

COMPUESTOS ESPIROCÍCLICOS

La presente memoria descriptiva se refiere a determinados compuestos espirocíclicos, y a sales farmacéuticamente aceptables de estos, que inhiben la enzima proteína arginina·metiltransferasa 5 (PRMT5) y, en consecuencia, exhiben actividad anticancerosa. La memoria descriptiva también se refiere al uso de dichos compuestos espirocíclicos y sales farmacéuticamente aceptables de estos en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal, por ejemplo, para la prevención o el tratamiento del cáncer. La memoria descriptiva también se refiere a procesos y compuestos intermedios implicados en la preparación de dichos compuestos espirocíclicos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

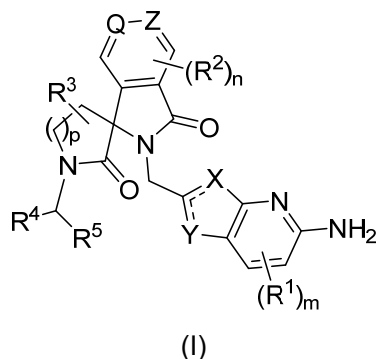
La proteína arginina·metiltransferasa 5 (PRMT5) es un miembro de la familia PRMT de enzimas arginina·metiltransferasas que catalizan la adición de grupos metilo al motivo guanidina de residuos de arginina, usando S-adenosil-L-metionina (SAM) como donador de metilo. La PRMT5 es una arginina·metiltransferasa de tipo II que dimetila simétricamente el grupo guanidina de residuos de arginina con lo que convierte de esta manera un grupo NH₂ de la guanidina de la arginina en un grupo NMe₂. La PRMT5 metila una serie de sustratos diferentes, que incluyen proteínas histonas y no histonas, y al hacerlo regula procesos tales como el corte y empalme del ARN, la proliferación celular y la reparación del ADN. De manera significativa, la PRMT5 se sobreexpresa en una serie de tipos de cáncer y se ha identificado como una candidata para la intervención terapéutica a través del desarrollo de moléculas pequeñas que inhiben la actividad metiltransferasa de PRMT5 (véase, p. ej., Kim *et al.*, (2020) *Cell Stress* 4(8) 199-2151).

El inhibidor 2A de cinasa dependiente de ciclina (CDKN2A) es un gen supresor de tumores que está eliminado de manera homocigótica en aproximadamente un 15 % de los cánceres. La pérdida del locus del cromosoma 9p21 da como resultado la coeliminación de una serie de genes adicionales, incluido el gen que codifica la metiltioadenosina·fosforilasa (MTAP). La MTAP es una enzima metabólica implicada en el rescate de metionina y la pérdida de la MTAP da como resultado mayores concentraciones del sustrato de la MTAP, la metiltioadenosina (MTA), en células cancerosas con CDKN2A/MTAP eliminados. La MTA actúa ella misma como un inhibidor débil de la PRMT5 y la acumulación de MTA en líneas de células cancerosas con CDKN2A/MTAP eliminados lleva, por consiguiente, a una inhibición parcial de la actividad de PRMT5. La actividad de PRMT5 comprometida hace que las células cancerosas con CDKN2A/MTAP eliminados sean susceptibles a una acción selectiva posterior sobre la PRMT5, por ejemplo, usando ARN horquillado corto (ARNhc). Se ha identificado una “vulnerabilidad colateral” en el cáncer, en donde se puede actuar selectivamente sobre los tumores con CDKN2A/MTAP eliminados mediante la inhibición de la PRMT5 (véanse Marjon *et*

al., (2016) *Cell Reports* 15, 574-587; Mavrakis *et al.*, (2016) *Science* 11;351(6278):1208-13; Kryukov *et al.*, (2016) *Science* 11;351(6278):1214-8).

Existe la necesidad de desarrollar inhibidores de la PRMT5 “sinérgicos con la MTA” (es decir, inhibidores que se unen a la PRMT5, preferentemente en presencia de la MTA) para el tratamiento del cáncer. Esto se debe a que los inhibidores de la PRMT5 “sinérgicos con la MTA” ejercen un mayor efecto inhibitorio sobre la PRMT5 en entornos en los que hay presentes concentraciones relativamente elevadas de MTA tales como las células tumorales con CDKN2A/MTAP eliminados y no en tejidos sanos. En consecuencia, los inhibidores de la PRMT5 “sinérgicos con la MTA” deben poseer un alto índice terapéutico (y una baja toxicidad colateral) ya que su actividad antiproliferativa se manifestará selectivamente en las células tumorales diana con CDKN2A/MTAP eliminados. Hasta la fecha no se han aprobado inhibidores de la PRMT5, ni mucho menos inhibidores de la PRMT5 “sinérgicos con la MTA”, para uso terapéutico. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos inhibidores de la PRMT5, idealmente inhibidores de la PRMT5 que sean “sinérgicos con la MTA”, y que posean las propiedades farmacéuticas requeridas para que sean adecuados para uso clínico, ya que proporcionarán nuevas opciones para el tratamiento del cáncer. Se ha observado que los compuestos de la memoria descriptiva poseen actividad antitumoral, siendo útiles para inhibir la proliferación celular descontrolada que surge de una enfermedad neoplásica. Los compuestos de la memoria descriptiva proporcionan un efecto antitumoral actuando, cuando menos, como inhibidores de la PRMT5. De manera significativa, los inhibidores de la PRMT5 de acuerdo con la memoria descriptiva son inhibidores de la PRMT5 “sinérgicos con la MTA” y cabe esperar que muestren una utilidad clínica mejorada debido a su perfil de actividad único que debe proporcionar un alto índice terapéutico y una baja toxicidad colateral.

De acuerdo con un primer aspecto de la memoria descriptiva, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



en donde:

el anillo que contiene X e Y es un pirrol y X es NH e Y es CH o X es CH e Y es NH;

Z se selecciona entre CH, CF, CCl o, si Q no es N, N;

Q se selecciona entre CH, CF, CCl o, si Z no es N, N;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

5 p es 1 o 2;

R¹ se selecciona, en cada caso, independientemente entre F, Cl, CN, Me, CF₃, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, fluoroalquilo C₁-C₃, OMe o alcoxi C₁-C₃;

R² se selecciona, en cada caso, independientemente entre F, Cl, Me, MeO y CF₃;

R³ es H, Me, alquilo C₁-C₃ o fluoroalquilo C₁-C₃;

10 R⁴ es H, Me o alquilo C₁-C₃;

R⁵ es H, Me, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, CH₂OMe, CH₂OCHF₂, CH₂OCF₃, CH₂O(alquilo C₁-C₃), CH₂O(fluoroalquilo C₁-C₃), C(CH₂CH₂)R⁶, CCR⁷, CH₂R⁸, R⁹ o CH₂R¹⁰;

R⁶ es H, Me, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH o CH₂OMe;

R⁷ es H, Me, ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ o un grupo

15 heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con Me, alquilo C₁-C₃, F o Cl;

R⁸ es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con Me, alquilo C₁-C₃, F o Cl;

R⁹ es un grupo fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido; y

20 R¹⁰ es un grupo fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido.

En un aspecto más, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como medicamento.

25 En un aspecto más, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En un aspecto más, se proporciona un método para tratar un cáncer administrando a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

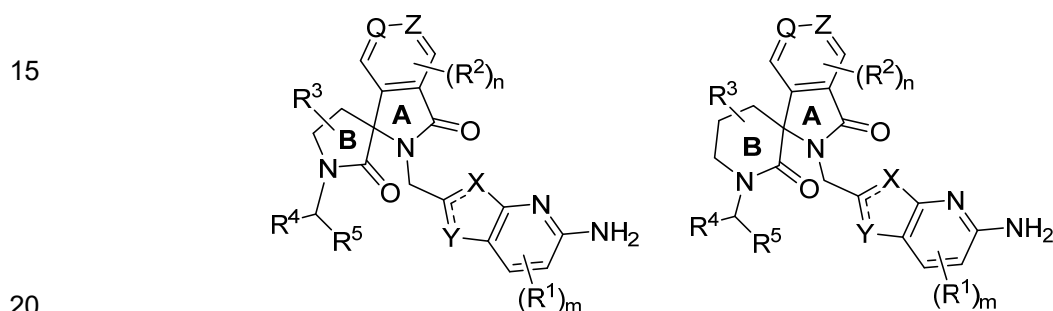
30 En un aspecto más, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer.

En un aspecto más, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la fabricación de un medicamento, por ejemplo, un medicamento para su uso en el tratamiento del cáncer.

En un aspecto más, se proporciona un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, e instrucciones para su uso en el tratamiento del cáncer.

En un aspecto más, se proporciona un método para la fabricación de un compuesto de
5 Fórmula (I).

Los compuestos de Fórmula (I) presentan un núcleo espirocíclico en el que un anillo de 2-pirrolidinona (denominado anillo A en este párrafo e ilustrado más adelante como tal) y un segundo anillo (denominado anillo B en este párrafo e ilustrado más adelante como tal), seleccionado entre 2-pirrolidinona y 2-piperidinona, comparten un átomo de carbono a través
10 del cual están conectados y en cuyo punto se sitúa un centro quiral. Además, el átomo de nitrógeno del anillo A está conectado a un motivo de 4- o -7-azaindol mediante un conector de metileno (es decir, CH₂). El anillo A también está condensado con un anillo de fenilo o de piridina. El átomo de nitrógeno del anillo B está sustituido con un grupo CHR⁴R⁵.



Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) poseen una potente actividad antitumoral que procede de su capacidad para inhibir la PRMT5. Tal como se ha indicado anteriormente, la PRMT5 es una enzima que usa la SAM como donador de metilo para la desmetilación simétrica del grupo guanidina de la arginina y desempeña, por tanto, un
25 importante papel en la modificación epigenética de sustratos de histona y no de histona en las células. La PRMT5 está implicada en el crecimiento tumoral mediante la potenciación de modificaciones de la cola de histonas que reprimen los miARN, que actúan selectivamente sobre los genes promotores de tumores. Los estudios indican que el gen MTAP está eliminado en aproximadamente un 15 % de los cánceres y que tales cánceres son más dependientes de la
30 actividad enzimática de la PRMT5 que las células naturales sin la eliminación del gen MTAP. Esta eliminación de MTAP se encuentra en una proporción significativa de cánceres y crea una vulnerabilidad genética que puede ser explotada para el tratamiento de estos. Además, la eliminación de MTAP hace que las células cancerosas acumulen MTA ya que su fosforilación está bloqueada y, en consecuencia, las células con MTAP eliminado exhiben altas
35 concentraciones de MTA con respecto a las células naturales que expresan MTAP.

A diferencia de los inhibidores de la PRMT5 conocidos, los compuestos de acuerdo con la memoria descriptiva se unen ventajosamente a la PMRT5 y la inhiben de manera más eficaz en presencia de la MTA - son "sinérgicos con la MTA". Esta sinergia con la MTA es particularmente beneficiosa ya que la inhibición de la PRMT5 observada con los compuestos de acuerdo con la memoria descriptiva es elevada en células cancerosas deficientes en MTAP, en las que los niveles de MTA son característicamente elevados con respecto a las células naturales normales, con respecto a las células normales y, por tanto, se reduce la toxicidad colateral indeseable. Este perfil debe permitir que se consigan niveles elevados de inhibición de la PRMT5 en las células diana sin toxicidad colateral inaceptable. La toxicidad colateral es una preocupación particular para los inhibidores de la PRMT5 y ha sido limitante de la dosis en el campo clínico con inhibidores de la PRMT5 no selectivos de la MTA tales como GSK3326595. Los inhibidores de la PRMT5 de acuerdo con la presente memoria descriptiva poseen, en consecuencia, una ventana terapéutica más amplia que los inhibidores de la PRMT5 no selectivos de la MTA anteriores, que podría permitir que se consigan adecuadamente niveles óptimos de inhibición de la PRMT5 y se produzca un beneficio terapéutico mejorado.

Los compuestos de acuerdo con la presente memoria descriptiva poseen buenas propiedades fisicoquímicas que indican que serán adecuados para la administración oral a seres humanos para proporcionar un efecto terapéutico. Por ejemplo, además de su capacidad para inhibir la PRMT5, los compuestos de acuerdo con la memoria descriptiva poseen buenos perfiles de solubilidad y un peso molecular relativamente bajo que indican su idoneidad para la administración oral. Tal como se describe adicionalmente en el presente documento, las configuraciones estereoquímicas de los compuestos de la memoria descriptiva y, en particular, su quiralidad en el centro espirocíclico, son determinantes clave de su actividad inhibidora de PRMT5.

Por consiguiente, los compuestos de la presente memoria descriptiva pueden ser valiosos como agentes antitumorales. En particular, los compuestos de la presente memoria descriptiva pueden tener aplicación como inhibidores selectivos de la proliferación, la supervivencia, la motilidad, la diseminación y la invasividad de células cancerosas de mamífero que son deficientes en MTAP. Debido a su capacidad para inhibir la PRMT5, el tratamiento de un sujeto con un compuesto de acuerdo con la presente memoria descriptiva puede conducir a la inhibición del crecimiento tumoral, desencadenar la regresión tumoral, y/o inhibir la formación de metástasis y/o el crecimiento tumoral metastásico. En particular, los compuestos de la presente memoria descriptiva pueden ser valiosos como agentes antiproliferativos y antiinvasivos en la contención y/o tratamiento de enfermedades tumorales sólidas. Particularmente, los compuestos de la presente memoria descriptiva pueden ser útiles en la

prevención o el tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de PRMT5 y en donde la actividad de PRMT5 está implicada en eventos de señalización celular que conducen a la proliferación y supervivencia de células tumorales.

5 Por consiguiente, se proporciona también un método para proporcionar un efecto inhibidor selectivo sobre la PRMT5 en células con MTAP eliminado, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se ha definido en el presente documento, a un paciente que lo necesite.

10 En el presente documento se describen compuestos que pueden unirse a la PRMT5 en presencia de la MTA. En ensayos bioquímicos y basados en células, se muestra que los compuestos de la presente memoria descriptiva son potentes agentes de unión a la PRMT5 en presencia de la MTA y, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos mediados por la PRMT5, en particular en el tratamiento de cánceres tales como cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC), linfomas (por ejemplo, DLBCL) y cánceres gástricos. En particular, los compuestos de acuerdo con la memoria descriptiva se pueden usar en el tratamiento de

15 cánceres con CDKN2A/MTAP eliminados, es decir, aquellos cánceres en los que el gen supresor de tumores, el inhibidor 2A de cinasa dependiente de ciclina (CDKN2A), está eliminado de manera homocigótica. Los compuestos de acuerdo con la memoria descriptiva se pueden usar igualmente en métodos de tratamiento de pacientes que tienen un cáncer con CDKN2A/MTAP eliminados.

20 La presente memoria descriptiva también se refiere a procesos para la fabricación de dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los contienen, a métodos de tratamiento que comprenden administrar dichos compuestos a pacientes, por ejemplo, seres humanos, que lo necesiten, al uso de compuestos de Fórmula (I) para la fabricación de medicamentos, por ejemplo, para su uso en el tratamiento de un paciente que padece una

25 enfermedad hiperproliferativa tal como cáncer.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Para que la memoria descriptiva pueda comprenderse mejor, en el presente documento se hace referencia a la siguiente figura:

30 **Figura 1:** Una estructura cristalina de proteína del Ejemplo 1 y la MTA unidas a la PRMT5. La estructura cristalina de proteína ilustra que los compuestos de la presente memoria descriptiva se unen a la PRMT5 junto con la MTA. También es visible la estereoquímica del sistema de anillo espirocíclico y las interacciones clave del inhibidor con residuos tales como Leu312, Glu435, Glu444, Ser578 y Phe580 de la PRMT5.

35 A menos que se defina de otro modo, todos los términos científicos y técnicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que interpreta comúnmente un experto

en la técnica a la que se refiere la presente divulgación. Por ejemplo, el *Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology*, Juo, Pei-Show, 2.^a ed., 2002, CRC Press; *The Dictionary of Cell and Molecular Biology*, 3.^a ed., 1999, Academic Press; y el *Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology*, revisado, 2000, Oxford University Press, proporcionan a un experto diccionarios generales de muchos de los términos usados en esta divulgación.

Para que la presente memoria descriptiva se pueda entender con más facilidad, a continuación se definen explícitamente determinados términos. Además, a lo largo de la memoria descriptiva se exponen definiciones según sea apropiado.

Las unidades, los prefijos y los símbolos se indican con su forma aceptada por el Sistema Internacional de Unidades (SI). Los intervalos numéricos incluyen los números que definen el intervalo.

La expresión “composición farmacéutica” se refiere a un preparado que se encuentra en una forma que permite que la actividad biológica del principio activo se exprese, y que no contiene componentes adicionales que sean inaceptablemente tóxicos para un sujeto al que se administre la composición. Tales composiciones pueden ser estériles. Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente memoria descriptiva comprenderá un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los términos y expresiones tales como “que trata” o “tratamiento” o “tratar” o “que alivia” o “aliviar” se refieren tanto a (1) medidas terapéuticas que curan, ralentizan, disminuyen los síntomas de y/o detienen la progresión de un trastorno o estado patológico diagnosticado y (2) medidas profilácticas o preventivas que previenen y/o retrasan el desarrollo de un trastorno o estado patológico seleccionado como diana. Por tanto, los que necesitan el tratamiento incluyen los que ya tienen el trastorno; los propensos a tener el trastorno; y aquellos en los que se ha de prevenir el trastorno. En determinados aspectos, se “trata” satisfactoriamente el cáncer en un sujeto de acuerdo con los métodos de la presente divulgación si el paciente muestra, p. ej., remisión total, parcial o transitoria de un determinado tipo de cáncer.

El término “sujeto” se refiere a cualquier animal (p. ej., un mamífero), incluidos, sin carácter limitante, seres humanos, primates no humanos, roedores y similares, que vaya a ser el receptor de un tratamiento particular. Normalmente, los términos “sujeto” y “paciente” se usan indistintamente en el presente documento en referencia a un sujeto humano.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilo” se refiere a radicales hidrocarbonados saturados tanto de cadena lineal como ramificada que contienen el número especificado de átomos de carbono. Tal como se usa en el presente documento, el término deuteroalquilo se refiere a grupos alquilo en los que uno o más, opcionalmente todos, los

hidrógenos se reemplazan por átomos de deuterio. Tal como se usa en el presente documento, el término haloalquilo se refiere a grupos alquilo en los que uno o más, opcionalmente todos, los hidrógenos se reemplazan por átomos de cloro o flúor. Tal como se usa en el presente documento, el término fluoroalquilo se refiere a grupos alquilo en los que uno o más, 5 opcionalmente todos, los hidrógenos se reemplazan por átomos de flúor. Los ejemplos de grupos fluoroalquilo preferentes incluyen CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , CF_2CH_3 y CF_2CF_3 . El término cicloalquilo se refiere a un carbociclo saturado, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término acetilenilo se refiere a un radical etinilo, es decir, un grupo $-\text{CCH}$. El término 10 alquinilo se refiere a un grupo que contiene un triple enlace carbono-carbono.

En la presente memoria descriptiva, el sufijo $\text{C}_x\text{-C}_y$, tal como se usa en expresiones tales como alquilo $\text{C}_x\text{-C}_y$ y similares, en donde x e y son números enteros, indica el intervalo numérico de los átomos de carbono que están presentes en el grupo. Por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ incluye metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *i*-butilo y *t*-butilo, mientras que los ejemplos de 15 grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ incluyen metilo, etilo, *n*-propilo e *i*-propilo. Los grupos alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi y *t*-butoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi e *i*-propoxi. Los ejemplos de grupos fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Los ejemplos de grupos fluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y 20 2,2,2-trifluoroetoxi. Un grupo $-\text{O}(\text{deuterioalquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$ es un grupo O-metilo, O-etilo u O-*n*-propilo u O-*i*-propilo parcial o totalmente deuterado. Un grupo cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ se refiere a un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

A menos que se indique específicamente, la unión de un átomo o grupo puede ser cualquier átomo adecuado de ese grupo; por ejemplo, propilo incluye prop-1-ilo y prop-2-ilo.

25 Heteroarilo, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo aromático $[4n+2]$ que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros incluyen pirrol, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, furano y tiazol. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 6 miembros incluyen piridina, piridazina, pirimidina y pirazina.

30 Heteroarilo bicíclico, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heteroarilo bicíclico $[6,5]$ o $[6,6]$ que comprende un anillo de 6 miembros condensado con un anillo de 5 o 6 miembros, en donde al menos uno de los dos anillos constituyentes contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S y, además, en donde al menos uno de los dos anillos constituyentes es un anillo aromático $[4n+2]$. Un grupo heteroarilo bicíclico en este 35 contexto es un grupo aromático que comprende dos anillos condensados y que contiene 1, 2, 3

o 4 átomos de N, o un átomo de O, o un átomo de S, o 1 átomo de N y un átomo de S, o 1 átomo de N y un átomo de O, o 2 átomos de N y un átomo de S, o 2 átomos de N y un átomo de O. Los grupos heteroarilo bicíclicos incluyen aquellos grupos donde ambos anillos condensados son aromáticos, o donde un anillo condensado es aromático y el otro anillo condensado está parcial o completamente saturado. Dicho anillo condensado parcial o totalmente saturado también puede comprender un grupo carbonilo. Los grupos heteroarilo bicíclicos pueden ser un sistema [6,5] en el que un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 6 miembros está condensado con un pirrol, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, isotiazol, furano y tiazol. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, azaindolilo, azaindazolilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo y naftiridinilo.

Tal como se ha indicado anteriormente, los compuestos de Fórmula (I) pueden poseer un grupo R^7 que es un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con Me, alquilo C_1-C_3 , F o Cl. En tales casos, el grupo heteroarilo de 5 miembros se selecciona preferentemente entre pirazol, pirrol, imidazol, oxazol o tiazol opcionalmente sustituido, por ejemplo, *N*-metilpirazol.

Tal como se ha indicado anteriormente, los compuestos de Fórmula (I) pueden poseer un grupo R^8 que es un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con Me, alquilo C_1-C_3 , F o Cl. En tales casos, el grupo heteroarilo de 5 miembros se selecciona preferentemente entre pirazol, pirrol, imidazol, oxazol o tiazol opcionalmente sustituido, por ejemplo, tiazol sustituido con metilo.

Tal como se ha indicado anteriormente, los compuestos de Fórmula (I) pueden poseer un grupo R^9 o R^{10} que es un grupo fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. En tales casos, R^9 o R^{10} pueden estar sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Me, CN, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_3 o un grupo heteroarilo de 5 miembros.

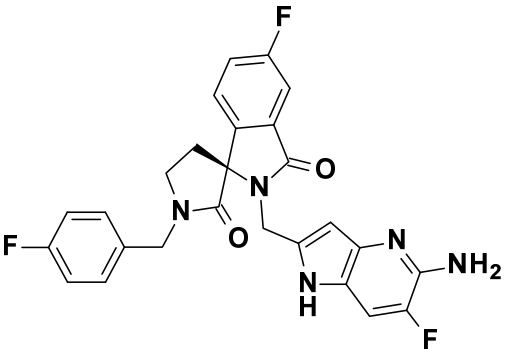
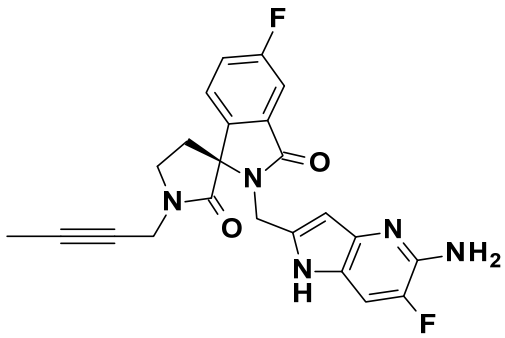
Para no dar lugar a duda, cuando múltiples sustituyentes se seleccionan independientemente de un grupo determinado, los sustituyentes seleccionados pueden comprender los mismos sustituyentes o sustituyentes diferentes del grupo determinado. A modo de ejemplo solamente, en el caso de $(R^1)_m$ y cuando m es 2, los dos sustituyentes R^1 podrían ser iguales, por ejemplo, ambos fluoro, o podrían ser diferentes, por ejemplo, un fluoro y un metilo.

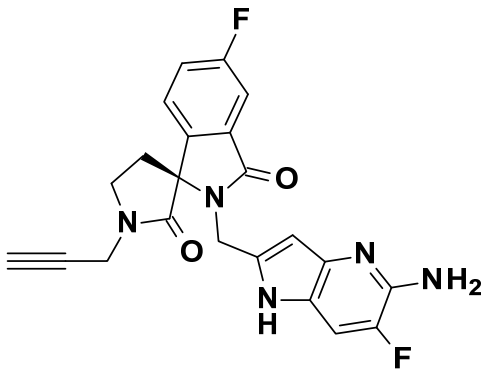
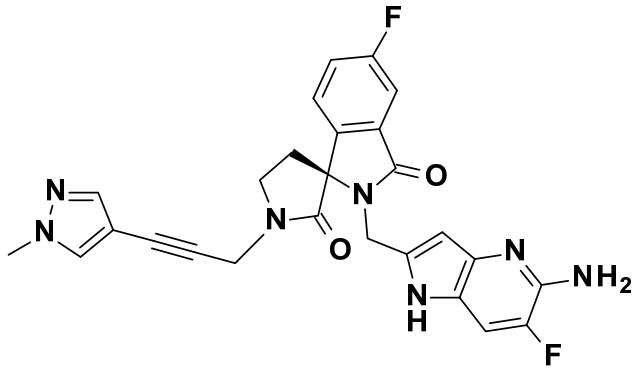
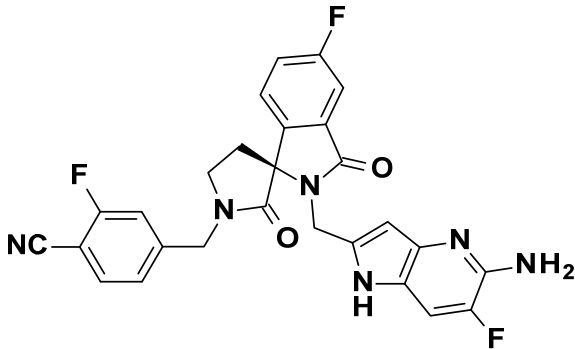
Para no dar lugar a duda, adicionalmente, el uso de “~” en las fórmulas de la presente memoria descriptiva representa el punto de unión entre diferentes grupos.

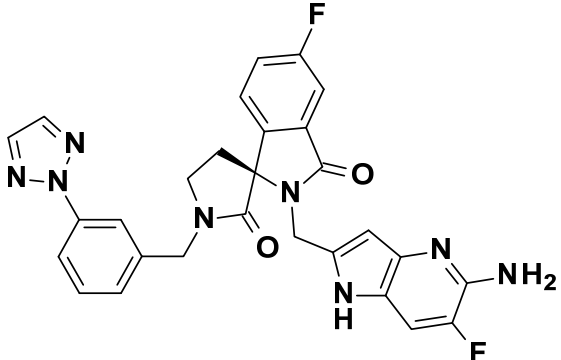
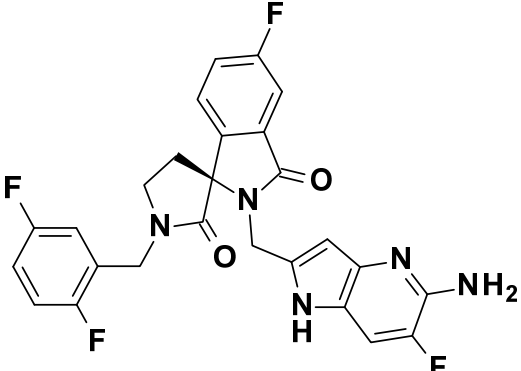
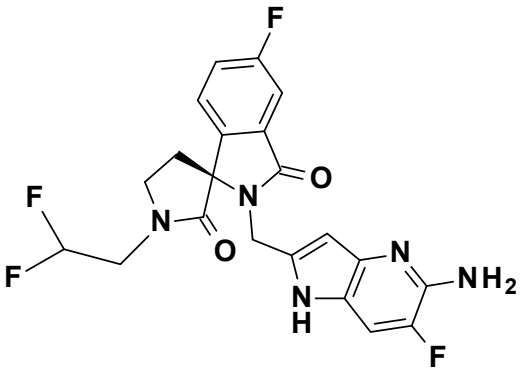
Cuando cualquier realización dentro de la presente memoria descriptiva incluye un grupo que se dice que está “opcionalmente sustituido”, entonces una realización adicional incluirá la realización en la que dicho grupo no está sustituido. En el caso en el que un grupo está opcionalmente sustituido, los sustituyentes opcionales se pueden seleccionar entre Me, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, fluoroalquilo C₁-C₃, F o Cl, OH, Oalcoxi C₁-C₃, OH, NH₂ y N(alquilo C₁-C₃)₂.

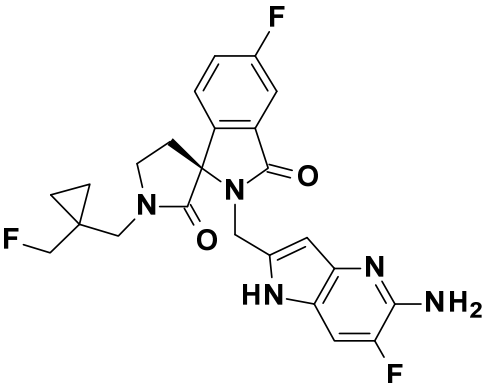
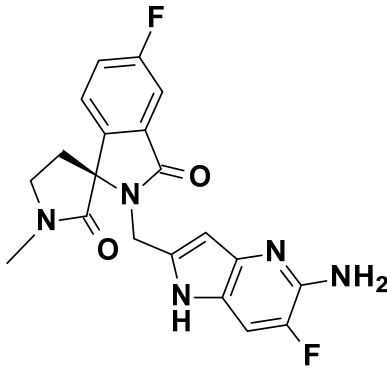
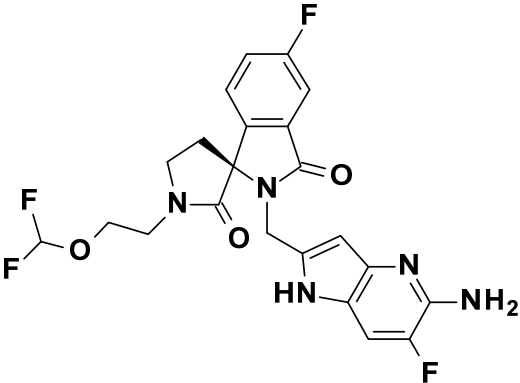
En la **Tabla 1** siguiente se enumeran a modo de ejemplo compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la memoria descriptiva.

