

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 958 948**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 31/444** (2006.01)

**A61K 31/4196** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2019** **PCT/IB2019/059702**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2020** **WO20100027**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2019** **E 19813943 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2023** **EP 3880676**

54 Título: **Derivados de 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona como inhibidores de HPK1 para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

**15.11.2018 US 201862767602 P**

**03.10.2019 US 201962909970 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**16.02.2024**

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)**

**66 Hudson Boulevard East**

**New York, NY 10001-2192, US**

72 Inventor/es:

**GALLEGO, REBECCA ANNE;**

**NAIR, SAJIV KRISHNAN;**

**KANIA, ROBERT STEVEN;**

**AHMAD, OMAR KHALED;**

**JOHNSON, TED WILLIAM;**

**TUTTLE, JAMISON BRYCE;**

**JALAIE, MEHRAN;**

**MCTIGUE, MICHELE ANN;**

**ZHOU, DAHUI;**

**DEL BEL, MATTHEW L.;**

**ZHOU, RU;**

**HE, MINGYING y**

**SCHMITT, ANNE-MARIE DECHERT**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 958 948 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona como inhibidores de HPK1 para el tratamiento del cáncer

## Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de las fórmulas I, II o III, y sus sales farmacéuticamente aceptables, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y sales, y a los compuestos para su uso en procedimientos de tratamiento médico. Cualquier referencia en la presente descripción a procedimientos de tratamiento médico debe entenderse como una referencia a los compuestos de la presente invención para su uso en procedimientos de tratamiento médico, y no como parte de la invención reivindicada. Los compuestos, sales y composiciones de la presente invención son útiles para tratar o mejorar trastornos proliferativos celulares anómalos, tales como el cáncer.

## Antecedentes

La cinasa de progenitores hematopoyéticos 1 ("hematopoietic progenitor kinase 1", HPK1), también conocida como proteína cinasa cinasa cinasa cinasa activada por mitógenos 1 (MAP4K1), es un miembro de la familia similar a Ste20 de mamífero de serina/treonina cinasas que actúa a través de las vías de transducción de señales JNK y ERK. HPK1 se expresa principalmente en órganos y células hematopoyéticas (por ejemplo, linfocitos T, linfocitos B y células dendríticas), lo que sugiere una posible implicación de HPK1 en la regulación de la transducción de señales en linajes hematopoyéticos, incluidos los linfocitos (Shui, *et al.*, "Hematopoietic progenitor kinase 1 negatively regulates T cell receptor signaling and T cell-mediated immune responses", *Nature Immunology*, 8, 84-91 (2006)). Por ejemplo, tras la activación del receptor de células T ("T-Cell Receptor", TCR), la cinasa HPK1 se traslada a la membrana plasmática dando lugar a la activación completa de la cinasa. Esta activación completa de la cinasa conduce a la fosforilación por HPK1 de la proteína adaptadora SLP76, lo que en última instancia conduce a la desestabilización del complejo de transducción de señales del TCR, que impide los acontecimientos de transducción de señales de la proteína cinasa activada por mitógenos ("mitogen-activated protein", MAP) que son necesarios para la activación y la proliferación de los linfocitos T (Hernández, *et al.*, "The kinase activity of hematopoietic progenitor kinase 1 is essential for the regulation of T cell function", *Open Cell Reports*, 25, 80-94, 2 de octubre de 2018). También se ha demostrado que la cinasa HPK1 regula negativamente la transducción de señales de los linfocitos T por el receptor PGE<sub>2</sub> de forma dependiente de PKA. Además, se ha notificado de que la cinasa HPK1 desempeña funciones en: i) la muerte celular inducida por activación ("activation-induced cell death", AICD) y la activación de JNK; ii) la regulación de la activación de la integrina del antígeno-1 asociado a la función leucocitaria ("leukocyte function-associated antigen-1", LFA-1) en los linfocitos T mediante la competencia directa con la proteína adaptadora promotora de la adhesión y la desgranulación ("adhesion and degranulation promoting adaptor protein", ADAP) por la unión del dominio SH2 de SLP76; y iii) la regulación de la activación a través de la transducción de señales del factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) mediante la interacción con IKK- $\alpha$  y - $\beta$ . Los estudios también han demostrado que HPK1 regula negativamente la transducción de señales de la vía de MAP cinasa y la transcripción de Ap-1 en los linfocitos T (Hernández, *et al.* 2018).

