs₂CO₃ (169 mg, 0.52 mmol), 2-cloro-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (100 mg, 0.26 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo (90 mg, 0.39 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), agua (0.400 ml) a rt, bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 6 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de

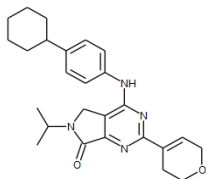
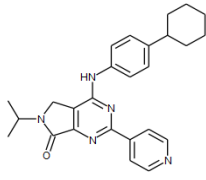
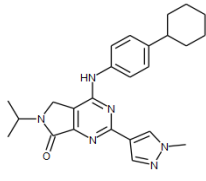
35 elución de 0 a 5% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 4-(4-((4-ciclohexilfenil)amino)-6-isopropil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)picolinonitrilo como un producto crudo. El producto crudo se purificó por las condiciones A de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 4-(4-

((4-ciclohexilfenil)amino)-6-isopropil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)picolinonitrilo (20.10 mg, 17%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.36 – 1.51 (m, 4H), 1.73 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.83 (s, 4H), 4.42 – 4.54 (m, 3H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.49 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 9.80 (s, 1H). m/z (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 453; t_{R} de HPLC = 2.976 min (99.3%).

Los Ejemplos en la Tabla 2 se hicieron a partir de los Intermediarios 3 y 4 y los ésteres o ácidos borónicos apropiados, de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 40 y 41.

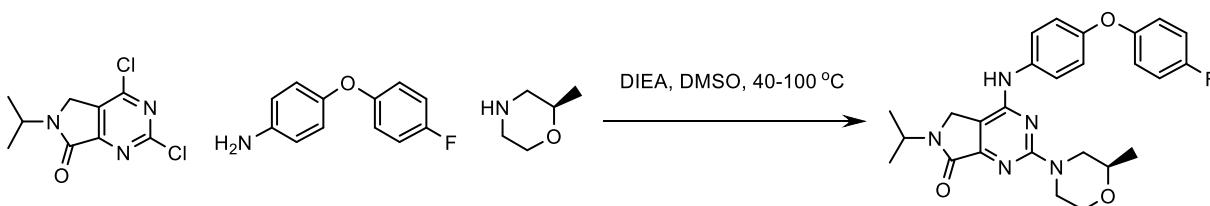
Tabla 2:

Ejemplo	Nombre	Estructura	Datos analíticos
42	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(2-ciclopropilpiridin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.93 – 1.07 (m, 4H), 1.29 (t, J = 6.7 Hz, 7H), 1.33 – 1.51 (m, 4H), 1.73 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.83 (s, 4H), 2.20 – 2.31 (m, 1H), 4.42 – 4.55 (m, 3H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.95 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.69 (s, 1H). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$: 468; t_{R} de HPLC = 1.841 min (99.6%).
43	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(2-metoxipiridin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.28 (t, J = 6.8 Hz, 7H), 1.35 – 1.50 (m, 4H), 1.72 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.77 – 1.88 (m, 4H), 2.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.38 – 4.53 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$: 458; t_{R} de HPLC = 1.464 min (99.6%).
44	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(2-metilpiridin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.24 (s, 1H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.36 – 1.51 (m, 4H), 1.73 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.83 (s, 4H), 2.55 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 4.43 – 4.53 (m, 3H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79

			(d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 442; t _R de HPLC = 1.688 min (98.4%).
45	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.33 – 1.47 (m, 4H), 1.71 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 9.6 Hz, 4H), 2.59 (s, 2H), 3.82 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.41 – 4.51 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 9.43 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 433; t _R de HPLC = 1.691 min (99%).
46	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-6-(propan-2-il)-2-(piridin-4-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.24 (s, 1H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.36 – 1.51 (m, 4H), 1.73 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.78 – 1.90 (m, 4H), 2.56 (s, 1H), 4.44 – 4.53 (m, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.22 (dd, 2H), 8.77 (dd, 2H), 9.70 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 428; t _R de HPLC = 2.655 min (99.8%).
47	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.35 – 1.48 (m, 4H), 1.73 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 7.7 Hz, 4H), 2.49 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.42 – 4.50 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.41 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 431; t _R de HPLC = 1.792 min (99%).

5	48	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(1,3-oxazol-5-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirroló[3,4-d]pirimidin-7-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.19 – 1.34 (m, 8H), 1.35 – 1.49 (m, 4H), 1.72 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 4.40 – 4.51 (m, 3H), 7.24 – 7.31 (m, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.66 (s, 1H). m/z (ES ⁺), [M+H] ⁺ : 418; t_R de HPLC = 1.954 min (97.3%).
10	49	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-6-(propan-2-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)-5,6-dihidro-7H-pirroló[3,4-d]pirimidin-7-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.22 – 1.31 (m, 7H), 1.35 – 1.50 (m, 4H), 1.72 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 7.7 Hz, 4H), 4.40 – 4.52 (m, 3H), 7.29 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.57 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.22 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 9.66 (s, 1H). m/z (ES ⁺), [M+H] ⁺ : 434; t_R de HPLC = 1.657 min (99.3%).
20	50	2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(propan-2-il)-4-{[4-(propan-2-il)fenil]amino}-5,6-dihidro-7H-pirroló[3,4-d]pirimidin-7-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.60 (s, 2H), 2.83 – 2.94 (m, 1H), 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.42 – 4.51 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 9.42 (s, 1H). m/z (ES ⁺), [M+H] ⁺ : 393; t_R de HPLC = 2.602 min (99.6%).

Ejemplo 51: (R)-4-((4-(4-fluorofenoxi)fenil)amino)-6-isopropil-2-(2-metilmorfolino)-5,6-dihidro-7H-pirroló[3,4-d]pirimidin-7-ona



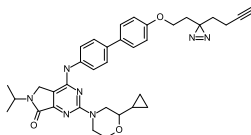
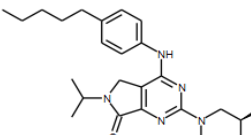
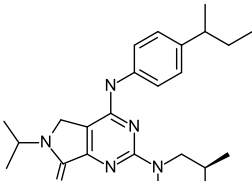
4-(4-Fluorofenoxi)anilina (83 mg, 0.41 mmol) se añadió a 2,4-dicloro-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirroló[3,4-d]pirimidin-7-ona (100 mg, 0.41 mmol) y DIEA (0.213 ml, 1.22 mmol) en DMSO (2 ml)

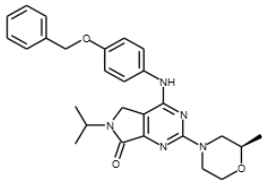
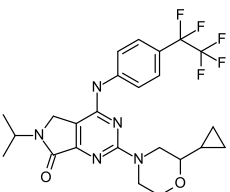
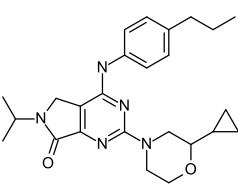
a rt. La mezcla resultante se agitó at 40°C durante 16 horas. (*R*)-2-metilmorfolina (41.1 mg, 0.41 mmol) se añadió a la reacción a rt. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 16 horas. El producto crudo se purificó por las condiciones A de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar (*R*)-4-((4-(4-fluorofenoxi)fenil)amino)-6-isopropil-2-(2-metilmorfolino)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-7-ona (63.0 mg, 32.5%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 2.61 (dd, *J* = 13.1, 10.4 Hz, 1H), 2.88 – 3.00 (m, 1H), 3.44 – 3.54 (m, 2H), 3.89 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.31 – 4.46 (m, 3H), 6.99 – 7.11 (m, 4H), 7.18 – 7.29 (m, 2H), 7.74 (dd, *J* = 9.2, 3.0 Hz, 2H), 9.30 (s, 1H). *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺: 478; *t_R* de HPLC = 1.946 min (98%).

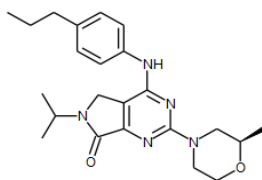
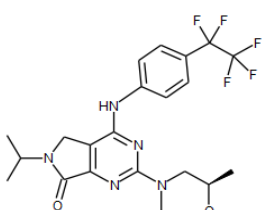
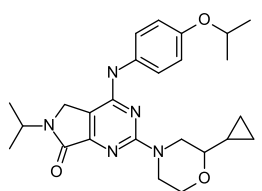
Los Ejemplos en la Tabla 3 se hicieron a partir del Intermediario 1 o 2 y las aminas apropiadas, que están comercialmente disponibles o se describen en la sección de Intermediarios, de acuerdo con los procedimientos análogos a los descritos anteriormente.

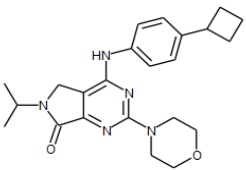
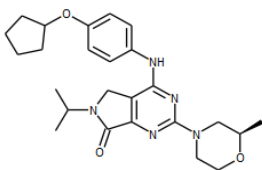
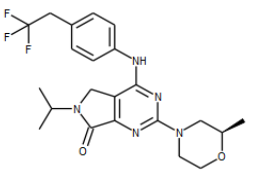
Tabla 3:

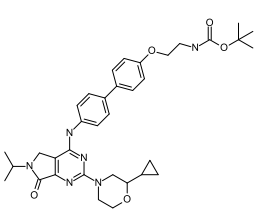
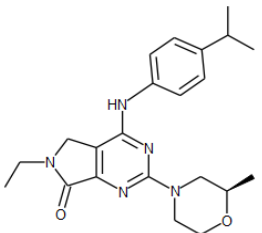
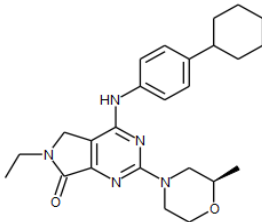
Ejemplo	Nombre	Estructura	Datos analíticos
52	2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-4-({4'-[(hept-6-in-1-il)oxi][1,1'-bifenil]-4-il}amino)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 0.29 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 0.49 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 0.85 – 0.95 (m, 1H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H), 1.51 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 4H), 1.73 (s, 2H), 2.18 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 2.72 – 2.90 (m, 3H), 2.98 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.90 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.24 – 4.43 (m, 4H), 4.53 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.53 – 7.63 (m, 4H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 9.32 (s, 1H). <i>m/z</i> (ES ⁺), [M+H] ⁺ : 580; <i>t_R</i> de HPLC = 2.05 min (99.3%).
53	2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-4-([4'-(heptiloxi)[1,1'-bifenil]-4-il]amino)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.22 – 0.40 (m, 2H), 0.43 – 0.60 (m, 2H), 0.84 – 0.99 (m, 4H), 1.20 – 1.38 (m, 12H), 1.43 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 1.67 – 1.79 (m, 2H), 2.70 – 2.91 (m, 2H), 2.90-3.10 (m, 1H), 3.38 – 3.48 (m, 1H), 3.88 – 3.96 (m, 1H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.32 – 4.48 (m,