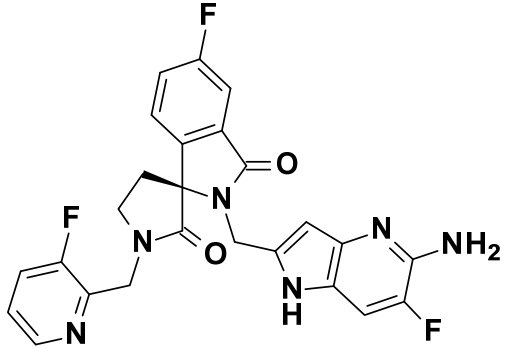
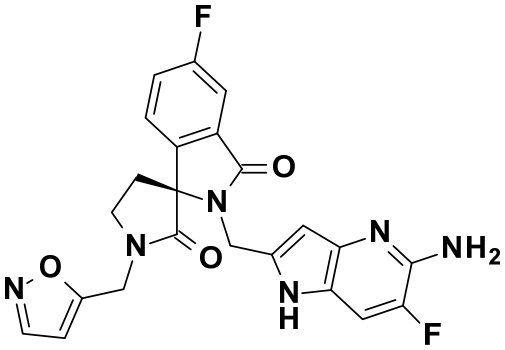
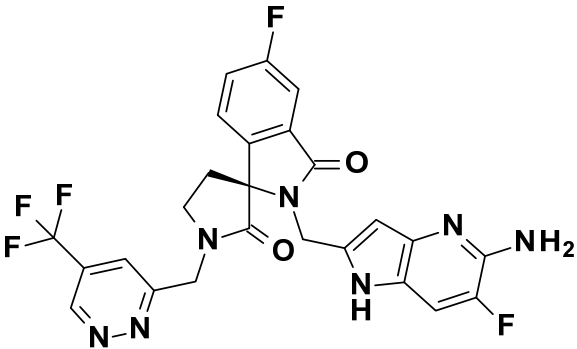
Tabla 1 Compuestos de Fórmula (I)

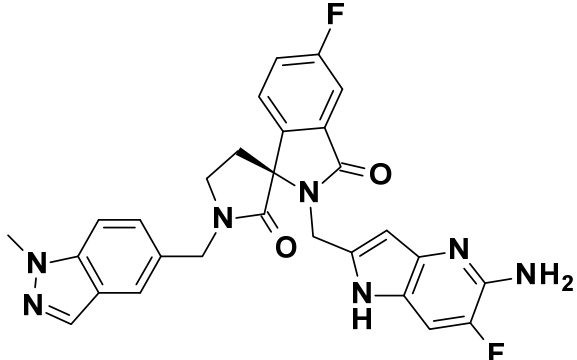
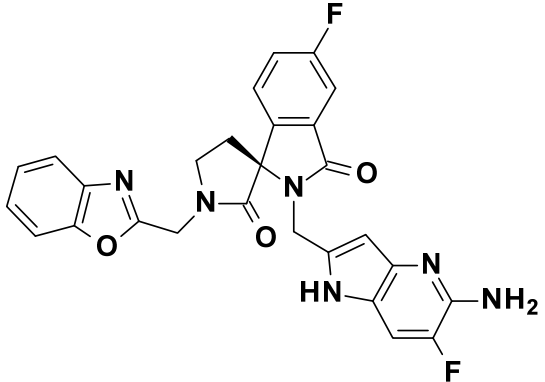
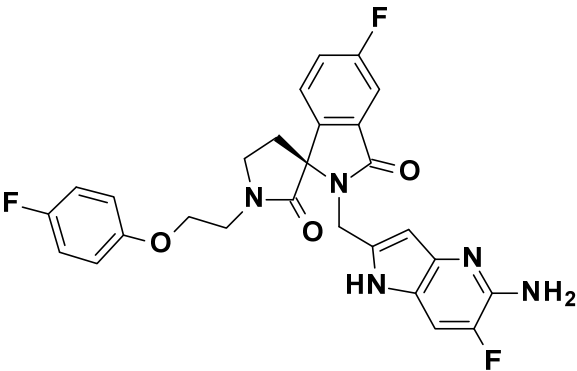
10	Ejemplo	Estructura
15	1	 (S)-2-((5-Amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(4-fluorobencil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona
25	2	 (S)-2-((5-Amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1'(-but-2-in-1-il)-5-fluoro-espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

3 5 10	 (S)-2-((5-Amino-6-fluoro-1<i>H</i>-pirrolo[3,2-<i>b</i>]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(prop-2-in-1-il)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona
4 15 20	 (S)-2-((5-Amino-6-fluoro-1<i>H</i>-pirrolo[3,2-<i>b</i>]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(3-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)prop-2-in-1-il)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona
5 25 30	 (S)-4-((2-((5-Amino-6-fluoro-1<i>H</i>-pirrolo[3,2-<i>b</i>]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-2',3-dioxoespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo

6	5	 (S)-1'-(3-(2H-1,2,3-Triazol-2-il)bencil)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona
7	15	 (S)-2-((5-Amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1'-(2,5-difluorobencil)-5-fluoro-espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona
8	25	 (S)-2-((5-Amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1'-(2,2-difluoroetil)-5-fluoro-espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

9 5 10	 (S)-2-((5-Amino-6-fluoro-1<i>H</i>-pirrolo[3,2-<i>b</i>]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-((1-(fluorometil)ciclopropil)metil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona
10 15 20	 (S)-2-((5-Amino-6-fluoro-1<i>H</i>-pirrolo[3,2-<i>b</i>]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-metilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona
11 25 30	 (S)-2-((5-Amino-6-fluoro-1<i>H</i>-pirrolo[3,2-<i>b</i>]piridin-2-il)metil)-1'-(2-(difluorometoxi)etil)-5-fluoro-espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

12	 (S)-2-((5-Amino-6-fluoro-1<i>H</i>-pirrolo[3,2-<i>b</i>]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-((3-fluoropiridin-2-il)metil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona
13	 (S)-2-((5-Amino-6-fluoro-1<i>H</i>-pirrolo[3,2-<i>b</i>]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(isoxazol-5-ilmetil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona
14	 (S)-2-((5-Amino-6-fluoro-1<i>H</i>-pirrolo[3,2-<i>b</i>]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-((5-(trifluorometil)piridazin-3-il)metil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

15	 (S)-2-((5-Amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-((1-metil-1H-indazol-5-il)metil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona
16	 (S)-2-((5-Amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1'(benzo[d]oxazol-2-ilmetil)-5-fluoro-espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona
17	 (S)-2-((5-Amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-((2-(4-fluorofenossi)etil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

18		
5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		
70		
75		
80		
85		
90		
95		
100		
105		
110		
115		
120		
125		
130		
135		
140		
145		
150		
155		
160		
165		
170		
175		
180		
185		
190		
195		
200		
205		
210		
215		
220		
225		
230		
235		
240		
245		
250		
255		
260		
265		
270		
275		
280		
285		
290		
295		
300		
305		
310		
315		
320		
325		
330		
335		
340		
345		
350		
355		
360		
365		
370		
375		
380		
385		
390		
395		
400		
405		
410		
415		
420		
425		
430		
435		
440		
445		
450		
455		
460		
465		
470		
475		
480		
485		
490		
495		
500		
505		
510		
515		
520		
525		
530		
535		
540		
545		
550		
555		
560		
565		
570		
575		
580		
585		
590		
595		
600		
605		
610		
615		
620		
625		
630		
635		
640		
645		
650		
655		
660		
665		
670		
675		
680		
685		
690		
695		
700		
705		
710		
715		
720		
725		
730		
735		
740		
745		
750		
755		
760		
765		
770		
775		
780		
785		
790		
795		
800		
805		
810		
815		
820		
825		
830		
835		
840		
845		
850		
855		
860		
865		
870		
875		
880		
885		
890		
895		
900		
905		
910		
915		
920		
925		
930		

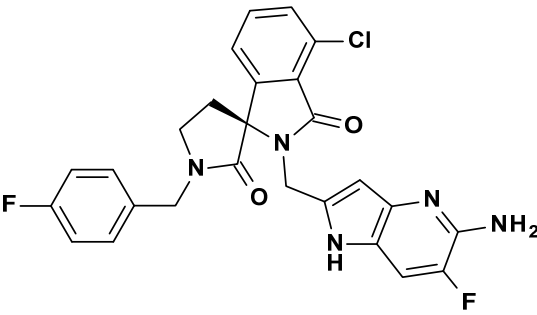
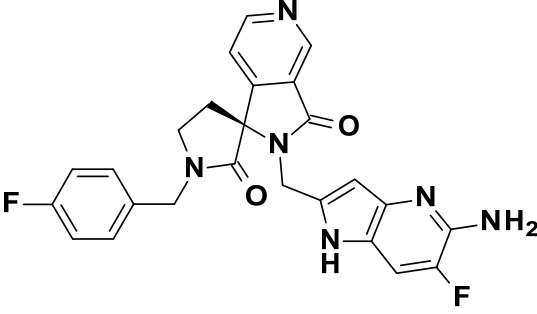
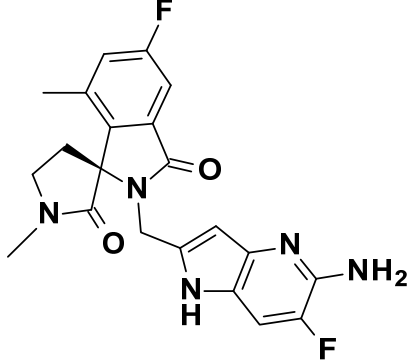
10

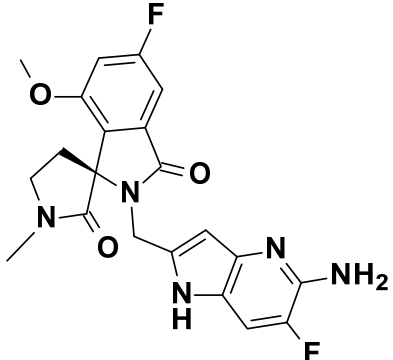
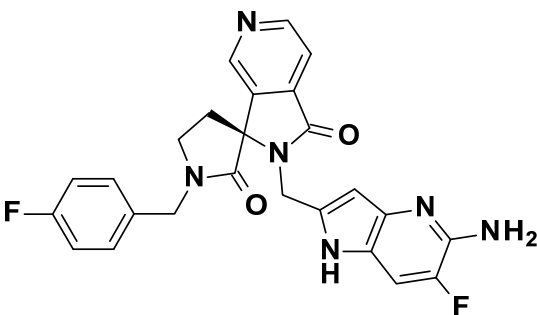
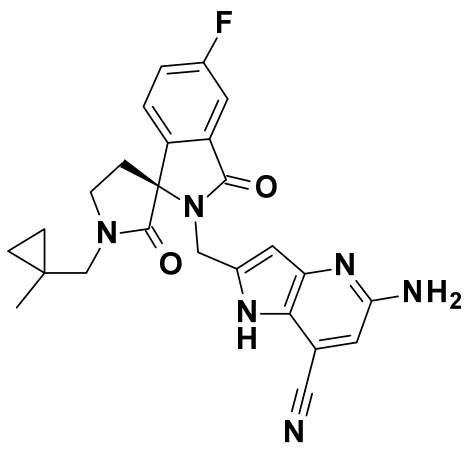
15

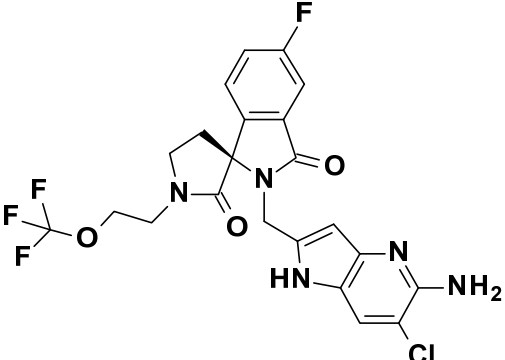
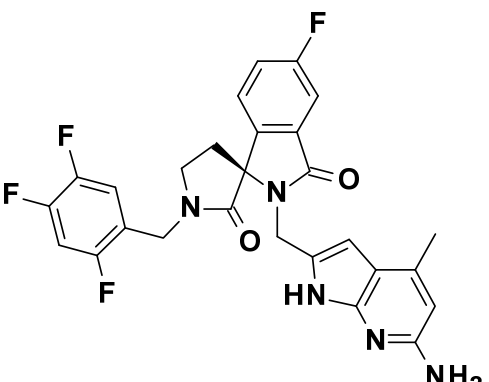
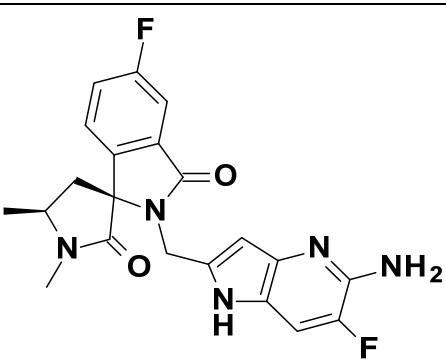
20

25

30

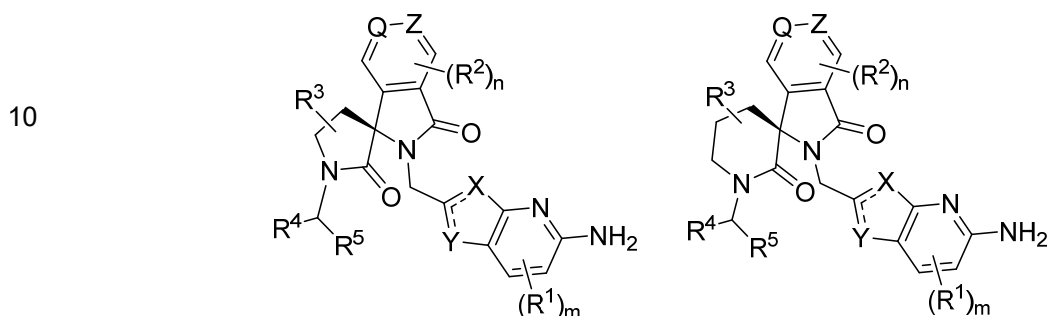
21	 (S)-2-((5-Amino-6-fluoro-1<i>H</i>-pirrolo[3,2-<i>b</i>]piridin-2-il)metil)-4-cloro-1'-(4-fluorobencil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona
22	 (S)-2'-((5-Amino-6-fluoro-1<i>H</i>-pirrolo[3,2-<i>b</i>]piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorobencil)espiro[pirrolidin-3,1'-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin]-2,3'(2'<i>H</i>)-diona
23	 (S)-2-((5-Amino-6-fluoro-1<i>H</i>-pirrolo[3,2-<i>b</i>]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1',7-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

24	 (S)-2-((5-Amino-6-fluoro-1<i>H</i>-pirrolo[3,2-<i>b</i>]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-7-metoksi-1'-metilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona
25	 (S)-2'-((5-Amino-6-fluoro-1<i>H</i>-pirrolo[3,2-<i>b</i>]piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorobencil)espiro[pirrolidin-3,3'-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin]-1',2(2'<i>H</i>)-diona
26	 (S)-5-Amino-2-((5-fluoro-1'-((1-metilciclopil)metil)-2',3-dioxoespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2-il)metil)-1<i>H</i>-pirrolo[3,2-<i>b</i>]piridin-7-carbonitrilo

27	 (S)-2-((5-Amino-6-cloro-1H-pirrol[3,2-<i>b</i>]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(2-(trifluorometoxi)etil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona
28	 (S)-2-((6-Amino-4-metil-1H-pirrol[2,3-<i>b</i>]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(2,4,5-trifluorobencil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona
29	 (1S,5'S)-2-((5-Amino-6-fluoro-1H-pirrol[3,2-<i>b</i>]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1',5'-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

Tal como se puede observar en la Tabla 1, la estereoquímica del carbono cuaternario se presenta siempre en la configuración *S*. Aunque no se ha establecido de manera inequívoca la estereoquímica absoluta de todos y cada uno de los ejemplos, en todos los casos en los que

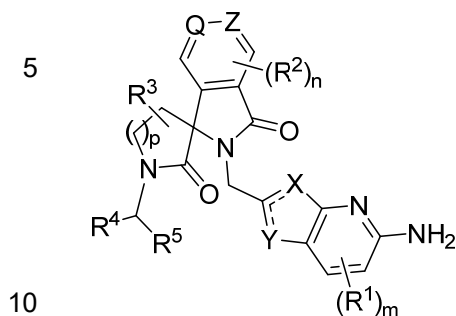
ha sido posible se ha demostrado que los compuestos con configuración (*S*) son más activos que los isómeros (*R*) correspondientes. La estructura cristalina de proteína de la Figura 1 confirma esto, y se han realizado las síntesis enantioméricas para obtener el isómero (*S*) en muchos casos. No obstante, el lector con experiencia comprenderá que los dos isómeros posibles están incluidos en la memoria descriptiva y, además, que los isómeros más activos son realizaciones preferidas. Los compuestos preferidos de la memoria descriptiva tienen configuración *S* tal como se muestra a continuación.



Las interacciones de tales compuestos con la PRMT5 cuando se unen a ella junto con la MTA se pueden observar en la Figura 1. Con más detalle, el Ejemplo 1 se cristalizó conjuntamente con la forma unida a MTA de la proteína PRMT5 y se obtuvo una estructura de proteína usando técnicas estándar. La estructura cristalina de proteína revela que el grupo principal azaindol del inhibidor se une en el sitio activo del sustrato y establece interacciones clave en la “cavidad de arginina” (el grupo *N*-4 protonado y el 5-amino tienen interacciones de donador de puentes de hidrógeno con Glu444, y el grupo 5-amino establece también una interacción de donador de puentes de hidrógeno con el grupo carbonilo de la estructura principal de Glu437). Parece que puede haber también una interacción de este grupo 5-amino con el átomo de azufre de la molécula de MTA unida también a PRMT5, y esto puede explicar, al menos en parte, la naturaleza “sinérgica con la MTA” de los compuestos inhibidores de la PRMT5 de acuerdo con la memoria descriptiva. Otras interacciones entre el Ejemplo 1 y la proteína PRMT5 incluyen una interacción de donador de puentes de hidrógeno entre el *N*-1 del azaindol y el carbonilo de la estructura principal de Ser578. El carbonilo del grupo isoindolinona central también establece una interacción de aceptor de puentes de hidrógeno con el *NH* de la estructura principal de Leu312. La estructura cristalina de proteína por rayos X demuestra también que el centro cuaternario con configuración *S* es importante para el encaje optimizado de los inhibidores en la cavidad de la PRMT5. De manera notable, el carbonilo de la espirolactama en esa configuración es capaz de establecer una interacción de aceptor de puentes de hidrógeno con el *NH* de la estructura principal de Phe580.

35

Tal como se ha indicado anteriormente, de acuerdo con un primer aspecto de la memoria descriptiva, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



(I)

en donde:

el anillo que contiene X e Y es un pirrol y X es NH e Y es CH o X es CH e Y es NH;

Z se selecciona entre CH, CF, CCl o, si Q no es N, N;

15 Q se selecciona entre CH, CF, CCl o, si Z no es N, N;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

p es 1 o 2;

20 R¹ se selecciona, en cada caso, independientemente entre F, Cl, CN, Me, CF₃, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, fluoroalquilo C₁-C₃, OMe o alcoxi C₁-C₃;

R² se selecciona, en cada caso, independientemente entre F, Cl, Me, MeO y CF₃;

R³ es H, Me, alquilo C₁-C₃ o fluoroalquilo C₁-C₃;

R⁴ es H, Me o alquilo C₁-C₃;

25 R⁵ es H, Me, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, CH₂OMe, CH₂OCHF₂, CH₂OCF₃, CH₂O(alquilo C₁-C₃), CH₂O(fluoroalquilo C₁-C₃), C(CH₂CH₂)R⁶, CCR⁷, CH₂R⁸, R⁹ o CH₂R¹⁰;

R⁶ es H, Me, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH o CH₂OMe;

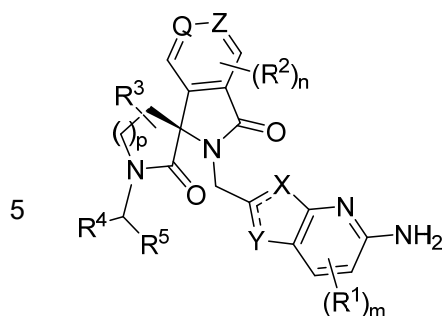
R⁷ es H, Me, ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ o un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con Me, alquilo C₁-C₃, F o Cl;

R⁸ es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con Me, alquilo C₁-C₃, F o Cl;

30 R⁹ es un grupo fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido; y

R¹⁰ es un grupo fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido.

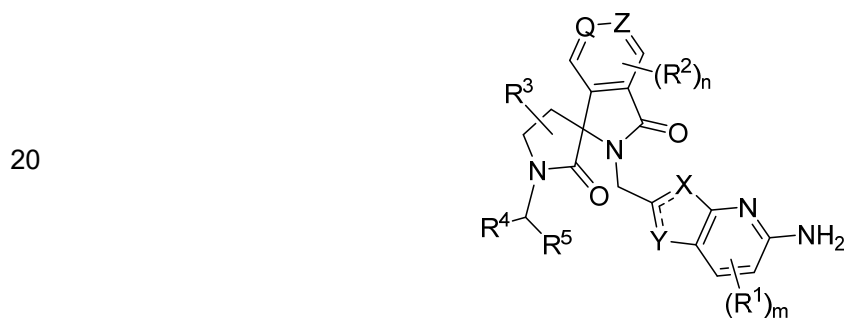
35 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto con la configuración S que se presenta como la Fórmula (Ia) a continuación.



(Ia).

10 Para que sirva de referencia, se entenderá que las declaraciones que siguen a continuación en el presente documento referidas a un compuesto de Fórmula (I) o (Ia), como es el caso para un compuesto de Fórmula (Ib) inmediatamente a continuación, están relacionadas con un compuesto de Fórmula (I) en el que no se especifica la estereoquímica (por referencia a un compuesto de Fórmula (I)) o en el que se establece que la estereoquímica es la configuración S (por referencia a un compuesto de Fórmula (Ia)).

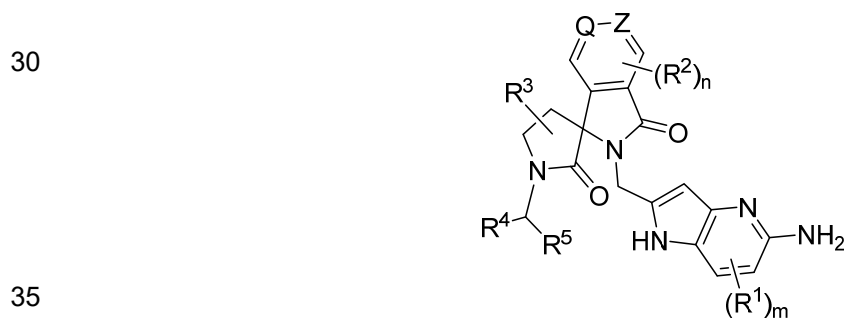
15 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (Ia) es un compuesto de Fórmula (Ib) en el que p es 1



(Ib).

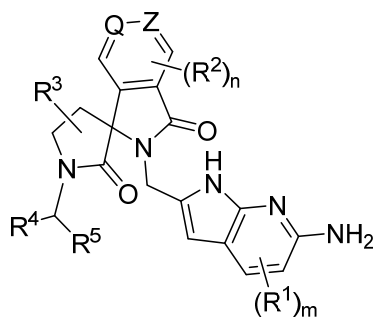
25 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (Ia) es un compuesto de Fórmula (Ic) en el que p es 2.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) es un compuesto de Fórmula (Id) en el que Y es N y p es 1



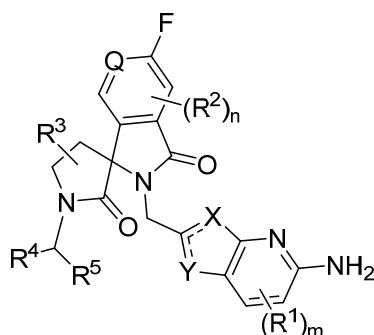
(Id).

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) es un compuesto de Fórmula (Ie) en el que X es N y p es 1



(Ie).

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) o (Ie) es un compuesto de Fórmula (If) en el que Z es CF y Q es CH.



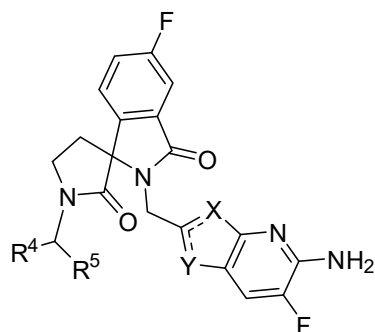
(If).

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If) es un compuesto de Fórmula (Ig) en el que n es 0.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) o (Ig) es un compuesto de Fórmula (Ih) en el que R¹ es F.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) o (Ih) es un compuesto de Fórmula (Ii) en el que m es 1. En tales realizaciones el grupo R¹ puede estar en posición *orto*- con respecto al grupo NH₂ tal como se muestra a continuación para el caso en que Q es CH, Z es CF y p es 1.

5



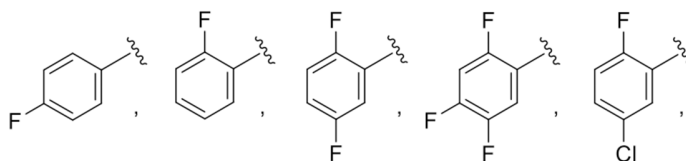
10

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) o (Ii) es un compuesto de Fórmula (Ij) en el que R^3 es H.

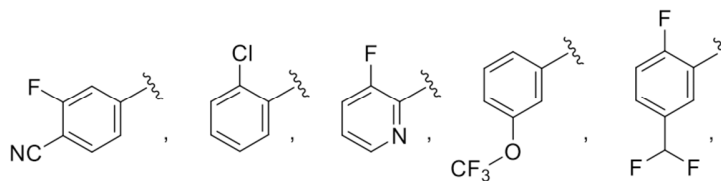
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii) o (Ij) es un compuesto de Fórmula (Ik) en el que R^4 es H o Me.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) o (Ik) es un compuesto de Fórmula (II) en el que R^5 es R^9 y R^9 se selecciona entre:

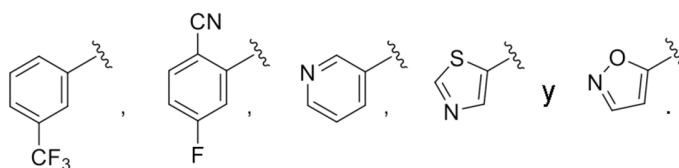
15



20

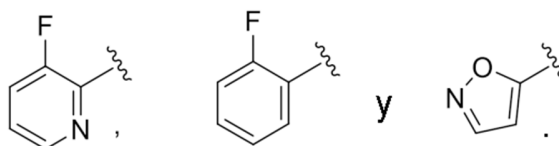


25



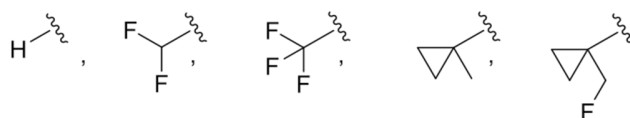
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) o (Ik) es un compuesto de Fórmula (Im) en el que R^5 es R^9 y R^9 se selecciona entre:

30

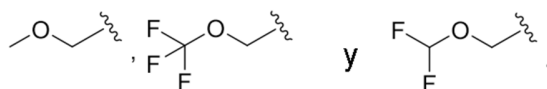


En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) o (Ik) es un compuesto de Fórmula (In) en el que R^5 se selecciona entre

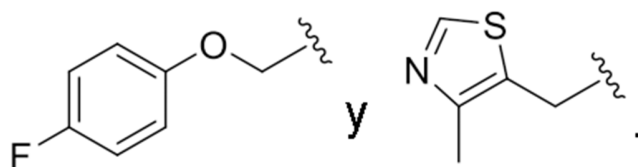
35



5

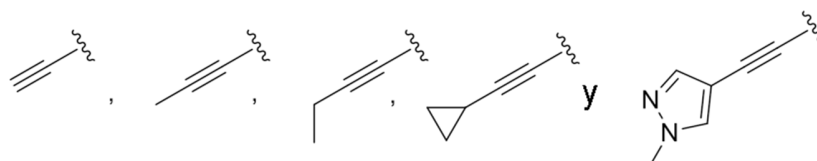


10



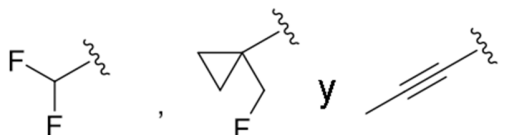
15

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) o (Ik) es un compuesto de Fórmula (Ip) en el que R^5 se selecciona entre



20

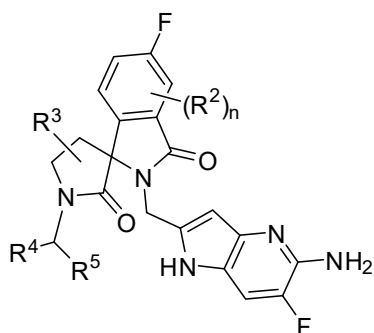
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) o (Ik) es un compuesto de Fórmula (Iq) en el que R^5 se selecciona entre



25

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ir)

30



(Ir)

35

en donde:

n es 0, 1 o 2;

R² se selecciona, en cada caso, independientemente entre F, Cl, Me, MeO y CF₃;

R³ es H, Me, alquilo C₁-C₃ o fluoroalquilo C₁-C₃;

R⁴ es H, Me o alquilo C₁-C₃;

- 5 R⁵ es H, Me, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, CH₂OMe, CH₂OCHF₂, CH₂OCF₃, CH₂O(alquilo C₁-C₃), CH₂O(fluoroalquilo C₁-C₃), C(CH₂CH₂)R⁶, CCR⁷, CH₂R⁸, R⁹ o CH₂R¹⁰;

R⁶ es H, Me, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH o CH₂OMe;

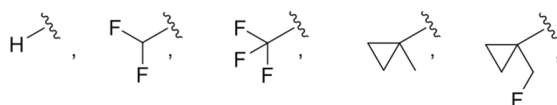
R⁷ es H, Me, ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ o un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con Me, alquilo C₁-C₃, F o Cl;

- 10 R⁸ es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con Me, alquilo C₁-C₃, F o Cl;

R⁹ es un grupo fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido; y

R¹⁰ es un grupo fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido.

- 15 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ir) es un compuesto de Fórmula (Is) en el que R⁵ se selecciona entre



- 20 y .

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ir) es un compuesto de Fórmula (It) en el que R⁵ se selecciona entre

- 25 y .

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ir) es un compuesto de Fórmula (Iu) en el que R⁵ se selecciona entre

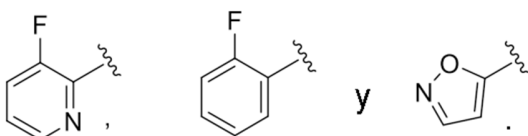
- 30 y .

- 35 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ir) es un compuesto de Fórmula (Iv) en el que R⁵ se selecciona entre

5



20



25

30

30

30

35

(S)-4-((2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-2',3-dioxoespiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo;

- (S)-1'-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona;
- (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1'-(2,5-difluorobencil)-5-fluoro-espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona;
- 5 (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1'-(2,2-difluoroetil)-5-fluoro-espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona;
- (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-((1-(fluorometil)ciclopropil)metil)espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona;
- (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-metilespiro[isindolin-1,3'-
- 10 pirrolidin]-2',3-diona;
- (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1'-(2-(difluorometoxi)etil)-5-fluoro-espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona;
- (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-((3-fluoropiridin-2-il)metil)espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona;
- 15 (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(isoxazol-5-ilmetil)espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona;
- (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-((5-(trifluorometil)piridazin-3-il)metil)espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona;
- (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-((1-metil-1H-indazol-5-
- 20 il)metil)espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona;
- (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1'-(benzo[d]oxazol-2-ilmetil)-5-fluoro-espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona;
- (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(2-(4-fluorofenoxi)etil)espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona;
- 25 (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(2-(4-metiltiazol-5-il)etil)espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona;
- (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-((R*)-1-(1-metilciclopropil)etil)espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona;
- (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1'-(3-ciclopropilprop-2-in-1-il)-5-
- 30 fluoro-espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona;
- (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-4-cloro-1'-(4-fluorobencil)espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona;
- (S)-2'-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorobencil)espiro[pirrolidin-3,1'-pirrolo[3,4-c]piridin]-2,3'(2'H)-diona;

(S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1',7-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona;

(S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-7-metoxi-1'-metilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona;

5 (S)-2'-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorobencil)espiro[pirrolidin-3,3'-pirrol[3,4-c]piridin]-1',2(2'H)-diona;

(S)-5-amino-2-((5-fluoro-1'-((1-metilciclopropil)metil)-2',3-dioxoespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2-il)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-7-carbonitrilo;

10 (S)-2-((5-amino-6-cloro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(2-(trifluorometoxi)etil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona;

(S)-2-((6-amino-4-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(2,4,5-trifluorobencil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona; y

(1S,5'S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1',5'-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas realizaciones de la presente memoria descriptiva, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que comprende opcionalmente además una o más de las otras formas estereoisoméricas del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, está presente en la composición con un exceso enantiomérico (% ee) de ≥ 90 %, por ejemplo > 95 % o > 99 %.

Los compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden prepararse, usarse o suministrarse en forma amorfa, forma cristalina o forma semicristalina, y cualquier compuesto de Fórmula (I) determinado o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede tener la capacidad de formarse en más de una forma cristalina/polimórfica, que incluye formas hidratadas (por ejemplo, hemihidrato, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato u otra estequiometría de hidrato) y/o solvatadas. Se debe entender que la presente memoria descriptiva incluye todas y cada una de estas formas sólidas del compuesto de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de este.

En otras realizaciones de la presente memoria descriptiva se proporciona un compuesto de Fórmula (I), que se puede obtener mediante los métodos descritos en la sección de 'Ejemplos' en lo sucesivo en el presente documento.

Se pretende que la presente memoria descriptiva incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Se entenderá que los isótopos incluyen

aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos de Fórmula (I) marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos utilizando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar de los reactivos no marcados previamente empleados.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de Fórmula (I) puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido. Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de Fórmula (I) puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo, una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico. Los compuestos de la memoria descriptiva pueden proporcionarse como el compuesto libre, es decir, en el estado no salificado.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada adicional de un compuesto de Fórmula (I) puede ser, por ejemplo, una sal formada en el cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de Fórmula (I) a dicho cuerpo humano o animal.

El compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se puede preparar como una forma sólida de tipo cocrystal. Se debe entender que un cocrystal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de este, forman un aspecto de la presente memoria descriptiva.

Para su uso en un contexto farmacéutico, puede ser preferible proporcionar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sin que estén presentes grandes cantidades de otras formas estereoisoméricas.

El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administrará normalmente por vía oral, aunque puede ser posible la vía parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o a través de otros modos inyectables, por vía yugal, rectal, vaginal, transdérmica y/o nasal y/o por inhalación, en forma de preparados farmacéuticos que comprenden el principio activo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o un solvato de una sal de este tipo, en una forma farmacéutica aceptable. Dependiendo del trastorno y el paciente que se va a tratar y la vía de administración, las composiciones pueden administrarse con dosis variables, por ejemplo, en una dosis oral de 1 mg a 1000 mg o de 100 mg a 2000 mg.

Las formulaciones farmacéuticas del compuesto de Fórmula (I) descritas anteriormente se pueden preparar, por ejemplo, para su administración parenteral, subcutánea, intramuscular o intravenosa.

Las formulaciones farmacéuticas del compuesto de Fórmula (I) descritas anteriormente se pueden administrar convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos muy conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, como los descritos en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17.^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985).

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para su administración oral pueden comprender uno o más portadores y/o excipientes compatibles desde un punto de vista fisiológico y pueden estar en forma sólida o líquida. Se pueden preparar comprimidos y cápsulas con agentes aglutinantes, rellenos, lubricantes y tensioactivos. Las composiciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes y conservantes. Las composiciones líquidas se pueden encapsular, por ejemplo, en gelatina para proporcionar una forma farmacéutica unitaria. Las formas farmacéuticas orales sólidas incluyen comprimidos, cápsulas de cubierta dura de dos partes y cápsulas de gelatina elástica blanda (GEB). Una composición oral a modo de ejemplo comprendería un compuesto de Fórmula (I) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable cargado en una cápsula de cubierta dura de dos piezas o una cápsula de gelatina elástica blanda (GEB).

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso como medicamento en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, como un agente antiinvasivo en la contención y/o el tratamiento de una enfermedad de tumor sólido, por ejemplo, una enfermedad de tumor sólido en la que el tumor tiene el gen MTAP eliminado.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que tiene un tumor con CDKN2A/MTAP eliminados.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente

en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, por ejemplo, un medicamento para el tratamiento de tumores con CDKN2A/MTAP eliminados.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, como un agente antiinvasivo en la contención y/o el tratamiento de una enfermedad de tumor sólido, opcionalmente en donde la enfermedad de tumor sólido se caracteriza por tener una eliminación del gen MTAP.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un método para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento. En tales realizaciones, el paciente que necesita tratamiento puede tener un cáncer que se caracteriza por ser un cáncer con eliminación de MTAP, es decir, un cáncer en el que el gen MTAP está eliminado.