El documento WO 2018/167147 A1 divulga derivados de 1H-pirrol[2,3-b]piridina como inhibidores de HPK1 para el tratamiento del cáncer.

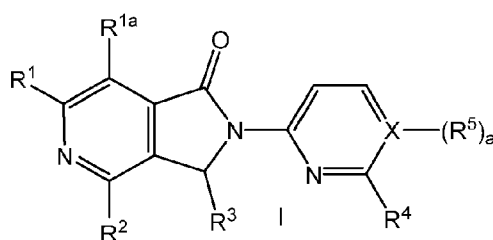
La investigación realizada hasta la fecha sobre las cinasas HPK1 sugiere que HPK1 desempeña un papel en la potenciación de las respuestas de los linfocitos T y en el aumento de la inmunidad antitumoral.

## Sumario

La presente invención proporciona, en parte, compuestos de las fórmulas I, II y III, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Dichos compuestos pueden inhibir la actividad de la cinasa HPK1, afectando así a funciones biológicas. También se proporcionan composiciones farmacéuticas y medicamentos, que comprenden los compuestos o sales de la invención, solos o en combinación con agentes terapéuticos antineoplásicos adicionales o agentes paliativos.

La presente invención también proporciona, en parte, procedimientos para preparar los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables y composiciones de la invención, y procedimientos de uso de los anteriores.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), haloalquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi( $C_1-C_6$ ),  $-N(R^8)(R^7)$  y cicloalquilo( $C_3-C_6$ ), en los que dichos alquilo( $C_1-C_6$ ), haloalquilo( $C_1-C_6$ ) y cicloalquilo( $C_3-C_6$ ) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo( $C_1-C_6$ ) y alcoxi( $C_1-C_6$ );

$R^6$  y  $R^7$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo( $C_1-C_6$ ), en el que dicho alquilo( $C_1-C_6$ ) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi( $C_1-C_6$ ), ciano e hidroxilo, o  $R^6$  y  $R^7$  tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 8 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), haloalquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ) y haloalcoxi( $C_1-C_6$ ), en los que dichos alquilo( $C_1-C_6$ ) y haloalquilo( $C_1-C_6$ ) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo( $C_1-C_6$ ) y alcoxi( $C_1-C_6$ );

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

$R^2$  es:

i)  $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$ , en el que  $m$  es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 o 3, y  $R^8$  y  $R^9$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo( $C_1-C_6$ ), en el que dicho alquilo( $C_1-C_6$ ) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi( $C_1-C_6$ ), ciano e hidroxilo, o  $R^8$  y  $R^9$  tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo( $C_1-C_6$ ), haloalquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ) y haloalcoxi( $C_1-C_6$ ), en los que dichos alquilo( $C_1-C_6$ ) y haloalquilo( $C_1-C_6$ ) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano y alcoxi( $C_1-C_6$ );

ii) alquilo( $C_1-C_6$ ), en el que dicho alquilo( $C_1-C_6$ ) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi( $C_1-C_6$ ),  $-N(R^8)(R^7)$ , ciano e hidroxilo, en el que  $R^6$  y  $R^7$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo( $C_1-C_6$ ); o

iii) un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en el que dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo( $C_1-C_6$ ), haloalquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ) y haloalcoxi( $C_1-C_6$ ), en los que dichos alquilo( $C_1-C_6$ ) y haloalquilo( $C_1-C_6$ ) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano y alcoxi( $C_1-C_6$ );

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo( $C_1-C_6$ ), haloalquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ) y haloalcoxi( $C_1-C_6$ );

$X$  es carbono o nitrógeno;