			2H), 4.55 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.96 – 7.04 (m, 2H), 7.55 – 7.64 (m, 4H), 7.77 – 7.85 (m, 2H), 9.34 (s, 1H). m/z(ES+), [M+H] ⁺ : 584; t _R de HPLC =2.00 min (99.9%).
54	4-[(4'-{2-[3-(but-3-in-1-il)-3H-diaziren-3-il]etoxi}[1,1'-bifenil]-4-il)amino]-2-(2-ciclopropil-morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.26 – 0.37 (m, 2H), 0.43 – 0.59 (m, 2H), 0.86 – 0.99 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.68 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.06 -2.10(m, 2H), 2.72 – 2.91 (m, 3H), 2.95 – 3.06 (m, 1H), 3.38 – 3.48 (m, 1H), 3.87 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.31 – 4.48 (m, 2H), 4.55 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.97 – 7.05 (m, 2H), 7.57 – 7.64 (m, 4H), 7.77 – 7.85 (m, 2H), 9.34 (s, 1H). m/z(ES+), [M+H] ⁺ : 606; t _R de HPLC = 1.99 min (99.4%).
55	2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-4-[(4-pentilfenil)amino]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.25 – 1.35 (m, 4H), 1.51 – 1.63 (m, 2H), 2.52 – 2.66 (m, 4H), 2.88 – 3.00 (m, 1H), 3.42 – 3.55 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.32 – 4.48 (m, 3H), 7.16 (dd, 2H), 7.61 (dd, 2H), 9.17 (s, 1H).m/z (ES+), [M+H] ⁺ = 438; t _R de HPLC = 1.697 min (99.9%).
56	4-[[4-(butan-2-il)fenil]amino]-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.13 – 1.26 (m, 12H), 1.49 – 1.61 (m, 2H), 2.54 – 2.65 (m, 2H), 2.90 – 3.01 (m, 1H), 3.43 – 3.54 (m, 2H), 3.86 – 3.93 (m, 1H), 4.24 (s, 2H),

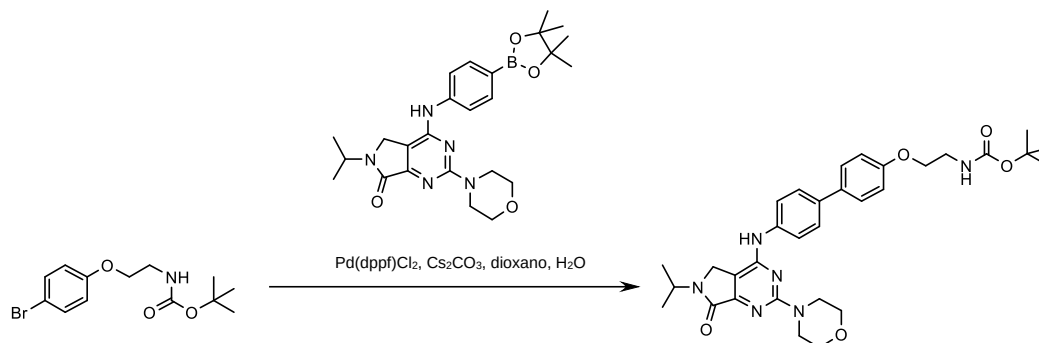
			4.33 – 4.49 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.19 (s, 1H).m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 424.3; t _R de HPLC = 1.854 min (96.8%).
57	4-[[4-(benciloxi)fenil]amino}-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 2.59 (dd, J = 13.2, 10.4 Hz, 1H), 2.92 (td, 1H), 3.41 – 3.54 (m, 2H), 3.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.30 – 4.46 (m, 3H), 5.09 (s, 2H), 6.98 – 7.06 (m, 2H), 7.31 – 7.36 (m, 1H), 7.37 – 7.43 (m, 2H), 7.44 – 7.48 (m, 2H), 7.55 – 7.64 (m, 2H), 9.14 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 474; t _R de HPLC = 1.883 min (95%).
58	2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-4-[[4-(pentafluoroetil)fenil]amino}-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.30 (d, 2H), 0.49 (dd, 2H), 0.85 – 0.96 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 2.71 – 2.80 (m, 1H), 2.86 (t, 1H), 3.02 (td, J = 10.7 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.93 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 4.38 – 4.46 (m, 1H), 4.51 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.64 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 512; t _R de HPLC = 2.033 min (97%).
59	2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-4-[(4-propilfenil)amino]-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.23 – 0.29 (m, 1H), 0.29 – 0.38 (m, 1H), 0.46 – 0.55 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.53 – 1.66 (m, 2H), 2.54 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.70 – 2.86 (m, 2H), 2.97 (td, 1H), 3.41 (td, J = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 3.91

			(dd, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.33 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.36 – 4.47 (m, 1H), 4.52 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 9.20 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 436; t _R de HPLC = 1.838 min (99%).
60	2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-4-[(4-propilfenil)amino]-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.52 – 1.66 (m, 2H), 2.56 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.59 – 2.69 (m, 1H), 2.94 (td, J = 12.6, 3.5 Hz, 1H), 3.43 – 3.55 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 11.4, 3.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.32 – 4.49 (m, 3H), 7.17 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 9.21 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 410; t _R de HPLC = 1.977 min (99%).
61	2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-4-{[4-(pentafluoroetil)fenil]amino}-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.66 (dd, J = 13.1, 10.4 Hz, 1H), 3.00 (td, 1H), 3.45 – 3.57 (m, 2H), 3.92 (dd, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.34 – 4.49 (m, 3H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 9.62 (s, 1H).m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 486; t _R de HPLC = 1.975 min (98%).
62	2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-4-[(4-[(propan-2-il)oxi]fenil)amino]-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.21 – 0.28 (m, 1H), 0.28 – 0.37 (m, 1H), 0.44 – 0.57 (m, 2H), 0.84 – 0.97 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 2.69 – 2.85 (m, 2H), 2.96 (td, J = 12.4, 11.8, 3.5 Hz, 1H), 3.40 (td, J = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 3.90 (dd, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.32 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.36 – 4.47 (m,

			1H), 4.48 – 4.61 (m, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 9.12 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 452.15; t _R de HPLC = 1.438 min (99.6%).
5	63	4-[(4-ciclobutilfenil)amino]-2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.76 – 2.02 (m, 2H), 2.03 – 2.15 (m, 2H), 2.22 – 2.34 (m, 2H), 3.42 – 3.55 (m, 1H), 3.62 – 3.73 (m, 8H), 4.36 – 4.49 (m, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 9.20 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H]⁺: 408; t_R de HPLC = 1.622 min (98%).
15	64	4-[(4-(ciclopentiloxi)fenil)amino]-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.52 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.77 (m, 4H), 1.85 – 1.97 (m, 2H), 2.59 (dd, J = 13.1, 10.4 Hz, 1H), 2.92 (td, 1H), 3.42 – 3.54 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.31 – 4.47 (m, 3H), 4.79 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 9.13 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H]⁺: 452; t_R de HPLC = 2.005 min (99%).
25	65	2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-6-(propan-2-il)-4-{[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]amino}-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona	 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 2.63 (dd, J = 13.1, 10.3 Hz, 1H), 2.96 (td, 1H), 3.43 – 3.66 (m, 4H), 3.89 (dd, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.32 – 4.48 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, 2H), 9.30 (s, 1H). m/z (ES+), [M+H]⁺: 450; t_R de HPLC = 1.811 min (95%).

5	66	{2-[(4'-[2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-7-oxo-6-(propan-2-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-il]amino}[1,1'-bifenil]-4-il)oxi]etil}carbamato de <i>terc</i> -butilo		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.25 – 0.37 (m, 2H), 0.49 – 0.55 (m, 2H), 0.94 (s, 1H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.40 (s, 9H), 2.72 – 2.91 (m, 2H), 3.01 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.43 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.32 – 4.48 (m, 2H), 4.55 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.98 – 7.06 (m, 3H), 7.57 – 7.65 (m, 4H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.34 (s, 1H). m/z (ES ⁺), [M+H] ⁺ : 630; t _R de HPLC = 2.57 min (95.5%).
15	67	6-etil-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-4-[[4-(propan-2-il)fenil]amino]-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.13 – 1.24 (m, 12H), 2.62 (dd, J = 13.0, 10.4 Hz, 1H), 2.83 – 2.91 (m, 1H), 2.95 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.44 – 3.60 (m, 4H), 3.90 (dd, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.37 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.19 (s, 1H). m/z (ES ⁺), [M+H] ⁺ : 396; t _R de HPLC = 1.708 min (97%).
25	68	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-6-etil-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.04 – 1.22 (m, 7H), 1.32 – 1.43 (m, 4H), 1.74 (dd, J = 34.6, 11.5 Hz, 5H), 2.46 (s, 1H), 2.61 (dd, J = 13.2, 10.4 Hz, 1H), 2.94 (td, J = 12.5, 11.9, 3.5 Hz, 1H), 3.42 – 3.59 (m, 4H), 3.89 (dd, J = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.40 (dd, J = 34.4, 13.2 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.0, 2.4 Hz, 2H), 7.63 (d, 2H), 9.17 (s, 1H). m/z (ES ⁺), [M+H] ⁺ : 436; t _R de HPLC = 2.217 min (96.3%).

Ejemplo 69: (2-((4'-((6-isopropil-2-morfolino-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)etil)carbamato de terc-butilo

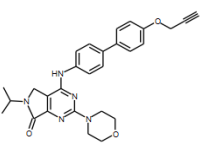


Pd(dppf)Cl₂ (15.26 mg, 0.02 mmol) se añadió a Cs₂CO₃ (136 mg, 0.42 mmol), (2-(4-bromofenoxi)etil)carbamato de terc-butilo (99 mg, 0.31 mmol) y 6-isopropil-2-morfolino-4-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (100 mg, 0.21 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (1.000 ml) a 25°C bajo aire. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 2 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 0 a 8% MeOH en DCM para producir un aceite amarillo. El producto aceitoso se purificó por las condiciones C de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar (2-((4'-((6-isopropil-2-morfolino-7-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)etil)carbamato de terc-butilo (56.5 mg, 46.0%) como un sólido gris. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.40 (s, 9H), 3.13 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 12.4, 4.4 Hz, 8H), 4.00 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.29-4.43 (m, 1H), 6.96-7.09 (m, 3H), 7.62 (t, J = 8.6 Hz, 4H), 7.77-7.85 (m, 2H), 9.34 (s, 1H). m/z (ES⁺), [M+H]⁺: 589; t_R de HPLC = 1.79 min (99.4%).

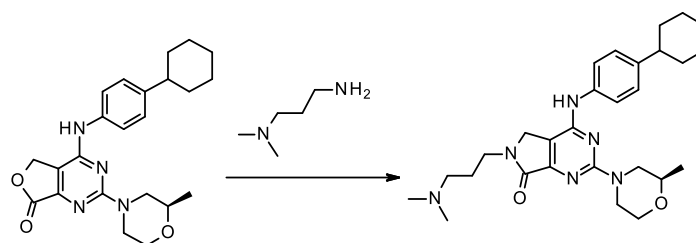
Los Ejemplos en la Tabla 4 se hicieron a partir del Intermediario 11 y el bromuro apropiado, de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 69.

Tabla 4:

Ejemplo	Nombre	Estructura	Datos analíticos
70	4-[(4'-{2-[3-(but-3-in-1-il)-3H-diaziren-3-il]etoxi}[1,1'-bifenil]-4-il)amino]-2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.68 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.02 – 2.11 (m, 2H), 2.86 (s, 1H), 3.69 (d, J = 10.4 Hz, 8H), 3.87 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.39 – 4.47 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 9.34 (s, 1H). m/z (ES ⁺), [M+H] ⁺ : 566; t _R de HPLC = 1.84 min

			(95.8%).
71	2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-4-({4'-[(prop-2-in-1-il)oxi][1,1'-bifenil]-4-il}amino)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 3.61 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.65 – 3.81 (m, 8H), 4.30 (s, 2H), 4.37 – 4.49 (m, 1H), 4.85 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 4H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 9.35 (s, 1H). m/z (ES ⁺), [M+H] ⁺ : 484; t _R de HPLC = 1.722 min (99.6%).