En la presente memoria descriptiva, a no ser que se indique de otro modo, la expresión “cantidad eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto o composición que es suficiente para modificar de manera significativa y positiva los síntomas y/o afecciones que se van a tratar (por ejemplo, proporcionar una respuesta clínica positiva). La cantidad eficaz de un principio activo para su uso en una composición farmacéutica variará dependiendo de la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, el o los principios activos particulares que se estén empleando, el o los excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables particulares utilizados y factores similares que están dentro de las competencias del médico responsable. En general, la cantidad eficaz estará en el intervalo de 0.1 mg a 1000 mg.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un método para producir un efecto antiinvasivo mediante la contención y/o tratamiento de una enfermedad de tumor sólido en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento. En tales realizaciones, el paciente que necesita tratamiento puede tener un cáncer que se caracteriza por ser un cáncer con eliminación de MTAP, es decir, un cáncer en el que el gen MTAP está eliminado.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente, tal como el hombre. En tales realizaciones, el cáncer se puede caracterizar por su estado de MTAP eliminado, es decir, el cáncer es aquel en el que el gen MTAP está eliminado.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente, tal como el hombre. En tales realizaciones, el cáncer se puede caracterizar por su estado de MTAP eliminado, es decir, el cáncer es aquel en el que el gen MTAP está eliminado.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un método para la prevención o el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento. En tales realizaciones, el paciente que necesita tratamiento puede tener un cáncer que se caracteriza por ser un cáncer con eliminación de MTAP, es decir, un cáncer en el que el gen MTAP está eliminado.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad de tumor sólido en un animal de sangre caliente, tal como el hombre. En tales realizaciones, la enfermedad de tumor sólido puede ser un tumor con el gen MTAP eliminado.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad de tumor sólido en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un método para la prevención o el tratamiento de una enfermedad de tumor sólido en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento. En tales realizaciones, el

paciente que necesita tratamiento puede tener un cáncer que se caracteriza por ser un cáncer con eliminación de MTAP, es decir, un cáncer en el que el gen MTAP está eliminado.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en la prevención o el tratamiento de tumores que son sensibles a la inhibición de la PRMT5. En tales realizaciones, el tumor puede estar caracterizado por tener una eliminación del gen MTAP.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención o el tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de la PRMT5. En tales realizaciones, el tumor puede estar caracterizado por tener una eliminación del gen MTAP.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un método para la prevención o el tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de la PRMT5, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento. En tales realizaciones, el tumor puede estar caracterizado por tener una eliminación del gen MTAP.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso para proporcionar un efecto inhibidor sobre la PRMT5. En tales realizaciones, el efecto inhibidor puede ser sinérgico con la MTA.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso para proporcionar un efecto inhibidor sobre la PRMT5.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona también un método para proporcionar un efecto inhibidor sobre la PRMT5, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento, a un paciente que lo necesite.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso para proporcionar un efecto inhibidor selectivo sobre la PRMT5.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso para proporcionar un efecto inhibidor selectivo sobre la PRMT5.

- 5 De acuerdo con una realización adicional, se proporciona también un método para proporcionar un efecto inhibidor selectivo sobre la PRMT5, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un paciente que lo necesite.

En el presente documento se describen compuestos que pueden unirse a la PRMT5. En ensayos bioquímicos y basados en células, se muestra que los compuestos de la presente memoria descriptiva son potentes agentes de unión a la proteína PRMT5 y, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos mediados por la PRMT5, en particular en el tratamiento de cánceres en los que el gen MTAP está eliminado, tales como cáncer de páncreas, colorrectal, de útero, de las vías biliares, de estómago, de vejiga, de cuello uterino, de células germinales testiculares y carcinoma broncopulmonar no microcítico y mieloma múltiple, linfoma difuso de linfocitos B grandes, rabdomiosarcoma y carcinoma cutáneo de células escamosas. En realizaciones preferentes, el uso será para el tratamiento de un cáncer de pulmón (p. ej., NSCLC) y un cáncer gástrico, o un linfoma (p.ej., DLBCL).

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por la PRMT5.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un método para tratar trastornos mediados por la PRMT5, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por la PRMT5.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en el tratamiento del cáncer gástrico, el cáncer de pulmón o un linfoma.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el

presente documento, para su uso en el tratamiento del carcinoma broncopulmonar no microcítico.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un método para tratar el cáncer gástrico, el carcinoma broncopulmonar no microcítico o el cáncer de linfoma, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento a un paciente que lo necesite.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un método para tratar el carcinoma broncopulmonar no microcítico, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un paciente que lo necesite.

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del cáncer gástrico, el carcinoma broncopulmonar no microcítico o el cáncer de linfoma .

De acuerdo con un aspecto adicional de la memoria descriptiva, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del carcinoma broncopulmonar no microcítico.

El tratamiento contra el cáncer definido en el presente documento se puede aplicar como una única terapia o puede incluir, además de los compuestos de la memoria descriptiva, cirugía, radioterapia o quimioterapia convencional.

Por consiguiente, en una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una sustancia antitumoral adicional para el tratamiento conjunto del cáncer.

De acuerdo con una realización de la memoria descriptiva, se proporciona una combinación adecuada para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y otro agente antitumoral.

En una realización adicional de la memoria descriptiva, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con otro agente antitumoral. En una realización relacionada, se proporciona un método de tratamiento que comprende administrar un compuesto de Fórmula (I) en combinación con otro agente antitumoral a un paciente que lo necesite, por ejemplo, un paciente que padece un cáncer en el que el gen MTAP está eliminado.

Aunque los compuestos de Fórmula (I) son principalmente valiosos como agentes terapéuticos para su uso en animales de sangre caliente (incluido el hombre), también son útiles siempre que se requiera inhibir la PRMT5. Por tanto, son útiles como patrones farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la investigación de nuevos
5 agentes farmacológicos.

Otra realización se basa en identificar un enlace entre el estado de eliminación del gen MTAP de un tumor en un paciente y la susceptibilidad potencial al tratamiento con un compuesto de Fórmula (I). Un inhibidor de la PRMT5 sinérgico con la MTA, tal como un compuesto de Fórmula (I), se puede usar ventajosamente, por tanto, para tratar pacientes con tumores en los
10 que el gen MTAP está eliminado, que pueden ser resistentes a otras terapias. Por lo tanto, esto proporciona oportunidades, métodos y herramientas para seleccionar pacientes para el tratamiento con un compuesto de Fórmula (I), particularmente pacientes con cáncer. La selección se basa en si las células tumorales que se han de tratar poseen una eliminación del gen MTAP. Por lo tanto, el estado de eliminación del gen MTAP podría usarse como un
15 biomarcador para indicar que la selección del tratamiento con un compuesto de Fórmula (I) puede ser ventajosa.

De acuerdo con una realización, se proporciona un método para seleccionar a un paciente para el tratamiento con un compuesto de Fórmula (I), comprendiendo el método proporcionar una muestra que contiene células tumorales de un paciente; determinar si el gen
20 MTAP en la muestra que contiene células tumorales del paciente está eliminado; y seleccionar a un paciente para el tratamiento con un compuesto de Fórmula (I) basándose en lo anterior.

El método puede incluir o excluir la etapa real de aislamiento de la muestra del paciente. Por lo tanto, de acuerdo con una realización, se proporciona un método para seleccionar a un paciente para el tratamiento con un compuesto de Fórmula (I), comprendiendo el método
25 determinar si el gen MTAP en una muestra que contiene células tumorales previamente aislada del paciente está eliminado; y seleccionar a un paciente para el tratamiento con un compuesto de Fórmula (I) basándose en lo anterior.

En algunas realizaciones, el paciente se selecciona para el tratamiento con un compuesto de Fórmula (I) si las células tumorales tienen el gen MTAP eliminado.

30 De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de cánceres con células tumorales que tienen el gen MTAP eliminado o que tienen propensión a acumular MTA.

De acuerdo con otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de cánceres con células
35 tumorales que se ha identificado que acumulan MTA.

De acuerdo con otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) para su uso en la prevención y el tratamiento del cáncer con células tumorales que se ha identificado que tienen el gen MTAP eliminado.

Se apreciará que los siguientes ejemplos se proporcionan con el fin de que se pueda entender plenamente la naturaleza de la invención. También se apreciará que no se pretende que los siguientes ejemplos limiten en modo alguno el alcance de la descripción.

EJEMPLOS

Ensayos biológicos

Los siguientes ensayos se usaron para medir los efectos de los compuestos de la presente memoria descriptiva.

Ensayos de luminiscencia MTase-Glo™ para PRMT5 (ensayos de la enzima PRMT5)

Se empleó un ensayo de luminiscencia MTase-Glo™ para metiltransferasas para controlar la conversión de la S-adenosilmetionina (SAM) en S-adenosilhomocisteína (SAH) mediante el complejo enzimático PRMT5:MEP50 recombinante en presencia o en ausencia de 5'-metiltioadenosina (MTA). La reacción enzimática se realizó en una placa de microtitulación blanca de 1536 pocillos (Greiner, n.º 782075). El tampón de reacción contenía bicina 20 mM (pH 7.60), NaCl 25 mM, DTT 1 mM y un 0.1 % (p/v) de CHAPS.

Para los ensayos de inhibición, los compuestos de interés y los controles de referencia en DMSO se dispensaron en las microplacas usando el dispensador acústico Labcyte Echo 555, siguiendo una concentración-respuesta del compuesto semilogarítmica duplicada de doce puntos, con una concentración superior de 100 µM. Todos los pocillos se cargaron de nuevo con el volumen apropiado de DMSO para conseguir una concentración final del 1 % v/v en un volumen de ensayo final de 3 µl. Todas las placas preparadas para el ensayo incluían controles neutros (sin inhibición, 1 % v/v de DMSO) y controles de inhibición (100 % de inhibición, compuesto específico de ensayo 30 µM).

El ensayo de inhibición sin MTA se llevó a cabo incubando los inhibidores con 3 µl de mezcla de reacción que contenía complejos enzimáticos PRMT5:MEP50 heterooctámeros humanos 1 nM, péptido de histona H41-21 2.5 µM (Cayman Chemical Co., n.º 10854) y S-adenosilmetionina (SAM) 2.5 µM (Promega, A120A) en tampón de reacción. De modo similar, el ensayo en presencia de MTA se realizó incubando los inhibidores con 3 µl de mezcla enzimática que consistía en el complejo enzimático 2 nM, MTA 1.5 µM (Sigma, D5011), péptido H41-21 2.5 µM y SAM 2.5 µM. Tras 5 h de incubación a temperatura ambiente, se añadió a cada pocillo 1 µl de TFA al 0.5 % (v/v) para interrumpir la reacción de metilación. Posteriormente se añadió un microlitro de reactivo MTase-Glo™ (Promega, CS175601A) concentrado x5 a cada pocillo y se incubó a temperatura ambiente para convertir la SAH producida en la reacción

en ADP. Después de 10 min, se añadieron 2.5 µl de solución de detección MTase-Glo™ (Promega, CS175601B) prefiltrada a cada pocillo y se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min más para garantizar la conversión del ADP en luminiscencia, que se midió usando un lector de placas de múltiples marcadores EnVision 2101.

- 5 Se analizaron los datos y se calcularon los valores de CI_{50} usando el software Screener® de Genedata.

Ensayos de SDMA en células con PRMT5:

- Se cultivaron células HCT116 WT y KO-MTAP en medio celular compuesto por medio McCoy's (Sigma n.º M8403), un 10 % (v/v) de suero fetal de ternera y un 1 % (v/v) de L-glutamina. Después de la recolección, las células se dispensaron en placas Costar de 384 pocillos negras (n.º 3712, Corning) para obtener 2000 células por pocillo en un volumen total de 40 µl de medio celular. Los compuestos de ensayo y los controles de referencia se dosificaron directamente en las placas celulares usando un dispensador acústico Labcyte Echo 555 siguiendo una concentración-respuesta del compuesto semilogarítmica de doce puntos, con una
15 concentración superior de 30 µM.

- A continuación, las placas celulares se incubaron durante 48 horas a 37 °C, antes de fijarlas mediante la adición de 40 µl de paraformaldehído al 8 % en PBS/A (concentración final del 4 %), a lo que siguió una incubación a temperatura ambiente de 10 minutos y, posteriormente, las placas se lavaron dos veces con 150 µl de PBS usando un equipo para lavar
20 placas ELx406 de BioTek, se permeabilizaron durante 10 min con 20 µl/pocillo de saponina al 0.1 % en PBS, se lavaron de nuevo y se bloquearon con 20 µl/pocillo de BSA al 2 % en PBS-T (Sigma n.º A8022) durante 1 hora a temperatura ambiente.

- Se diluyó anticuerpo primario anti-SDMA de histona 4 (Milipore n.º 07-947) en un factor de 1:1000 en PBS-T + BSA al 0.05 %, se añadieron 20 µl por pocillo y las placas se incubaron
25 a 4 °C durante toda la noche. Se lavaron las placas celulares 3x con 200 µl de PBS/T, a continuación se añadieron 20 µl de una dilución 1:500 en tampón de ensayo del anticuerpo secundario de cabra anti-IgG de conejo conjugado con Alexa Fluor® 488 (Thermo n.º A11008) con una dilución 1:1000 de Hoechst 33342 por pocillo. Tras una incubación de 1 hora a temperatura ambiente, se lavaron las placas 3x con 200 µl de PBS/T, y 40 µl de PBS sin bicarb.
30 de Na, Mg y Ca (Gibco n.º 14190-094) por pocillo.

Las placas celulares teñidas se cubrieron con sellos negros y posteriormente se leyeron en la plataforma de obtención de imágenes Cell Insight (Thermo Scientific), con un objetivo de 10x. El canal primario (fluorescencia azul de Hoechst a 405 nm, BGRFR_386_23) se usa para enfocar de manera automática y para contar el número de eventos (esto proporcionará

información acerca de la citotoxicidad de los compuestos estudiados). El canal secundario (Verde 488 nM, BGRFR_485_20) mide la tinción de la SDMA.

Se analizaron los datos y se calcularon los valores de CI_{50} usando el software Screener® de Genedata. El espectro de ensayo se determina en Genedata mediante cuantificación de la señal máx./superior (control de vehículo) y la señal mín./inferior (30 μ M de un potente compuesto inhibidor convencional conocido) y las CI_{50} se calculan usando el modelo de Hill.

$$Y = \text{Inferior} + \frac{\text{Superior} - \text{Inferior}}{1 + 10^{(\text{Log } CI_{50} - \text{Log Conc.}) * nH}}$$

10 Ensayos de proliferación de células:

Se cultivaron células HCT116 WT y KO-MTAP en medio celular compuesto por medio McCoys (Sigma n.º M8403), un 10 % (v/v) de suero fetal de ternera y un 1 % (v/v) de L-glutamina. Después de la recolección, las células se dispensaron en placas Costar de 384 pocillos negras (n.º 3712, Corning) para obtener 400 células por pocillo en un volumen total de 40 μ l de medio celular. Los compuestos de ensayo y los controles de referencia se dosificaron directamente en las placas celulares usando un dispensador acústico Labcyte Echo 555 siguiendo una concentración-respuesta del compuesto semilogarítmica duplicada de doce puntos, con una concentración superior de 30 μ M.

Se crea una placa del día 0 en paralelo pero no se dosifica, después de sembrar 4 μ l de Alamar Blue (Thermo n.º DAL1100) e incubar durante 3 h a 37 °C, 5 % de CO₂. Tras la incubación, se leen las placas usando un lector de placas EnVision con una longitud de onda de excitación de fluorescencia de 540–570 nm (el pico de excitación es 570 nm) y una emisión de fluorescencia a 580–610 nm (el pico de emisión es 585 nm).

A continuación, las placas celulares dosificadas se incubaron durante 5 días a 37 °C antes de añadir Alamar Blue y leerlas en el lector EnVision siguiendo el mismo protocolo que para la primera placa. Los datos se analizaron y los valores de CI_{50} se calcularon usando el software Screener® de Genedata con normalización respecto a la placa 0.

Los datos obtenidos en el ensayo anterior se presentan en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2 Actividad de los Ejemplos 1 a 29 en la inhibición de la proteína PRMT5 en células con MTAP de origen natural (WT) y con MTAP desactivado (KO) y proliferación celular en células con MTAP de origen natural (WT) y con MTAP desactivado (KO)

Ejemplo	CI_{50} (μ M) Enzima PRMT5	CI_{50} (μ M) Enzima PRMT5	CI_{50} (μ M) SDMA en	CI_{50} (μ M) SDMA en células	CI_{50} (μ M) Proliferación celular (MTAP KO)	CI_{50} (μ M) Proliferación celular (MTAP WT)
---------	---	---	---------------------------------------	---	---	---

		(versión + MTA)	(versión sin MTA)	células (MTAP KO)	(MTAP WT)		
5	1	0.0038	0.025	0.0053	0.29	0.16	> 30
	2	0.006	0.027	0.0059	0.2	0.24	6.1
	3	0.0085	0.061	0.013	0.56	0.32	> 30
	4	0.0077	0.038	0.0094	0.19		
	5	0.0041	0.04	0.0057	0.17		
10	6	0.0046	0.025	0.0017	0.054		
	7	0.0081	0.03	0.0017	0.036		
	8	0.0064	0.063	0.025	> 1.5	1.9	> 30
	9	0.017	0.14	0.015	0.53		
	10	0.0092	0.091	0.023	1.7	1.6	> 30
15	11	0.012	0.09	0.02	0.81		
	12	0.0085	0.065	0.0088	0.43		
	13	0.009	0.05	0.0084	0.34		
	14	0.022	0.14	0.006	0.088		
	15	0.0082	0.016	0.0036	0.12		
20	16	0.0039	0.023	0.0051	0.23		
	17	0.015	0.15	0.0068	0.42		
	18	0.0043	0.049	0.0066	0.37		
	19	0.0086	0.21	0.032	0.86		
	20	0.063	0.034	0.0029	0.16		
25	21	0.0095	0.14	0.086	3.2		
	22	0.0069	0.061	0.011	0.51		
	23	0.026	0.26	0.16	12		
	24	0.0065	0.055	0.032	1.2		
	25	0.0087	0.09	0.014	0.44		
30	26	0.011	0.021	0.0031	0.093	0.29	2.3
	27	0.012	0.044	0.0047	0.17	0.36	> 30
	28	0.0071	0.015	0.0028	0.071	0.13	1.4
	29	0.0067	0.083	0.018	0.81		

Como se puede observar a partir de los resultados presentados en la Tabla 2, los Ejemplos de acuerdo con la memoria descriptiva son todos inhibidores de la PRMT5 “sinérgicos

con la MTA” y este perfil de actividad proporciona una actividad antiproliferativa mejorada en células con MTAP eliminado. Con más detalle, la inspección de las columnas 2 y 3 revela que las concentraciones del inhibidor de la PRMT5 requeridas para producir el 50 % de inhibición de la proteína aislada (es decir, la enzima PRMT5) se reducen considerablemente cuando está presente la MTA en el sistema de ensayo con unas CI_{50} observadas en presencia de la MTA de unidades o decenas en el intervalo nM cuando la MTA está presente (columna 2), en comparación con las de decenas a centenas en el intervalo nM cuando la MTA no está presente (columna 3). Los datos para los Ejemplos 1, 2 y 3 ilustran claramente esta actividad mejorada en presencia de la MTA con unas CI_{50} respectivas de 3.8, 6.0 y 8.5 nM, respectivamente, observadas en presencia de la MTA, mientras que su actividad es de 25, 27 y 61 nM en ausencia de la MTA.

El mismo efecto inhibitor “sinérgico con la MTA”, posiblemente más pronunciado, se observa en el ensayo celular HCT116 como puede observarse fácilmente a partir de la inspección de las columnas 4 y 5 de la Tabla 2. Comparando de nuevo los resultados de los Ejemplos 1, 2 y 3 (CI_{50} de 5.3, 5.9 y 13 nM frente a CI_{50} de 290, 200 y 560 nM en las columnas 4 y 5 respectivamente), la actividad de los inhibidores de la PRMT5 de acuerdo con la memoria descriptiva es mucho mayor en las células HCT116 con MTAP desactivado que acumulan MTA debido a su falta de MTAP. En cambio, en las células HCT116 de origen natural (columna 5) la inhibición de la PRMT5 se reduce considerablemente y se observan valores de CI_{50} más discretos. Por último, la traducción de la actividad inhibitor de la PRMT5 en un efecto antiproliferativo de células cancerosas humanas HCT116 con MTAP de origen natural y con MTAP desactivado *in vitro* se confirma con los datos presentados en las columnas 6 y 7. Como cabría esperar de su actividad inhibitor de la PRMT5 “sinérgica con la MTA”, los inhibidores de la PRMT5 de acuerdo con la memoria descriptiva ejercen un efecto antiproliferativo mucho mayor en células deficientes en MTAP (columna 6) que en células con MTAP de origen natural, con unas CI_{50} para los Ejemplos 1, 2 y 3 (160, 240 y 320 nM) en células MTAP KO de centenas en el intervalo nanomolar en comparación con las CI_{50} (> 30, 6.1 y > 30 μ M) bien en el intervalo micromolar en células MTAP WT. Se puede apreciar fácilmente que los inhibidores de la PRMT5 de acuerdo con la memoria descriptiva poseen un perfil de actividad que los convierte en candidatos prometedores para el tratamiento de aproximadamente un 15 % de los tumores sólidos que portan la eliminación del gen MTAP y, como resultado de ello, acumulan MTA.

EJEMPLOS

Los compuestos descritos en esta memoria descriptiva se ilustran adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Los compuestos se nombraron usando Chemdraw, versión 20.0.2.51. Estos Ejemplos se proporcionan solamente a modo ilustrativo y no son limitantes. En general:

(i) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 17 a 25 °C y en una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno, a menos que se indique de otro modo;

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

(iii) las purificaciones por cromatografía ultrarrápida se realizaron en un CombiFlash® Rf de Teledyne Isco o CombiFlash® Companion® de Teledyne Isco automatizado usando columnas de sílice RediSep Rf Gold™ preempaquetadas (20-40 µm, partículas
10 esféricas), cartuchos GraceResolv™ (sílice Davisil®) o cartuchos Silicycle (40 - 63 µm).

(iv) la HPLC de fase inversa preparativa se realizó en un sistema preparativo Agilent 1290 Infinity II equipado con un detector SQ MS (fuente ESI/APCI multimodo), con una columna Waters CSH C18 OBD (sílice de 5 micrómetros, 30 mm de diámetro, 100 mm de longitud, caudal de 50 ml/min) usando mezclas con polaridad decreciente de agua (que contenía amonio acuoso
15 al 0.1-0.3 %) o agua (que contenía ácido fórmico al 0.1 %) y acetonitrilo como eluyentes. La purificación por SFC preparativa se realizó en un sistema Sepiatec P100 SFC o en un sistema Waters Prep 100 SFC equipado con un detector QDa MS, usando las condiciones cromatográficas detalladas en los datos experimentales correspondientes.

(v) los rendimientos, cuando están presentes, no son necesariamente los máximos
20 que pueden obtenerse;

(vi) en general, las estructuras de los productos finales de Fórmula (I) se confirmaron mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN); los valores de los desplazamientos químicos de la RMN se midieron en la escala delta [los espectros de resonancia magnética de protón se determinaron usando un dispositivo Bruker Avance 500 (500
25 MHz) o Bruker Avance 400 (400 MHz)]; las mediciones se realizaron a temperatura ambiente, a menos que se especifique de otro modo; se han usado las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; dd, doblete de dobletes; ddd, doblete de doblete de doblete; dt, doblete de tripletes; sa, señal ancha

(vii) en general, los productos finales de Fórmula I se caracterizaron también
30 mediante espectroscopía de masas tras una cromatografía líquida (LCMS o UPLC); se usó sílice C18 de fase inversa con un caudal de 1 ml/min y la detección se realizó mediante espectrometría de masas por electropulverización y mediante absorbancia UV registrando un intervalo de longitudes de onda de 220-320 nm. El análisis por UPLC analítica se realizó sobre sílice de fase inversa CSH C18, usando una columna Waters Acquity UPLC CSH C18 con
35 dimensiones 2.1 x 50 mm y un tamaño de partícula de 1.7 micrómetros). Se empleó análisis de

gradiente usando mezclas de polaridad decreciente como eluyente, por ejemplo, mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía ácido fórmico al 0.1 % o amoníaco al 0.1 %) como disolvente A y acetonitrilo como disolvente B. Un método de UPLC analítica de 2 minutos típico emplearía un gradiente de disolvente durante 1.3 min, a aproximadamente 1 ml/min, de una
 5 mezcla 97:3 de disolventes A y B, respectivamente, a una mezcla 3:97 de disolventes A y B. El ion molecular presentado corresponde a $[M+H]^+$ a menos que se especifique de otro modo; para las moléculas con patrones isotópicos múltiples (Br, Cl, etc.) el valor presentado es el obtenido para la masa de isótopos más baja a menos que se especifique de otro modo.

(viii) la purificación por intercambio iónico se llevó a cabo generalmente usando un
 10 cartucho SCX-2 (sílice funcionalizada con ácido propilsulfónico de Biotage, fabricada usando un silano trifuncional, sin protección de los extremos).

(ix) la pureza de los productos intermedios se evaluó mediante análisis por cromatografía de capa fina, espectro de masas, HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) y/o RMN;

(x) a menos que se especifique de otro modo, los tamices moleculares usados en las preparaciones tenían un tamaño de 4 Å;

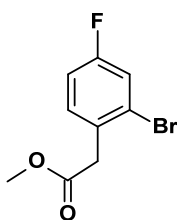
(xi) se han usado las siguientes abreviaturas:

ac.	acuoso
Boc	terc-butoxicarbonilo
20 Brettphos	2-(díciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo
CataCXium® A	di(1-adamantil)-n-butilfosfina
Conc.	concentrado
CCl ₄	tetracloruro de carbono
DCM	diclorometano
25 DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA / DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	dimetilaminopiridina
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
30 DMSO	sulfóxido de dimetilo
EPhos	díciclohexil(3-isopropoxi-2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfano
EtOAc	acetato de etilo
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-
35	triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio

	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	m-CPBA	ácido 3-cloroperbenzoico
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
5	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	MTBE	éter terc-butil metílico
	NaHCO ₃	hidrogenocarbonato de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
10	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
	BINAP <i>rac</i>	(±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
	ta/TA	temperatura ambiente
	Precatalizador RockPhos de 3. ^a generación	
15		metanosulfonato de [(2-di-terc-butilfosfino-3-metoxi-6-metil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2-aminobifenil)]paladio (II)
	Ruphos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo
	sat.	saturado/a
	SEM	trimetilsililetoximetilo
20	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	sol.	Solución
	SPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TEA	triethylamina
25	TES	triethylsilano
	TFA	ácido trifluoroacético
	TFAA	anhídrido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	THP	tetrahidropirano
30	Tr	tritol
	Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantano

Producto intermedio AA: 2-(2-bromo-4-fluorofenil)acetato de metilo

5



10

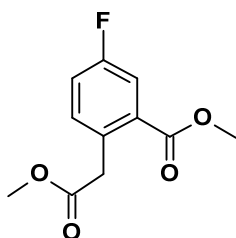
Se añadió cloruro de tionilo (31.3 ml, 429.1 mmol) gota a gota con cuidado a ácido 2-(2-bromo-4-fluorofenil)acético (n.º CAS 61150-59-2) (100 g, 429.1 mmol) en MeOH (400 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 horas, se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (250 ml) y NaHCO₃ saturado (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se hizo pasar a través de un papel de filtro

15

separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (105 g, 99 %) en forma de un aceite incoloro.
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 30 °C) 3.64 (3H, s), 3.83 (2H, s), 7.25 (1H, td), 7.48 (1H, dd), 7.58 (1H, dd); m/z MH⁺ no se observó.

Producto intermedio AB: 5-fluoro-2-(2-metoxi-2-oxoetil)benzoato de metilo

20



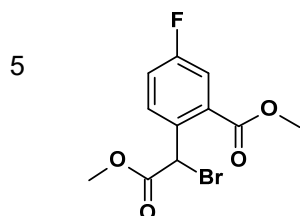
25

Se dispusieron 2-(2-bromo-4-fluorofenil)acetato de metilo (45.0 g, 182.14 mmol) y trietilamina (27.90 ml, 200.35 mmol) en un recipiente de acero resistente a la presión con MeOH (300 ml). Se añadió (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (II) (complejo con diclorometano) (4.46 g, 5.46 mmol) y el recipiente se selló. El recipiente se purgó con monóxido de carbono y después se cargó hasta 7 bar con monóxido de carbono. El recipiente resistente a la presión se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se ventiló y se filtró para eliminar el disolvente. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (250 ml), y se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de un papel de filtro separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 50 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (38.40 g, 93 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

35

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) 3.60 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.99 (2H, s), 7.42 – 7.49 (2H, m), 7.66 (1H, ddd); m/z MH^+ 227.

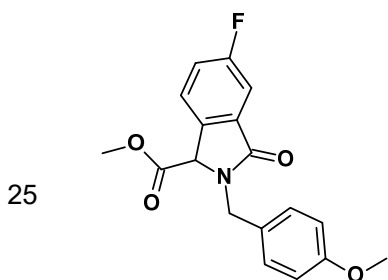
Producto intermedio AC: *rac*-2-(1-bromo-2-metoxi-2-oxoetil)-5-fluorobenzoato de metilo



10 Se disolvió 5-fluoro-2-(2-metoxi-2-oxoetil)benzoato de metilo (47.0 g, 207.8 mmoles) en cloroformo (450 ml). Se añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (55.5 g, 311 mmol) seguida de 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (3.41 g, 20.8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se lavó con agua (2 x 250 ml) y salmuera (100 ml), se hizo pasar a través de un papel de filtro separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 40 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (50.50 g, 80 %) en forma de un aceite incoloro.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) 3.71 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.51 (1H, s), 7.56 (1H, td), 7.66 (1H, dd), 7.81 (1H, dd); m/z MH^+ no se observó.

20 **Producto intermedio AD: *rac*-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-3-oxoisindolin-1-carboxilato de metilo**



30 Se dispuso 4-metoxibencilamina (23.5 g, 171 mmol) en un matraz con MeCN (300 ml) y se añadió bicarbonato de sodio (23.9 g, 285 mmol). Se añadió *rac*-2-(1-bromo-2-metoxi-2-oxoetil)-5-fluorobenzoato de metilo (43.5 g, 142 mmol) disuelto en MeCN (100 ml) lentamente a través de un embudo de adición mientras se llevaba la mezcla de reacción hasta 80 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, la mayor parte del MeCN se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (400 ml) y agua (400 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (100 ml), los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de un

35

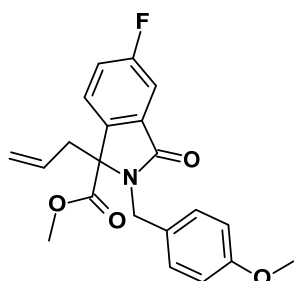
papel de filtro separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 50 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (45.3 g, 96 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) 3.69 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.31 (1H, d), 5.04 (1H, d), 5.18 (1H, s), 6.87 – 6.94 (2H, m), 7.17 – 7.24 (2H, m), 7.50 (1H, ddd), 7.57 (1H, dd), 7.62 (1H, dd); m/z MH^+ 330.

Producto intermedio AE: *rac*-1-alil-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-3-oxoisindolin-1-carboxilato de metilo

10

15



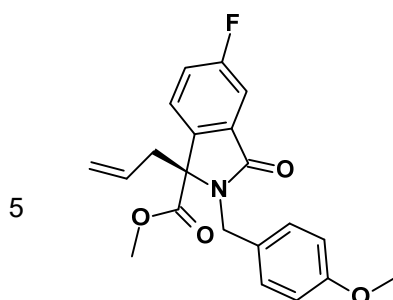
- Se agitaron *rac*-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-3-oxoisindolin-1-carboxilato de metilo (24.0 g, 72.9 mmol), acetato de alilo (11.8 ml, 109 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (1.67 g, 1.82 mmol) y *N,N'*-((1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diil)bis(2-(difenilfosfanoil)benzamida) (2.52 g, 3.64 mmol) en THF (400 ml) a 5 °C en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió gota a gota 1,1,3,3-tetrametilguanidina (13.7 ml, 109 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 5 minutos. El THF se eliminó al vacío. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (400 ml) y agua (400 ml) y la fase orgánica se hizo pasar a través de un papel de filtro separador de fases. El disolvente se eliminó al vacío para producir un aceite naranja. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 50 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (25.8 g, 96 %) en forma de un sólido de color crema.

- 25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) 3.04 – 3.20 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.52 (1H, d), 4.71 (1H, d), 4.74 – 4.94 (3H, m), 6.82 – 6.96 (2H, m), 7.28 – 7.39 (2H, m), 7.45 – 7.58 (2H, m), 7.63 (1H, dd); m/z MH^+ 370.

30

Producto intermedio AF: (*S*)-1-alil-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-3-oxoisindolin-1-carboxilato de metilo

35

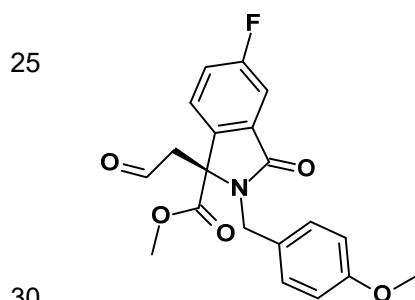


Se purificó *rac*-1-*alil*-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-3-oxoisindolin-1-carboxilato de metilo (~70:30 a favor del enantiómero (*S*) deseado) (25.8 g, 69.7 mmol) mediante cromatografía SFC (columna: Phenomenex C1, 30 x 250 mm, 5 micrómetros, fase móvil: 10 % de IPA + 0.1 % de DEA / 90 % de CO₂sc, caudal: 90 ml/min, BPR: 120 bar, temperatura de la columna: 40 °C, UV máx. 210 nm). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (15.1 g, 56 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) 3.04 – 3.20 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.52 (1H, d), 4.71 (1H, d), 4.74 – 4.94 (3H, m), 6.82 – 6.96 (2H, m), 7.28 – 7.39 (2H, m), 7.45 – 7.58 (2H, m), 7.63 (1H, dd); *m/z* MH⁺ 370

(Supuesta asignación estereoquímica de este producto intermedio basada en la actividad biológica de los compuestos bioactivos preparados usando este enantiómero del producto intermedio (en comparación con los preparados usando el otro enantiómero), junto con la evidencia estructural por rayos X de que el enantiómero *S* es preferido y más activo que el enantiómero *R*).

Producto intermedio AG: (*S*)-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-1-(2-oxoetil)isindolin-1-carboxilato de metilo

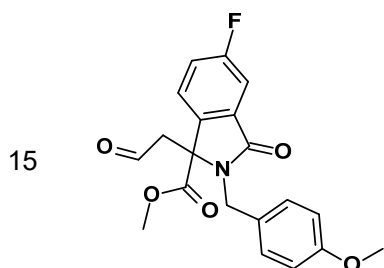


A una solución de (*S*)-1-*alil*-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-3-oxoisindolin-1-carboxilato de metilo (60.0 g, 162 mmol) en 1,4-dioxano (800 ml) y agua (200 ml) se añadieron óxido de osmio (VIII) (al 4 % en agua) (5.16 ml, 0.81 mmol), peryodato de sodio (87.0 g, 406 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (37.8 ml, 324 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar las sales y se lavó abundantemente con DCM (500 ml).