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

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

$a$  es un número entero seleccionado entre 0 o 1, siempre que cuando  $X$  sea nitrógeno,  $a$  es 0.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende dos o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona procedimientos y usos terapéuticos que comprenden la administración de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo, en especial, un cáncer, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de la invención pueden administrarse como agentes individuales, o pueden administrarse combinados con otros agentes terapéuticos antineoplásicos, en concreto, agentes de tratamiento convencional adecuados para el cáncer concreto.
- En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo, en especial, un cáncer, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, combinado con una cantidad de un agente terapéutico antineoplásico adicional, cuyas cantidades son conjuntamente eficaces para tratar dicho crecimiento celular anómalo.
- En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento, en especial, un medicamento para el tratamiento del cáncer.
- En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo, en concreto, un cáncer, en un sujeto.
- En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento del crecimiento celular anómalo, en concreto, un cáncer, en un sujeto.
- En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicha composición un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un sujeto.
- En realizaciones frecuentes de los compuestos, procedimientos y usos anteriores, el crecimiento celular anómalo es un cáncer.
- En algunas realizaciones, los procedimientos y usos proporcionados en el presente documento dan lugar a uno o más de los siguientes efectos: (1) inhibir la proliferación de las células cancerosas; (2) inhibir la invasividad de las células cancerosas; (3) inducir la apoptosis de las células cancerosas; (4) inhibir la metástasis de las células cancerosas; (5) inhibir la angiogénesis; (6) potenciar la respuesta de los linfocitos T; o (7) aumentar la actividad antitumoral.
- En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de trastornos dependientes de HPK1 y la potenciación de la respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad que es eficaz para tratar dicho trastorno, en especial, un cáncer. En algunas realizaciones, el trastorno es un cáncer que se caracteriza por la amplificación o sobreexpresión de la cinasa HPK1.
- En algunas realizaciones, los procedimientos y usos descritos en el presente documento comprenden además administrar al sujeto una cantidad de un agente terapéutico antineoplásico adicional o de un agente paliativo, siendo dichas cantidades juntas eficaces para tratar dicho crecimiento celular anómalo. Cada una de las realizaciones de los compuestos de la presente invención descritas a continuación puede combinarse con una o más realizaciones de los compuestos de la presente invención descritos en el presente documento que no sean incompatibles con las realizaciones con las que se combina.
- Debe entenderse que tanto la descripción general precedente como la descripción detallada siguiente son sólo ilustrativas y explicativas y no son restrictivas de la invención, tal como se reivindica.
- Además, cada una de las realizaciones a continuación que describen la invención contempla, dentro de su alcance, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. Por consiguiente, la expresión "o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" está implícita en la descripción de todos los compuestos descritos en el presente documento.

## Descripción detallada

### *Definiciones y ejemplificaciones*

- La presente invención puede comprenderse más fácilmente remitiéndose a la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas de la invención y a los ejemplos incluidos en el presente documento. Debe entenderse que la terminología empleada en el presente documento tiene por objeto describir únicamente realizaciones específicas y no pretende ser limitativa. Además, debe entenderse que, a menos que se defina específicamente en el presente documento, la terminología utilizada en el mismo debe recibir su significado tradicional tal como se conoce en la técnica pertinente.

Tal como se utilizan en el presente documento, las formas singulares "el/la" y "un/una" incluyen las referencias plurales a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, "un" sustituyente incluye uno o más sustituyentes.

El término "aproximadamente" se refiere a un término relativo que denota una aproximación de más o menos el 10 % del valor nominal al que se refiere, en una realización, a más o menos el 5 %, en otra realización, a más o menos el 2 %. Para el ámbito de esta divulgación, este nivel de aproximación es adecuado, a menos que se indique específicamente que el valor requiere un intervalo más ajustado.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "de n miembros", en la que n es un número entero, describe generalmente el número de átomos que forman el anillo en un resto en el que el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, la piridina es un ejemplo de anillo heteroarilo de 6 miembros y el tiofeno es un ejemplo de anillo heteroarilo de 5 miembros.