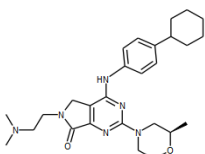
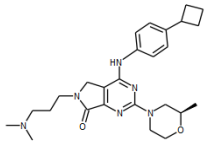
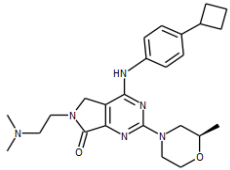
Ejemplo 72: (R)-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-6-(3-(dimetilamino)propil)-2-(2-metilmorfolino)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona

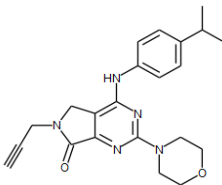


HCl (0.191 ml, 2.20 mmol) se añadió a N1,N1-dimetilpropan-1,3-diamina (75 mg, 0.73 mmol), y (R)-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)furo[3,4-d]pirimidin-7(5H)-ona (100 mg, 0.24 mmol) en 2-(2-metoxietoxi) etanol (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 190°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con DCM (3 x 200 ml), y se lavó secuencialmente con agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por las condiciones A de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar (R)-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-6-(3-(dimetilamino)propil)-2-(2-metilmorfolino)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona (21.0 mg, 14%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.32 – 1.47 (m, 4H), 1.71 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 9.9 Hz, 4H), 1.92 – 2.02 (m, 2H), 2.47 (s, 1H), 2.53 – 2.68 (m, 1H), 2.78 (d, 6H), 2.95 (td, J = 12.6, 12.1, 3.4 Hz, 1H), 3.01 – 3.11 (m, 2H), 3.42 – 3.55 (m, 2H), 3.61 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 3.90 (dd, 1H), 4.33 (s, 3H), 4.43 (s, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 9.28 (s, 1H), 9.43 (s, 1H). m/z (ES⁺), [M+H]⁺: 493; t_R de HPLC = 1.614 min (95%).

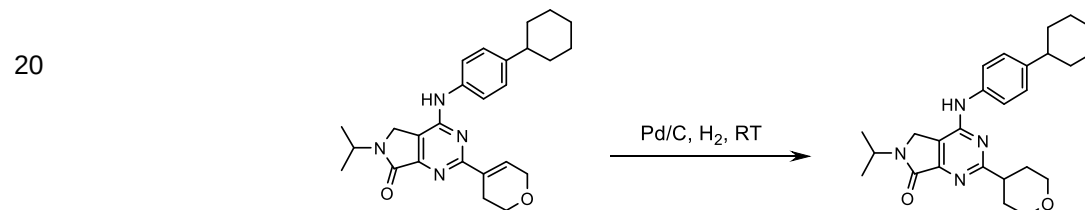
Los Ejemplos en la Tabla 5 se hicieron por procedimientos análogos al utilizado para el Ejemplo 72, utilizando los Intermediarios 15, 16 o 17.

Tabla 5:

Ejemplo	Nombre	Estructura	Datos analíticos
73	4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-6-[2-(dimetilamino)etil]-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.04 – 1.28 (m, 5H), 1.29 – 1.47 (m, 4H), 1.71 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 2.19 (s, 6H), 2.47 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.62 (dd, J = 13.1, 10.4 Hz, 1H), 2.96 (td, 1H), 3.44 – 3.55 (m, 2H), 3.62 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.90 (dd, 1H), 4.32 – 4.49 (m, 4H), 7.19 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 9.19 (s, 1H). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$: 479; t_R de HPLC = 2.406 min (97%).
74	4-[(4-ciclobutilfenil)amino]-6-[3-(dimetilamino)propil]-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.75 – 1.86 (m, 1H), 1.88 – 2.00 (m, 3H), 2.00 – 2.16 (m, 2H), 2.22 – 2.34 (m, 2H), 2.63 (dd, J = 13.1, 10.4 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 2.90 – 3.01 (m, 1H), 3.01 – 3.11 (m, 2H), 3.43 – 3.53 (m, 3H), 3.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 20.0 Hz, 3H), 4.45 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 9.29 (s, 1H), 9.38 (s, 1H). m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+$: 465; t_R de HPLC = 1.492 min (97%).
75	4-[(4-ciclobutilfenil)amino]-6-[2-(dimetilamino)etil]-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.82 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 1.92 – 2.02 (m, 1H), 2.03 – 2.15 (m, 2H), 2.22 – 2.34 (m, 8H), 2.54 – 2.66 (m, 3H), 2.89 – 3.01 (m, 1H), 3.45 – 3.54 (m, 3H), 3.65 (t, J = 6.0

5				Hz, 2H), 3.90 (dd, 1H), 4.37 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 4.45 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 – 7.69 (m, 2H), 8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H).m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 451; t _R de HPLC = 1.574 min (96%).
10	76	2-(morfolin-4-il)-4-[[4-(propan-2-il)fenil]amino}-6-(prop-2-in-1-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.81 – 2.93 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.63 – 3.73 (m, 8H), 4.39 (t, 4H), 7.23 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 9.25 (s, 1H).m/z (ES+), [M+H] ⁺ : 392; t _R de HPLC = 1.815 min (97.1%).
15				

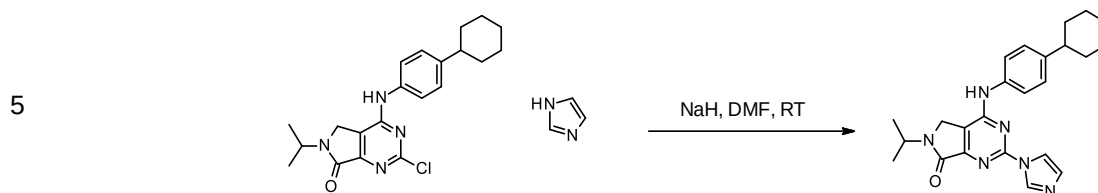
Ejemplo 78: 4-((4-ciclohexilfenil)amino)-6-isopropil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6-dihidro-7H-pirrollo[3,4-d]pirimidin-7-ona



25 Paladio sobre carbono (73.8 mg, 0.07 mmol) se añadió a 4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrollo[3,4-d]pirimidin-7-ona (300 mg, 0.69 mmol) en MeOH (10 ml) a rt bajo hidrógeno. La mezcla resultante se agitó a rt durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita. El producto crudo se purificó por las condiciones C de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 4-((4-ciclohexilfenil)amino)-6-isopropil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6-dihidro-7H-pirrollo[3,4-d]pirimidin-7-ona

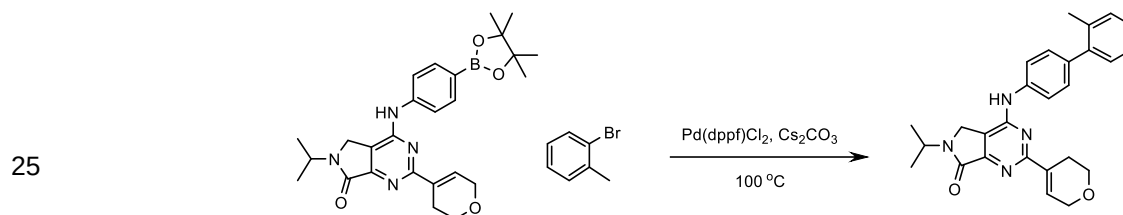
30 (68.0 mg, 22%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.32 – 1.48 (m, 4H), 1.71 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.75 – 1.91 (m, 8H), 2.46 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.92 – 3.04 (m, 1H), 3.40 – 3.51 (m, 2H), 3.90-3.99 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.44 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 7.18 – 7.26 (m, 2H), 7.71 – 7.79 (m, 2H), 9.42 (s, 1H). ES⁺ m/z [M + H]⁺: 435, t_R de HPLC = 1.855 min (99.8%).

Ejemplo 79: 4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(1H-imidazol-1-il)-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona



NaH (31.2 mg, 0.78 mmol) se añadió a 1H-imidazol (53 mg, 0.78 mmol) y 2-cloro-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (100 mg, 0.26 mmol) en DMF (2 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a RT durante 14 horas. El producto crudo se purificó por Columna de HPLC preparativa: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 mm, 10 μ m; Fase Móvil A: agua (NH₄HCO₃ 10 mM + 0.1% NH₃·H₂O), Fase Móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Elución de gradiente con detección a 254/220 nm. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(1H-imidazol-1-il)-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (10.0 mg, 9%) como un sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.28 (d, J=6.8 Hz, 7H), 1.31 – 1.51 (m, 4H), 1.72 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.83 (d, J=9.0 Hz, 4H), 2.51 (s, 1H), 4.41 – 4.52 (m, 3H), 7.13 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.36 (m, 2H), 7.65 – 7.72 (m, 2H), 7.86 (t, J=1.4, 1.4 Hz, 1H), 8.47 (d, J=1.1 Hz, 1H), 9.91 (s, 1H). ES⁺ m/z [M + H]⁺: 417, t_R de HPLC = 1.655 min (99.3%).

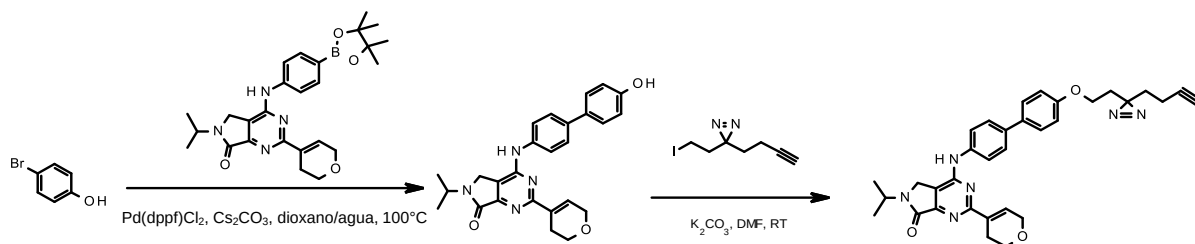
Ejemplo 80: 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-isopropil-4-((2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona



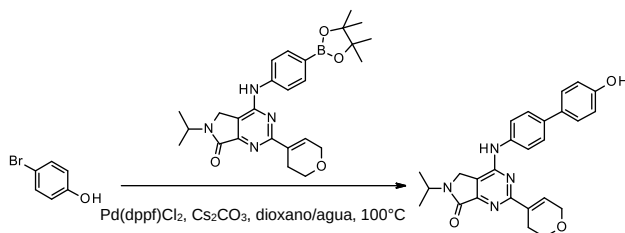
Pd(dppf)Cl₂ (30.7 mg, 0.04 mmol) se añadió a 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-isopropil-4-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (200 mg, 0.42 mmol), 1-bromo-2-metilbenceno (108 mg, 0.63 mmol) y Cs₂CO₃ (274 mg, 0.84 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) a rt bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 2 horas. El solvente se eliminó por destilación bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 0 a 5% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar un aceite amarillo. El producto crudo se purificó por las condiciones A de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-isopropil-4-((2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (25.0 mg, 13%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.28 (d, J=6.7 Hz, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 3.83 (t, J=5.4, 5.4 Hz, 2H), 4.32 (q, J=2.8, 2.8, 2.8 Hz, 2H), 4.38 – 4.58 (m, 3H), 7.19 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.34 (m, 4H), 7.34 – 7.42 (m, 2H), 7.90 – 7.97 (m, 2H),

9.59 (s,1H). ES⁺ m/z [M + H]⁺: 441, t_R de HPLC = 1.796 min (98.6%).