El filtrado se dispuso en un embudo de separación con agua (500 ml) y se repartió. La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (300 ml), las fases orgánicas se combinaron y se hicieron pasar a través de un papel de filtro separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 50 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (50.1 g, 83 %) en forma de un sólido cristalino blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) 3.40 (3H, s), 3.42 – 3.56 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.58 (1H, d), 4.74 (1H, d), 6.80 – 6.92 (2H, m), 7.19 – 7.27 (2H, m), 7.52 (1H, ddd), 7.60 (1H, dd), 7.69 (1H, dd), 9.07 (1H, t); m/z MH^+ 372.

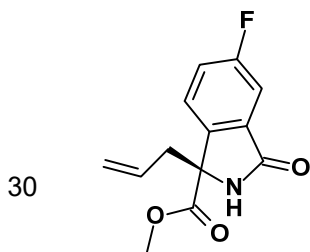
Producto intermedio AH: *rac*-5-fluoro-2-[(4-metoxifenil)metil]-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método del **Producto intermedio AG:** (S)-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo usando el **Producto intermedio AE:** *rac*-(R)-1-alil-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-3-oxoisoindolin-1-carboxilato de metilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 3.06 – 3.15 (1H, m), 3.19 – 3.29 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.46 (1H, d), 5.11 (1H, d), 6.78 – 6.87 (2H, m), 7.18 – 7.25 (2H, m), 7.25 – 7.34 (1H, m), 7.44 – 7.52 (1H, m), 7.57 – 7.64 (1H, m), 9.06 (1H, t)

Producto intermedio AI: (S)-1-alil-5-fluoro-3-oxoisoindolin-1- de metilo

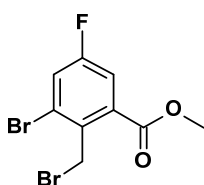


Se dispuso (S)-1-alil-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-3-oxoisoindolin-1-carboxilato de metilo (20.0 g, 54.1 mmol) en un matraz con MeCN (200 ml) y agua (100 ml). Se añadió nitrato de amonio y cerio (IV) (74.2 g, 135 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos. El MeCN se eliminó al vacío y la mezcla de reacción se repartió entre DCM (400 ml) y agua

(250 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se hicieron pasar a través de un papel de filtro separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 50 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (12.5 g, 93 %) en forma de un sólido cristalino de color crema.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 27°C) 2.79 (1H, dd), 2.94 (1H, dd), 3.68 (3H, s), 4.93 – 5.15 (2H, m), 5.35 – 5.57 (1H, m), 7.37 – 7.46 (1H, m), 7.50 (1H, ddd), 7.63 – 7.79 (1H, m), 9.32 (1H, s); m/z MH^+ 250.

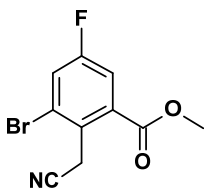
Producto intermedio AJ: 3-bromo-2-(bromometil)-5-fluorobenzoato de metilo



Se añadió 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (1.66 g, 10.1 mmol) en una porción a 3-bromo-5-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (n.º CAS 1187318-53-1) (25.0 g, 101 mmol) y NBS (18.9 g, 106 mmol) en CCl_4 (400 ml) en atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 4 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (28.0 g, 85 %) en forma de un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 30°C) 3.98 (3H, s), 5.12 (2H, s), 7.51 – 7.58 (1H, m), 7.61 – 7.68 (1H, m); m/z MH^+ Sin ión de masa.

Producto intermedio AK: 3-bromo-2-(cianometil)-5-fluorobenzoato de metilo

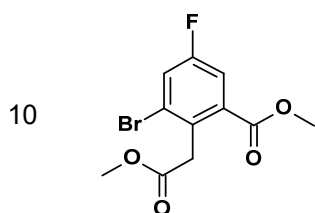


Se añadió cianuro de trimetilsililo (19.7 ml, 147 mmol) gota a gota a 3-bromo-2-(bromometil)-5-fluorobenzoato de metilo (24.0 g, 73.6 mmol) y carbonato de potasio (20.4 g, 147 mmol) en MeCN (200 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas y a continuación se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y el disolvente se

eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 20 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (16.5 g, 82 %) en forma de un sólido blanco.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 4.00 (3H, s), 4.36 (2H, s), 7.57 – 7.64 (1H, m), 7.72 – 7.79 (1H, m); m/z MH^+ 272.

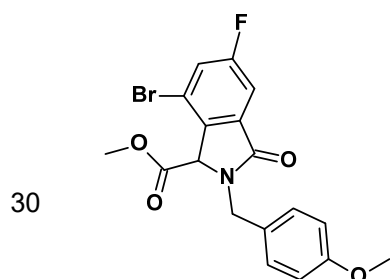
Producto intermedio AL: 3-bromo-5-fluoro-2-(2-metoxi-2-oxoetil)benzoato de metilo



- Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (3.33 ml, 62.5 mmol) a 3-bromo-2-(cianometil)-5-fluorobenzoato de metilo (17.0 g, 62.5 mmol) en MeOH (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 días, se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se vertió sobre hielo (200 ml), se basificó con hidróxido de amonio (al 28-30 % en agua) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 30 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (15.0 g, 79 %) en forma de un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 3.74 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.52 – 7.59 (1H, m), 7.65 – 7.73 (1H, m); m/z MH^+ 305.

- 25 **Producto intermedio AM: *rac*-7-bromo-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-3-oxoisindolin-1-carboxilato de metilo**

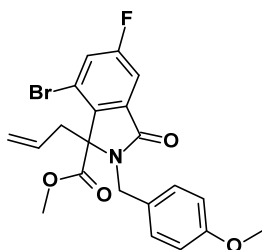


- Se añadió 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (1.82 g, 11.1 mmol) en una porción a 3-bromo-5-fluoro-2-(2-metoxi-2-oxoetil)benzoato de metilo (11.3 g, 37.0 mmol) y NBS (7.25 g, 40.7 mmol) en 1,2-dicloroetano (150 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 días, se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante

cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 5 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar *rac*-3-bromo-2-(1-bromo-2-metoxi-2-oxoetil)-5-fluorobenzoato de metilo (12,0 g, 84 %) en forma de un líquido incoloro. Se añadió bicarbonato de sodio (10.5 g, 125 mmol) en una porción a *rac*-3-bromo-2-(1-bromo-2-metoxi-2-oxoetil)-5-fluorobenzoato de metilo (12.0 g, 31.3 mmol) y 4-metoxibencilamina (2.14 g, 15.6 mmol) en MeCN (100 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas y se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 20 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (2.56 g, 20 %) en forma de una goma incolora.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 3.67 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.26 (1H, d), 4.87 (1H, s), 5.12 (1H, d), 6.89 (2H, d), 7.27 (2H, d), 7.44 (1H, dd), 7.57 (1H, dd); m/z MH^+ 408.

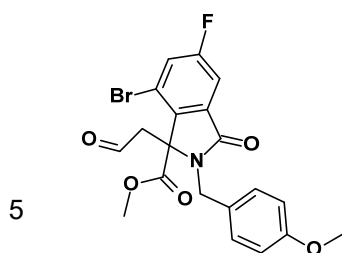
Producto intermedio AN: *rac*-1-alil-7-bromo-5-fluoro-2-[(4-metoxifenil)metil]-3-oxo-isoindolin-1-carboxilato de metilo



Se añadió 3-bromoprop-1-eno (4.03 g, 33.29 mmol) a *rac*-7-bromo-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-3-oxoisoindolin-1-carboxilato de metilo (4.53 g, 11.10 mmol) y carbonato de cesio (10.9 g, 33.3 mmol) en DMF (55 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se repartió entre EtOAc (250 ml) y agua (250 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó con MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 20 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (4.17 g, 84 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 3.09 (s, 2H), 3.25 – 3.41 (m, 3H), 3.73 (d, 3H), 4.34 (d, 1H), 4.75 – 5.12 (m, 4H), 6.83 – 6.92 (m, 2H), 7.17 – 7.29 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H); m/z MH^+ 448.

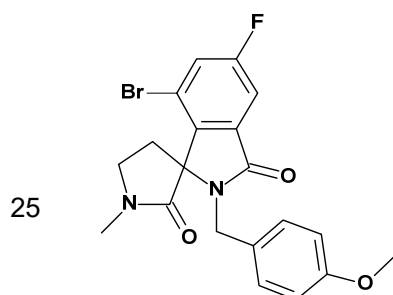
Producto intermedio AO: *rac*-7-bromo-5-fluoro-2-[(4-metoxifenil)metil]-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo



Se añadió osmiato (VI) de potasio dihidratado (0.07 g, 0.19 mmol) a *rac*-1-allyl-7-bromo-5-fluoro-2-[(4-metoxifenil)metil]-3-oxo-isoindolin-1-carboxilato de metilo (4.17 g, 9.30 mmol), 2,6-lutidina (1.99 g, 18.6 mmol) y peryodato de sodio (5.97 g, 27.9 mmol) en dioxano (90 ml) y agua (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 30 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (3.31 g, 79 %) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 3.12 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.73 – 3.78 (2H, m), 4.41 (1H, d), 4.88 (1H, d), 6.83 – 6.91 (2H, m), 7.18 – 7.25 (2H, m), 7.69 – 7.76 (1H, m), 7.85 – 7.93 (1H, m), 9.16 (1H, d); *m/z* MH⁺ 450.

Producto intermedio AP: *rac*-4-bromo-6-fluoro-2-[(4-metoxifenil)metil]-1'-metilespiro[isoindolin-3,3'-pirrolidin]-1,2'-diona

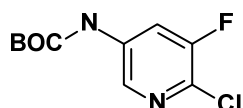


Se añadió acetato de sodio (2.58 g, 31.5 mmol) a clorhidrato de metilamina (1.06 g, 15.7 mmol) y *rac*-7-bromo-5-fluoro-2-[(4-metoxifenil)metil]-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo (3.54 g, 7.86 mmol) en 1,2-dicloroetano (70 ml) a TA. Después de 1 hora, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5.00 g, 23.59 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas y se dejó enfriar hasta TA. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 70 % de EtOAc en éter de petróleo (60-

90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (1.20 g, 35 %) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 2.16 – 2.29 (1H, m), 2.51 (1H, d), 2.71 (3H, s), 3.56 (2H, t), 3.73 (3H, s), 4.45 (1H, d), 4.62 (1H, d), 6.83 – 6.91 (2H, m), 7.20 – 7.29 (2H, m), 7.65 (1H, dd), 7.87 (1H, dd), m/z MH^+ 433

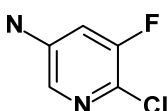
Producto intermedio AQ: (6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)carbamato de terc-butilo



A 5-bromo-2-cloro-3-fluoropiridina (100 g, 475.22 mmol) en dioxano (1 l), se añadió carbamato de terc-butilo (61.20 g, 522.74 mmol) y carbonato de cesio (310.00 g, 950.43 mmol). La solución se desgasificó al vacío y se purgó con una atmósfera inerte de nitrógeno durante 5 minutos seguido de la adición de (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (13.06 g, 14.26 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (Xantphos) (11.00 g, 19.01 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas y a continuación se enfrió hasta TA. El sólido se separó por filtración y se lavó con exceso de dioxano. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título crudo (179 g, 153 %) en forma de una goma de color naranja oscuro que solidificó al dejarla en reposo. La goma cruda se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 30 °C) 1.49 (9H, s), 7.98 (1H, dd), 8.29 (1H, d), 9.98 (1H, s); m/z MH^+ 247.

Producto intermedio AR: 6-cloro-5-fluoropiridin-3-amina

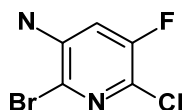


Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (137 ml, 547.3 mmol) en una porción a una solución de (6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)carbamato de terc-butilo (36 g, 109.5 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a 20 °C. La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (250 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó y se extrajo con HCl 2 M (3 x 100 ml) hasta que no quedó producto en la fase orgánica. Las fases acuosas combinadas se agitaron y se enfriaron hasta 0 °C en un baño de hielo. La mezcla de reacción se basificó hasta pH 14 con una solución de NaOH al 50 %. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se secaron con MgSO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío

para proporcionar el compuesto del título (12.4 g, 77 %) en forma de un sólido de color pardo. Se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 27°C) 3.88 (s, 2H), 6.80 (dd, $J = 9.6$, 2.5 Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H).

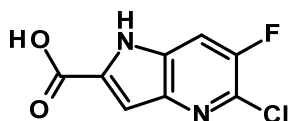
5 **Producto intermedio AS: 2-bromo-6-cloro-5-fluoropiridin-3-amina**



10 Se enfrió 6-cloro-5-fluoropiridin-3-amina (56.8 g, 379.3 mmol) en MeCN (250 ml) a 5 °C y se añadió una solución de NBS (67.50 g, 379.3 mmol) en MeCN (500 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 45 minutos. Se añadió agua (2 l) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. El sólido resultante se separó por filtración y se lavó con agua (400 ml). El sólido se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (76 g, 89 %) en forma de un sólido de color pardo.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) 6.01 (2H, s), 7.12 (1H, d); m/z MH^+ 225

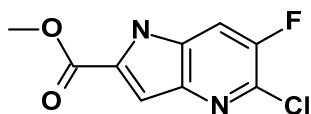
Producto intermedio AT: ácido 5-cloro-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico



20 Se dispusieron acetato de paladio (3.35 g, 14.93 mmol), trifenilfosfina (3.92 g, 14.93 mmol), 2-bromo-6-cloro-5-fluoropiridin-3-amina (18.0 g, 74.65 mmol) y ácido pirúvico (15.57 ml, 224 mmol) en un matraz con 1,4-dioxano (88 ml). Se añadió trietilamina (45.80 ml, 328.5 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 2.5 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se filtró para eliminar los sólidos no deseados. El filtrado diluyó con NaOH 2 M (200 ml) y se añadió MTBE (200 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó enérgicamente y se separó. La fase orgánica se lavó con NaOH 2 M (100 ml). Las fases acuosas básicas combinadas se acidificaron cuidadosamente con HCl concentrado (acuoso) y precipitó un sólido de color pardo, que se recolectó mediante filtración y se secó. El sólido de color pardo oscuro se suspendió en MeOH (90 ml) y se agitó durante 2 horas a TA. El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (14.60 g, 91 %) en forma de un sólido de color beis.

30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) 7.16 (1H, dd), 7.84 (1H, dd), 12.36 (1H, s), 13.46 (1H, s); m/z MH^+ 214.

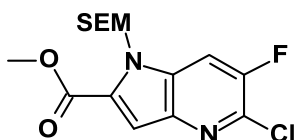
35 **Producto intermedio AU: 5-cloro-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo**



Se añadió ácido sulfúrico (3.08 ml, 57.83 mmol) gota a gota con cuidado a ácido 5-cloro-6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxílico (14.60 g, 57.83 mmol) en MeOH (113 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente se eliminó al vacío. Se añadió con cuidado NaHCO₃ saturado (400 ml) al residuo y el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (14.20 g, 107 %) en forma de un sólido de color pardo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) 3.91 (3H, s), 7.24 (1H, dd), 7.88 (1H, dd), 12.56 (1H, s); *m/z* MH⁺ 229

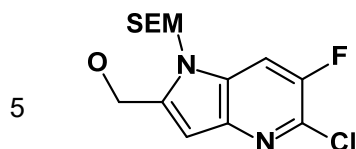
Producto intermedio AV: 5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo



Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (1 M en THF) (101 ml, 100.9 mmol) durante 15 minutos a una solución de 5-cloro-6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (21.74 g, 77.60 mmol) y (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (18.83 ml, 100.9 mmol) en THF (419 ml) a 5 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 30 minutos. Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de potasio (1 M en THF) (15.52 ml, 15.52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 30 minutos más. Se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (1.88 ml, 10.09 mmol) y se agitó a 5 °C durante 15 minutos más. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl saturado (400 ml) y se diluyó con EtOAc (400 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (250 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. El material crudo se suspendió en heptano (450 ml) y se agitó durante 5 minutos. El sólido no deseado se separó por filtración y se lavó con heptano (50 ml). El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (32.50 g, 117 %) en forma de una goma de color pardo que solidificó al dejarla en reposo. La goma se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) -0.13 (9H, s), 0.70 – 0.80 (2H, m), 3.38 – 3.51 (2H, m), 3.89 (3H, s), 5.95 (2H, s), 7.41 (1H, d), 8.40 – 8.54 (1H, m); *m/z* MH⁺ 359

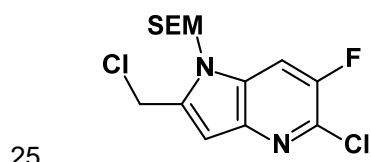
Producto intermedio AW: (5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metanol



Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno) (170 ml, 170.42 mmol) a una solución agitada de 5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo (27.80 g, 77.47 mmol) en DCM (333 ml) a 5 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió con cuidado sobre NaOH 2 M (500 ml), se diluyó con DCM (500 ml) y se agitó durante 1 hora. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 40 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (17.60 g, 68 %) en forma de un aceite de color naranja pálido que solidificó al dejarlo en reposo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) -0.10 (9H, s), 0.75 – 0.83 (2H, m), 3.36 – 3.56 (2H, m), 4.72 (2H, d), 5.50 (1H, t), 5.60 (2H, s), 6.57 (1H, d), 8.24 (1H, dd); *m/z* MH⁺ 331

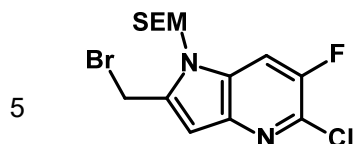
Producto intermedio AX: 5-cloro-2-(clorometil)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina



Se añadió cloruro de tionilo (13.2 ml, 181.4 mmol) gota a gota con cuidado a (5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metanol (20.0 g, 60.45 mmol) en DCM (200 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. A continuación, se añadió NaHCO₃ saturado (500 ml) lentamente. Una vez que cesó el desprendimiento de gas, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (300 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (200 ml), se hicieron pasar a través de un papel de filtro separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (19.2 g, 91 %) en forma de un sólido cristalino de color pardo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 27°C) -0.10 (9H, s), 0.75 – 0.9 (2H, m), 3.43 – 3.53 (2H, m), 5.07 (2H, s), 5.66 (2H, s), 6.7 – 6.9 (1H, m), 8.32 (1H, dd); *m/z* MH⁺ 349

Producto intermedio AY: 5-cloro-2-(bromometil)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina



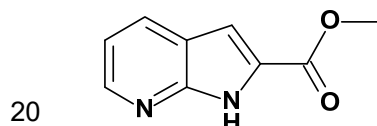
Se añadió tribromuro de fósforo (2.57 ml, 27.20 mmol) a (5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metanol (3.00 g, 9.07 mmol) en THF (30 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con NaHCO₃ saturado (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 125 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 30 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (3.00 g, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) -0.02 (9H, s), 0.84 – 1.01 (2H, m), 3.44 – 3.61 (2H, m), 4.74 (2H, s), 5.58 (2H, s), 6.73 – 6.79 (1H, m), 7.51 – 7.63 (1H, m); *m/z* MH⁺ 395.

15

Producto intermedio AZ: 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo



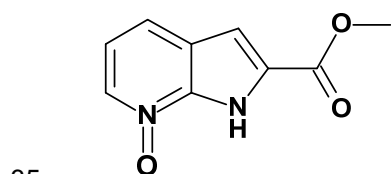
Se añadió cloruro de tionilo (11.25 ml, 154.2 mmol) gota a gota con cuidado a ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (n.º CAS 136818-50-3) (25.0 g, 154.2 mmol) en metanol (200 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se lavó disgregándolo con NaHCO₃ saturado (250 ml). El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua (2 x 200 ml), a continuación se lavó con éter (200 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (24.3 g, 90 %) en forma de un sólido de color beis.

25

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) 3.89 (3H, s), 7.12 – 7.22 (2H, m), 8.12 (1H, dd), 8.42 (1H, dd), 12.48 (1H, s); *m/z* MH⁺ 177

30

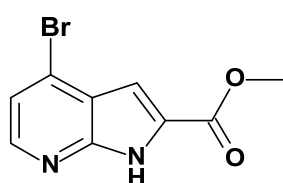
Producto intermedio BA: 7-óxido de 2-(metoxycarbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Se suspendió 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (24.30 g, 137.93 mmol) en éter dietílico (500 ml). Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (61.80 g, 275.86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el sólido se lavó disgregándolo con NaHCO₃ saturado (200 ml). El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (20.23 g, 76 %) en forma de un sólido de color crema.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) 3.87 (3H, s), 7.16 (1H, dd), 7.30 (1H, s), 7.75 (1H, dd), 8.31 (1H, dd) (NH perdido bajo la señal del agua); *m/z* MH⁺ 193.

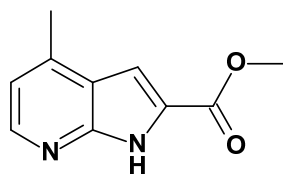
Producto intermedio BB: 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo



Se dispusieron 7-óxido de 2-(metoxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (20.0 g, 104.1 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (50.3 g, 156.1 mmol) en un matraz con 1,2-dimetoxietano (75 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió lentamente anhídrido metanosulfónico (36.30 g, 208.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se enfrió sobre hielo y se desactivó/lavó disgregándolo con NaHCO₃ saturado (40 ml). El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (22.80 g, 86 %) en forma de un sólido de color naranja.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) 3.91 (3H, s), 7.07 (1H, d), 7.48 (1H, d), 8.29 (1H, d), 12.95 (1H, s); *m/z* MH⁺ 255

Producto intermedio BC: 4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo

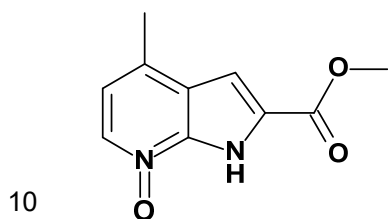


Se dispusieron 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (10.0 g, 39.2 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (16.44 ml, 117.6 mmol) y fosfato de potasio (16.64 g, 78.41 mmol) en un matraz con dioxano (100 ml). Se añadió Pd 118 (0.64 g, 0.98 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, el sólido se separó por filtración y se lavó con EtOAc (2 x 100 ml). Los filtrados se combinaron y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se lavó disgregándolo con EtOAc (100 ml) y el sólido se separó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de

EtOAc (20 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título (5.58 g, 74 %) en forma de un sólido de color beis.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) 2.48 – 2.51 (3H, m), 3.83 (3H, s), 6.92 (1H, dd), 7.20 (1H, s), 8.22 (1H, d), 12.34 (1H, s); m/z MH^+ 191

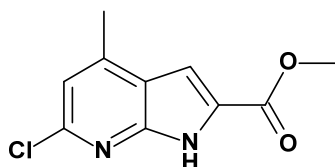
5 **Producto intermedio BD: 7-óxido de 2-(metoxicarbonil)-4-metil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina**



Se suspendió 4-metil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo (5.05 g, 26.55 mmol) en éter dietílico (100 ml). Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (11.90 g, 53.10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el sólido se lavó disgregándolo con NaHCO_3 saturado (50 ml). El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (4.64 g, 85 %) en forma de un sólido de color crema.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) 2.57 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.03 (1H, dd), 7.41 (1H, s), 8.19 – 8.37 (1H, m) (NH bajo el pico del agua); m/z MH^+ 207

20 **Producto intermedio BE: 6-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo**

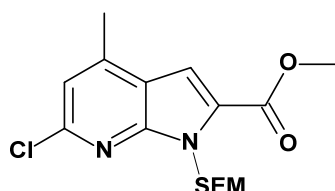


25 Se suspendió 7-óxido de 2-(metoxicarbonil)-4-metil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (4.35 g, 21.10 mmol) en THF (80 ml) y se añadió bis(trimetilsilil)amina (4.42 ml, 21.10 mmol). Se añadió gota a gota cloruro de 2,2,2-tricloroacetilo (5.65 ml, 50.63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (200 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (200 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de un papel de filtro separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 50 % de EtOAc en heptano. Las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (5.50 g, 116 %) en forma de un sólido blanco que contenía un 50 % de impureza de tricloroacetamida. El compuesto crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) 2.55 (3H, d), 3.89 (3H, s), 7.08 (1H, d), 7.30 (1H, d), 12.66 (1H, s); m/z MH^+ 225.

Producto intermedio BF: 6-cloro-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo

5



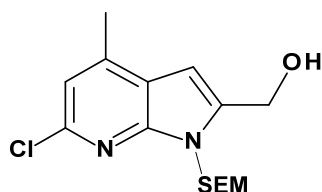
10 Se dispuso 6-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (5.00 g, 22.26 mmol) en un matraz con DMF (25 ml). Se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) (1.33 g, 33.39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 minutos. A continuación, se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (5.12 ml, 28.93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se hizo pasar a través de un papel de filtro separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 50 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (4.80 g, 60 %) en forma de un aceite incoloro que cristalizó al dejarlo en reposo.

15

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) -0.14 (9H, s), 0.75 – 0.82 (2H, m), 2.57 (3H, d), 3.41 – 3.49 (2H, m), 3.88 (3H, s), 5.92 (2H, s), 7.19 (1H, d), 7.49 (1H, s); m/z MH^+ no se observó.

Producto intermedio BG: (6-cloro-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)metanol

25



30

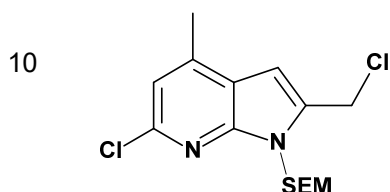
Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio 1 M en tolueno (29.8 ml, 29.75 mmol) a una solución agitada de 6-cloro-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo (4.80 g, 13.52 mmol) en DCM (100 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y a continuación se repartió entre NaOH 2 M (50 ml) y DCM (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de un papel de filtro separador de fases y el

35

disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 40 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (3.30 g, 74 %) en forma de un aceite de color amarillo.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) -0.11 (9H, s), 0.83 (2H, dd), 2.49 (3H, d), 3.42 – 3.51 (2H, m), 4.65 – 4.75 (2H, m), 5.38 (1H, t), 5.62 (2H, s), 6.55 (1H, s), 7.02 (1H, d); m/z MH^+ 327.

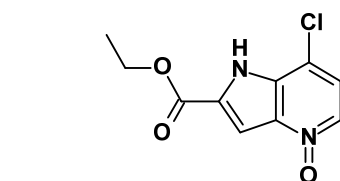
Producto intermedio BH: 6-cloro-2-(clorometil)-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina



- Se añadió cloruro de tionilo (0.67 ml, 9.18 mmol) gota a gota con cuidado a (6-cloro-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metanol (1.00 g, 3.06 mmol) en DCM (20 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con NaHCO_3 saturado, la fase orgánica se hizo pasar a través de un separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 50 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0.71 g, 67 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido que cristalizó lentamente para obtener un sólido de color crema.

- 20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) -0.11 (9H, s), 0.83 – 0.87 (2H, m), 2.51 (3H, s), 3.46 – 3.54 (2H, m), 5.04 (2H, s), 5.67 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.09 (1H, d).

25 **Producto intermedio BI: 4-óxido de 7-cloro-2-(etoxicarbonil)-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridina**

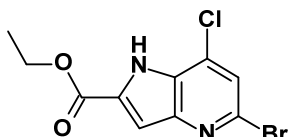


- Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (5.76 g, 33.39 mmol) a 7-cloro-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo (5.00 g, 22.26 mmol) en DCM (120 ml) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con Na_2SO_3 saturado (100 ml), NaHCO_3 saturado (100 ml) y salmuera saturada (100 ml). El disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 10 % de MeOH en DCM.
- 35

Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (5.27 g, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 1.43 (3H, t), 4.41 – 4.51 (2H, m), 7.20 (1H, d), 7.61 (1H, s), 8.19 (1H, d), 9.94 (1H, s); m/z MH^+ 241

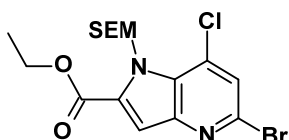
5 **Producto intermedio BJ: 5-bromo-7-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo**



10 Se añadió tribromuro de fosforilo (12.56 g, 43.80 mmol) a 4-óxido de 7-cloro-2-(etoxicarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (5.27 g, 21.90 mmol) en THF (160 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO_3 saturado y se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 25 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (4.20 g, 63 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.34 (3H, t), 2.52 (1H, s), 4.31 – 4.44 (2H, m), 7.27 (1H, d), 7.69 (1H, s); m/z MH^+ 303

20 **Producto intermedio BK: 5-bromo-7-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo**



25 Se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) (0.719 g, 17.99 mmol) a 5-bromo-7-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo (4.20 g, 13.84 mmol) en THF (70 ml) a 0 °C durante un periodo de 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0.60 ml, 3.38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 12 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (5.40 g, 90 %) en forma de un aceite incoloro.

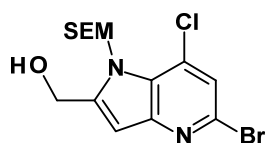
30

35

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) -0.16 (9H, s), 0.74 (2H, t), 1.34 (3H, t), 3.37 – 3.49 (2H, m), 4.30 – 4.46 (2H, m), 6.19 (2H, s), 7.42 (1H, s), 7.77 (1H, s); m/z MH^+ 433.

Producto intermedio BL: (5-bromo-7-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metanol

5



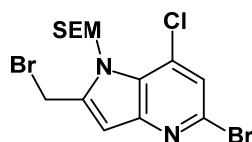
Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno) (20.75 ml, 20.75 mmol) a 5-bromo-7-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxilato de etilo (3.00 g, 6.92 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con sal de Rochelle saturada (tartrato de sodio y potasio tetrahidratado) (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (2.60 g, 96 %) en forma de un aceite de color amarillo.

15

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) -0.12 (9H, s), 0.78 (2H, t), 3.51 (2H, t), 4.74 (2H, d), 5.76 (2H, s), 6.58 – 6.66 (1H, m), 7.47 (1H, s); m/z MH^+ 391.

Producto intermedio BM: 5-bromo-2-(bromometil)-7-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

20



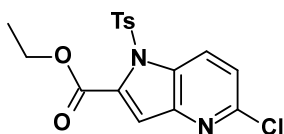
Se añadió gota a gota tribromuro de fósforo (0.65 ml, 6.89 mmol) a (5-bromo-7-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metanol (2.25 g, 5.74 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se desactivó con NaHCO_3 saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 10 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (2.15 g, 82 %) en forma de un aceite incoloro.

30

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) -0.12 (9H, s), 0.72 – 0.85 (2H, m), 3.54 (2H, t), 5.01 (2H, s), 5.80 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.55 (1H, s); m/z MH^+ 455.

Producto intermedio BN: 5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxilato de etilo

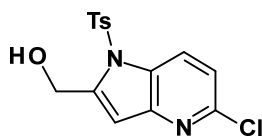
35



Se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) (0.21 g, 5.34 mmol) a 5-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo (1.00 g, 4.45 mmol) en DMF (12 ml) a 0 °C. Al cabo de 30 minutos se añadió cloruro de 4-toluenosulfonilo (1.02 g, 5.34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 30 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0.90 g, 53 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 1.33 (3H, t), 2.38 (3H, s), 4.30 – 4.46 (2H, m), 7.42 – 7.53 (3H, m), 7.58 (1H, d), 7.91 – 8.02 (2H, m), 8.47 – 8.56 (1H, m); *m/z* MH⁺ 379

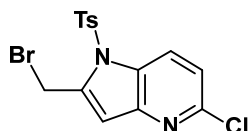
Producto intermedio BO: (5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metanol



Se añadió 5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo (0.90 g, 2.38 mmol) a hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno) (7.13 ml, 7.13 mmol) en THF (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se desactivó con salmuera saturada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.78 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 2.34 (3H, s), 4.90 (2H, d), 5.75 (1H, t), 6.78 – 6.85 (1H, m), 7.34 – 7.46 (3H, m), 7.83 – 7.94 (2H, m), 8.37 – 8.46 (1H, m); *m/z* MH⁺ 337.