En diversos lugares de la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de los compuestos de la invención se divulgan en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de dichos grupos e intervalos. Por ejemplo, el término "alquilo C<sub>1-6</sub>" incluye específicamente alquilo C<sub>1</sub> (metilo), alquilo C<sub>2</sub> (etilo), alquilo C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>5</sub> y alquilo C<sub>6</sub>. Por ejemplo, la expresión "un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros" incluye específicamente cualquier grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "antagonista de HPK1" o un "inhibidor de HPK1" es una molécula que reduce, inhibe o disminuye de otro modo una o más de las actividades biológicas de HPK1 (por ejemplo, la actividad de serina/treonina cinasa, el reclutamiento al complejo TCR tras la activación del TCR, la interacción con un socio de unión a proteínas, tal como SLP76). El antagonismo mediante el antagonista HPK1 no indica necesariamente una eliminación total de la actividad HPK1. En cambio, la actividad podría disminuir en una cantidad estadísticamente significativa. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede disminuir la actividad HPK1 en al menos aproximadamente un 2,5 % a aproximadamente un 100 %, de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 90 %, de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 70 %, de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 60 %, de aproximadamente un 40 % a aproximadamente un 50 % en comparación con un control adecuado. En algunas realizaciones, el antagonista de HPK1 reduce, inhibe o disminuye de otro modo la actividad serina/treonina cinasa de HPK1. En algunas de estas realizaciones, el antagonista de HPK1 reduce, inhibe o disminuye de otro modo la fosforilación de SLP76 y/o Gads mediada por HPK1. Los compuestos descritos en el presente documento se unen directamente a HPK1 e inhiben su actividad cinasa.

La invención descrita en el presente documento puede practicarse de modo adecuado en ausencia de cualquier elementos o elementos no divulgados específicamente en el presente documento. Así, por ejemplo, en cada caso, cualquiera de las expresiones "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" puede sustituirse por cualquiera de las otras dos expresiones.

La expresión "alquilo(C<sub>1-6</sub>)", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo saturado, ramificado o de cadena lineal que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo y *n*-hexilo. El alquilo(C<sub>1-6</sub>) puede estar opcionalmente sustituido, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, -SF<sub>5</sub>, nitro, -alcoxi(C<sub>1-6</sub>) y -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo(C<sub>1-6</sub>). Por ejemplo, un resto alquilo(C<sub>1-6</sub>) puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno para formar un "haloalquilo(C<sub>1-6</sub>)". Algunos ejemplos representativos de un haloalquilo(C<sub>1-6</sub>) incluyen, entre otros, fluorometilo, 2-fluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo y pentafluoroetilo. Otros ejemplos representativos de un alquilo(C<sub>1-6</sub>) sustituido incluyen, entre otros, cianobutilo y etoxietilo.

La expresión "haloalquilo(C<sub>1-6</sub>)", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo(C<sub>1-6</sub>), tal como se ha definido anteriormente, en el que el grupo alquilo está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, un haloalquilo(C<sub>1-6</sub>) puede seleccionarse entre fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo.

La expresión "alqueno(C<sub>2-6</sub>)" se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, que incluye grupos de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos representativos incluyen, entre otros, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares. Cuando los compuestos de la invención contienen un grupo alqueno(C<sub>2-6</sub>), el compuesto puede existir como la forma pura E (*entgegen*), la forma pura Z (*zusammen*), o cualquier mezcla de las mismas. El alqueno(C<sub>2-6</sub>) puede estar opcionalmente sustituido, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, -SF<sub>5</sub>, nitro, -alcoxi(C<sub>1-6</sub>) y -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo(C<sub>1-6</sub>).

La expresión "alquino(C<sub>2-6</sub>)" se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene de dos a seis átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono, e incluye cadenas lineales y cadenas ramificadas que tienen al menos un

triple enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos representativos incluyen, entre otros, etilo, propinilo, butilo, pentilo y hexinilo. El alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar opcionalmente sustituido, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, -SF<sub>5</sub>, nitro, -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

- 5 La expresión "alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como se ha definido anteriormente, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos representativos de alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *tert*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi. El alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar opcionalmente sustituido, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, -SF<sub>5</sub>, nitro, -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Por ejemplo, un alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno para formar un "haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)". Algunos ejemplos representativos de haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen, entre otros, fluorometoxi, difluorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi y pentafluoroetoxi.

- 15 La expresión "haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como se ha definido anteriormente, en el que el grupo alcoxi está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, un haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede seleccionarse entre fluorometoxi, fluoroetoxi, difluorometoxi, difluoroetoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi.