Ejemplo 81: 4-((4'-(2-(3-(but-3-in-1-il)-3H-diazirin-3-il)etoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona

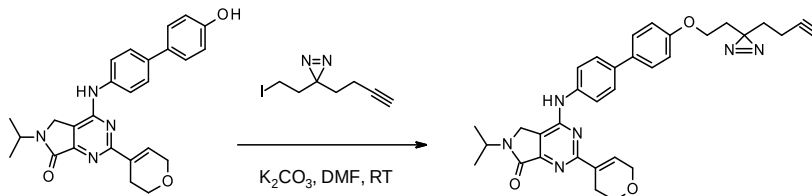


Ejemplo 81, paso 1: 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-((4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona



Pd(dppf)Cl₂ (100 mg, 0.14 mmol) se añadió a 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-isopropil-4-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (650 mg, 1.36 mmol), 4-bromofenol (283 mg, 1.64 mmol) y Cs₂CO₃ (889 mg, 2.73 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) a rt bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 2.5 horas bajo nitrógeno. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 0 a 5% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-((4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona (210 mg, 35%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 2.62 (s, 2H), 3.84 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.33 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.44 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.56 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.87 – 7.93 (m, 2H), 9.50 (s, 1H), 9.54 (s, 1H). ES⁺ m/z [M + H]⁺: 443; t_R de HPLC = 1.175 min (95.4%).

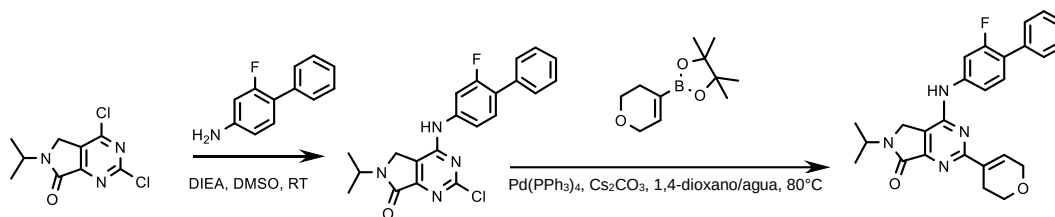
Ejemplo 81, paso 2: 4-((4'-(2-(3-(but-3-in-1-il)-3H-diazirin-3-il)etoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona



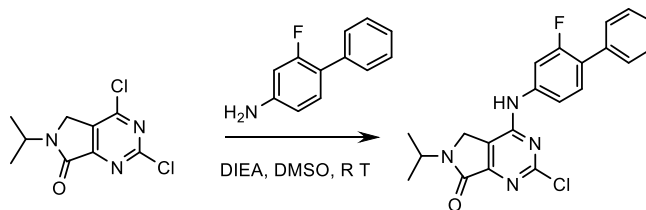
3-(But-3-in-1-il)-3-(2-yodoetil)-3H-diazirina (188 mg, 0.76 mmol) se añadió a K₂CO₃ (105 mg, 0.76 mmol) y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-((4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-6-isopropil-5,6-dihidro-

7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona (168 mg, 0.38 mmol) en DMF (2 ml) a rt bajo aire. La mezcla resultante se agitó a rt overnight. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 0 a 30% EtOAc en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por Columna de HPLC preparativa: Columna XBridge Shield RP18 OBD 19 x 250 mm, 10 μ m; Fase Móvil A: agua (formiato de amonio 10 mM), Fase Móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Elución de gradiente con detección a 254/220 nm. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 4-((4'-(2-(3-(but-3-in-1-il)-3H-diazirin-3-il)etoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona (6.2 mg, 2.9%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.38 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.73 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.05 – 2.15 (m, 2H), 2.30 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 2.73 (s, 2H), 3.86 – 3.96 (m, 4H), 4.34 – 4.47 (m, 4H), 4.53 – 4.66 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.6, 7.0 Hz, 4H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H). ES^+ m/z [M + H] $^+$: 563, t_R de HPLC = 3.053 min (95.9%).

Ejemplo 82: 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-((2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona

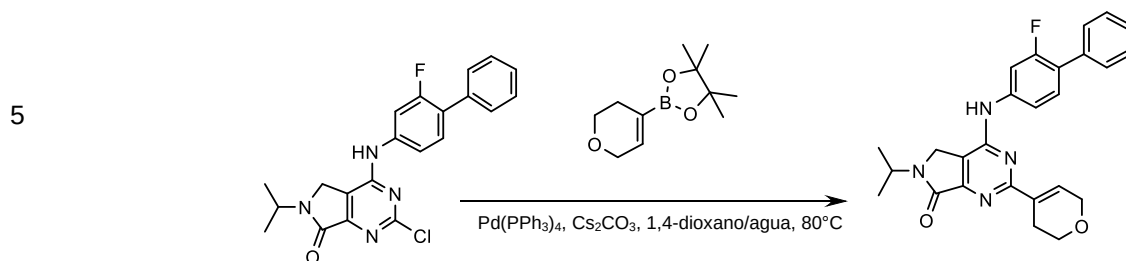


Ejemplo 82, paso 1: 2-cloro-4-((2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona



DIEA (0.426 ml, 2.44 mmol) se añadió a 2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-amina (228 mg, 1.22 mmol) y 2,4-dicloro-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona (300 mg, 1.22 mmol) en DMSO (2 ml). La mezcla resultante se agitó a rt durante 16 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea C18, gradiente de elución de 90 a 100% MeOH en agua (0.1% ácido fórmico). Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 2-cloro-4-((2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona (150 mg, 31.0%) como un sólido blanco. m/z (ES^+), [M+H] $^+$ = 397; t_R de HPLC = 1.402 min.

Ejemplo 82, paso 2: 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-((2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona



10 Pd(PPh₃)₄ (43.7 mg, 0.04 mmol) se añadió a 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (95 mg, 0.45 mmol), 2-cloro-4-((2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona (150 mg, 0.38 mmol) y Cs₂CO₃ (246 mg, 0.76 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) a rt bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 0 a 5% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar un sólido amarillo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa: Columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µm, diámetro de 50 mm, longitud de 150 mm, utilizando decrecientemente mezclas polares de agua (que contenían 0.1% ácido fórmico) y acetonitrilo como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-((2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)-6-isopropil-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona (20.0 mg, 12%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 2.64 (s, 2H), 3.85 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.34 – 7.43 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 2H), 7.53 – 7.62 (m, 3H), 7.73 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 14.0, 2.1 Hz, 1H), 9.79 (s, 1H). ES⁺ m/z [M + H]⁺: 445, t_R de HPLC = 2.977 min (98.6%).

25 Los Ejemplos en la Tabla 6 se prepararon por procedimientos análogos a los descritos anteriormente.

Tabla 6:

Ejemplo	Nombre	Estructura	m/z (ES ⁺), [M+H] ⁺
83	2-(morfolin-4-il)-4-{{4-(pentafluoroetil)fenil}amino}-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin-7-ona		472

5

10

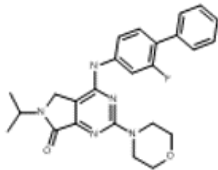
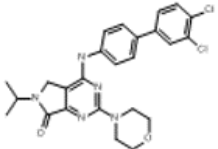
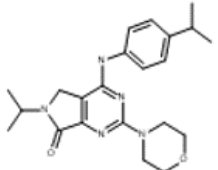
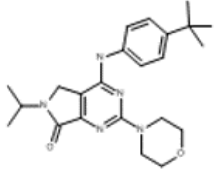
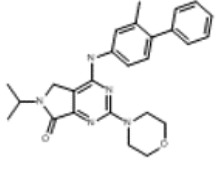
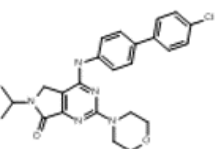
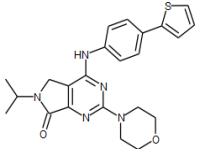
15

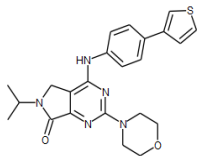
20

25

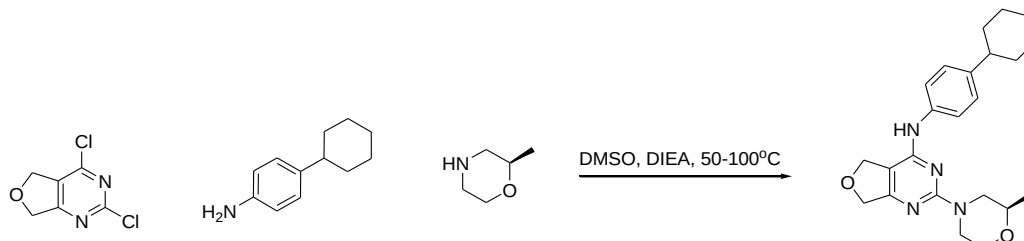
30

35

84	4-[(2-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)amino]-2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		448
85	4-[(3',4'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-il)amino]-2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		498
86	2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-4-{[4-(propan-2-il)fenil]amino}-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		396
87	4-[(4-terc-butilfenil)amino]-2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		410
88	4-[(2-metil[1,1'-bifenil]-4-il)amino]-2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		444
89	4-[(4'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)amino]-2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		464
113	2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-4-{[4-(tiofen-2-il)fenil]amino}-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-7-ona		436

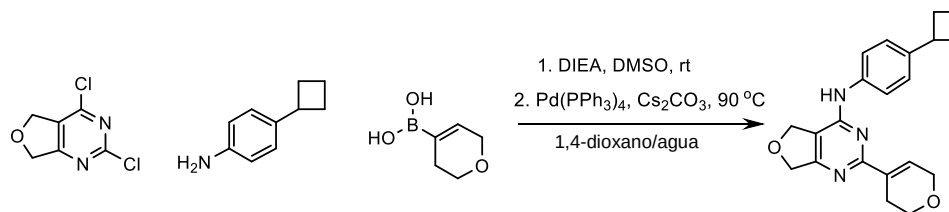
114	2-(morfolin-4-il)-6-(propan-2-il)-4- {[4-(tiofen-3-il)fenil]amino}-5,6- dihidro-7H-pirrol[3,4-d]pirimidin- 7-ona		436
-----	---	--	-----

Ejemplo 90: (R)-N-(4-ciclohexilfenil)-2-(2-metilmorfolino)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina



4-Ciclohexilanilina (0.918 g, 5.24 mmol) se añadió a 2,4-dicloro-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina (1 g, 5.24 mmol) y DIEA (2.74 ml, 15.71 mmol) en DMSO (15 ml) a rt. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 7 horas. (R)-2-metilmorfolina (0.635 g, 6.28 mmol) se añadió a la mezcla anterior y se agitó a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía instantánea C18 con gradiente de elución 10 a 85% MeCN en agua (0.1% FA). Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar (R)-N-(4-ciclohexilfenil)-2-(2-metilmorfolino)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina (0.932 g, 45.1%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.18 – 1.25 (m, 1H), 1.27 – 1.44 (m, 4H), 1.70 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 2.42 – 2.46 (m, 1H), 2.57 (dd, J = 13.0, 10.3 Hz, 1H), 2.90 (td, J = 12.4, 3.5 Hz, 1H), 3.37 – 3.56 (m, 2H), 3.86 (dd, J = 11.3, 3.2 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 4.87 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 7.12 – 7.19 (m, 2H), 7.52 – 7.60 (m, 2H), 8.76 (s, 1H). ES⁺ m/z [M + H]⁺: 395, t_R de HPLC = 1.78 min (99.6%).