Producto intermedio BP: 2-(bromometil)-5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina

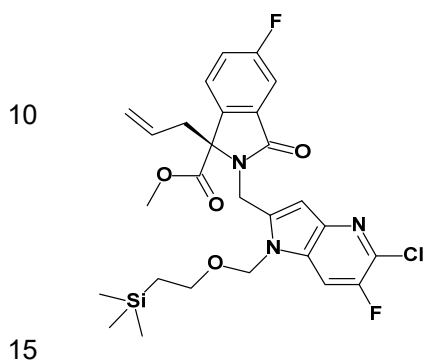


Se añadió tribromuro de fósforo (0.33 ml, 3.47 mmol) a (5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metanol (780 mg, 2.32 mmol) en THF (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre NaHCO₃ saturado (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice, gradiente

de elución del 0 al 20 % de éter de petróleo en EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0.76 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 2.34 (3H, s), 5.19 (2H, s), 7.21 (1H, d), 7.35 – 7.44 (2H, m), 7.47 (1H, d), 7.86 – 7.97 (2H, m), 8.37 – 8.50 (1H, m); *m/z* MH⁺ 399

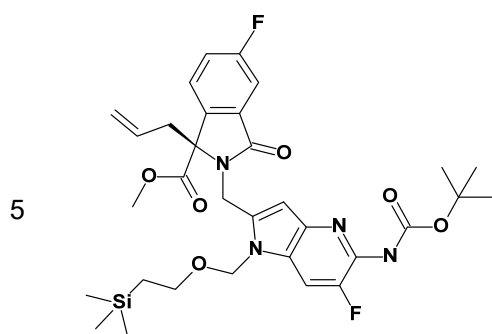
Producto intermedio BQ: (S)-1-alil-2-((5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxoisindolin-1-carboxilato de metilo



Se dispusieron (S)-1-alil-5-fluoro-3-oxoisindolin-1-carboxilato de metilo (11.80 g, 47.34 mmol) y 5-cloro-2-(clorometil)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridina (16.9 g, 48.3 mmol) en un matraz con DFM anhidra (60 ml). Se añadió carbonato de cesio (38.60 g, 118.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre agua (300 ml) y EtOAc (300 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se hicieron pasar a través de un papel de filtro separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 100 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (22.2 g, 83 %) en forma de una goma de color amarillo que solidificó/cristalizó lentamente para obtener un sólido de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 27°C) -0.09 (9H, s), 0.79 – 0.88 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.16 – 3.29 (2H, m), 3.46 – 3.60 (2H, m), 4.73 (1H, d), 4.89 (1H, dd), 4.94 – 5.10 (2H, m), 5.26 (1H, d), 5.59 (1H, d), 5.68 (1H, d), 6.76 (1H, s), 7.49 – 7.56 (1H, m), 7.58 – 7.68 (2H, m), 8.25 (1H, dd); *m/z* MH⁺ 562

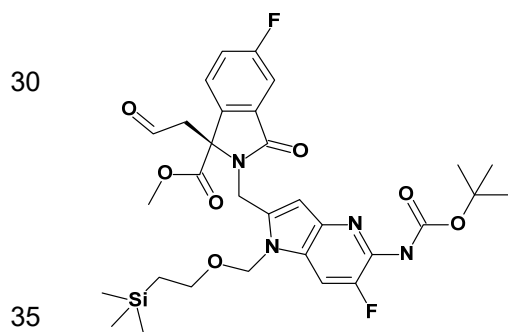
Producto intermedio BR: (S)-1-alil-2-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxoisindolin-1-carboxilato de metilo



Se dispusieron (S)-1-allyl-2-((5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-
 10 *b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxoisindolin-1-carboxilato de metilo (15 g, 26.69 mmol),
 carbonato de cesio (21.74 g, 66.72 mmol), BrettPhos Pd G3 (2.42 g, 2.67 mmol),
 diciohexil(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfano (1.43 g, 2.67 mmol) y
 carbamato de terc-butilo (6.25 g, 53.37 mmol) en un matraz con 2-metiltetrahidrofurano
 15 desgasificado (150 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10
 minutos y a continuación la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla
 de reacción se enfrió, se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las fases
 orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (200 ml), se hicieron pasar a través
 de un papel de filtro separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se
 purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 50 % de
 20 EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el
 compuesto del título (11,68 g, 68 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 27°C) -0.08 (9H, s), 0.82 – 0.86 (2H, m), 1.42 (9H, s), 2.99 (3H,
 s), 3.15 – 3.30 (2H, m), 3.52 (2H, dtd), 4.71 (1H, d), 4.88 (1H, dd), 4.94 – 5.10 (2H, m), 5.26 (1H,
 d), 5.55 (1H, d), 5.64 (1H, d), 6.69 (1H, s), 7.46 – 7.56 (1H, m), 7.57 – 7.66 (2H, m), 7.99 (1H,
 25 d), 9.18 (1H, s); *m/z* MH⁺ 643

**Producto intermedio BS: (S)-2-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-1-((2-(
 (trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxo-1-(2-
 oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo**



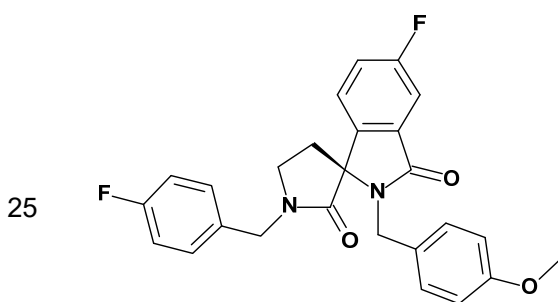
A una solución de (S)-1-alil-2-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxoisindolin-1-carboxilato de metilo (11.50 g, 17.89 mmol) en 1,4-dioxano (240 ml) y agua (60 ml) se añadieron óxido de osmio (VIII) (al 4 % en agua) (1.14 ml, 0.18 mmol), peryodato de sodio (9.57 g, 44.73 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (4.17 ml, 35.78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (200 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (100 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se hicieron pasar a través de un papel de filtro separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 50 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (8.70 g, 75 %) en forma de una espuma de color beis.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 27°C) -0.07 (9H, s), 0.82 (2H, ddd), 1.42 (9H, s), 3.25 (3H, s), 3.46 – 3.54 (2H, m), 3.67 (2H, s), 4.92 (1H, d), 5.06 (1H, d), 5.52 (1H, d), 5.61 (1H, d), 6.57 (1H, s), 7.48 – 7.57 (1H, m), 7.64 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 9.16 (1H, s), 9.25 (1H, s); *m/z* MH⁺ 645

(Método general A):

Ejemplo 1: (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(4-fluorobencil)espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

Etapas 1; (S)-5-fluoro-1'-(4-fluorobencil)-2-(4-metoxibencil)espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



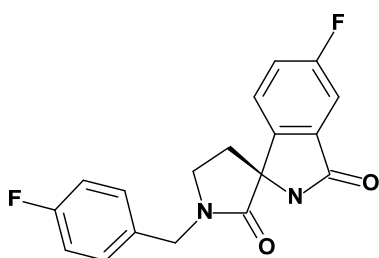
Se dispusieron (S)-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-1-(2-oxoetil)isindolin-1-carboxilato de metilo (45 g, 121.2 mmol) y 4-fluorobencilamina (22.75 g, 181.8 mmol) en un matraz con 1,2-dicloroetano (600 ml) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo y se añadió ácido acético (13.87 ml, 242.4 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (51.4 g, 242.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 2 M, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de un papel de filtro separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío para

proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. Este producto crudo se usó en la siguiente reacción suponiendo un 100 % de rendimiento. m/z MH^+ 449

Etapas 2; (S)-5-fluoro-1'-(4-fluorobencil)-espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

5

10



15

20

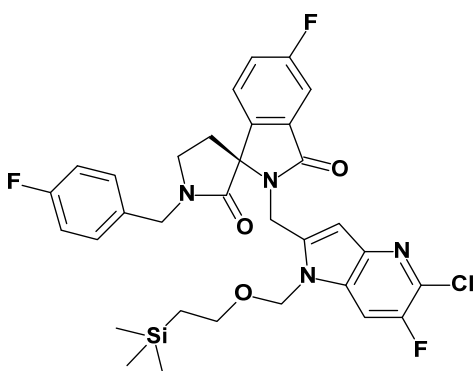
Se dispuso ((S)-5-fluoro-1'-(4-fluorobencil)-2-(4-metoxibencil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (54.30 g, 121.08 mmol) en un matraz con MeCN (500 ml) y agua (250 ml). Se añadió nitrato de amonio y cerio (IV) (199.0 g, 363.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se hizo pasar a través de un papel de filtro separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 100 % (MeOH al 10 % en EtOAc) en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (30.50 g, 77 %) en forma de un sólido de color crema.

1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) 2.37 – 2.44 (1H, m), 2.45 – 2.49 (1H, m), 3.48 (1H, ddd), 3.60 (1H, dt), 4.49 (2H, s), 7.19 – 7.25 (2H, m), 7.32 – 7.37 (2H, m), 7.46 (3H, d), 9.11 (1H, s); m/z MH^+ 329

Etapas 3; (S)-2-((5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(4-fluorobencil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

25

30



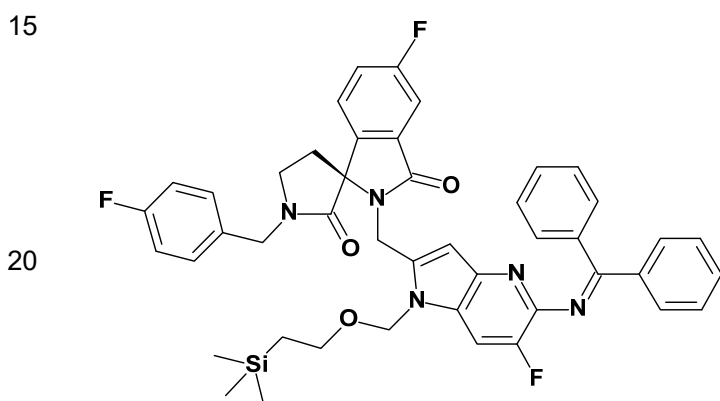
35

Se dispusieron (S)-5-fluoro-1'-(4-fluorobencil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (27 g, 82.24 mmol) y 5-cloro-2-(clorometil)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (30.20 g, 86.35 mmol) en un matraz con DFM anhidra (120 ml). Se añadió carbonato

de cesio (67.00 g, 205.6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre agua (500 ml) y EtOAc (500 ml) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (250 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 250 ml) y salmuera (200 ml), se hicieron pasar a través de un papel de filtro separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se lavó disgregándolo con éter dietílico (200 ml) y el sólido resultante se filtró, se lavó con éter y se secó para proporcionar el compuesto del título (42.20 g, 80 %) en forma de un sólido de color crema.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) -0.13 (9H, s), 0.55 – 0.80 (2H, m), 2.32 – 2.41 (1H, m), 2.52 (1H, d), 3.30 – 3.38 (1H, m), 3.41 – 3.51 (2H, m), 3.57 – 3.69 (1H, m), 4.22 – 4.36 (2H, m), 4.75 (1H, d), 5.11 (1H, d), 5.53 (1H, d), 5.61 (1H, d), 6.53 (1H, s), 7.13 – 7.23 (4H, m), 7.45 – 7.54 (2H, m), 7.57 – 7.64 (1H, m), 8.28 (1H, dd); *m/z* MH⁺ 641

Etapas 4; (S)-2-((5-((difenilmetileno)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(4-fluorobencil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

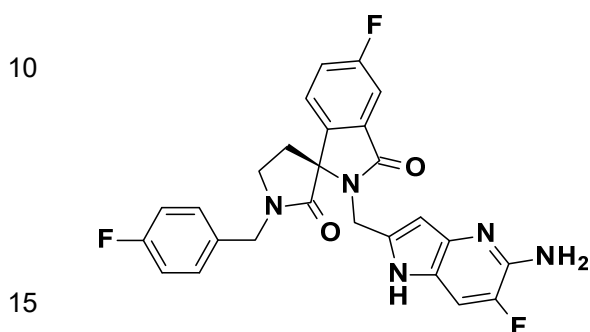


Se dispusieron (S)-2-((5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(4-fluorobencil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (41.80 g, 65.19 mmol), difenilmetanimina (14.18 g, 78.23 mmol) y 2-metilpropan-2-olato de sodio (12.53 g, 130.4 mmol) en un matraz con tolueno (300 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos. Se añadieron tBuXPhos (2.77 g, 6.52 mmol) y (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (2.99 g, 3.26 mmol) y a continuación la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se repartió entre EtOAc (600 ml) y agua (600 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se hizo pasar a través de un papel de filtro separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 100 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se

evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (49.50 g, 97 %) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) -0.15 (9H, s), 0.57 – 0.76 (2H, m), 2.29 – 2.39 (1H, m), 2.39 – 2.48 (1H, m), 3.26 – 3.29 (1H, m), 3.34 – 3.45 (2H, m), 3.53 – 3.66 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.67 (1H, d), 5.04 (1H, d), 5.44 (2H, q), 6.32 (1H, s), 7.11 (2H, dd), 7.17 – 7.26 (7H, m), 7.43 – 7.54 (4H, m), 7.55 – 7.61 (2H, m), 7.68 – 7.76 (2H, m), 7.81 (1H, d); *m/z* MH⁺ 786

Etapas 5; (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(4-fluorobencil)espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



Se dispuso (S)-2-((5-((difenilmetileno)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(4-fluorobencil)espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (49.50 g, 62.98 mmol) en un matraz con ácido 2,2,2-trifluoroacético (96 ml, 1259.63 mmol). Se añadieron 0.50 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 4 horas. El ácido 2,2,2-trifluoroacético se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en MeCN (75 ml). Se añadió hidróxido de amonio (al 28-30 % en agua) (73.60 ml, 1889.45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 4 horas y a continuación a TA durante toda la noche. El sólido resultante se separó por filtración y se lavó con MeCN (100 ml) para proporcionar ~20 g del compuesto deseado. El filtrado se redujo hasta ~ 200 ml y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna Interchim C18-HP Flash, 2 x 415 g, 100 ml para la carga de la solución/operación), usando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía el 1 % en volumen de NH₄OH (al 28-30 % en H₂O)) y MeCN como eluyentes (gradiente de 30-60 %). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se añadió el sólido previamente obtenido (~20 g). La suspensión se agitó durante 1 hora y a continuación el MeCN se eliminó al vacío, lo que dio como resultado la formación de un precipitado de color amarillo pálido. El sólido se separó por filtración y se secó al vacío durante 2 horas. A continuación, el sólido se suspendió en MeCN (150 ml) y la suspensión se calentó a reflujo suavemente durante 2 horas antes de dejarla enfriar toda la noche. El sólido se separó por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (19.54 g, 63 %) en forma de un sólido cristalino de color crema.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) 2.34 – 2.40 (2H, m), 3.36 (1H, ddd), 3.60 (1H, dt), 4.29 (1H, d), 4.39 – 4.52 (2H, m), 5.03 (1H, d), 5.48 (2H, s), 6.02 (1H, d), 7.18 – 7.27 (2H, m), 7.27 – 7.39 (3H, m), 7.46 – 7.55 (2H, m), 7.59 (1H, ddd), 10.69 (1H, d); m/z MH^+ 492

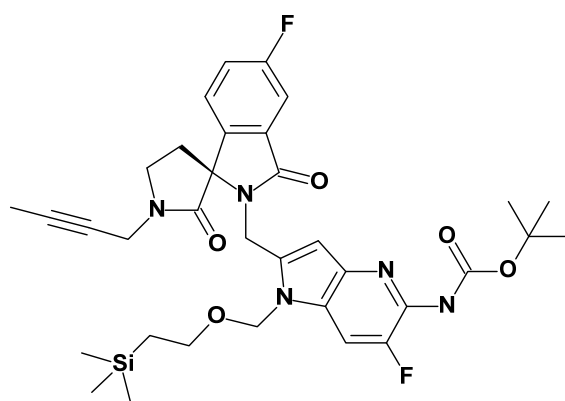
Método general B:

5 **Ejemplo 2: (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1'-(but-2-in-1-il)-5-fluoro-espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona**

Etapas 1; (S)-2-((1'-(but-2-in-1-il)-5-fluoro-2',3-dioxo-espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2-il)metil)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)carbamato de terc-butilo

10

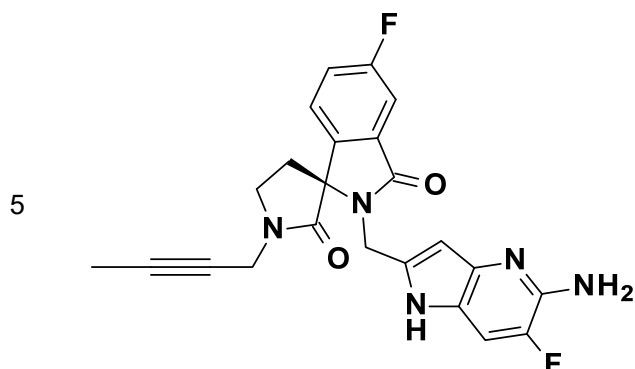
15



Se dispusieron (S)-2-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo (9.50 g, 14.73 mmol) y clorhidrato de but-2-in-1-amina (2.33 g, 22.10 mmol) en un matraz con 1,2-dicloroetano (100 ml). Se añadió trietilamina (3.08 ml, 22.10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (6.25 g, 29.47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (250 ml) y se lavó con NaHCO_3 saturado (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de un papel de filtro separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título. El compuesto crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción, suponiendo un 100 % de rendimiento. m/z MH^+ 666.

30 **Etapas 2; (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1'-(but-2-in-1-il)-5-fluoro-espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona**

35



10 Se dispuso (S)-2-((1'-(but-2-in-1-il)-5-fluoro-2',3-dioxoespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2-il)metil)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-5-il)carbamato de terc-butilo (9.81 g, 14.73 mmol) en un matraz con ácido 2,2,2-trifluoroacético (22.55 ml, 294.7 mmol) y la solución se agitó durante 2 horas a TA. El ácido 2,2,2-trifluoroacético se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en MeCN (20 ml). Se añadió hidróxido de amonio (al 28-30 % en agua) (22.95 ml, 589.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas. El producto

15 crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna Interchim C18-HP Flash, 415 g) usando mezclas de polaridad decreciente de agua (que contenía el 1 % de NH₄OH en volumen (al 28-30 % en H₂O)) y MeCN como eluyentes (gradiente de 30-60 %). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron, el MeCN se eliminó al vacío y el sólido resultante se separó por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (3.74 g,

20 58 %) en forma de un sólido cristalino de color crema.

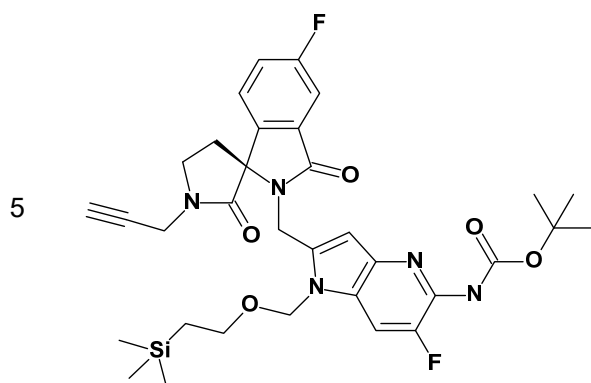
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 27°C) 1.88 (3H, t), 2.36 – 2.44 (2H, m), 3.54 (1H, ddd), 3.76 (1H, dt), 4.08 (2H, qq), 4.24 (1H, d), 5.03 (1H, d), 5.49 (2H, s), 6.11 (1H, d), 7.36 (1H, dd), 7.49 – 7.64 (3H, m), 10.69 (1H, d); *m/z* MH⁺ 436

25 **Método general C:**

Ejemplo 3: (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(prop-2-in-1-il)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

Etapas 1; (S)-(6-fluoro-2-((5-fluoro-2',3-dioxo-1'-(prop-2-in-1-il)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-5-il)carbamato de terc-butilo

30



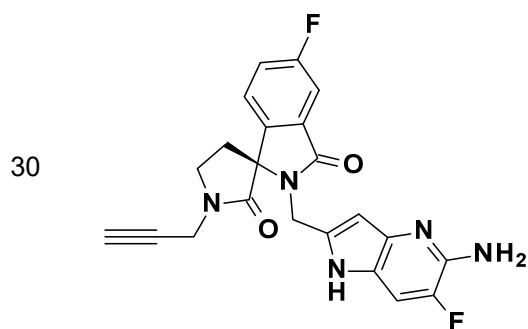
10 Se añadió prop-2-in-1-amina (0.10 g, 1.87 mmol) a (S)-2-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo (0.40 g, 0.62 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) y se agitó a TA durante 1 hora. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.40 mg, 1.87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA

15 durante 16 horas. La mezcla de reacción se desactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 50 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0.37 g,

20 90 %) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0.12 (9H, s), 0.61 – 0.78 (2H, m), 1.43 (9H, s), 2.36 – 2.48 (2H, m), 3.37 – 3.47 (2H, m), 3.48 – 3.56 (1H, m), 3.78 (1H, q), 3.99 (2H, d), 4.62 (1H, d), 5.17 (1H, d), 5.44 – 5.63 (2H, m), 5.77 (1H, s), 6.55 (1H, s), 7.43 – 7.69 (3H, m), 8.03 (1H, d), 9.18 (1H, s); *m/z* MH⁺ 652

25 **Etapla 2; (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(prop-2-in-1-il)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona**



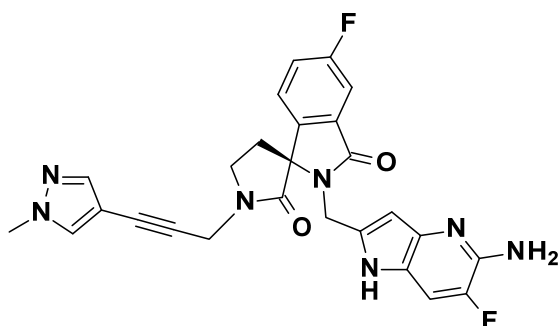
35 Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (3.00 ml) a (S)-(6-fluoro-2-((5-fluoro-2',3-dioxo-1'-(prop-2-in-1-il)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-

pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-il)carbamato de terc-butilo (50 mg, 0.08 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución del 0 al 100 % de MeCN en agua (0.1 % de NH₄HCO₃). Las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto crudo. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 2.34 – 2.43 (2H, m), 3.38 (1H, m), 3.47 – 3.58 (1H, m), 3.70 – 3.81 (1H, m), 4.07 – 4.26 (3H, m), 5.00 (1H, d), 5.49 (2H, s), 6.09 (1H, s), 7.29 – 7.40 (1H, m), 7.45 – 7.62 (3H, m), 10.68 (1H, s); *m/z* MH⁺ 422

Método general D:

Ejemplo 4: (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)prop-2-in-1-il)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

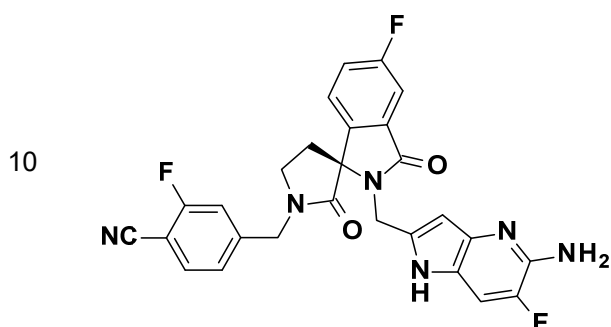


Se añadió 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)prop-2-in-1-amina (42 mg, 0.31 mmol) a (S)-2-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo (100 mg, 0.16 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) y se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (66 mg, 0.31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (2.00 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 2.35 – 2.45 (1H, m), 2.51 – 2.68 (1H, m), 3.52 – 3.64 (1H, m), 3.82 (4H, d), 4.19 – 4.41 (3H, m), 5.04 (1H, d), 5.51 (2H, s), 6.10 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.47 – 7.56 (1H, m), 7.56 – 7.63 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.04 (1H, s), 10.70 (1H, d); m/z MH^+ 502

Método general E:

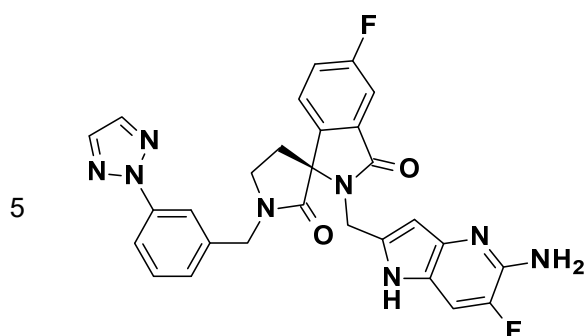
- 5 **Ejemplo 5:** (S)-4-((2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-2',3-dioxoespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-1'-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo



15 Se añadieron clorhidrato de 4-(aminometil)-2-fluorobenzonitrilo (58 mg, 0.31 mmol) y acetato de sodio (25 mg, 0.31 mmol) a (S)-2-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo (100 mg, 0.16 mmol) en 1,2-dicloroetano (1.50 ml) a TA. Al cabo de 1 hora, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (66 mg, 0.31 mmol) y la mezcla de reacción se
20 agitó a TA durante 16 horas. Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1.50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH_3 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó
25 mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 2.35 – 2.50 (2H, m), 3.44 (1H, td), 3.65 – 3.76 (1H, m), 4.35 (1H, d), 4.53 (1H, d), 4.59 (1H, d), 5.01 (1H, d), 5.51 (2H, s), 6.07 (1H, d), 7.28 (1H, dd), 7.36 (1H, d),
30 7.44 (1H, dd), 7.52 (1H, td), 7.57 – 7.65 (2H, m), 7.95 (1H, dd), 10.71 (1H, d); m/z MH^+ 517

Ejemplo 6: (S)-1'-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)bencil)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

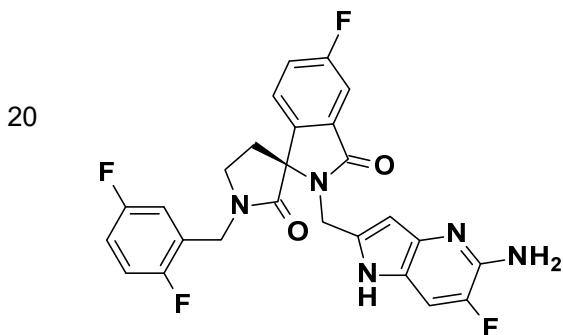


10 El compuesto del título (27 mg, 32 %, sólido blanco) se preparó de acuerdo con el **Método general E** usando (S)-2-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo y clorhidrato de 3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)bencilamina.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 2.39 (2H, t), 3.43 (1H, dt), 3.67 (1H, dt), 4.30 (1H, d), 4.55 (1H, d), 4.66 (1H, d), 5.09 (1H, d), 5.51 (2H, s), 6.03 (1H, d), 7.30 – 7.38 (2H, m), 7.49 (1H, td), 7.54 – 7.65 (3H, m), 7.95 (1H, t), 8.01 (1H, dt), 8.17 (2H, s), 10.72 (1H, d); *m/z* MH⁺ 541

15

Ejemplo 7: (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1'-(2,5-difluorobencil)-5-fluoro-espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



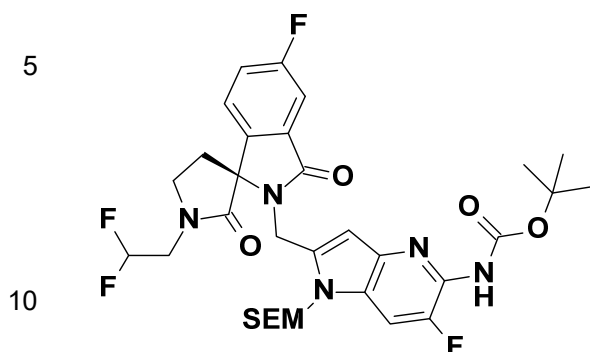
El compuesto del título (33 mg, 42 %, sólido de color amarillo pálido) se preparó de acuerdo con el **Método general D** usando (S)-2-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo y 2,5-difluorobencilamina.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) 2.39 (2H, t), 3.36 – 3.46 (1H, m), 3.60 – 3.71 (1H, m), 4.25 (1H, d), 4.47 (1H, d), 4.56 (1H, d), 5.05 (1H, d), 5.51 (2H, s), 6.03 (1H, d), 7.15 – 7.24 (1H, m), 7.21 – 7.32 (1H, m), 7.29 – 7.39 (2H, m), 7.47 – 7.62 (3H, m), 10.71 (1H, d); *m/z* MH⁺ 510

30

Ejemplo 8: (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1'-(2,2-difluoroetil)-5-fluoro-espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

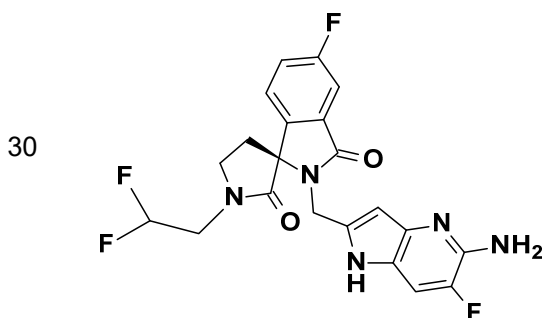
Etapla 1; (S)-2-((1'-(2,2-difluoroetil)-5-fluoro-2',3-dioxoespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2-il)metil)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)carbamato de terc-butilo



Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3.94 g, 18.61 mmol) a (S)-2-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo (4.00 g, 6.20 mmol) y 2,2-difluoroetan-1-amina (1.01 g, 12.41 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml) a TA durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 100 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (4.20 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, 23°C) -0.24 (9H, s), 0.50–0.60 (2H, m), 1.30 (9H, s), 2.18–2.36 (2H, m), 3.26–3.42 (3H, m), 3.91 (3H, q), 4.48 (2H, d), 5.06 (2H, d), 5.82–5.90 (1H, m), 7.91 (2H, d), 8.13 (1H, s), 9.07 (2H, s), 11.82 (1H, s); *m/z* MH⁺ 678

Etapla 2; (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1'-(2,2-difluoroetil)-5-fluoro-espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

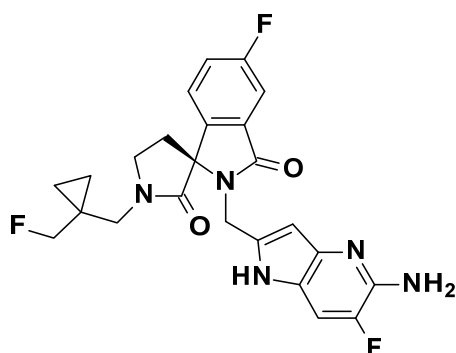


Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (30 ml) a (S)-2-((1'-(2,2-difluoroetil)-5-fluoro-2',3-dioxoespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2-il)metil)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-

pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-il)carbamato de terc-butilo (4.00 g, 5.90 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. El ácido 2,2,2-trifluoroacético se eliminó al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución del 0 al 50 % de MeCN en agua (0.1 % de NH₄HCO₃). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (2.00 g, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 2.32–2.49 (2H, m), 3.54–3.92 (4H, m), 4.30 (1H, d), 5.02 (1H, d), 5.52 (2H, s), 6.03–6.43 (2H, m), 7.31–7.41 (1H, m), 7.51–7.63 (3H, m), 10.71 (1H, d); *m/z* MH⁺ 448

Ejemplo 9: (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-((1-(fluorometil)ciclopropil)metil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

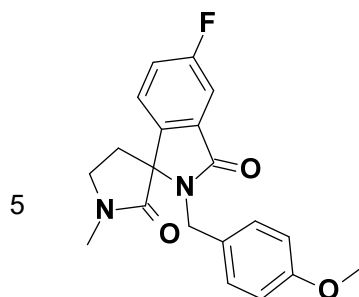


El compuesto del título (70 mg, 17 %, sólido amarillo) se preparó de acuerdo con el **Método general C** usando (S)-2-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo y clorhidrato de (1-(fluorometil)ciclopropil)metanamina.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, 23°C) 0.65 (4H, s), 2.41 (2H, t), 3.12–3.23 (1H, m), 3.47 (1H, d), 3.55 (1H, s), 3.81 (1H, t), 4.07–4.40 (3H, m), 5.02 (1H, d), 5.52 (2H, s), 6.08 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.46–7.67 (3H, m), 10.70 (1H, s); *m/z* MH⁺ 470

Ejemplo 10: (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-metilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

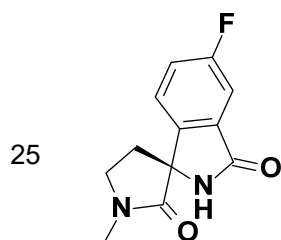
Etapas 1; *rac*-6-fluoro-2-[(4-metoxifenil)metil]-1'-metilespiro[isoindolin-3,3'-pirrolidin]-1,2'-diona



Se añadió acetato de sodio (19.88 g, 242.4 mmol) en una porción a *rac*-5-fluoro-2-[(4-metoxifenil)metil]-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo (30.00 g, 80.78 mmol) y clorhidrato de metilamina (16.36 g, 242.4 mmol) en 1,2-dicloroetano (400 ml) a TA. Al cabo de 1 hora, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (51.40 g, 242.4 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre NaHCO₃ saturado (1 l) y se extrajo con DCM (3 x 750 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 60 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (10.00 g, 35 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 2.29 – 2.40 (2H, m), 2.72 – 2.86 (3H, m), 3.28 – 3.36 (2H, m), 3.72 (3H, d), 4.20 (1H, d), 4.80 (1H, d), 6.78 – 6.91 (2H, m), 7.18 – 7.31 (2H, m), 7.43 – 7.58 (2H, m), 7.60 – 7.67 (1H, m); *m/z* MH⁺ 355

Etapas 2; (S)-5-fluoro-1'-metilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



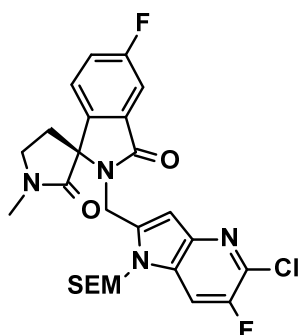
Se añadió nitrato de amonio cérico (30.90 g, 56.44 mmol) a *rac*-6-fluoro-2-[(4-metoxifenil)metil]-1'-metilespiro[isoindolin-3,3'-pirrolidin]-1,2'-diona (10.00 g, 28.22 mmol) en MeCN (80 ml) y agua (40 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (250 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 10 % de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (5.60 g, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo. La mezcla

enantiomérica se purificó mediante HPLC quiral, columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4.6 * 100 mm, 3.0 μ m; Fase móvil A: MeOH (0.1 % de DEA); Fase móvil B: MeOH (0.1 % de DEA); Caudal: 2 ml/min; gradiente: 10 % de B; 220 nm. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (2.90 g, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo.

(Supuesta asignación estereoquímica de este producto intermedio basada en la actividad biológica de los compuestos bioactivos preparados usando este enantiómero del producto intermedio (en comparación con los preparados usando el otro enantiómero), junto con la evidencia estructural por rayos X de que el enantiómero *S* es preferido y más activo que el enantiómero *R*).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 2.29 – 2.51 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.47 – 3.60 (1H, m), 3.64 – 3.78 (1H, m), 7.38 – 7.51 (2H, m), 7.53 – 7.64 (1H, m), 9.03 (1H, s); m/z MH^+ 235

Etapla 3; (S)-2-((5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-metilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

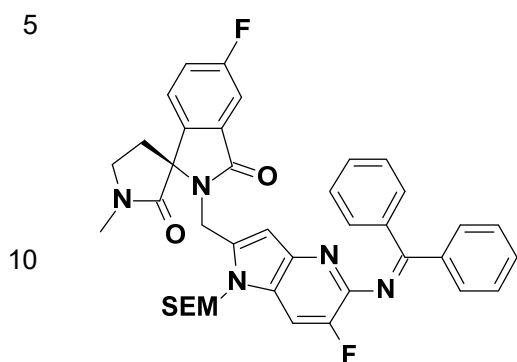


Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral) (0.13 g, 3.30 mmol) a (S)-5-fluoro-1'-metilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (0.595 g, 2.54 mmol) en DMF (15 ml) a 0 °C. Al cabo de 1 hora, se añadió 2-(bromometil)-5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridina (1.00 g, 2.54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 40 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (1.18 g, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) -0.11 (9H, d), 0.65 – 0.85 (2H, m), 2.32 – 2.45 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.89 (1H, s), 3.36 – 3.53 (3H, m), 3.66 – 3.81 (1H, m), 4.75 (1H, d), 5.07 (1H, d), 5.52 (1H,

d), 5.56 – 5.69 (1H, m), 6.64 (1H, s), 7.44 – 7.56 (1H, m), 7.53 – 7.68 (2H, m), 8.28 (1H, d); m/z MH^+ 547

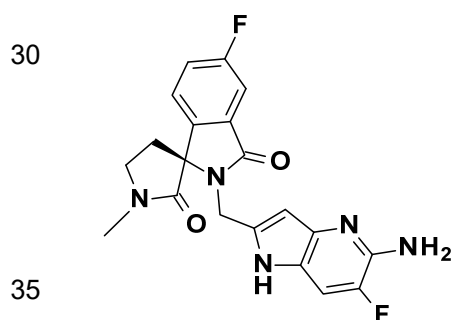
Etapla 4; (S)-2-((5-((difenilmetileno)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-metilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



Se añadió (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0.092 g, 0.10 mmol) a (S)-2-((5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-metilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (1.10 g, 2.01 mmol), difenilmetanimina (0.44 g, 2.41 mmol), t-butóxido de sodio (0.39 g, 4.02 mmol) y 2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (0.085 g, 0.20 mmol) en tolueno (15 ml) en atmósfera de nitrógeno y a TA. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 100 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (1.26 g, 91 %) en forma de un sólido de color blanco.