Ejemplo 91: N-(4-ciclobutilfenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina

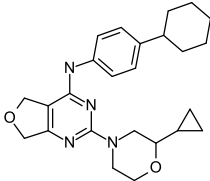
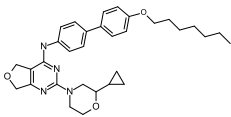


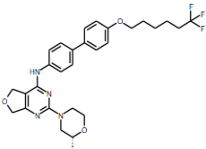
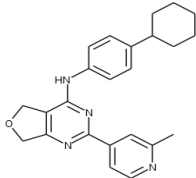
DIEA (0.069 ml, 0.39 mmol) se añadió a 2,4-dicloro-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina (50 mg, 0.26 mmol) y 4-ciclobutilanilina (38.5 mg, 0.26 mmol) en DMSO (2 ml) a rt. La mezcla resultante se agitó a rt durante 16 horas. La mezcla de reacción se apagó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el intermediario crudo.

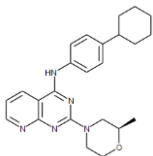
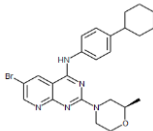
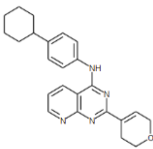
Pd(PPh₃)₄ (30.2 mg, 0.03 mmol) se añadió a Cs₂CO₃ (171 mg, 0.52 mmol), ácido (3,6-dihidro-2H-piran-4-il)borónico (50.2 mg, 0.39 mmol) e intermediario crudo en 1,4-dioxano (2.0 ml) y agua (0.4 ml) a 25°C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por las condiciones A de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar N-(4-ciclobutilfenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina (40.0 mg, 43.7%) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.75 – 1.87 (m, 1H), 1.88 – 2.02 (m, 1H), 2.02 – 2.16 (m, 2H), 2.28 (qt, J = 7.8, 2.4 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 3.49 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.29 (q, J = 2.8 Hz, 2H), 4.85 (t, J = 2.5 Hz, 2H), 5.01 (t, J = 2.5 Hz, 2H), 7.06 – 7.12 (m, 1H), 7.17 – 7.25 (m, 2H), 7.65 – 7.73 (m, 2H), 9.03 (s, 1H). ES⁺ m/z [M + H]⁺: 350, t_R de HPLC = 1.72 min (98.4%).

Los compuestos en la Tabla 7 se hicieron utilizando los intermediarios apropiados de una manera análogo al Ejemplo 91 y los ejemplos anteriores.

Tabla 7:

Ejemplo	Nombre	Estructura	Datos analíticos
92	N-(4-ciclohexilfenil)-2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.20 – 0.27 (m, 1H), 0.28 – 0.37 (m, 1H), 0.45 – 0.52 (m, 2H), 0.83 – 0.92 (m, 1H), 1.21 – 1.26 (m, 1H), 1.35 (q, J = 13.0, 14.4 Hz, 4H), 1.70 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 9.3 Hz, 4H), 2.43 – 2.47 (m, 1H), 2.67 – 2.82 (m, 2H), 2.87 – 2.99 (m, 1H), 3.34 – 3.45 (m, 1H), 3.88 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 4.87 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.11 – 7.18 (m, 2H), 7.51 – 7.59 (m, 2H), 8.78 (s, 1H). ES ⁺ m/z [M + H] ⁺ : 421, t _R de HPLC = 2.18 min (97.8%).
93	2-(2-ciclopropilmorfolin-4-il)-N-[4'-(heptiloxi)[1,1'-bifenil]-4-il]-5,7-dihidrofuro[3,4-		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.25 – 0.36 (m, 2H), 0.45 – 0.55 (m, 2H), 0.84 – 0.94 (m, 4H), 1.22 – 1.51 (m, 8H), 1.67 – 1.78

5		d]pirimidin-4-amina		(m, 2H), 2.71 – 2.86 (m, 2H), 2.91 – 3.02 (m, 1H), 3.36 – 3.47 (m, 1H), 3.90 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.69 – 4.74 (m, 2H), 4.94 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 6.95 – 7.03 (m, 2H), 7.53 – 7.62 (m, 4H), 7.70 – 7.78 (m, 2H), 8.93 (s, 1H). ES ⁺ m/z [M + H] ⁺ : 529, t _R de HPLC = 1.26 min (98.4%).
10				
15	94	2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]-N-{4'-[(6,6,6-trifluorohexil)oxi][1,1'-bifenil]-4-il}-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina		¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.52 (q, J = 3.4, 4.8 Hz, 4H), 1.74 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 2.26 (dt, J = 7.6, 11.5 Hz, 2H), 2.57 (dd, J = 10.5, 13.1 Hz, 1H), 2.83 – 2.98 (m, 1H), 3.40 – 3.54 (m, 2H), 3.75 – 4.03 (m, 3H), 4.35 (dd, J = 13.1, 22.2 Hz, 2H), 4.69 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.92 – 7.02 (m, 2H), 7.51 – 7.61 (m, 4H), 7.67 – 7.76 (m, 2H), 8.90 (s, 1H). ES ⁺ m/z [M + H] ⁺ : 543, t _R de HPLC = 1.92 min (98.5%).
20				
25				
30	95	N-(4-ciclohexilfenil)-2-(2-metilpiridin-4-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.18 – 1.31 (m, 1H), 1.32 – 1.51 (m, 4H), 1.68 – 1.76 (m, 1H), 1.77 – 1.86 (m, 5H), 2.56 (s, 3H), 4.94 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 5.04 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 7.23 – 7.30 (m, 2H), 7.66 – 7.73 (m, 2H), 7.95 (dd, J = 1.6, 5.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H). ES ⁺ m/z [M + H] ⁺ : 387, t _R de HPLC
35				

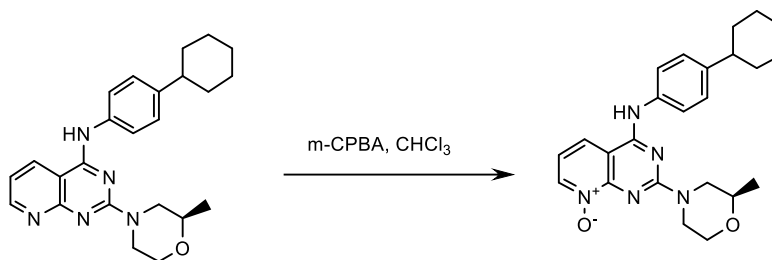
			= 1.71 min (99.4%)
96	N-(4-ciclohexilfenil)-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-4-amina		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.16 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 1.24 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 1.31 – 1.49 (m, 4H), 1.71 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 1.81 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 4H), 2.50-2.51 (m, 1H), 2.67 (dd, <i>J</i> = 13.2, 10.4 Hz, 1H), 2.94 – 3.06 (m, 1H), 3.49 (dd, <i>J</i> = 12.2, 9.4 Hz, 2H), 3.91 (dd, <i>J</i> = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 4.54 (dd, <i>J</i> = 34.4, 12.9 Hz, 2H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.4 Hz, 1H), 7.22 – 7.28 (m, 2H), 7.67 – 7.73 (m, 2H), 8.66 – 8.76 (m, 2H), 9.70 (s, 1H). ES ⁺ <i>m/z</i> [M + H] ⁺ : 404, <i>t_R</i> de HPLC = 1.35 min (99.4%).
97	6-bromo-N-(4-ciclohexilfenil)-2-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]pirido[2,3-d]pirimidin-4-amina	 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.16 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 1.25 (s, 1H), 1.30 – 1.49 (m, 4H), 1.72 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 1.81 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 4H), 2.68 (t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 3.02 (t, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.43 – 3.54 (m, 2H), 3.91 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 4.47 – 4.52 (m, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 8.77 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 9.00 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 9.77 (s, 1H). ES ⁺ <i>m/z</i> [M + H] ⁺ : 482, <i>t_R</i> de HPLC = 1.92 min (99.9%).
98	N-(4-ciclohexilfenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirido[2,3-d]pirimidin-4-amina		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.22-1.49 (m, 5H), 1.63 – 1.87 (m, 5H), 2.48 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 2.62 (s, 2H), 3.81 (t, <i>J</i> =5.4, 5.4 Hz, 2H), 4.28 – 4.37 (m,

5

2H), 7.16 – 7.30 (m, 3H), 7.56 (dd, $J=8.2, 4.4$ Hz, 1H), 7.75 – 7.86 (m, 2H), 8.94 (dd, $J=8.3, 1.9$ Hz, 1H), 8.99 (dd, $J=4.4, 1.8$ Hz, 1H), 9.88 (s, 1H). ES^+ m/z $[M + H]^+$: 387, t_R de HPLC = 1.74 min (99.0%).

10 **d]pirimidina**

15



20

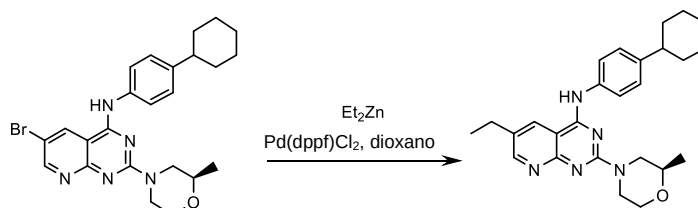
25

m-CPBA (222 mg, 1.29 mmol) se añadió a (R)-N-(4-ciclohexilfenil)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-d]pirimidin-4-amina (130 mg, 0.32 mmol) en $CHCl_3$ (3 ml) a rt bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 5 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 0 a 6% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron para proporcionar un líquido amarillo. El producto crudo se purificó por las condiciones B de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 8-óxido de (R)-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-d]pirimidina (11.0 mg, 8%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.15 – 1.39 (m, 5H), 1.44 – 1.57 (m, 4H), 1.80 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 2.56 (s, 1H), 2.76 (dd, $J = 13.4, 10.3$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.97 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.88 – 5.10 (m, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.2, 6.3$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.33 – 8.39 (m, 1H), 8.59 (dd, $J = 6.4, 1.3$ Hz, 1H). ES^+ m/z $[M + H]^+$: 420, t_R de HPLC = 1.73 min (99.4%).

30

Ejemplo 100: (R)-N-(4-ciclohexilfenil)-6-etil-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-d]pirimidin-4-amina

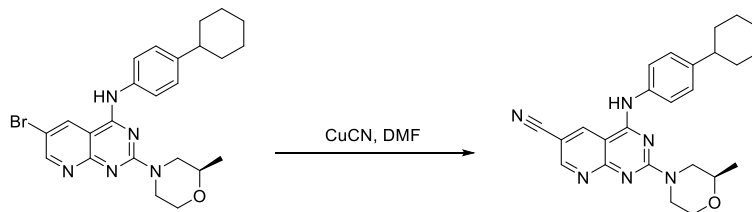
35



Dietilzinc (0.118 ml, 0.41 mmol) se añadió a (R)-6-bromo-N-(4-ciclohexilfenil)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 0.41 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (303 mg, 0.41 mmol) en

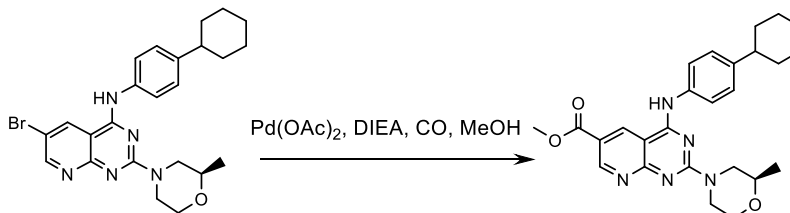
dioxano (2 ml) y a rt bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 70°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se añadió a una columna en gel de sílice y se eluyó con 0-10% MeOH en DCM para producir el producto crudo como un sólido amarillo. El crudo se purificó por las condiciones B de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar (R)-N-(4-ciclohexilfenil)-6-etil-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-d]pirimidin-4-amina (50.0 mg, 28%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.21 – 1.29 (m, 2H), 1.26 – 1.49 (m, 6H), 1.71 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 2.43 – 2.50 (m, 1H), 2.60 – 2.76 (m, 3H), 2.92 – 3.04 (m, 1H), 3.43 – 3.56 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 7.21 – 7.28 (m, 2H), 7.66 – 7.73 (m, 2H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.65 (s, 1H). ES⁺ m/z [M + H]⁺: 432, t_R de HPLC = 1.70 min (99.9%).

Ejemplo 101: (R)-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



Cianuro de cobre (111 mg, 1.24 mmol) se añadió a (R)-6-bromo-N-(4-ciclohexil-fenil)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 0.41 mmol) en DMF (2 ml) a RT bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 150°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se añadió a una columna en gel de sílice y se eluyó con 0-10% MeOH en DCM para producir el producto crudo como un sólido amarillo. El producto crudo se purificó por las condiciones A de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar (R)-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo (80 mg, 45.0%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.07 – 1.30 (m, 4H), 1.30 – 1.61 (m, 4H), 1.72 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 9.3 Hz, 4H), 2.34 – 2.52 (m, 1H), 2.73 – 2.87 (m, 1H), 3.05 – 3.17 (m, 1H), 3.37 – 3.66 (m, 2H), 3.90 – 3.98 (m, 1H), 4.32 – 4.77 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 9.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 10.07 (s, 1H). ES⁺ m/z [M + H]⁺: 429, t_R de HPLC = 3.35 min (98.3%).

Ejemplo 102: (R)-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo

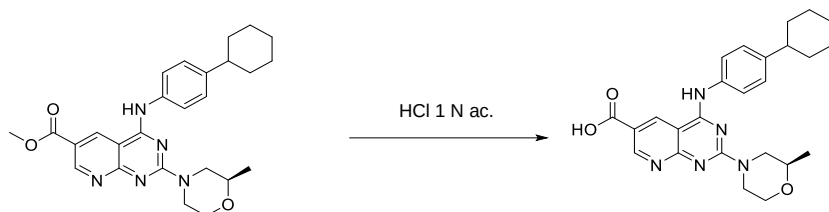


Acetato de paladio (0.023 g, 0.10 mmol) se añadió a DIEA (1.086 ml, 6.22 mmol), (R)-6-

bromo-N-(4-ciclohexilfenil)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-d]pirimidin-4-amina (1.0 g, 2.07 mmol) en MeOH (5.0 ml) y tolueno (5.00 ml) a rt bajo monóxido de carbono (60 atm). La solución resultante se agitó a 100°C durante 36 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 0 a 5% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar un sólido amarillo.

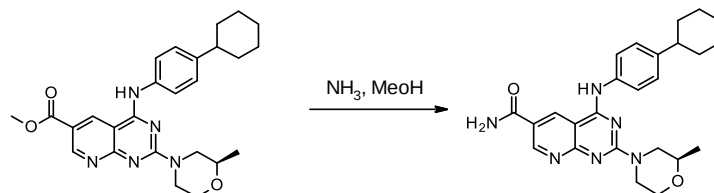
El producto crudo se purificó por las condiciones B de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar (R)-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (25.0 mg, 42%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.08 – 1.30 (m, 4H), 1.31 – 1.50 (m, 4H), 1.65 – 1.88 (m, 5H), 2.49-2.51 (m, 1H), 2.70 – 2.77 (m, 1H), 3.01-3.07 (m, 1H), 3.44 – 3.56 (m, 2H), 3.92 (s, 4H), 4.38 – 4.79 (m, 2H), 7.22 – 7.29 (m, 2H), 7.65 – 7.74 (m, 2H), 9.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 10.14 (s, 1H). ES⁺ m/z [M + H]⁺: 462, t_R de HPLC = 1.74 min (99.8%).

Ejemplo 103: ácido (R)-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico



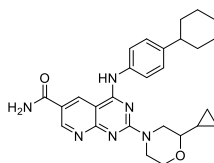
(R)-4-((4-Ciclohexilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0.32 mmol) se añadió a HCl 1 N (2 ml) a rt bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 60°C durante 16 horas. El producto crudo se purificó por las condiciones B de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar ácido (R)-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (20.00 mg, 34.4%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.22 – 1.27 (m, 1H), 1.34 – 1.49 (m, 4H), 1.64 – 1.89 (m, 5H), 2.49 – 2.51 (m, 1H), 2.69 – 2.74 (m, 1H), 3.02 – 3.10 (m, 1H), 3.44 – 3.54 (m, 2H), 3.92 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.48 – 4.66 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67 – 7.74 (m, 2H), 9.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 10.11 (s, 1H), 13.16 (s, 1H). ES⁺ m/z [M + H]⁺: 448, t_R de HPLC = 1.74 min (98.1%).

Ejemplo 104: (R)-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida



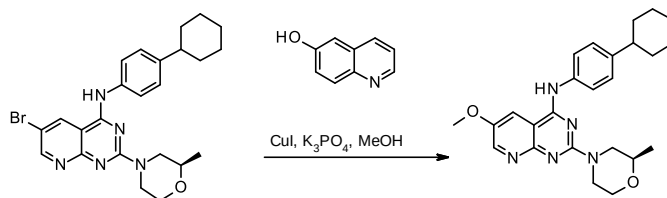
(*R*)-4-((4-Ciclohexilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0.32 mmol) se añadió a NH₃ en MeOH (4 ml) a rt bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 60°C durante 16 horas. La reacción cruda se purificó por las condiciones B de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar (*R*)-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida (20.0 mg, 35%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.10 – 1.27 (m, 4H), 1.31 – 1.49 (m, 4H), 1.76 (dd, *J* = 10.9, 37.6 Hz, 5H), 2.33-2.50 (m, 1H), 2.72 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.01-3.06 (m, 1H), 3.42 – 3.59 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 9.19 (dd, *J* = 2.3, 23.8 Hz, 2H), 9.98 (s, 1H). ES⁺ *m/z* [M + H]⁺: 447, *t_R* de HPLC = 1.42 min (99.5%).

Ejemplo 105: 4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-ciclopropilmorfolino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida



El compuesto del título se hizo utilizando el método descrito anteriormente para (*R*)-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 0.28 (d, *J* = 20.5 Hz, 2H), 0.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 0.89 (s, 1H), 1.30 (d, *J* = 47.9 Hz, 5H), 1.70 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 2.43-2.49 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.31-3.45 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 9.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.97 (s, 1H). ES⁺ *m/z* [M + H]⁺: 473, *t_R* de HPLC = 1.66 min (99.4%).

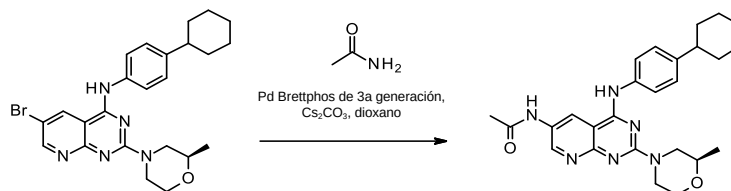
Ejemplo 106: (*R*)-N-(4-ciclohexilfenil)-6-metoxi-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-amina



Quinolin-6-ol (60.2 mg, 0.41 mmol) se añadió a (*R*)-6-bromo-N-(4-ciclohexilfenil)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (200 mg, 0.41 mmol), yoduro de cobre (I) (3.95 mg, 0.02 mmol) y fosfato de tripotasio (176 mg, 0.83 mmol) en MeOH (6 ml) a rt bajo argón. La mezcla resultante se agitó a 110°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea C18, gradiente de elución 50 a 100% MeOH en agua (0.1% NH₄HCO₃). Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar un líquido amarillo. El líquido amarillo obtenido se purificó por las condiciones B de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto

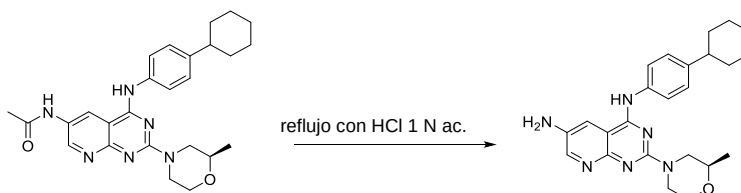
deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar (*R*)-*N*-(4-ciclohexilfenil)-6-metoxi-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (10.0 mg, 5.5%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 1.31 – 1.50 (m, 4H), 1.72 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 2.32-2.49 (m, 1H), 2.62 (dd, *J* = 13.1, 10.4 Hz, 1H), 2.90 – 3.01 (m, 1H), 3.43 – 3.54 (m, 2H), 3.91 (s, 4H), 4.43 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.65 – 7.72 (m, 2H), 8.24 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 9.60 (s, 1H). ES⁺ *m/z* [M + H]⁺: 434, *t_R* de HPLC = 1.89 min (99.6%).

Ejemplo 107: (*R*)-*N*-(4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-6-il)acetamida



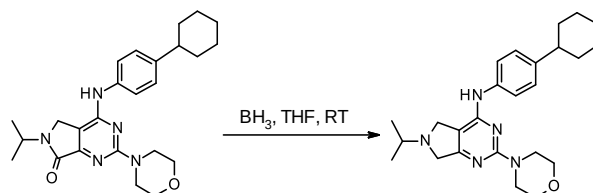
Catalizador de Pd Brettphos de tercera generación (96 mg, 0.10 mmol) se añadió a Cs₂CO₃ (675 mg, 2.07 mmol), acetamida (184 mg, 3.11 mmol) y (*R*)-6-bromo-*N*-(4-ciclohexilfenil)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (500 mg, 1.04 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a rt bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 5 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 0 a 10% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar (*R*)-*N*-(4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-6-il)acetamida (275 mg) como un sólido amarillo. El producto crudo obtenido (125 mg) se purificó por Columna de HPLC preparativa: Columna XBridge Prep OBD C18 19 x 250 mm, 5µm; Fase Móvil A: agua (NH₄HCO₃ 10 mM + 0.1% NH₃·H₂O), Fase Móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Elución de gradiente, detección a 254/220 nm. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar (*R*)-*N*-(4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-6-il)acetamida (25 mg, 5%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.20 – 1.49 (m, 5H), 1.76 (dd, *J* = 38.0, 10.7 Hz, 5H), 2.10 (s, 3H), 2.49-2.51 (m, 1H), 2.64 (dd, *J* = 13.3, 10.4 Hz, 1H), 2.91 – 3.02 (m, 1H), 3.48 (dd, *J* = 12.0, 9.3 Hz, 2H), 3.85 – 3.93 (m, 1H), 4.49 (dd, *J* = 33.9, 13.2 Hz, 2H), 7.19 – 7.26 (m, 2H), 7.63 – 7.71 (m, 2H), 8.68 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 9.76 (s, 1H), 10.14 (s, 1H). ES⁺ *m/z* [M + H]⁺: 461, *t_R* de HPLC = 1.59 min (97.7%).

Ejemplo 108: (*R*)-*N*-(4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-4,6-diamina



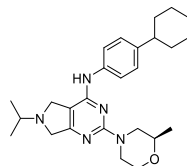
(*R*)-*N*-(4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-6-il)acetamida (100 mg, 0.22 mmol) se añadió a solución acuosa de HCl 1 N (1 ml) a rt. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 16 horas. El producto crudo se purificó por las condiciones B de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar (*R*)-*N*-(4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-metilmorfolino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-4,6-diamina (35.0 mg, 38.5%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.24 (s, 1H), 1.30 – 1.49 (m, 4H), 1.71 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.80 (d, *J* = 9.6 Hz, 4H), 2.46-2.51 (m, 1H), 2.57 (dd, *J* = 13.0, 10.3 Hz, 1H), 2.85 – 2.97 (m, 1H), 3.43 – 3.56 (m, 2H), 3.89 (dd, *J* = 11.3, 3.1 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.67 – 7.74 (m, 3H), 8.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H). ES⁺ *m/z* [M + H]⁺: 419, *t_R* de HPLC = 2.30 min (99.8%).