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) -0.12 (9H, s), 0.63 – 0.80 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.51 (2H, s), 3.34 (3H, s), 3.62 – 3.76 (1H, m), 4.80 (1H, d), 4.94 (1H, d), 5.36 (1H, d), 5.45 (1H, d), 6.46 (1H, s), 7.08 – 7.18 (2H, m), 7.21 – 7.32 (3H, m), 7.43 – 7.66 (6H, m), 7.66 – 7.76 (2H, m), 7.83 (1H, d); m/z MH^+ 692

Etapla 5; (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-metilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



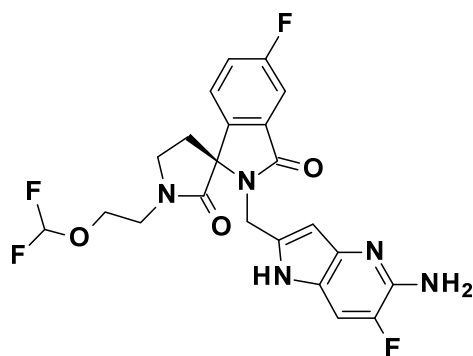
Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (20 ml) a (S)-2-((5-((difenilmetileno)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-metilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (1.20 g, 1.73 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se basificó con NaHCO₃. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó secuencialmente con agua (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 2.32 – 2.47 (2H, m), 2.84 (3H, s), 3.40 – 3.54 (1H, m), 3.66 – 3.81 (1H, m), 4.30 (1H, d), 4.97 (1H, d), 5.58 (2H, s), 6.12 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.46 – 7.59 (2H, m), 7.64 – 7.71 (1H, m), 10.71 (1H, s); *m/z* MH⁺ 398

Ejemplo 11: (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-1'-(2-(difluorometoxi)etil)-5-fluorespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

15

20



El compuesto del título (14 mg, 38 %, sólido de color crema) se preparó de acuerdo con el **Método general B** usando (S)-2-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo y clorhidrato de 2-(difluorometoxi)etan-1-amina.

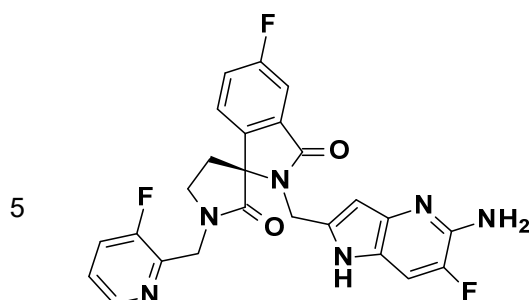
25

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 27°C) 2.36 – 2.45 (2H, m), 3.44 – 3.66 (3H, m), 3.75 – 3.85 (1H, m), 3.94 – 4.08 (2H, m), 4.27 (1H, d), 5.01 (1H, d), 5.49 (2H, s), 6.10 (1H, d), 6.75 (1H, t), 7.36 (1H, d), 7.51 (1H, td), 7.55 – 7.62 (2H, m), 10.67 (1H, s); *m/z* MH⁺ 478

30

Ejemplo 12: (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-((3-fluoropiridin-2-il)metil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

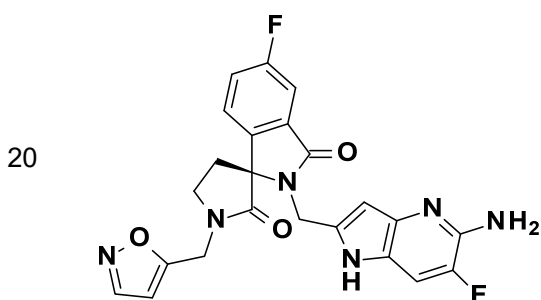
35



El compuesto del título (16 mg, 40 %, sólido amarillo) se preparó de acuerdo con el **Método general C** usando (S)-2-((5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo y clorhidrato de (3-(fluoropiridin-2-il)metanamina.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, 22°C) 2.38 (2H, t), 3.43–3.56 (1H, m), 3.77 (1H, q), 4.36 (1H, d), 4.6–4.81 (2H, m), 5.06 (1H, d), 5.49 (2H, s), 6.04–6.11 (1H, m), 7.34 (1H, d), 7.48–7.61 (3H, m), 7.70–7.83 (2H, m), 8.44–8.53 (1H, m), 10.69 (1H, d); *m/z* MH⁺ 493

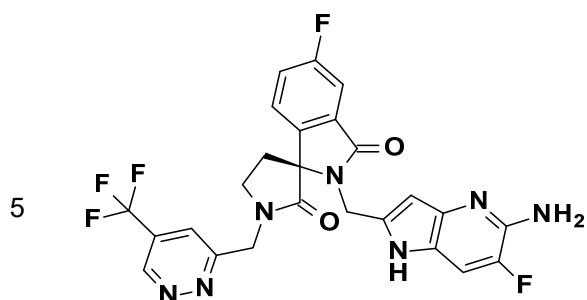
15 **Ejemplo 13:** (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(isoxazol-5-ilmetil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



El compuesto del título (23 mg, 40 %, sólido blanco) se preparó de acuerdo con el **Método general D** usando (S)-2-((5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo y clorhidrato de isoxazol-5-ilmetanamina.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 2.39 – 2.47 (2H, m), 3.50 (1H, d), 3.67 – 3.81 (1H, m), 4.27 (1H, d), 4.59 – 4.79 (2H, m), 5.02 (1H, d), 5.50 (2H, s), 6.06 (1H, s), 6.51 (1H, d), 7.30 – 7.40 (1H, m), 7.46 – 7.64 (3H, m), 8.59 (1H, d), 10.70 (1H, s); *m/z* MH⁺ 465

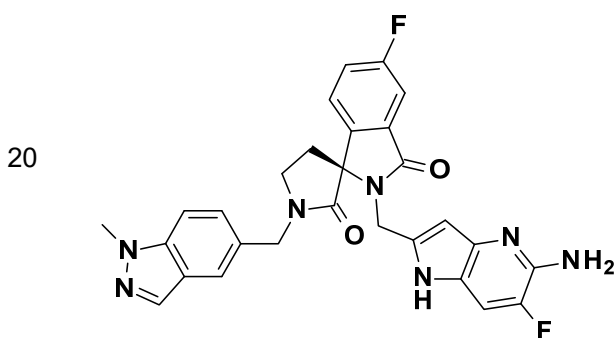
30 **Ejemplo 14:** (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(5-(trifluorometil)piridazin-3-il)metil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



El compuesto del título (19 mg, 23 %, sólido blanco) se preparó de acuerdo con el **Método general D** usando (S)-2-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo y (5-(trifluorometil)piridazin-3-il)metanamina.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 2.44 (2H, d), 3.56 – 3.66 (1H, m), 3.82 – 3.93 (1H, m), 4.41 (1H, d), 4.87 – 5.13 (3H, m), 5.49 (2H, s), 6.17 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.48 – 7.56 (1H, m), 7.56 – 7.63 (1H, m), 7.72 – 7.80 (1H, m), 8.12 (1H, t), 9.70 (1H, d), 10.68 (1H, d); *m/z* MH⁺ 544

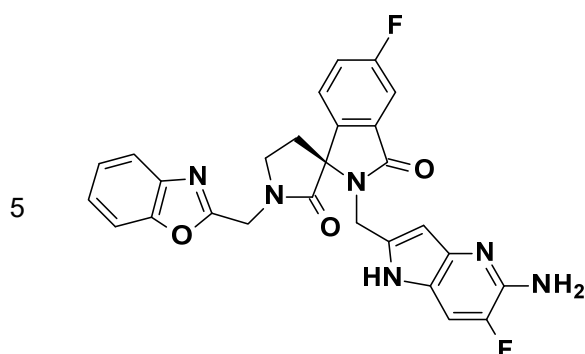
Ejemplo 15: (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-((1-metil-1H-indazol-5-il)metil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



El compuesto del título (42 mg, 51 %, sólido blanco) se preparó de acuerdo con el **Método general D** usando (S)-2-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo y (1-metil-1H-indazol-5-il)metanamina.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 2.35 (2H, t), 3.33 (1H, s), 3.51 – 3.65 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.30 (1H, d), 4.47 – 4.66 (2H, m), 5.05 (1H, d), 5.51 (2H, s), 6.02 (1H, d), 7.20 – 7.29 (1H, m), 7.35 (1H, d), 7.40 – 7.60 (2H, m), 7.56 – 7.71 (3H, m), 8.08 (1H, s), 10.71 (1H, s); *m/z* MH⁺ 528

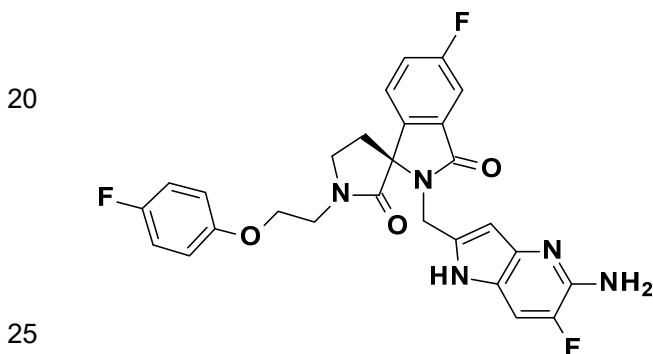
Ejemplo 16: (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1'(benzo[d]oxazol-2-ilmetil)-5-fluoro-espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



10 El compuesto del título (20 mg, 52 %, sólido beis) se preparó de acuerdo con el **Método general C** usando (S)-2-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo y clorhidrato de benzo[d]oxazol-2-ilmetanamina.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 27°C) 2.43 – 2.49 (2H, m), 3.67 (1H, ddd), 3.84 – 3.98 (1H, m), 4.40 (1H, d), 4.85 (1H, d), 4.94 (1H, d), 5.10 (1H, d), 5.49 (2H, s), 6.16 (1H, d), 7.31 – 7.40 (1H, m), 7.39 – 7.48 (2H, m), 7.61 (2H, ddq), 7.75 – 7.85 (3H, m), 10.72 (1H, d); *m/z* MH⁺ 515

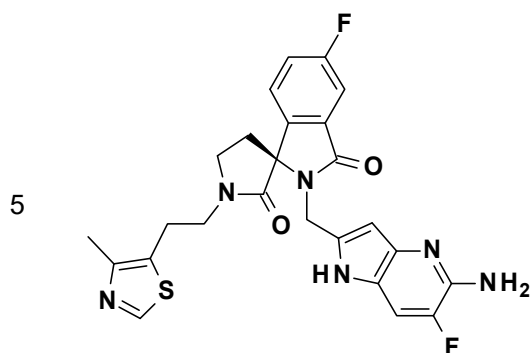
Ejemplo 17: (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-((2-(4-fluorofenoxi)etil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



30 El compuesto del título (32 mg, 69 %, sólido blanco) se preparó de acuerdo con el **Método general C** usando (S)-2-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo y 2-(4-fluorofenoxi)etan-1-amina.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 27°C) 2.35 – 2.48 (2H, m), 3.52 – 3.67 (2H, m), 3.72 (1H, ddd), 3.78 – 3.88 (1H, m), 4.13 (2H, tt), 4.30 (1H, d), 5.01 (1H, d), 5.49 (2H, s), 6.05 (1H, d), 6.93 – 7.04 (2H, m), 7.11 – 7.20 (2H, m), 7.32 – 7.38 (1H, m), 7.39 – 7.49 (1H, m), 7.57 (2H, td), 10.66 (1H, d); *m/z* MH⁺ 522

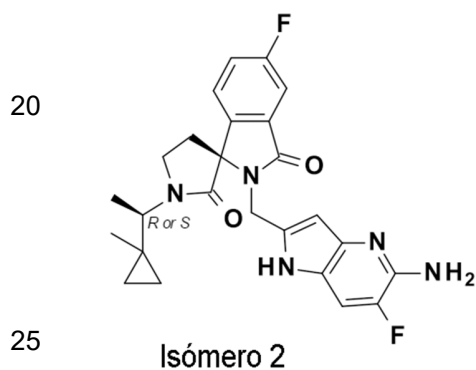
35 **Ejemplo 18: (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-((2-(4-metiltiazol-5-il)etil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona**



10 El compuesto del título (27 mg, 69 %, sólido blanco) se preparó de acuerdo con el **Método general D** usando (S)-2-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo y 2-(4-metiltiazol-5-il)etan-1-amina.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 27°C) 2.31 – 2.43 (5H, m), 3.05 (2H, t), 3.49 (3H, dq), 3.66 – 3.8 (1H, m), 4.17 (1H, d), 4.95 (1H, d), 5.48 (2H, s), 6.09 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.38 – 7.52 (2H, m), 7.57 (1H, dd), 8.86 (1H, s), 10.64 (1H, s); m/z MH⁺ 509

Ejemplo 19: (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-((R*)-1-(1-metilciclopropil)etil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



30 Se preparó una mezcla de los 2 diastereoisómeros de acuerdo con el **Método general D** usando (S)-2-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo y clorhidrato de rac-1-(1-metilciclopropil)etan-1-amina. Los diastereoisómeros se separaron en una columna quiral: CHIRALPAK IF, 2 * 25 cm, 5 µm; fase móvil A: Hex: DCM = 3: 1 (0.5 % de NH₃ 2 M-MeOH)--HPLC, fase móvil B: IPA--HPLC; caudal: 20 ml/min; gradiente: de un 50 % de B a un 50 % de B en 42 min; longitud de onda: 220/254 nm; tR1 (min): 26.51; tR2(min): 34.77. Las fracciones que contenían el segundo isómero que se eluyó, isómero 2, se evaporaron a

sequedad para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 13 %, 95 % ee) en forma de un sólido blanco.

(Nota: el ejemplo 19 tiene una configuración estereoquímica desconocida en la posición del metilciclopropilo, con una supuesta configuración estereoquímica *S* fija en el centro cuaternario

5 dado que el producto intermedio usado tiene la supuesta configuración estereoquímica *S*)

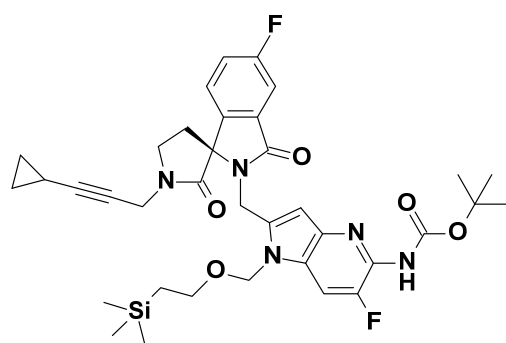
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0.21–0.33 (2H, m), 0.40 (1H, d), 0.55–0.62 (1H, m), 0.99–1.06 (6H, m), 2.31–2.46 (2H, m), 3.53 (1H, t), 3.66–3.77 (1H, m), 3.80–3.90 (1H, m), 4.19–4.28 (1H, m), 4.99 (1H, d), 5.49 (2H, s), 6.08 (1H, s), 7.31–7.39 (1H, m), 7.49–7.58 (1H, m), 7.54–7.61 (2H, m), 10.71 (1H, s); *m/z* MH⁺ 466

10 **Ejemplo 20:** (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-1'-(3-ciclopropilprop-2-in-1-il)-5-fluoro-espiro[isoindolín-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

Etapas 1; (S)-2-((1'-(3-ciclopropilprop-2-in-1-il)-5-fluoro-2',3-dioxo-espiro[isoindolín-1,3'-pirrolidin]-2-il)metil)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-il)carbamato de *tert*-butilo

15

20



Se

dispusieron

(S)-2-((5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-6-fluoro-1-((2-

(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolín-

25

1-carboxilato de metilo (100 mg, 0.16 mmol) y clorhidrato de 3-ciclopropilprop-2-in-1-amina (30 mg, 0.23 mmol) en un matraz con 1,2-dicloroetano (2 ml). Se añadió trietilamina (32.4 µl, 0.23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 minutos. Se añadió

triacetoxiborohidruro de sodio (66 mg, 0.31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado

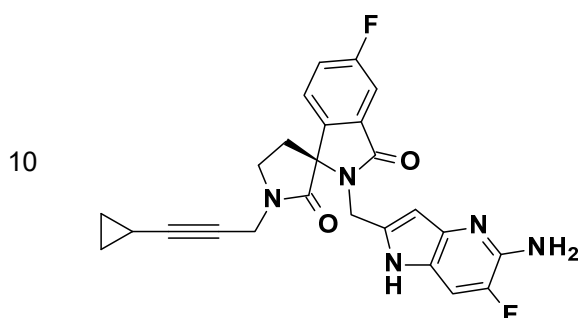
30

(25 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de un papel de filtro separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 100 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se combinaron y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (63 mg, 59 %) en forma de una espuma de color beis.

35

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 27°C) -0.13 (9H, s), 0.64 – 0.67 (2H, m), 0.68 – 0.77 (2H, m), 0.77 – 0.83 (2H, m), 1.35 (1H, ddt), 1.42 (9H, s), 2.39 (2H, t), 3.37 – 3.52 (3H, m), 3.69 – 3.80 (1H, m), 3.86 – 4.00 (2H, m), 4.52 (1H, d), 5.19 (1H, d), 5.49 – 5.59 (2H, m), 6.52 (1H, s), 7.50 – 7.62 (3H, m), 8.02 (1H, d), 9.15 (1H, s); m/z MH^+ 692

5 Etapa 2; (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1'-(3-ciclopropilprop-2-in-1-il)-5-fluoro-espiro[isoin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

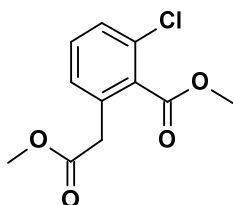


Se dispuso (S)-2-((1'-(3-ciclopropilprop-2-in-1-il)-5-fluoro-2',3-dioxo-espiro[isoin-1,3'-pirrolidin]-2-il)metil)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)carbamato de terc-butilo (40 mg, 0.06 mmol) en un matraz con ácido fórmico (250 μl , 0.06 mmol) y la solución se dejó a TA durante 72 horas. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 35 %) en forma de una película seca incolora (m/z MH^+ 492). El producto intermedio se disolvió en DMF (0.50 ml). Se añadió etano-1,2-diamina (12 mg, 0.20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron sequedad para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 45 %) en forma de una película seca incolora.

25 ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN , 27°C) 0.63 – 0.69 (2H, m), 0.78 – 0.84 (2H, m), 1.31 (1H, dddd), 2.39 (1H, ddd), 2.53 – 2.61 (1H, m), 3.64 (1H, td), 3.78 (1H, dt), 3.97 (1H, dd), 4.13 (1H, dd), 4.45 (1H, d), 4.86 (2H, d), 6.23 (1H, d), 7.34 – 7.41 (2H, m), 7.45 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 8.10 (1H, s), 9.44 (1H, s); m/z MH^+ 462

Ejemplo 21: (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-4-cloro-1'-(4-fluorobencil)espiro[isoin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

Etapas 1; 2-cloro-6-(2-metoxi-2-oxoetil)benzoato de metilo



5

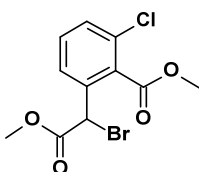
Se añadió un aducto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaldio (II) con DCM (1.55 g, 1.90 mmol) a 2-(2-bromo-3-clorofenil)acetato de metilo (n.º CAS 1021089-12-2) (5.00 g, 18.97 mmol) y TEA (7.93 ml, 56.92 mmol) en MeOH (80 ml) a TA en atmósfera de monóxido de carbono. La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 20 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (2.36 g, 51 %) en forma de un aceite incoloro.

10

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 3.61 (3H, d), 3.73 (2H, s), 3.85 (3H, d), 7.34 – 7.43 (1H, m), 7.44 – 7.54 (2H, m); m/z MH^+ no se observó.

15

Etapa 2; *rac*-2-(1-bromo-2-metoxi-2-oxoetil)-6-clorobenzoato de metilo



20

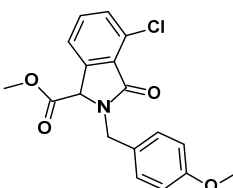
Se añadió 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0.63 g, 3.82 mmol) a 5-cloro-2-(2-metoxi-2-oxoetil)benzoato de metilo (2.32 g, 9.54 mmol) y NBS (3.40 g, 19.09 mmol) en CCl_4 (50 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 20 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (1.75 g, 57 %) en forma de un aceite incoloro.

25

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 3.66 (3H, d), 3.90 (3H, s), 5.90 (1H, s), 7.59 (3H, d); m/z MH^+ 321

30

Etapa 3; *rac*-7-cloro-2-(4-metoxibencil)-3-oxoisindolin-1-carboxilato de metilo

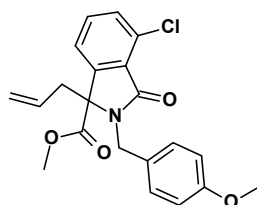


35

Se añadió 4-metoxibencilamina (0.77 g, 5.73 mmol) a *rac*-2-(1-bromo-2-metoxi-2-oxoetil)-6-clorobenzoato de metilo (1.75 g, 5.45 mmol) y bicarbonato de sodio (1.83 g, 21.82 mmol) en MeCN (28 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 40 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (1.29 g, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 3.63 – 3.76 (6H, m), 4.29 (1H, d), 4.99 (1H, d), 5.18 (1H, s), 6.85 – 6.96 (2H, m), 7.17 – 7.26 (2H, m), 7.49 – 7.69 (3H, m); m/z MH^+ 346

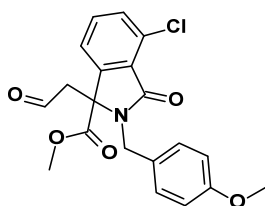
Etapas 4; *rac*-1-alil-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-3-oxoisindolin-1-carboxilato de metilo



Se añadió gota a gota 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0.67 ml, 5.38 mmol) a *rac*-7-cloro-2-(4-metoxibencil)-3-oxoisindolin-1-carboxilato de metilo (1.24 g, 3.59 mmol), acetato de alilo (0.58 ml, 5.38 mmol), (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0.08 g, 0.09 mmol) y *N,N'*-((1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diil)bis(2-(difenilfosfanoil)benzamida) (0.12 g, 0.18 mmol) en THF (16 ml) a 5 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 5 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 30 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (1.31 g, 94 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 3.05 – 3.14 (1H, m), 3.14 – 3.22 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.49 (1H, d), 4.71 (1H, d), 4.76 – 4.89 (2H, m), 4.86 – 4.97 (1H, m), 6.84 – 6.93 (2H, m), 7.30 – 7.38 (2H, m), 7.52 – 7.59 (2H, m), 7.59 – 7.67 (1H, m); m/z MH^+ 386

Etapas 5; *rac*-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo



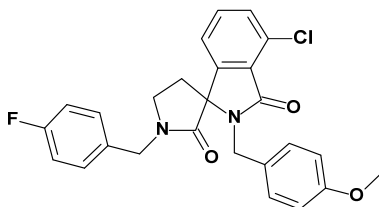
5

Se añadió osmiato (VI) de potasio dihidratado (0.02 g, 0.07 mmol) a *rac*-1-alil-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-3-oxoisindolin-1-carboxilato de metilo (1.28 g, 3.32 mmol), 2,6-lutidina (0.71 g, 6.63 mmol) y peryodato de sodio (2.13 g, 9.95 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 40 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (1.01 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 3.37 (3H, s), 3.49 (1H, s), 3.53 (1H, s), 3.70 (3H, s), 4.54 (1H, d), 4.68 (1H, d), 6.78 – 6.89 (2H, m), 7.17 – 7.27 (2H, m), 7.53 – 7.68 (3H, m), 9.05 (1H, s); *m/z* MH⁺ 388

Etapas 6; *rac*-4-cloro-1'-(4-fluorobencil)-2-(4-metoxibencil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

20



25

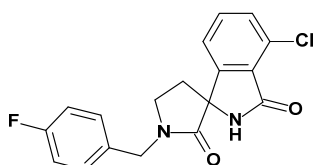
Se añadió 4-fluorobencilamina (0.650 g, 5.19 mmol) a *rac*-4-cloro-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo (1.01 g, 2.60 mmol) en 1,2-dicloroetano (16 ml). Al cabo de 1 hora, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.10 g, 5.19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 70 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (1.00 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco.

35

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 2.24 – 2.42 (2H, m), 3.35 – 3.40 (1H, m), 3.49 – 3.66 (1H, m), 3.70 (3H, s), 4.11 (1H, d), 4.40 (2H, s), 4.82 (1H, d), 6.80 – 6.90 (2H, m), 7.05 – 7.35 (6H, m), 7.35 – 7.42 (1H, m), 7.51 – 7.60 (1H, m), 7.55 – 7.66 (1H, m); m/z MH^+ 465

Etapla 7; *rac*-4-cloro-1'-(4-fluorobencil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

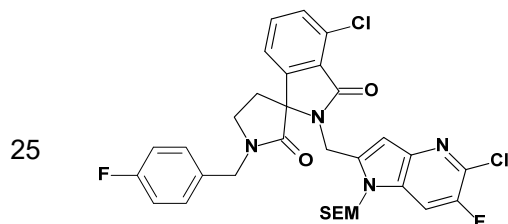
5



Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (13 ml) a *rac*-4-cloro-1'-(4-fluorobencil)-2-(4-metoxibencil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (0.96 g, 2.06 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO_3 saturado y se diluyó con agua (20 ml) y EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 100 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0.61 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 2.29 – 2.50 (2H, m), 3.39 – 3.52 (1H, m), 3.53 – 3.65 (1H, m), 4.46 (2H, s), 7.14 – 7.26 (2H, m), 7.27 – 7.39 (3H, m), 7.46 – 7.53 (1H, m), 7.57 (1H, t), 9.09 (1H, s); m/z MH^+ 345

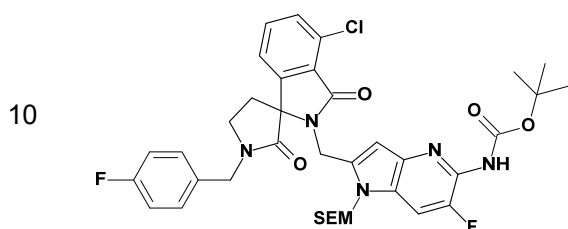
Etapla 8; *rac*-4-cloro-2-((5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1'-(4-fluorobencil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



Se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) (0.10 g, 2.57 mmol) a *rac*-4-cloro-1'-(4-fluorobencil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (0.59 g, 1.71 mmol) en THF (12 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió 5-cloro-2-(bromometil)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrololo[3,2-b]piridina (0.88 g, 2.23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 horas. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl saturado (2 ml) y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 50 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0.71 g, 63 %) en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) -0.15 (9H, s), 0.55 – 0.79 (2H, m), 2.19 – 2.42 (1H, m), 2.50 (1H, s), 3.31 – 3.39 (1H, m), 3.40 – 3.52 (2H, m), 3.53 – 3.68 (1H, m), 4.20 – 4.38 (2H, m), 4.70 (1H, d), 5.08 (1H, d), 5.52 (1H, d), 5.61 (1H, d), 6.54 (1H, s), 7.09 – 7.25 (4H, m), 7.34 – 7.42 (1H, m), 7.53 – 7.62 (1H, m), 7.57 – 7.68 (1H, m), 8.29 (1H, d); m/z MH^+ 658

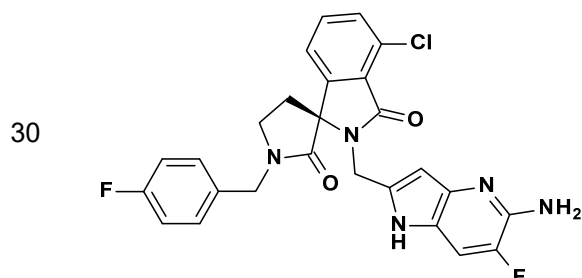
5 Etapa 9; *rac*-2-((4-cloro-1'-(4-fluorobencil)-2',3-dioxoespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2-il)metil)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-il)carbamato de terc-butilo



Se añadió *rac*-4-cloro-2-((5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-1'-(4-fluorobencil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (400 mg, 0.61 mmol) a tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (111 mg, 0.12 mmol), carbamato de terc-butilo (64 mg, 0.55 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (70 mg, 0.12 mmol) y carbonato de cesio (396 mg, 1.22 mmol) en dioxano (4.5 ml) en atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 40 % de EtOAc en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0.18 g, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) -0.15 (9H, s), 0.67 (2H, s), 1.40 (9H, s), 2.22 – 2.39 (2H, m), 3.58 (2H, d), 4.14 – 4.40 (3H, m), 4.67 (1H, d), 5.07 (1H, s), 5.36 – 5.61 (2H, m), 6.43 (1H, s), 7.14 – 7.30 (4H, m), 7.40 (1H, d), 7.45 – 7.69 (3H, m), 8.01 (1H, d), 9.20 (1H, s); m/z MH^+ 738

25 Etapa 10: (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-4-cloro-1'-(4-fluorobencil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



Se agitó *rac*-2-((4-cloro-1'-(4-fluorobencil)-2',3-dioxoespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2-il)metil)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-il)carbamato de terc-

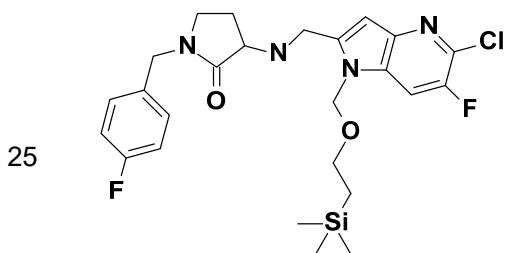
butilo (172 mg, 0.23 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (2.5 ml) en atmósfera de nitrógeno a TA durante 1 hora. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. Los productos deseados se eluyeron de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar *rac*-2-((5-amino-6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-4-cloro-1'-(4-fluorobencil)espiro[isoindolín-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona. Los enantiómeros se separaron en una columna quiral: CHIRALPAK IF, 2 * 25 cm, 5 µm; fase móvil A: Hex:DCM = 3:1 (0.5 % de NH₃ 2 M-MeOH)--HPLC, fase móvil B: EtOH; caudal: 15 ml/min; gradiente: de un 50 de B a un 50 de B en 30 min; 254/220 nm; tR1: 7.28; tR2: 23.02. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (31 g, 27 %) en forma de un sólido de color amarillo.

(Supuesta asignación estereoquímica de este compuesto basada en la actividad biológica frente al otro enantiómero, junto con la evidencia estructural por rayos X de que el enantiómero *S* es preferido y más activo que el enantiómero *R*).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 2.38 (2H, t), 3.39 (1H, d), 3.53 – 3.67 (1H, m), 4.28 (1H, d), 4.45 (2H, s), 5.01 (1H, d), 5.55 (2H, s), 6.02 (1H, s), 7.17 – 7.45 (6H, m), 7.53 – 7.71 (2H, m), 10.72 (1H, d); *m/z* MH⁺ 508.

Ejemplo 22: (S)-2'-((5-amino-6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorobencil)espiro[pirrolidin-3,1'-pirrolo[3,4-*c*]piridin]-2,3'(2'H)-diona

Etapas 1; *rac*-3-(((5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)amino)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona

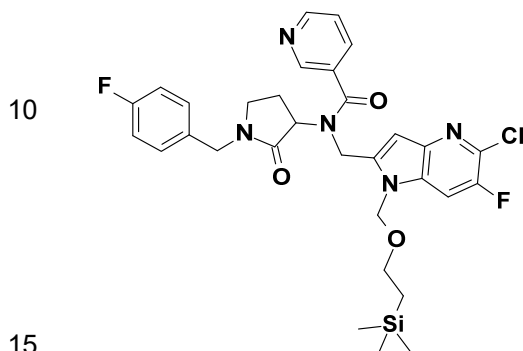


Se añadió una solución de 3-amino-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona (167 mg, 0.80 mmol) en DCM (5 ml) a una solución agitada de 5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carbaldehído (264 mg, 0.80 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió borohidruro de sodio (46 mg, 1.22 mmol) seguido de MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y se añadió más borohidruro de sodio (46 mg, 1.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos más y se desactivó con NaHCO₃ saturado (5 ml) y se extrajo con DCM (5 x 10 ml). La fase orgánica se separó usando un cartucho separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó

mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 100 % de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (318 mg, 76 %) en forma de una goma.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 30°C) -0.05 (9H, s), 0.84 – 0.95 (2H, m), 1.69 (1H, dq), 2.20 (2H, dddd), 3.16 (2H, ddd), 3.49 (3H, ddd), 4.10 (1H, d), 4.23 (1H, d), 4.42 (2H, s), 5.58 (2H, d), 6.58 (1H, s), 6.97 – 7.05 (2H, m), 7.19 (2H, ddd), 7.53 (1H, dd); m/z MH^+ 521.

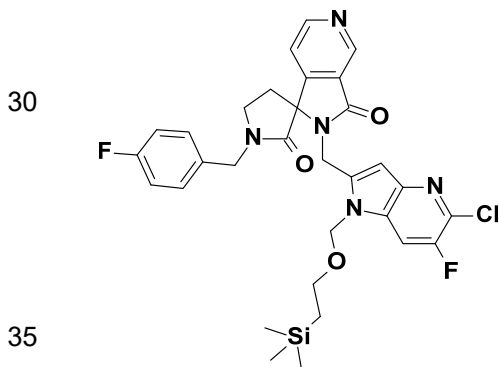
Etapla 2; *rac-N-((5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-N-(1-(4-fluorobencil)-2-oxopirrolidin-3-il)nicotinamida*



Se añadió clorhidrato de cloruro de nicotinoilo (72 mg, 0.40 mmol) a una solución agitada de *rac-3-(((5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)amino)-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona* (97 mg, 0.19 mmol) y *N-etil-N-isopropilpropan-2-amina* (200 μl , 1.12 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (114 mg, 97 %) en forma de una goma.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 90°C) -0.10 (9H, s), 0.71 (2H, t), 2.22 (1H, s), 2.29 – 2.38 (1H, m), 3.19 (2H, t), 3.39 (2H, t), 4.29 (1H, d), 4.44 (1H, d), 4.52 (1H, t), 4.70 (1H, d), 4.99 (1H, d), 5.45 – 5.57 (2H, m), 6.92 (1H, s), 7.04 – 7.14 (2H, m), 7.29 (2H, dd), 7.43 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.64 (1H, dd), 8.69 – 8.71 (1H, m); m/z MH^+ 626.

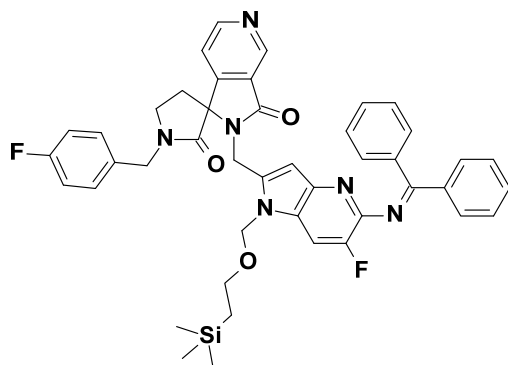
Etapla 3; *rac-2'-((5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorobencil)espiro[pirrolidin-3,1'-pirrolo[3,4-*c*]piridin]-2,3'(2'*H*)-diona.*



A una solución de bis(trimetilsilil)amiduro de potasio 1 M en THF (401 μ l, 0.40 mmol) se añadió gota a gota una solución agitada de *rac-N*-((5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-*N*-(1-(4-fluorobencil)-2-oxopirrolidin-3-il)nicotinamida (114 mg, 0.18 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, se calentó lentamente hasta -20 °C (~ 60 minutos) y se desactivó con ácido fórmico (40 μ l, 1.04 mmol). La mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió de nuevo en DCM (5 ml). Se añadió óxido de manganeso (IV) (237 mg, 2.73 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 20 %) en forma de una goma.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 30°C) -0.00 (9H, s), 0.82 (1H, ddd), 0.91 (1H, ddd), 2.30 (1H, ddd), 2.57 (1H, ddd), 3.43 (1H, td), 3.52 (1H, dt), 3.61 (2H, dddd), 4.03 (1H, d), 4.48 (1H, d), 5.08 (1H, d), 5.15 (1H, d), 5.52 (1H, d), 5.58 (1H, d), 6.53 – 6.59 (1H, m), 7.07 (1H, dd), 7.1 – 7.23 (4H, m), 7.66 (1H, dd), 8.82 (1H, d), 9.23 (1H, d); *m/z* MH⁺ 624.

Etapas 4; *rac-2'-((5-((difenilmetilen)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorobencil)espiro[pirrolidin-3,1'-pirrolo[3,4-*c*]piridin]-2,3'(2'*H*)-diona*

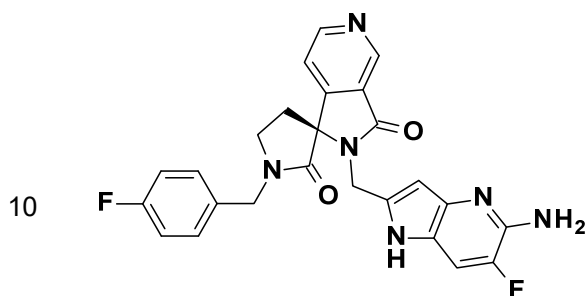


Se añadió (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (10 mg, 0.01 mmol) a una solución desgasificada de *rac-2'-((5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorobencil)espiro[pirrolidin-3,1'-pirrolo[3,4-*c*]piridin]-2,3'(2'*H*)-diona* (48 mg, 0.08 mmol), difenilmetanimina (42 mg, 0.23 mmol), tBuXPhos (10 mg, 0.02 mmol) y 2-metilpropan-2-olato de sodio (30 mg, 0.31 mmol) en tolueno (3 ml). La mezcla de reacción se selló en un tubo para microondas y se calentó a 70 °C durante 1 hora en una placa calefactora. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 40 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 30°C) -0.10 (9H, s), 0.66 – 0.84 (2H, m), 2.19 (1H, ddd), 2.44 (1H, ddd), 3.30 (1H, td), 3.33 – 3.43 (1H, m), 3.43 – 3.55 (2H, m), 3.79 (1H, d), 4.39 (1H, d), 5.00 (2H,

s), 5.33 (1H, d), 5.41 (1H, d), 6.39 (1H, s), 6.96 (1H, dd), 7.04 – 7.12 (2H, m), 7.15 (5H, td), 7.20 – 7.25 (2H, m), 7.28 – 7.33 (1H, m), 7.36 – 7.45 (2H, m), 7.46 – 7.53 (1H, m), 7.83 (2H, d), 8.73 (1H, d), 9.15 (1H, d); m/z MH^+ 769.

Etapas **5;** **(S)-2'-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorobencil)espiro[pirrolidin-3,1'-pirrol[3,4-c]piridin]-2,3'(2'H)-diona**



Se agitó una solución de *rac*-2'-((5-((difenilmetil)amino)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorobencil)espiro[pirrolidin-3,1'-pirrol[3,4-c]piridin]-2,3'(2'H)-diona (33 mg, 0.04 mmol) en ácido 2,2,2-trifluoroacético (0.5 ml) y agua (0.05 ml) a 70 °C durante 20 minutos y se concentró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en MeCN (2 ml) y se añadió NH_3 ac. al 30 % (0.5 ml). La mezcla de reacción se agitó en el reactor de microondas a 70 °C durante 30 minutos, se enfrió y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto racémico (20 mg, 100 %). Se separaron ambos enantiómeros usando las condiciones de SFC: columna: Phenomenex Lux iC5, 21.2 x 250 mm, 5 micrómetros, fase móvil: 50 % de MeOH + 0.1 % de NH_3 / 50 % de CO_2 sc, caudal: 60 ml/min; BPR: 120 bar, temperatura de columna: 40 °C, UV máx. 220 nm (tiempos de retención: isómero 1- 11.9 minutos e isómero 2 - 14.4 minutos) para proporcionar el isómero 1 (10 mg, > 99 puro, > 99 % ee) y el isómero 2 (10 mg, > 99 puro, > 99 % ee).

Isómero 1 (ejemplo 22) - (S)-2'-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorobencil)espiro[pirrolidin-3,1'-pirrol[3,4-c]piridin]-2,3'(2'H)-diona

(Supuesta asignación estereoquímica del ejemplo 22 basada en la actividad biológica frente al otro enantiómero, junto con la evidencia estructural por rayos X de que el enantiómero S es preferido y más activo que el enantiómero R).

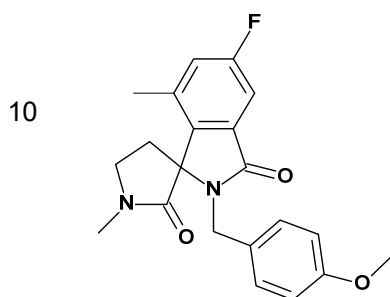
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, 30°C) 2.29 (1H, ddd), 2.65 (1H, dt), 3.44 – 3.60 (2H, m), 4.33 (1H, d), 4.37 (1H, d), 4.40 (2H, s), 4.71 (1H, d), 5.03 (1H, d), 6.24 (1H, d), 7.01 (1H, dd), 7.06 – 7.14 (2H, m), 7.21 – 7.29 (3H, m), 8.74 (1H, d), 9.12 (1H, d), 9.15 (1H, s); m/z MH^+ 475.

Isómero 2 - (R)-2'-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorobencil)espiro[pirrolidin-3,1'-pirrol[3,4-c]piridin]-2,3'(2'H)-diona

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 30°C) 2.29 (1H, ddd), 2.65 (1H, dt), 3.44 – 3.60 (2H, m), 4.33 (1H, d), 4.37 (1H, d), 4.40 (2H, s), 4.71 (1H, d), 5.03 (1H, d), 6.24 (1H, d), 7.01 (1H, dd), 7.06 – 7.14 (2H, m), 7.21 – 7.29 (3H, m), 8.74 (1H, d), 9.12 (1H, d), 9.15 (1H, s); m/z MH^+ 475.

Ejemplo 23: (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1',7'-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

Etapas 1; *rac*-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-1',7'-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



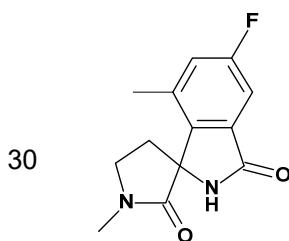
15 Se añadió Pd118 (63 mg, 0.09 mmol) a *rac*-7-bromo-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-1'-metilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (400 mg, 0.92 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (232 mg, 1.85 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (392 mg, 1.85 mmol) en dioxano (5 ml) en atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 4 horas, se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante

20 cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 100 % de EtOAc en éter de petróleo ($60\text{--}90^\circ\text{C}$). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 2.20 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.33 (2H, s), 3.46 – 3.60 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.42 (1H, d), 4.59 (1H, d), 6.82 – 6.90 (2H, m), 7.18 – 7.27 (2H, m), 7.28 – 7.39 (2H, m);

25 m/z MH^+ 369.

Etapas 2; *rac*-5-fluoro-1',7'-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



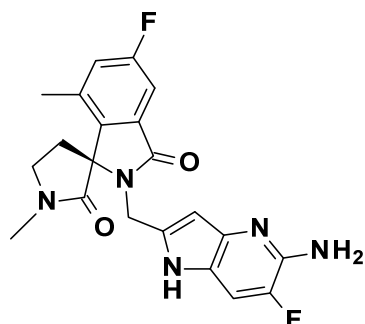
Se añadió nitrato de amonio y cerio (IV) (446 mg, 0.81 mmol) a *rac*-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-1',7'-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (300 mg, 0.81 mmol) en

35 agua (1.50 ml) y MeCN (3 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida

sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 100 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 2.22 (3H, s), 2.49 (1H, d), 2.51 (1H, d), 2.86 (3H, s), 3.53-3.65 (2H, m), 7.21 – 7.33 (2H, m), 9.16 (1H, s); m/z MH^+ 249

Etapas 5; (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1',7-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



Se añadió *rac*-5-fluoro-1',7-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (120 mg, 0.48 mmol) a 5-cloro-2-(clorometil)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (169 mg, 0.48 mmol) y carbonato de cesio (315 mg, 0.97 mmol) en DMF (3 ml) en atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas, se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 4 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar *rac*-2-((5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1',7-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (100 mg, 37 %) en forma de un sólido de color amarillo impuro.

Se añadió EPhos Pd G4 (13 mg, 0.01 mmol) a *rac*-2-((5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1',7-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (80 mg, 0.14 mmol), carbamato de terc-butilo (17 mg, 0.14 mmol), carbonato de cesio (93 mg, 0.29 mmol) y EPhos (8 mg, 0.01 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el disolvente se eliminó al vacío. Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto racémico se eluyó de la columna usando NH_3 7 M/MeOH, las fracciones se combinaron y el disolvente se eliminó al vacío. Los enantiómeros se separaron en una columna quiral: CHIRALPAK ID, 2 * 25 cm, 5 μm ; fase móvil A: MTBE (0.5 % NH_3 2 M-MeOH)--HPLC, fase

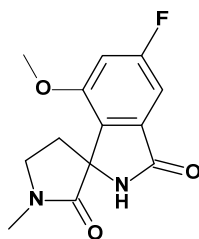
móvil B: EtOH--HPLC; caudal: 18 ml/min; gradiente: de un 30 de B a un 30 de B en 10 min; 220/254 nm. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 7 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Supuesta asignación estereoquímica de este compuesto basada en la actividad biológica frente al otro enantiómero, junto con la evidencia estructural por rayos X de que el enantiómero *S* es preferido y más activo que el enantiómero *R*).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 2.21 (4H, s), 2.59 – 2.71 (1H, m), 2.74 (3H, s), 3.48 – 3.65 (2H, m), 4.58 (1H, d), 4.78 (1H, d), 6.28 (1H, d), 6.80 (2H, broad), 7.30 – 7.41 (2H, m), 7.76 (1H, d), 11.34 (1H, s); m/z MH^+ 412

Ejemplo 24: (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-7-metoxi-1'-metilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

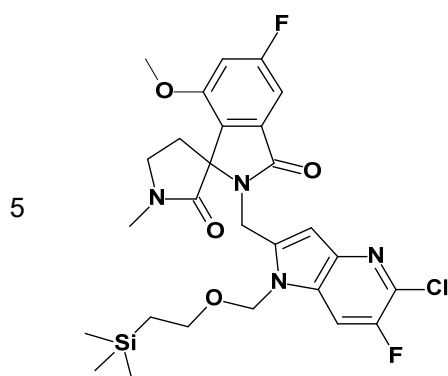
Etapas 1; *rac*-5-fluoro-7-metoxi-1'-metilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



Se añadió Rockphos Pd G3 (0.19 g, 0.23 mmol) a *rac*-7-bromo-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-1'-metilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (1.00 g, 2.31 mmol) y carbonato de cesio (1.50 g, 4.62 mmol) en MeOH (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora, se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución del 0 al 60 % de MeOH en agua (0.1 % de FA). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar *rac*-(*R*)-5-fluoro-7-metoxi-2-(4-metoxibencil)-1'-metilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (0.22 g, 25 %) en forma de un sólido de color blanco impuro. Se añadió nitrato de amonio cérico (0.86 g, 1.56 mmol) al producto intermedio (0.20 g, 0.52 mmol) en agua (1 ml) y MeCN (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 100 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0.13 g, 95 %) en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 2.23 – 2.35 (1H, m), 2.52 – 2.59 (1H, m), 2.83 (3H, s), 3.44 – 3.61 (2H, m), 3.85 (3H, s), 6.96 – 7.03 (1H, m), 7.10 – 7.18 (1H, m), 9.05 (1H, s); m/z MH^+ 265

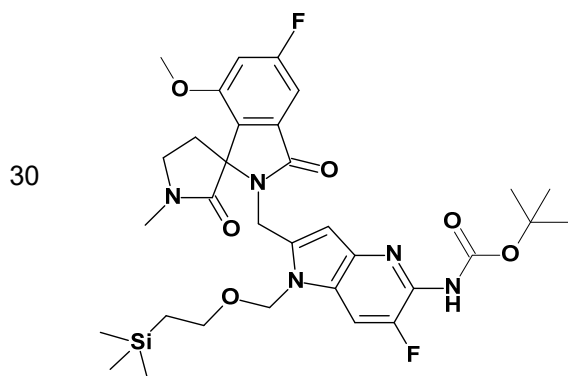
Etapas 2; *rac*-2-((5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-7-metoxi-1'-metilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



10 Se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) (36 mg, 0.91 mmol) a *rac*-5-fluoro-7-metoxi-1'-metilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (200 mg, 0.76 mmol) en THF (3 ml) en atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 minutos. Se añadió después 2-(bromometil)-5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (298 mg, 0.76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc (25 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 60 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) -0.11 (9H, s), 0.67 – 0.77 (2H, m), 2.34 – 2.46 (2H, m), 2.70 (3H, s), 3.27 – 3.47 (1H, m), 3.43 – 3.50 (1H, m), 3.47 – 3.60 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.71 – 4.84 (1H, m), 4.95 – 5.11 (1H, m), 5.45 – 5.56 (1H, m), 5.58 (1H, t), 6.65 (1H, d), 7.12 – 7.16 (1H, m), 7.45 – 7.67 (1H, m), 8.25 – 8.32 (1H, m); *m/z* MH⁺ 577

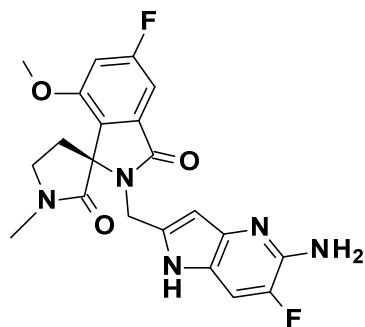
25 **Etapas 3;** *rac*-(6-fluoro-2-((5-fluoro-7-metoxi-1'-metil-2',3-dioxoespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-il)carbamato de terc-butilo



35

Se añadió EPhos Pd (28 mg, 0.03 mmol) a *rac*-2-((5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-7-metoxi-1'-metilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (200 mg, 0.30 mmol), carbamato de terc-butilo (36 mg, 0.30 mmol), carbonato de cesio (297 mg, 0.91 mmol) y EPhos (16 mg, 0.03 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora, se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 60 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título crudo (150 mg, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo. *m/z* MH⁺ 658.

Etapas 4; (S)-2-((5-amino-6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-7-metoxi-1'-metilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

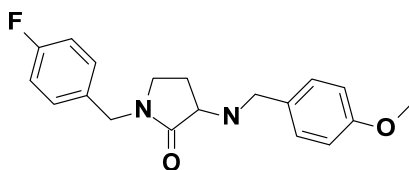


Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 ml) a *rac*-(6-fluoro-2-((5-fluoro-7-metoxi-1'-metil-2',3-dioxoespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-il)carbamato de terc-butilo (150 mg, 0.23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH, las fracciones se combinaron y el disolvente se eliminó al vacío. Los enantiómeros se separaron en una columna quiral: CHIRALPAK ID, 2 * 25 cm, 5 µm; fase móvil A: Hex: DCM = 3: 1 (0.5 % de NH₃ 2 M-MeOH)--HPLC, fase móvil B: EtOH--HPLC; caudal: 15 ml/min; gradiente: de un 50 % de B a un 50 % de B en 47 min; longitud de onda: 220/254 nm. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Supuesta asignación estereoquímica de este compuesto basada en la actividad biológica frente al otro enantiómero, junto con la evidencia estructural por rayos X de que el enantiómero *S* es preferido y más activo que el enantiómero *R*).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 2.19 – 2.31 (1H, m), 2.38 – 2.49 (1H, m), 2.78 (3H, s), 3.37 – 3.47 (1H, m), 3.48 – 3.58 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.28 (1H, d), 4.89 (1H, d), 5.49 (2H, s), 6.11 (1H, d), 7.08 – 7.15 (1H, m), 7.15 – 7.23 (1H, m), 7.36 (1H, d), 10.65 (1H, d); m/z MH^+ 428

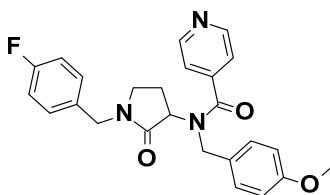
Ejemplo 25: (S)-2'-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorobencil)espiro[pirrolidin-3,3'-pirrolo[3,4-c]piridin]-1',2(2'H)-diona
Etapas 1; rac-1-(4-fluorobencil)-3-((4-metoxibencil)amino)pirrolidin-2-ona



Se añadió 4-metoxibenzaldehído (251 μl , 2.06 mmol) a una solución agitada de 3-amino-1-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona (430 mg, 2.06 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. Se añadió borohidruro de sodio (138 mg, 3.65 mmol) seguido de MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos, se desactivó con NaHCO_3 saturado (15 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica se separó usando un cartucho separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 100 % de EtOAc en heptano y después gradiente de elución del 0 al 20 % de MeOH en EtOAc para proporcionar el compuesto del título (0.64 g, 94 %) en forma de una goma incolora.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 30°C) 1.78 (1H, dq), 2.22 (1H, dddd), 3.07 – 3.23 (2H, m), 3.45 (1H, t), 3.80 (1H, d), 3.80 (3H, s), 3.84 (1H, d), 4.34 – 4.50 (2H, m), 6.83 – 6.88 (2H, m), 6.96 – 7.04 (2H, m), 7.19 (2H, ddd), 7.24 – 7.29 (2H, m); m/z MH^+ 329.

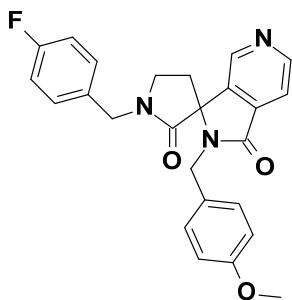
Etapas 2; rac-N-(1-(4-fluorobencil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(4-metoxibencil)isonicotinamida



Se añadió clorhidrato de cloruro de isonicotinoílo (136 mg, 0.76 mmol) a una solución agitada de 1-(4-fluorobencil)-3-((4-metoxibencil)amino)pirrolidin-2-ona (125 mg, 0.38 mmol) y DIPEA (332 μl , 1.90 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (159 mg, 96 %) en forma de un sólido.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) 2.02 – 2.12 (1H, m), 2.11 – 2.22 (2H, m), 3.11 – 3.22 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.29 (1H, d), 4.32 – 4.41 (1H, m), 4.45 (1H, d), 4.60 (1H, s), 6.89 (2H, d), 7.11 (2H, t), 7.24 (2H, d), 7.26 – 7.34 (2H, m), 7.38 (2H, d), 8.65 (2H, d); m/z MH^+ 434.

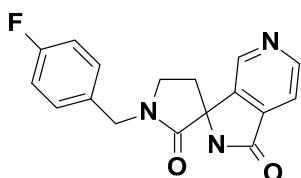
Etapas 3; rac-1-(4-fluorobencil)-2'-(4-metoxibencil)espiro[pirrolidin-3,3'-pirrolo[3,4-c]piridin]-1',2(2'H)-diona



A una solución de bis(trimetilsilil)amidiuro de potasio (1 M en THF) (807 μl , 0.81 mmol) se añadió gota a gota una solución agitada de *rac-N*-(1-(4-fluorobencil)-2-oxopirrolidin-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)isonicotinamida (140 mg, 0.32 mmol) en THF (3 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos y se calentó hasta -20 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se mantuvo a -20 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se desactivó con ácido fórmico (50 μl , 1.30 mmol) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (3 ml). Se añadió óxido de manganeso (IV) (440 mg, 5.06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El sólido inorgánico se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 19 %) en forma de una goma.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 27 °C) 2.24 (1H, ddd), 2.34 (1H, ddd), 3.24 – 3.34 (1H, m), 3.49 (1H, dt), 3.78 (3H, s), 4.06 (1H, d), 4.41 (1H, d), 4.61 (1H, d), 5.25 (1H, d), 6.75 – 6.85 (2H, m), 7.06 – 7.17 (4H, m), 7.25 – 7.3 (2H, m), 7.81 (1H, dd), 8.52 (1H, d), 8.81 (1H, d); m/z MH^+ 432.

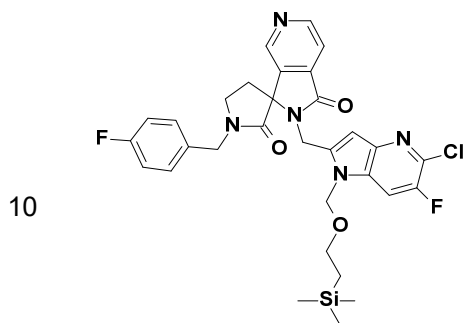
Etapas 4; rac-1-(4-fluorobencil)-espiro[pirrolidin-3,3'-pirrolo[3,4-c]piridin]-1',2(2'H)-diona



Se añadió nitrato de amonio y cerio (IV) (182 mg, 0.33 mmol) a una solución agitada de *rac*-1-(4-fluorobencil)-2'-(4-metoxibencil)espiro[pirrolidin-3,3'-pirrolo[3,4-c]piridin]-1',2(2'H)-diona (26 mg, 0.06 mmol) en MeCN (1 ml) y agua (0.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 45 minutos y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4 , 27°C) 2.56 (1H, ddd), 2.65 (1H, ddd), 3.60 (1H, ddd), 3.74 (1H, dt), 4.55 (1H, d), 4.61 (1H, d), 7.09 – 7.16 (2H, m), 7.33 – 7.40 (2H, m), 7.79 (1H, dd), 8.67 (1H, d), 8.79 (1H, d); m/z MH^+ 312.

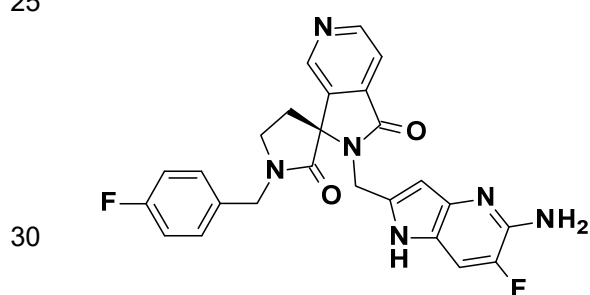
Etapas 5; *rac*-2'-((5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorobencil)espiro[pirrolidin-3,3'-pirrolo[3,4-*c*]piridin]-1',2(2'*H*)-diona



Se agitó una mezcla de *rac*-1-(4-fluorobencil)espiro[pirrolidin-3,3'-pirrolo[3,4-*c*]piridin]-1',2(2'*H*)-diona (14 mg, 0.04 mmol), 5-cloro-2-(clorometil)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridina (27 mg, 0.08 mmol), carbonato de cesio (51 mg, 0.16 mmol) y DMA (1 ml) a 85 °C durante 3 horas y después se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 80 %) en forma de una goma.

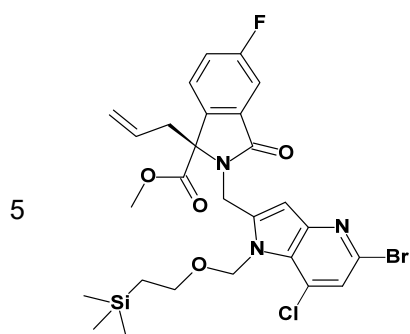
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 27°C) -0.07 (9H, s), 0.75 (1H, ddd), 0.84 (1H, ddd), 2.28 (1H, ddd), 2.55 (1H, ddd), 3.37 (1H, td), 3.45 – 3.60 (3H, m), 4.00 (1H, d), 4.42 (1H, d), 5.03 (1H, d), 5.10 (1H, d), 5.44 (1H, d), 5.50 (1H, d), 6.51 (1H, s), 7.03 – 7.14 (4H, m), 7.59 (1H, dd), 7.81 (1H, dd), 8.43 – 8.52 (1H, m), 8.83 (1H, d); m/z MH^+ 624.

Etapas 6; (S)-2'-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorobencil)espiro[pirrolidin-3,3'-pirrolo[3,4-*c*]piridin]-1',2(2'*H*)-diona



Se añadió (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (5 mg, 5.41 μmol) a una solución desgasificada de *rac*-2'-((5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorobencil)espiro[pirrolidin-3,3'-pirrolo[3,4-*c*]piridin]-1',2(2'*H*)-diona (22 mg, 0.04 mmol), difenilmetanimina (20 mg, 0.11 mmol), tBuXPhos (5 mg, 10.81 μmol) y 2-

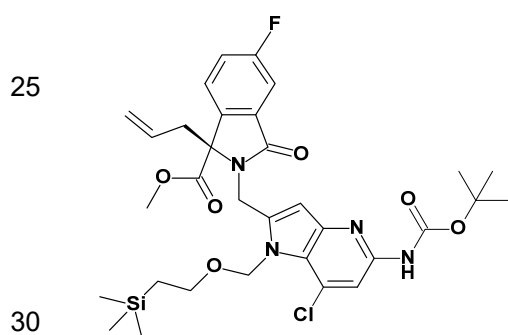
- metilpropan-2-olato de sodio (14 mg, 0.15 mmol) en tolueno (2 ml). La mezcla de reacción se selló en un tubo para microondas y se calentó a 80 °C en una placa calefactora durante 1 hora. Después de enfriarla hasta TA, la mezcla de reacción se desactivó con 1 gota de ácido fórmico y se concentró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en ácido 2,2,2-trifluoroacético (0.5 ml) y agua (0.05 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 30 minutos y se concentró al vacío. Se añadió MeCN (1 ml) seguido de NH₃ ac. al 30 % (0.5 ml). La mezcla se selló y se agitó a 70 °C durante 30 minutos. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar *rac*-2'-((5-amino-6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorobencil)espiro[pirrolidin-3,3'-pirrolo[3,4-*c*]piridin]-1',2(2'*H*)-diona (13 mg, 78 %) en forma de una goma. Se separaron los enantiómeros usando las condiciones de SFC: columna: YMC Amylose C, 20 x 250 mm, 5 micrómetros, fase móvil: 45 % de MeOH + 0.1 % de NH₃ / 55 % de CO₂sc: 60 ml/min; BPR: 120 bar, temperatura de la columna: 40 °C, UV máx. 210 nm (tiempos de retención: isómero 1- 3.3 minutos e isómero 2 - 11.8 minutos) para proporcionar el isómero 1 (6 mg, > 99 puro, > 99 % ee) y el isómero 2 (5 mg, > 99 puro, > 99 % ee).
- 15 Isómero 1 - (*R*)-2'-((5-amino-6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorobencil)espiro[pirrolidin-3,3'-pirrolo[3,4-*c*]piridin]-1',2(2'*H*)-diona
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 27°C) 2.33 (1H, ddd), 2.71 (1H, dt), 3.48 – 3.66 (2H, m), 4.34 (1H, d), 4.40 (2H, s), 4.40 (1H, d), 4.76 (1H, d), 5.03 (1H, d), 6.27 (1H, d), 7.06 – 7.14 (2H, m), 7.26 (3H, s), 7.78 (1H, dd), 8.49 (1H, d), 8.82 (1H, d), 9.11 (1H, s); *m/z* MH⁺ 475.
- 20 Isómero 2 (ejemplo 25) - (*S*)-2'-((5-amino-6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-1-(4-fluorobencil)espiro[pirrolidin-3,3'-pirrolo[3,4-*c*]piridin]-1',2(2'*H*)-diona
 (Supuesta asignación estereoquímica de este compuesto basada en la actividad biológica frente al otro enantiómero, junto con la evidencia estructural por rayos X de que el enantiómero *S* es preferido y más activo que el enantiómero *R*).
- 25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 27°C) 2.33 (1H, ddd), 2.71 (1H, dt), 3.48 – 3.66 (2H, m), 4.34 (1H, d), 4.40 (2H, s), 4.40 (1H, d), 4.76 (1H, d), 5.03 (1H, d), 6.27 (1H, d), 7.06 – 7.14 (2H, m), 7.26 (3H, s), 7.78 (1H, dd), 8.49 (1H, d), 8.82 (1H, d), 9.11 (1H, s); *m/z* MH⁺ 475
- Ejemplo 26: (S)-5-amino-2'-((1-metilciclopropil)metil)-2',3-dioxoespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2-il)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-7-carbonitrilo**
- 30 **Etapas 1: (S)-1-alil-2'-((5-bromo-7-cloro-1'-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxoisoindolin-1-carboxilato de metilo**



Se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) (0.29 g, 7.26 mmol) a (S)-1-allyl-5-fluoro-3-oxoisindolin-1-carboxilato de metilo (1.73 g, 6.93 mmol) en DMF (20 ml) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos. Se añadió 5-bromo-2-(bromometil)-7-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina (3.00 g, 6.60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 50 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (3.85 g, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) -0.09 (9H, s), 0.77 – 0.88 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.12 – 3.32 (2H, m), 3.52 – 3.65 (2H, m), 4.77 (1H, d), 4.83 – 5.12 (3H, m), 5.25 (1H, d), 5.67 (1H, d), 5.92 (1H, d), 6.85 (1H, s), 7.41 – 7.70 (4H, m); *m/z* MH⁺ 622

Etapas 2: (S)-1-allyl-2-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxoisindolin-1-carboxilato de metilo

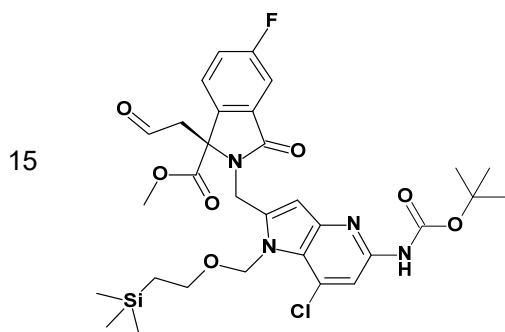


Se añadió (S)-1-allyl-2-((5-bromo-7-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxoisindolin-1-carboxilato de metilo (3.80 g, 6.10 mmol) a tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (1.12 g, 1.22 mmol), carbamato de terc-butilo (0.71 g, 6.10 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0.71 g, 1.22 mmol) y carbonato de cesio (3.97 g, 12.20 mmol) en dioxano (20 ml) en atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de reacción

se agitó a 80 °C durante 4 horas, se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 30 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (3.00 g, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo.

5 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) -0.06 (9H, d), 0.84 – 0.89 (2H, m), 1.48 (9H, s), 3.01 – 3.10 (3H, m), 3.13 – 3.33 (2H, m), 3.54 – 3.71 (2H, m), 4.67 – 4.81 (1H, m), 4.84 – 5.15 (3H, m), 5.28 (1H, d), 5.63 (1H, d), 5.90 (1H, d), 6.69 (1H, s), 7.47 – 7.59 (1H, m), 7.59 – 7.71 (2H, m), 7.76 (1H, s), 9.84 (1H, s); m/z MH^+ 659

10 **Etap 3: (S)-2-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo**

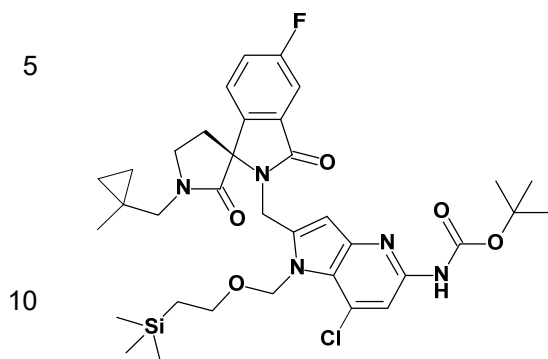


20 Se añadió dioxidodioxoosmio de potasio dihidratado (0.08 g, 0.20 mmol) a (S)-1-alil-2-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxoisoindolin-1-carboxilato de metilo (2.70 g, 4.10 mmol), peryodato de sodio (3.50 g, 16.38 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (0.88 g, 8.19 mmol) en dioxano (75 ml) y agua (25 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron con MgSO_4 y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 60 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (1.80 g, 66 %) en forma de una espuma de color amarillo.