Ejemplo 109: *N*-(4-ciclohexilfenil)-6-isopropil-2-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina



Complejo de borano-THF (3 ml, 3.00 mmol) se añadió por goteo a 4-((4-ciclohexilfenil)amino)-6-isopropil-2-morfolino-5,6-dihidro-7H-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-7-ona (120 mg, 0.28 mmol) en THF (3 ml) a rt bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a rt durante 18 horas. La mezcla de reacción se apagó con MeOH (5 ml) y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por las condiciones A de HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para proporcionar formiato de *N*-(4-ciclohexilfenil)-6-isopropil-2-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (37.0 mg, 29.8%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.10 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.19 – 1.30 (m, 1H), 1.31 – 1.44 (m, 4H), 1.70 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.78 (d, *J* = 10.0 Hz, 4H), 2.41 – 2.46 (m, 1H), 2.72 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.57 – 3.69 (m, 10H), 3.75 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 7.11 – 7.17 (m, 2H), 7.55 – 7.63 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.56 (s, 1H). ES⁺ *m/z* [M + H]⁺: 422, *t_R* de HPLC = 2.30 min (98.2%).

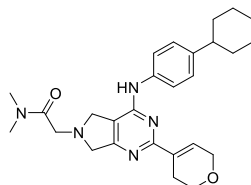
Ejemplo 110: (*R*)-*N*-(4-ciclohexilfenil)-6-isopropil-2-(2-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina



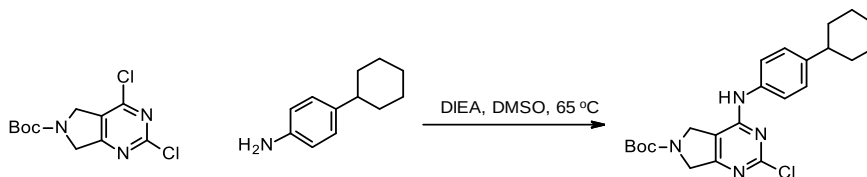
El formiato de (*R*)-*N*-(4-ciclohexilfenil)-6-isopropil-2-(2-metilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina se hizo utilizando el método descrito para *N*-(4-ciclohexilfenil)-6-isopropil-2-

morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-amina. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.12 (dd, J = 6.2, 16.1 Hz, 9H), 1.19 – 1.29 (m, 1H), 1.35 – 1.40 (m, 4H), 1.70 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 9.8 Hz, 4H), 2.65 – 2.76 (m, 1H), 2.87 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.41 – 3.56 (m, 3H), 3.70 (d, J = 35.7 Hz, 5H), 3.87 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 12.9, 32.2 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.56 (s, 1H). ES+ m/z $[M + H]^+$: 436, t_R de HPLC = 1.47 min (99.0%).

Ejemplo 111: 2-{4-[(4-ciclohexilfenil)amino]-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il}-N,N-dimetilacetamida

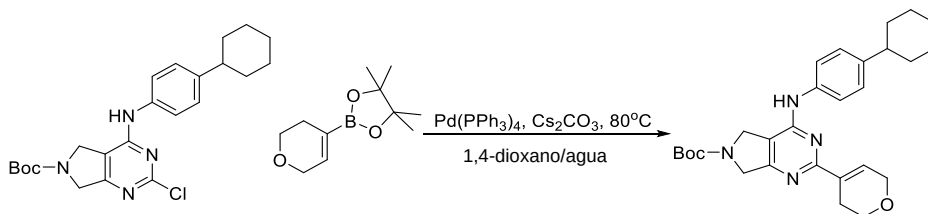


Ejemplo 111, paso 1: 2-cloro-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de terc-butilo



4-Ciclohexilanilina (3.02 g, 17.23 mmol) se añadió a DIEA (3.61 ml, 20.68 mmol), y 2,4-dicloro-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de terc-butilo (5 g, 17.23 mmol) en DMSO (25 ml). La mezcla resultante se agitó a 65°C durante 16 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 0 a 20% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 2-cloro-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de terc-butilo (7.78 g, 105%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.20 – 1.26 (m, 1H), 1.26 – 1.41 (m, 4H), 1.47 (d, J = 4.7 Hz, 9H), 1.71 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 9.8 Hz, 4H), 2.50 – 2.51 (m, 1H), 4.39 – 4.49 (m, 4H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 9.49 (d, J = 12.3 Hz, 1H). ES+ m/z $[M + H]^+$: 429, t_R de HPLC = 1.71 min (96.7%).

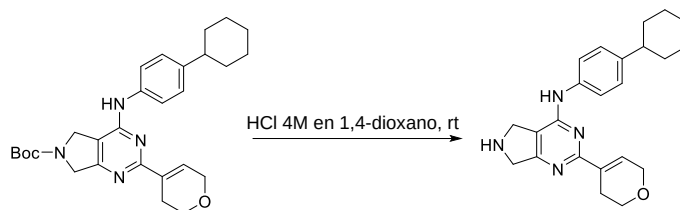
Ejemplo 111, paso 2: 4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de terc-butilo



$\text{Pd(PPh}_3)_4$ (1.347 g, 1.17 mmol) se añadió a Cs_2CO_3 (7.60 g, 23.31 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2.69 g, 12.82 mmol) y 2-cloro-4-((4-

ciclohexilfenil)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de terc-butilo (5 g, 11.66 mmol) en agua (10 ml) y 1,4-dioxano (50 ml). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó secuencialmente con agua (2 x 100 ml) y salmuera saturada (75 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice instantánea, gradiente de elución de 0 a 20% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de terc-butilo (6.62 g, 119%) como un sólido blanco. ES+ m/z [M + H]⁺: 477, t_R de HPLC = 1.42 min (92.7%).

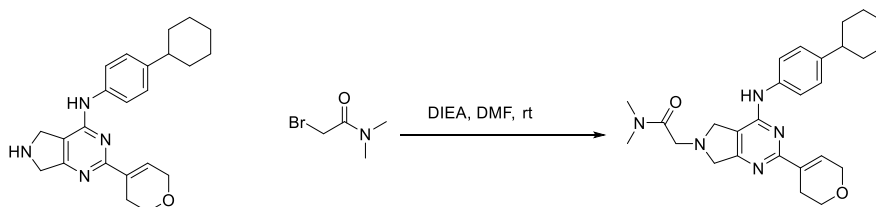
Ejemplo 111, paso 3: N-(4-ciclohexilfenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-amina



4-((4-Ciclohexilfenil)amino)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de terc-butilo (6.622 g, 13.89 mmol) se añadió a HCl en 1,4-dioxano (4 M, 20 ml). La mezcla resultante se agitó a rt durante 4 horas.

La mezcla se filtró para proporcionar clorhidrato de N-(4-ciclohexilfenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-amina (3.69 g, 64%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.14 – 1.29 (m, 1H), 1.32 – 1.43 (m, 4H), 1.70 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 9.3 Hz, 4H), 2.38 – 2.49 (m, 1H), 2.49 – 2.56 (m, 3H), 3.36 (s, 1H), 3.78 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.27 (q, J = 2.8 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.65 – 7.73 (m, 2H), 8.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H). ES+ m/z [M + H]⁺: 377, t_R de HPLC = 1.18 min (95.1%).

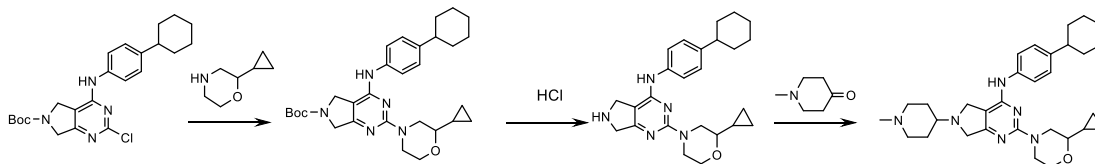
Ejemplo 111, paso 4: 2-(4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N,N-dimetilacetamida



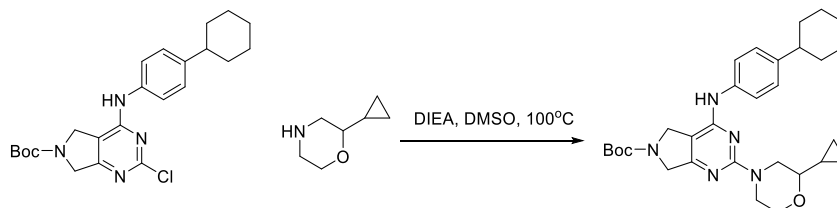
2-Bromo-N,N-dimetilacetamida (88 mg, 0.53 mmol) se añadió a N-(4-ciclohexilfenil)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-amina (200 mg, 0.53 mmol) y DIEA (0.278 ml, 1.59 mmol) en DMF (2 ml) a rt. La mezcla resultante se agitó a rt durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa: Columna XBridge Shield RP18 OBD 19 x 250mm, 10um; Fase Móvil A: agua (0.1% ácido fórmico), Fase Móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Elución de gradiente con detección a 254/220 nm. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta

sequedad para proporcionar formiato de 2-(4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-il)-N,N-dimetilacetamida (13.0 mg, 5%) como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.19 – 1.27 (m, 1H), 1.32 – 1.47 (m, 4H), 1.71 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 9.8 Hz, 4H), 2.49 – 2.50 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.80 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.00 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.13 – 7.20 (m, 2H), 7.65 – 7.72 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.78 (s, 1H). ES+ m/z $[M + H]^+$: 462, t_R de HPLC = 2.34 min (96.0%).

Ejemplo 112: N-(4-ciclohexilfenil)-2-(2-ciclopropilmorfolino)-6-(1-metilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-amina

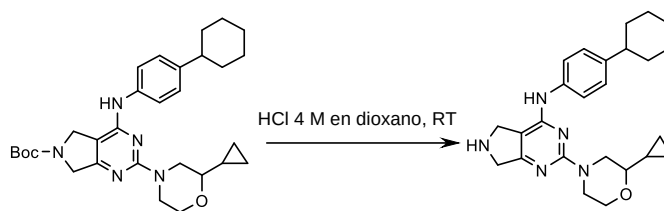


Ejemplo 112, paso 1: 4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-ciclopropilmorfolino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de terc-butilo



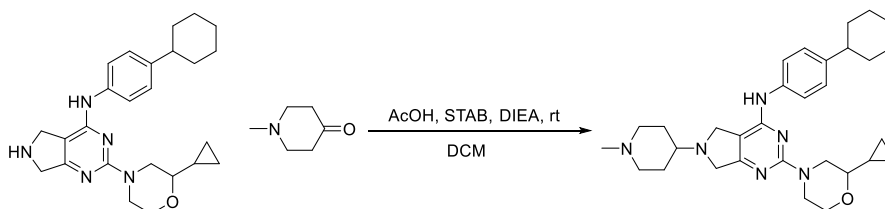
2-Ciclopropilmorfolina (178 mg, 1.40 mmol) se añadió a 2-cloro-4-((4-ciclohexilfenil)amino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1.40 mmol) y DIEA (0.489 ml, 2.80 mmol) en DMSO (3 ml) a rt. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 16 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea C18, gradiente de elución 80 a 100% MeOH en agua (0.1% NH_4HCO_3). Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para proporcionar 4-((4-ciclohexilfenil)amino)-2-(2-ciclopropilmorfolino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de terc-butilo (625 mg, 86%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 0.29 (dd, J = 4.6, 9.6 Hz, 1H), 0.35 – 0.44 (m, 1H), 0.49 – 0.63 (m, 2H), 0.84 – 0.96 (m, 1H), 1.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 1.37 – 1.50 (m, 4H), 1.54 (s, 9H), 1.77 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 2.49 (s, 1H), 2.73 (ddd, J = 2.3, 8.1, 10.4 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 10.4, 12.9 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 3.5, 11.7, 13.3 Hz, 1H), 3.52 (td, J = 2.8, 11.6 Hz, 1H), 3.90 – 3.98 (m, 1H), 4.30 – 4.39 (m, 3H), 4.41 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.51 – 4.59 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 1.9, 8.6 Hz, 2H), 7.49 – 7.56 (m, 2H). ES+ m/z $[M + H]^+$: 520, t_R de HPLC = 1.79 min (97.8%).

Ejemplo 112, paso 2: N-(4-ciclohexilfenil)-2-(2-ciclopropilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-amina



5
 4-((4-Ciclohexilfenil)amino)-2-(2-ciclopropilmorfolino)-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-
 d]pirimidin-6-carboxilato de terc-butilo (615 mg, 1.18 mmol) se añadió en HCl en 1,4-dioxano (8 ml) a rt. La
 mezcla resultante se agitó a rt durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de EA para
 proporcionar clorhidrato de N-(4-ciclohexilfenil)-2-(2-ciclopropilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-
 10 d]pirimidin-4-amina (510 mg, 103%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.24 – 0.28 (m,
 1H), 0.28 – 0.37 (m, 1H), 0.43 – 0.53 (m, 2H), 0.82 – 0.95 (m, 1H), 1.22 – 1.27 (m, 1H), 1.30 – 1.47 (m, 4H),
 1.67 – 1.75 (m, 1H), 1.79 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 2.76 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 10.4, 13.1 Hz, 1H), 3.07
 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.42 (td, J = 2.7, 11.6 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.91 (dd, J = 3.1, 11.4 Hz, 1H), 4.23 – 4.52
 (m, 6H), 7.18 – 7.24 (m, 2H), 7.54 – 7.61 (m, 2H), 9.72 (s, 1H), 10.14 (s, 2H). ES+ m/z [M + H]⁺: 420, t_R de
 15 HPLC = 1.14 min (99.8%).

**Ejemplo 112, paso 3: N-(4-ciclohexilfenil)-2-(2-ciclopropilmorfolino)-6-(1-
 metilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-amina**



20
 AcOH (0.126 ml, 2.19 mmol) se añadió a clorhidrato de N-(4-ciclohexilfenil)-2-(2-
 25 ciclopropilmorfolino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0.22 mmol), 1-metilpiperidin-4-
 ona (74.4 mg, 0.66 mmol) y DIEA (0.115 ml, 0.66 mmol) en DCM (3 ml) a rt. La mezcla resultante se agitó
 a rt durante 30 min. Triacetoxiborohidruro de sodio (139 mg, 0.66 mmol) se añadió a la mezcla anterior a
 rt. La mezcla resultante se agitó a rt durante 16 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El
 producto crudo se disolvió en MeOH (5 ml). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea
 30 C18, gradiente de elución de 90 a 100% MeOH en agua (0.1% NH₄HCO₃). Las fracciones puras se
 evaporaron hasta sequedad para proporcionar el producto como un sólido blanco. El producto obtenido se
 purificó por HPLC preparativa: Columna Kinetex EVO C18 30 x 150, 5μm; Fase Móvil A: agua (NH₄HCO₃
 10 mM), Fase Móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Elución de gradiente con detección a
 254/220 nm. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para
 35 proporcionar N-(4-ciclohexilfenil)-2-(2-ciclopropilmorfolino)-6-(1-metilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-
 pirrol[3,4-d]pirimidin-4-amina (32.5 mg, 28.7%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.19
 – 0.37 (m, 2H), 0.45 – 0.52 (m, 2H), 0.87 (s, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.27 – 1.53 (m, 6H), 1.63 – 1.86 (m, 7H),
 1.95 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.69 – 2.76 (m, 4H), 2.84 – 2.94 (m, 1H), 3.33 – 3.43
 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.87 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 10.1 Hz,

1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H). ES+ m/z [M + H]⁺: 517, t_R de HPLC = 1.05 min (97.4%).

Ensayo biológico

Se utilizó un ensayo basado en FLIPR de transporte de talio para medir la capacidad de los compuestos para activar KCC2. La actividad de KCC2 se evalúa midiendo el influjo de Tl⁺ dependiente de KCC2 en una célula que expresa KCC2. El protocolo de ensayo se basó en los descritos por Delpire *et al* (Proc Natl Acad Sci USA. 2009 Mar 31; 106(13): 5383–5388) y Zhang *et al* (Journal of Biomolecular Screening 15(2): 2010).

Preparación de células HEK que expresan KCC2

KCC2 se sintetizó y optimizó por codones por GeneArt basado en la secuencia Uniprot Q9H2X9. La secuencia final se subclonó en pcDNA3.1.

Las células HEK293 se cultivaron en pilas de células de 10 capas a 37°C, 5% CO₂, en DMEM, 10% suero bovino fetal y glutamina 2 mM. Las células se separaron removiendo el medio y lavando la pila de células con 100 ml de PBS. Se removió el PBS y se añadieron 100 ml de 1x TrypLE y la pila de células volvió a 37°C durante 5 min. Luego, las células separadas se contaron en un contador Vi Cell y se centrifugaron durante 10 min a 1250 rpm en una centrífuga Sorval Legend. Las células se diluyeron en amortiguador de electroporación Maxcyte a 4x la concentración final y se centrifugaron como antes. El sedimento celular se resuspendió a 1x10⁸ /células por ml y se sometió a electroporación en una bolsa Maxcyte CI 2.2 en una máquina Maxcyte STX a través del programa HEK293 con 200 ug/ml de ADN de plásmido. Luego, se permitió que las células se recuperaran durante 30 min antes de añadirlas a 500 ml de PBS y luego se contaron de nuevo en Vi Cell. Luego, las células se congelaron en congelación de velocidad controlada plana en 90% medio completo, 10 DMSO.

Procedimiento para el Ensayo de Talio KCC2

Todos los reactivos se dispensaron usando un Multidrop Combi a menos que se indique lo contrario. Todas las composiciones de amortiguadores de propiedad de FluXOR Invitrogen se mencionan en las tablas a continuación.

Las células HEK293 KCC2 se recolectaron a una densidad de 3.33 x 10⁵ células/ml en medios completos (DMEM, Sigma, D6546, 10% suero de ternera fetal y 1% glutamax) y se sembraron 30 µl por cavidad en placas negras transparentes de 384 cavidades recubiertas de PDL (Corning, 354663). Las células se dejaron a temperatura ambiente durante 20 minutos para que se asentaran antes de la incubación durante 48 horas a 37°C, 5% CO₂. Después de la incubación, se realizaron tres pasos de lavado en HBSS (Sigma, H6648) utilizando un lavador de células Biotek con la aspiración final dejando un volumen residual de HBSS de 20 µl en cada cavidad. Luego, se añadieron 20 µl adicionales por cavidad de tinte de carga de talio (1 h, RT, protegido de la luz). Se añadieron 5 µl de los compuestos de prueba (concentración máxima de 100 µM, diluciones 1:2, curva de 12 puntos) utilizando FLIPR TETRA y se incubaron a RT

durante 90 min en la oscuridad. Después de la incubación del compuesto, la respuesta del flujo de talio se leyó en FLIPR TETRA (ex. 515-575 nm), que se inició por FLIRR TETRA al dispensar 5 μ L de amortiguador de estímulo en cada cavidad. Los registros se midieron cada 1 segundo durante 120 segundos. Se utilizó flujo de talio a 120 s para determinar la EC₅₀.

5 **Reactivos para el ensayo de KCC2:**

Amortiguador de Ensayo

Para 100ml

10

Material/Reactivo	Detalles	Fuente
Amortiguador de ensayo del kit (10 x; componente B)	10 ml	Life Tech (F10017)
Agua desionizada	86 ml	Preparación de medios
HEPES (1M)	2 ml	Sigma (H0887)
Ouabain (10 mM en agua desionizada)	200 μ l (Nota TH-4)	Sigma (O3125)

pH ajustado a 7.4 utilizando NaOH

15

Amortiguador de Carga

Para 10ml

20

Material/Reactivo	Detalles	Fuente
Tinte FluxOR (componente A)	10 μ l	Life Tech (F10017)
Amortiguador de Ensayo	9 ml	como anteriormente
Supresor de Fondo	1 ml	Life Tech (B10512)
Bumetanida (100 mM en DMSO)	2 μ l	Sigma (B3023)

El amortiguador de carga debe ser preparado el día del ensayo.

Amortiguador de compuesto: Amortiguador de ensayo con 1 μ l de bumetanida por 10 ml.

25

Amortiguador de Estímulo

Para 10ml

30

Material/Reactivo	Detalles	Fuente
Amortiguador libre de Cl FluxOR (componente E)	1.5 ml	Life Tech (F10017)
Agua desionizada	6 ml	preparación de medios
Solución de K ⁺ (K ₂ SO ₄) (componente F)	2 ml	Life Tech (F10017)
Solución de TI ⁺ (TI ₂ SO ₄) (componente G)	0.5 ml	Life Tech (F10017)
Bumetanida (100 mM en DMSO)	1 μ l	Sigma (D129)

35

Actividad de los ejemplos en el ensayo de talio de KCC2.

Todos los compuestos mostraron E_{max} > 140% de la señal de DMSO.

5	Ejemplo	EC50 de Actividad de KCC2 (μM)	42	0.633	85	8.41
	1	1.71	43	0.738	86	5.83
	2	0.672	44	0.901	87	8.18
	3	3.00	45	1.15	88	3.52
	4	3.76	46	1.29	89	3.51
10	5	3.77	47	3.16	90	1.71
	6	6.82	48	6.30	91	9.92
	7	4.50	49	6.30	92	2.37
	8	5.43	50	7.98	93	1.41
	9	6.14	51	0.973	94	1.30
15	10	2.99	52	0.146	95	3.22
	11	2.01	53	0.215	96	2.92
	12	1.35	54	0.253	97	1.35
	13	1.71	55	2.30	98	5.53
	14	0.707	56	3.28	99	3.79
20	15	0.769	57	3.60	100	6.30
	16	0.749	58	3.78	101	1.01
	17	1.09	59	4.46	102	0.700
	18	1.39	60	4.82	103	3.99
	19	2.04	61	5.51	104	1.63
25	20	2.35	62	5.66	105	1.17
	21	2.64	63	5.71	106	1.85
	22	2.79	64	5.76	107	6.30
	23	2.92	65	7.65	108	1.97
	24	2.92	66	0.917	109	6.34
30	25	3.41	67	4.07	110	7.31
	26	3.50	68	1.94	111	5.35
	27	3.58	69	1.56	112	3.57
	29	3.89	70	1.83	113	4.74
	30	4.05	71	4.13	114	7.30
35	31	4.81	72	1.53		
	32	4.89	73	2.73		
	33	5.01	74	3.70		
	34	5.21	75	3.77		
	35	6.30	76	6.89		
	36	6.30	78	3.08		
	37	6.30	79	6.30		
	38	9.34	80	1.80		
	39	9.90	81	2.47		
	40	6.36	82	2.29		
	41	0.518	83	3.88		
			84	2.09		