30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) -0.03 (9H, s), 0.72 – 0.92 (2H, m), 1.54 (9H, s), 3.27 – 3.41 (2H, m), 3.54 – 3.61 (5H, m), 4.96 (1H, d), 5.22 – 5.38 (1H, m), 5.71 (1H, d), 5.89 (1H, d), 6.38 (1H, s), 7.29 – 7.37 (2H, m), 7.48 – 7.55 (1H, m), 7.57 – 7.64 (1H, m), 7.95 (1H, s), 9.20 (1H, d); m/z MH^+ 661

35

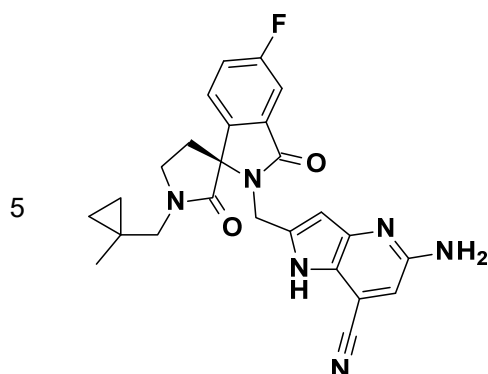
Etapla 4: (S)-(7-cloro-2-((5-fluoro-1'-((1-metilciclopropil)metil)-2',3-dioxoespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)carbamato de terc-butilo



Se añadió acetato de sodio (112 mg, 1.36 mmol) a (S)-2-((5-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo (450 mg, 0.68 mmol) y clorhidrato de (1-metilciclopropil)metanamina (99 mg, 0.82 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) a TA. Al cabo de 1 hora, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (288 mg, 1.36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. El disolvente se eliminó y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 100 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0.42 g, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) -0.10 (9H, s), 0.24 – 0.46 (4H, m), 0.60 – 0.82 (2H, m), 0.90 (3H, s), 1.47 (9H, s), 2.35 – 2.49 (2H, m), 2.76 (1H, d), 3.19 (1H, d), 3.42 – 3.63 (3H, m), 3.83 (1H, q), 4.62 (1H, d), 5.18 (1H, d), 5.61 (1H, d), 5.74 – 5.88 (1H, m), 6.48 (1H, s), 7.42 – 7.83 (4H, m), 9.77 (1H, s); m/z MH^+ 698

Etapla 5: (S)-5-amino-2-((5-fluoro-1'-((1-metilciclopropil)metil)-2',3-dioxoespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2-il)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carbonitrilo

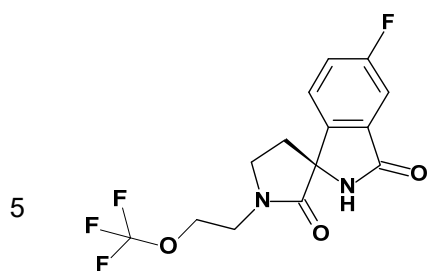


10 Se añadió (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (108 mg, 0.12 mmol) a (S)-(7-cloro-2-((5-fluoro-1'-((1-metilciclopropil)metil)-2',3-dioxoespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)carbamato de terc-butilo (410 mg, 0.59 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (130 mg, 0.23 mmol), cianuro de zinc (69 mg, 0.59 mmol) y zinc (8 mg, 0.12 mmol) en dioxano (0.5 ml) en atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 horas, se enfrió, se filtró a través de un lecho de Celite® y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 100 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (S)-(7-ciano-2-((5-fluoro-1'-((1-metilciclopropil)metil)-2',3-dioxoespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2-il)metil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)carbamato de terc-butilo en forma de una goma de color pardo. Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (10 ml, 129.80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 32 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 0.25 – 0.55 (4H, m), 0.97 (3H, s), 2.37 – 2.50 (2H, m), 2.93 (1H, d), 3.36 (1H, d), 3.48 – 3.58 (1H, m), 3.79 – 3.90 (1H, m), 4.30 (1H, d), 5.03 (1H, d), 5.78 (2H, s), 6.13 (1H, s), 6.59 (1H, s), 7.39 – 7.79 (3H, m), 11.60 (1H, s); m/z MH⁺ 459

Ejemplo 27: (S)-2-((5-amino-6-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(2-(trifluorometoxi)etil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

Etapas 1: (S)-5-fluoro-1'-(2-fluorometoxi)etil-espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



Se añadió 2-(trifluorometoxi)etan-1-amina (2.92 g, 22.62 mmol) a (S)-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo (8.00 g, 21.54 mmol) en 1,2-dicloroetano (80 ml). Al cabo de 1 hora, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (10.96 g, 51.70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. El disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 60 % de éter de petróleo en EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar *rac*-(R)-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-1'-(2-(trifluorometoxi)etil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (9.50 g, 97 %). El material se

10

15

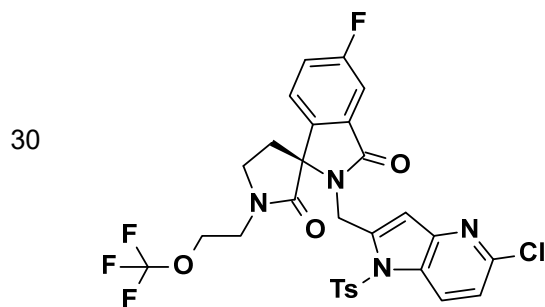
añadió a nitrato de amonio y cerio (IV) (23.02 g, 42.00 mmol) en MeCN (70 ml) y agua (35 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (70 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 60 % de EtOAc en éter de petróleo (60-90 °C) y gradiente de elución del 0 al 25 % de MeOH en DCM. El producto crudo racémico se purificó mediante HPLC preparativa quiral. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (4.50 g, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo.

20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 2.36 – 2.50 (2H, m), 3.50 – 3.61 (1H, m), 3.58 – 3.68 (1H, m), 3.68 – 3.84 (2H, m), 4.21 – 4.34 (2H, m), 7.41 – 7.55 (3H, m), 9.10 (1H, s); *m/z* MH⁺ 333

25

Etapas 2: (S)-2-((5-cloro-1-tosil-1H-pirrololo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(2-(trifluorometoxi)etil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



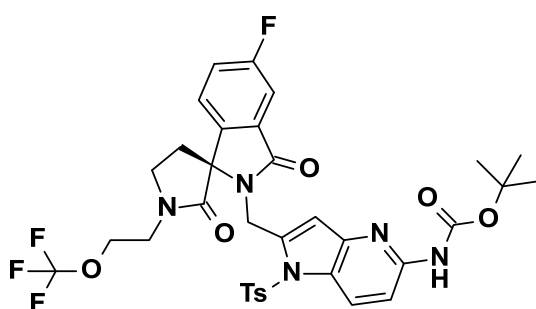
Se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) (66 mg, 1.66 mmol) a (S)-5-fluoro-1'-(2-(trifluorometoxi)etil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (460 mg, 1.39 mmol) en THF

35

(15 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió 2-(bromometil)-5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (720 mg, 1.80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl saturado, se basificó con NaHCO₃ saturado (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 40 % de EtOAc en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0.45 g, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 2.38 (3H, s), 2.52 – 2.63 (2H, m), 3.49 – 3.61 (2H, m), 3.73 – 3.84 (1H, m), 3.84 – 3.95 (1H, m), 4.20 – 4.34 (2H, m), 4.68 (1H, d), 5.24 (1H, d), 6.73 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.43 – 7.50 (2H, m), 7.51 – 7.67 (3H, m), 7.86 – 7.93 (2H, m), 8.38 – 8.44 (1H, m); *m/z* MH⁺ 651

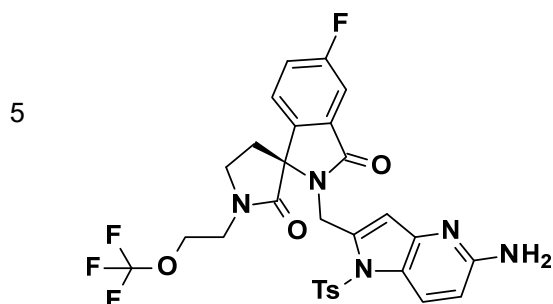
Etapas 3: (S)-2-((5-fluoro-2',3-dioxo-1'-(2-(trifluorometoxi)etil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2-il)metil)-1-tosil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-il)carbamato de terc-butilo



Se añadió XPhos Pd G2 (53 mg, 0.07 mmol) a (S)-2-((5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(2-(trifluorometoxi)etil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (443 mg, 0.68 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfano (32 mg, 0.07 mmol), carbonato de cesio (443 mg, 1.36 mmol) y carbamato de terc-butilo (239 mg, 2.04 mmol) en 1,4-dioxano (0.5 ml) en atmósfera de nitrógeno a TA. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 6 horas, se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 30 % de EtOAc en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0.26 g, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1.46 (9H, s), 1.99 (1H, s), 2.36 (3H, s), 3.51 – 3.58 (2H, m), 3.74 – 3.90 (2H, m), 4.04 (1H, q), 4.24 – 4.30 (2H, m), 4.63 (1H, d), 5.23 (1H, d), 6.51 (1H, s), 7.43 (2H, d), 7.53 – 7.63 (3H, m), 7.78 (1H, d), 7.82 – 7.86 (2H, m), 8.30 (1H, d), 9.74 (1H, s); *m/z* MH⁺ 732

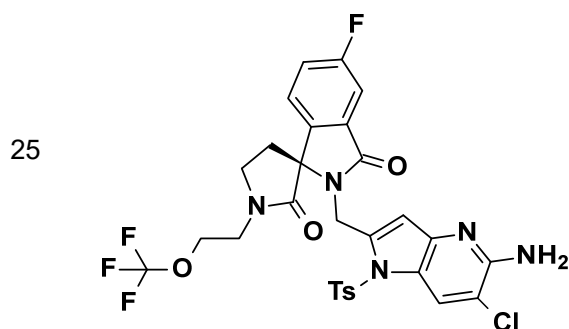
Etapas 4: (S)-2-((5-amino-1-tosil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(2-(trifluorometoxi)etil)espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



10 Se disolvió (S)-2-((5-fluoro-2',3-dioxo-1'-(2-(trifluorometoxi)etil)espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2-il)metil)-1-tosil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-5-il)carbamato de terc-butilo (246 mg, 0.34 mmol) en DCM (5 ml) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó

15 de la columna usando NH₃ 7 M/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución del 0 al 100 % de MeOH en agua (0.1 % de NH₄HCO₃). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0.13 g, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. *m/z* MH⁺ 632.

20 **Etapas 5:** (S)-2-((5-amino-6-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(2-(trifluorometoxi)etil)espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



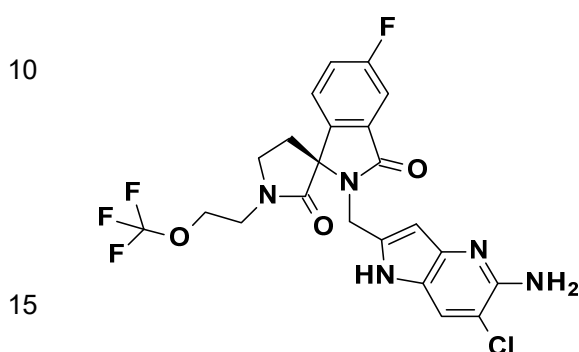
30 Se añadió N-clorosuccinimida (19 mg, 0.14 mmol) a (S)-2-((5-amino-1-tosil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(2-(trifluorometoxi)etil)espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (93 mg, 0.14 mmol) en DMF (5 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 horas. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (50 ml), y se lavó secuencialmente con agua (2 x 50 ml) y salmuera saturada (20 ml). La fase orgánica se secó

35 con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante

cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 30 % de DCM en EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1.23 (2H, s), 2.37 (3H, s), 3.50 – 3.57 (2H, m), 3.75 – 3.91 (2H, m), 4.25 (2H, dd), 4.53 (1H, d), 5.17 (1H, d), 6.24 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.44 (2H, d), 7.57 – 7.60 (2H, m), 7.80 (2H, d), 8.07 (1H, d) (1H bajo la señal de DMSO); *m/z* MH⁺ 666

Etapas 6; (S)-2-((5-amino-6-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(2-(trifluorometoxi)etil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

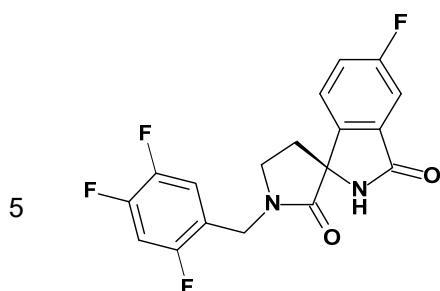


Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (78 mg, 0.25 mmol) a (S)-2-((5-amino-6-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(2-(trifluorometoxi)etil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (55 mg, 0.08 mmol) en MeCN (1 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas, se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 ultrarrápida, gradiente de elución del 0 al 100 % de MeCN en agua (0.1 % de NH₄HCO₃). Las fracciones se evaporaron a sequedad y el producto impuro se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 2.40 (2H, d), 3.47 – 3.74 (4H, m), 3.76 – 3.88 (1H, m), 4.20 – 4.35 (3H, m), 5.01 (1H, d), 5.73 (1H, s), 6.10 (1H, s), 7.46 – 7.64 (4H, m), 10.84 (1H, s); *m/z* MH⁺ 512

Ejemplo 28: (S)-2-((6-amino-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(2,4,5-trifluorobencil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

Etapas 1; (S)-5-fluoro-1'-(2,4,5-trifluorobencil)-espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



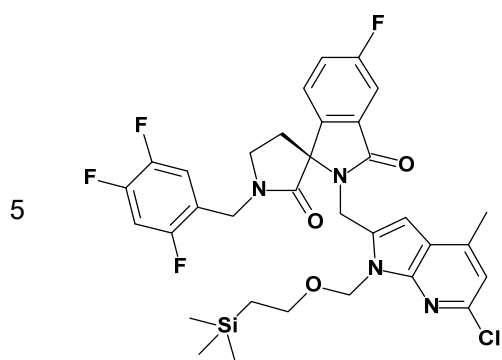
Se dispuso (S)-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-1-(2-oxoetil)isoindolin-1-carboxilato de metilo (1.50 g, 4.04 mmol) y 2,4,5-trifluorobencilamina (0.78 g, 4.85 mmol) en un matraz con 1,2-dicloroetano (30 ml). Se añadió ácido acético (0.46 ml, 8.08 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (1.71 g, 8.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas, se enfrió, se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (100 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de un papel de filtro separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar (S)-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-1'-(2,4,5-trifluorobencil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona cruda en forma de una espuma de color blanco (1.96 g, 4.04 mmol). Se dispuso la (S)-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-1'-(2,4,5-trifluorobencil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona cruda (1.96 g, 4.04 mmol) en un matraz con MeCN (30 ml) y agua (15 ml). Se añadió nitrato de amonio y cerio (IV) (6.64 g, 12.12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de un papel de filtro separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 100 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (1.06 g, 72 %) en forma de un sólido cristalino de color blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) 2.41 (1H, ddd), 2.52 – 2.56 (1H, m), 3.53 (1H, td), 3.66 (1H, dt), 4.52 (2H, s), 7.45 (3H, qt), 7.50 – 7.57 (1H, m), 7.61 (1H, ddd), 9.11 (1H, s); *m/z* MH⁺ 365.

Etapas 2; (S)-2-((6-cloro-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrololo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(2,4,5-trifluorobencil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

30

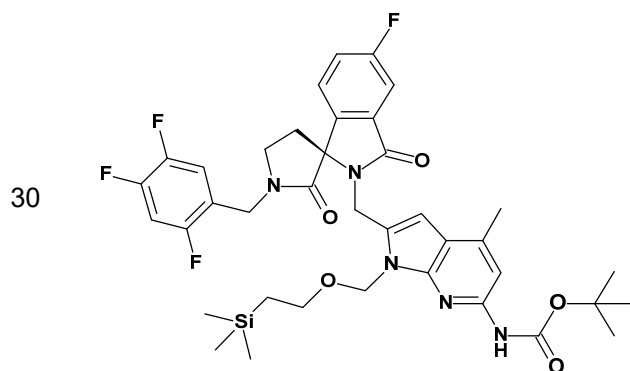
35



Se dispuso (S)-5-fluoro-1'-(2,4,5-trifluorobencil)espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (200 mg, 0.55 mmol) en un matraz con DMF anhidra (2 ml). Se añadió carbonato de cesio (537 mg, 1.65 mmol) seguido de 6-cloro-2-(clorometil)-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (209 mg, 0.60 mmol), disuelta en DMF anhidra (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl saturado (50 ml) y se extrajo en EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se hizo pasar a través de un separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 100 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (320 mg, 87 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) -0.12 (9H, s), 0.71 (2H, dddd), 2.43 (5H, s), 3.35 (1H, ddd), 3.43 (2H, dtd), 3.62 – 3.73 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.57 (1H, d), 5.16 (1H, d), 5.50 (1H, d), 5.62 (1H, d), 6.45 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.37 – 7.45 (1H, m), 7.49 – 7.63 (4H, m); *m/z* MH⁺ 673

Etapas 3; (S)-2-((5-fluoro-2',3-dioxo-1'-(2,4,5-trifluorobencil)espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2-il)metil)-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)carbamato de terc-butilo

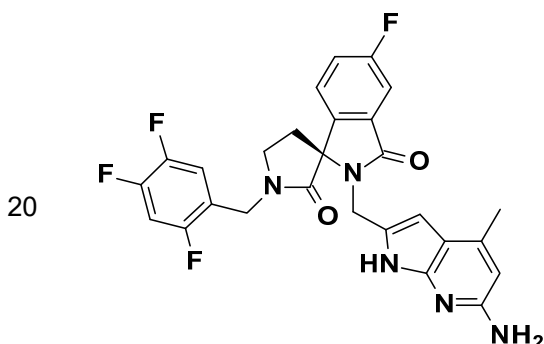


Se dispusieron (S)-2-((6-cloro-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(2,4,5-trifluorobencil)espiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

(350 mg, 0.52 mmol), carbamato de terc-butilo (305 mg, 2.60 mmol) y carbonato de cesio (508 mg, 1.56 mmol) en un matraz con 1,4-dioxano (2 ml). La reacción se desgaseificó durante 15 minutos, se añadió XPhos Pd G2 (40.9 mg, 0.05 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de un filtro
5 separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 100 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (330 mg, 84 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) -0.13 (9H, s), 0.54 – 0.65 (1H, m), 0.71 (1H, dt), 1.27 – 1.31 (1H, m), 1.46 (9H, s), 2.37 (4H, d), 3.32 (1H, d), 3.37 – 3.43 (2H, m), 3.60 – 3.71 (1H, m), 4.29 – 4.41 (2H, m), 4.50 (1H, d), 5.17 (1H, d), 5.43 (1H, d), 5.57 (1H, d), 6.28 (1H, s), 7.36 – 7.40 (1H, m), 7.41 – 7.47 (1H, m), 7.48 – 7.67 (4H, m), 9.36 (1H, s); *m/z* MH⁺ 754

15 **Etapas 4:** (S)-2-((6-amino-4-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1'-(2,4,5-trifluorobencil)espiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

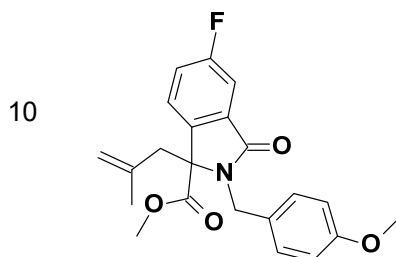


Se dispuso (S)-2-((5-fluoro-2',3-dioxo-1'-(2,4,5-trifluorobencil)espiro[isoindolin-1,3'-
25 pirrolidin]-2-il)metil)-4-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)carbamato de terc-butilo (330 mg, 0.44 mmol) en un matraz con ácido 2,2,2-trifluoroacético (1997 mg, 17.51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. El ácido 2,2,2-trifluoroacético se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en MeCN (4 ml). Se añadió hidróxido de amonio (al 28-30 % en agua) (2045 µl, 52.53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 4
30 horas y después se dejó a TA durante toda la noche. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 61 %) en forma de un sólido de color crema.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) 2.22 (3H, d), 2.35 – 2.42 (2H, m), 3.31 – 3.38 (1H, m), 3.59 – 3.69 (1H, m), 4.14 (1H, d), 4.51 (2H, q), 4.97 – 5.09 (1H, m), 5.41 (2H, s), 5.97 (1H, d), 6.04 (1H, d), 7.45 – 7.53 (2H, m), 7.56 (2H, dt), 7.64 (1H, ddd), 10.66 (1H, d); m/z MH^+ 524

Ejemplo 29: (1S,5'S)-2-((5-amino-6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1',5'-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

Etapas 1; *rac*-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-1-(2-metilalil)-3-oxoisoindolin-1-carboxilato de metilo EN11657-70-01



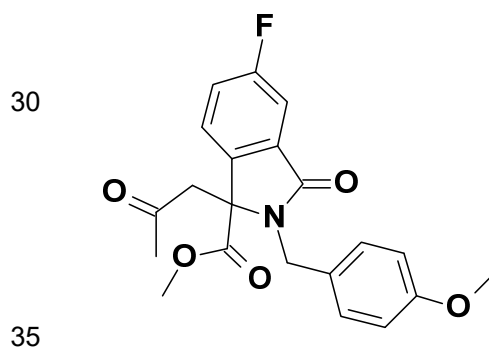
15 Se añadió 3-bromo-2-metilprop-1-eno (350 μl , 3.45 mmol) a una mezcla agitada de *rac*-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-3-oxoisoindolin-1-carboxilato de metilo (508 mg, 1.54 mmol), carbonato de potasio (682 mg, 4.94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 90 minutos y después a TA durante 36 horas. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl saturado (10 ml) y agua (10 ml) y después se extrajo con DCM (3 x 15 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de un cartucho separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El

20 producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 60 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0.53 g, 89 %) en forma de un sólido ceroso.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 30°C) 1.17 – 1.23 (3H, m), 3.07 (3H, s), 3.09 (1H, d), 3.17 (1H, d), 3.77 (3H, s), 4.26 (1H, d), 4.45 – 4.53 (1H, m), 4.67 (1H, p), 5.13 (1H, d), 6.80 – 6.85 (2H, m), 7.22 (1H, td), 7.28 – 7.35 (3H, m), 7.54 (1H, dd); m/z MH^+ 384

25

Etapas 2; *rac*-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-1-(2-oxopropil)isoindolin-1-carboxilato de metilo

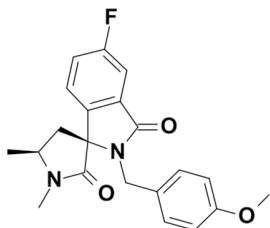


Se añadió una solución de *rac*-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-1-(2-metilalil)-3-oxoisindolin-1-carboxilato de metilo (515 mg, 1.34 mmol) en DCM (5 ml) a una solución de peryodato de sodio (1149 mg, 5.37 mmol) en agua (5 ml). Se añadió cloruro de rutenio (III) hidratado (7 mg, 0.03 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se desactivó cuidadosamente con una solución de metabisulfito de sodio (al 10 % acuosa, 15 ml) y se extrajo con DCM (10 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de un cartucho separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 60 % de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0.38 g, 74 %) en forma de un sólido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 30°C) 1.52 (3H, s), 2.82 (1H, d), 3.37 (1H, d), 3.68 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.37 (1H, d), 5.27 (1H, d), 6.73 – 6.85 (2H, m), 7.11 (2H, d), 7.25 (1H, td), 7.52 (1H, dd), 7.57 (1H, dd); *m/z* MH⁺ 386

Etapas 3; *rel*-(1*S*,5'*S*)-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-1',5'-dimetilespiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

Y su enantiómero

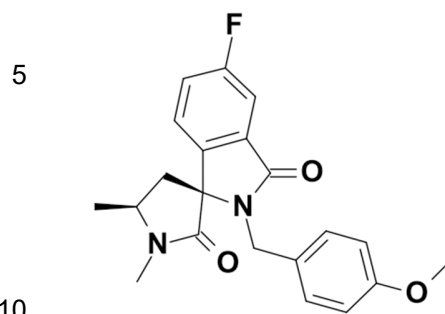


Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (458 mg, 2.16 mmol) a una solución agitada de 5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-1-(2-oxopropil)isindolin-1-carboxilato de metilo (380 mg, 0.99 mmol), acetato de sodio (404 mg, 4.93 mmol) y clorhidrato de metanamina (333 mg, 4.93 mmol) en un tubo para microondas. El tubo para microondas se selló y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 13 horas en un reactor de microondas y se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción se desactivó con NaHCO₃ saturado (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de un cartucho separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar *rel*-(1*S*,5'*S*)-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-1',5'-dimetilespiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (32 mg, 9 %) en forma de un sólido de color blanco, *rel*-(1*R*,5'*S*)-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-1',5'-dimetilespiro[isindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (43 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco.

(Nota: las asignaciones estereoquímicas relativas para estos compuestos se determinaron mediante experimentos de RMN 2D)

***rel*-(1*S*,5*S*)-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-1',5-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona**

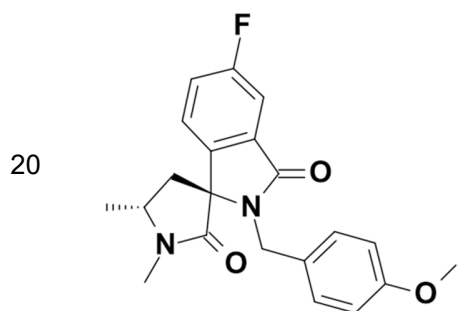
Y su enantiómero



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 30°C) 1.25 (3H, d), 1.93 (1H, dd), 2.28 (1H, dd), 2.96 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.80 – 3.89 (1H, m), 3.98 (1H, d), 5.30 (1H, d), 6.81 – 6.87 (2H, m), 7.13 – 7.25 (4H, m), 7.56 (1H, ddd); m/z MH^+ 369.

***rel*-(1*R*,5*S*)-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-1',5-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona**

Y su enantiómero

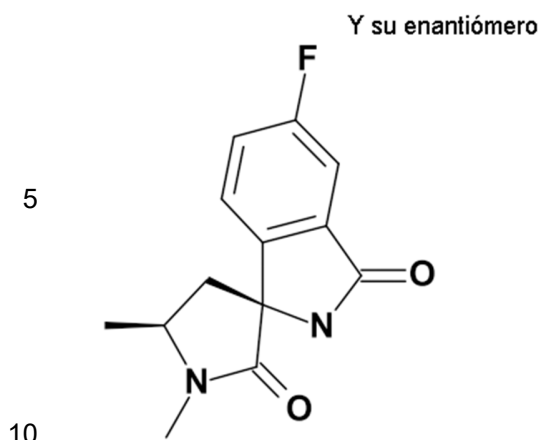


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 30°C) 1.33 (3H, d), 2.01 (1H, dd), 2.48 (1H, dd), 2.73 (3H, s), 3.45 – 3.55 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.37 (1H, d), 4.84 (1H, d), 6.81 – 6.86 (2H, m), 7.18 – 7.27 (4H, m), 7.56 (1H, ddd); m/z MH^+ 369.

Etapla 4; *rel*-(1*S*,5*S*)-5-fluoro-1',5-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

30

35



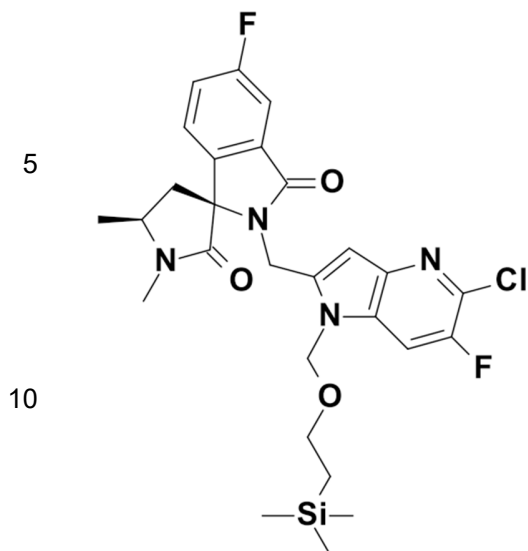
Se añadió nitrato de amonio y cerio (IV) (208 mg, 0.38 mmol) a una solución agitada de *rel*-(1*S*,5'*S*)-5-fluoro-2-(4-metoxibencil)-1',5'-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (28 mg, 0.08 mmol) en MeCN (2 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se extrajo en DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de un cartucho separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, gradiente de elución del 0 al 100 % de EtOAc en heptano para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 83 %) en forma de una goma.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 30°C) 1.42 (3H, d), 2.11 (1H, dd), 2.70 (1H, dd), 2.96 (3H, s), 3.93 (1H, h), 6.92 (1H, s), 7.21 – 7.25 (2H, m), 7.47 – 7.53 (1H, m); *m/z* MH⁺ 249.

JACS ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 30°C) 1.42 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 2.11 (dd, *J* = 13.5, 7.7 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.93 (h, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.21 – 7.25 (m, 2H), 7.47 – 7.53 (m, 1H).

Etapas 5; *rel*-(1*S*,5'*S*)-2-((5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1',5'-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona

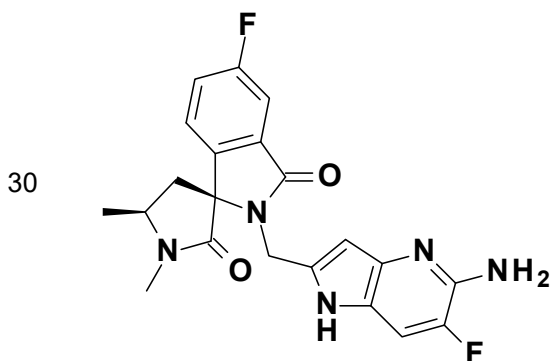
Y su enantiómero



Se agitó una mezcla de *rel*-(1*S*,5'*S*)-5-fluoro-1',5'-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (15.7 mg, 0.06 mmol), 5-cloro-2-(clorometil)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (38 mg, 0.11 mmol), carbonato de cesio (72 mg, 0.22 mmol) y DMA (1 ml) a 85 °C durante 3 horas y después se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 75 %) en forma de una goma.

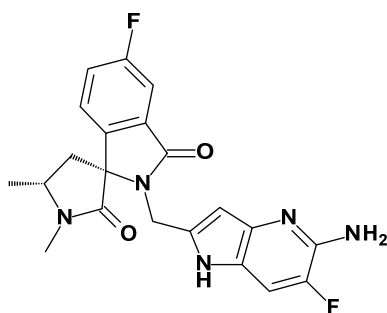
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 30°C) -0.08 (9H, s), 0.74 (1H, ddd), 0.84 (1H, ddd), 1.28 (3H, d), 1.99 – 2.06 (1H, m), 2.33 (1H, dd), 2.75 (3H, s), 3.46 – 3.58 (2H, m), 3.85 (1H, dt), 4.95 (1H, d), 5.11 (1H, d), 5.46 (1H, d), 5.52 (1H, d), 6.52 (1H, s), 7.17 (1H, dd), 7.23 (1H, td), 7.54 – 7.60 (2H, m); *m/z* MH⁺ 561.

Etapas 6; (1*S*,5'*S*)-2-((5-amino-6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1',5'-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



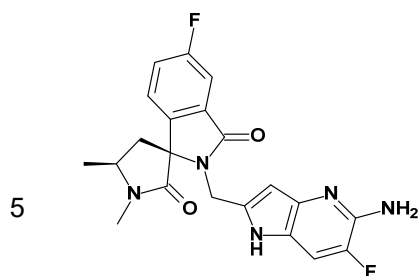
Se añadió (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (6 mg, 6.68 μ mol) a una solución desgasificada de *rel*-(1*S*,5'*S*)-2-((5-cloro-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1',5'-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona (25 mg, 0.04 mmol), difenilmetanimina (16 mg, 0.09 mmol), tBuXPhos (6 mg, 0.01 mmol) y 2-metilpropan-2-olato de sodio (17 mg, 0.18 mmol) en tolueno (3 ml) en un tubo para microondas. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 1 hora en un reactor de microondas y después se agitó a 70 °C en una placa calefactora durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (0.5 ml) y agua (0.05 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y se concentró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en MeCN (1 ml) y se añadió amoníaco al 28-30 % en agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3.5 horas, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto racémico (8 mg, 41 %). Se separaron los enantiómeros usando las condiciones de SFC: columna: Phenomenex Lux iC5, 21.2 x 250 mm, 5 micrómetros, fase móvil: 45 % de MeOH + 0.1 % de NH₃ / 55 % de CO₂sc, caudal: 60 ml/min; BPR: 120 bar, temperatura de la columna: 40 °C, UV máx. 220 nm (tiempos de retención: isómero 1- 6.8 minutos e isómero 2 - 8.5 minutos) para proporcionar el isómero 1 (1.6 mg, > 99 puro, > 99 % ee) y el isómero 2 (2.5 mg, > 99 puro, > 99 % ee).

Isómero 1 - (1*R*,5'*R*)-2-((5-amino-6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1',5'-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 30°C) 1.45 (3H, d), 2.29 (1H, dd), 2.44 (1H, dd), 3.00 (3H, s), 3.94 (1H, dt), 4.29 (1H, d), 4.37 (2H, s), 5.04 (1H, d), 6.28 (1H, d), 7.17 – 7.25 (3H, m), 7.53 (1H, dd), 9.34 (1H, s); *m/z* MH⁺ 411.

Isómero 2 (ejemplo 29) - (1*S*,5'*S*)-2-((5-amino-6-fluoro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metil)-5-fluoro-1',5'-dimetilespiro[isoindolin-1,3'-pirrolidin]-2',3-diona



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 30°C) 1.45 (3H, d), 2.29 (1H, dd), 2.44 (1H, dd), 3.00 (3H, s), 3.94 (1H, dt), 4.29 (1H, d), 4.37 (2H, s), 5.04 (1H, d), 6.28 (1H, d), 7.17 – 7.25 (3H, m), 7.53 (1H, dd), 9.34 (1H, s); m/z MH^+ 411.

10 (Supuesta asignación estereoquímica en el centro cuaternario para este compuesto basada en la actividad biológica frente al otro enantiómero, junto con la evidencia estructural por rayos X de que el enantiómero *S* es preferido y más activo que el enantiómero *R*; configuración estereoquímica relativa del ejemplo 29 ya confirmada a partir del análisis de RMN del producto

15 intermedio previo de la etapa 3).

20

25

30

35