- 20 La expresión "alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como se ha definido anteriormente, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de azufre. Algunos ejemplos representativos de alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen, entre otros, metiltio, etiltio, propiltio y similares. El alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar opcionalmente sustituido, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, -SF<sub>5</sub>, nitro, -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

- 25 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido mediante la eliminación de un hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Un "cicloalquilo" puede ser un anillo monocíclico, entre cuyos ejemplos se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) puede estar opcionalmente sustituido, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, -SF<sub>5</sub>, nitro, -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

- 30 Un "heterocicloalquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un cicloalquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el que al menos uno de los átomos de carbono del anillo se sustituye por un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre. La expresión "heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros)" significa que el sustituyente heterocicloalquilo contiene un total de 4 a 6 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo. La expresión "heterocicloalquilo (de 4 a 8 miembros)" significa que el sustituyente heterocicloalquilo contiene un total de 4 a 6 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo. Un "heterocicloalquilo (de 6 miembros)" significa que el sustituyente heterocicloalquilo contiene un total de 6 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo. Un "heterocicloalquilo (de 5 miembros)" significa que el sustituyente heterocicloalquilo contiene un total de 5 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo. El sustituyente heterocicloalquilo puede unirse a través de un átomo de nitrógeno que tenga la valencia adecuada, o a través de cualquier átomo de carbono del anillo. El resto heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes en un átomo de nitrógeno que tenga la valencia adecuada, o en cualquier átomo de carbono disponible.

- 45 Algunos ejemplos de anillos heterocicloalquilo incluyen, entre otros, azetidino, dihidrofurano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, tetrahidrotiazino, tetrahidropirazolo, tetrahidrooxazino, tetrahidropirimidino, imidazolidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, oxazolidino, tiazolidino, pirazolidino, tiomorfolino, tetrahidropirano, tetrahidrotiazino, tetrahidrotiadiazino, tetrahidrooxazolilo, morfolino, oxetano, tetrahidrodiazino, oxazino, oxatiazino. Otros ejemplos de anillos heterocicloalquilo incluyen tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazino-1-ilo, piperazino-2-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tiazinan-3-ilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-4-ilo, 2-oxo-piperidinilo (por ejemplo, 2-oxo-piperidin-1-ilo), azabicyclo[2.2.1]heptilo y similares. Un ejemplo específico de heterocicloalquilo es el 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo. El heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, -SF<sub>5</sub>, nitro, -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

Un "arilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un grupo aromático monocíclico o policíclico de anillos fusionados cuyos átomos del anillo son todos carbono, con un sistema conjugado de electrones pi que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, tal como fenilo o naftilo.

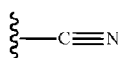
Tal como se utiliza en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema carbocíclico aromático que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y que tiene uno, dos o tres anillos, en los que dichos anillos pueden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

Debe entenderse que el heteroarilo puede fusionarse opcionalmente a un grupo cicloalquilo o a un grupo heterocicloalquilo, tal como se define en el presente documento.

El sustituyente heteroarilo puede unirse a través de un átomo de nitrógeno que tenga la valencia apropiada, o a través de cualquier átomo de carbono. El resto heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes en un átomo de nitrógeno que tenga la valencia adecuada, o en cualquier átomo de carbono disponible. El heteroarilo (de 5 a 6 miembros) puede estar opcionalmente sustituido, en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, -SF<sub>5</sub>, nitro, -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). El sustituyente puede unirse al resto heteroarilo en cualquier átomo de carbono disponible o a un heteroátomo cuando el heteroátomo es nitrógeno con la valencia adecuada.

"Halo" o "halógeno", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a un átomo de cloro, flúor, bromo o yodo. "Hidroxilo" o "hidroxilo", tal como se utilizan en el presente documento, significan un grupo -OH.

"Ciano", tal como se utiliza en el presente documento, significa un grupo -CN, que también puede representarse como:



"Nitro", tal como se utiliza en el presente documento, significa un grupo -NO<sub>2</sub>.

"Opcionalmente sustituido", tal como se utiliza en el presente documento, significa que la sustitución es opcional y, por lo tanto, incluye átomos y moléculas tanto no sustituidos como sustituidos. Un átomo o resto "sustituido" indica que cualquier hidrógeno del átomo o resto especificado puede sustituirse por una selección del grupo sustituyente indicado (hasta el punto de que cada átomo de hidrógeno del átomo o resto especificado se sustituya por una selección del grupo sustituyente indicado), siempre que no se supere la valencia normal del átomo o resto especificado y que la sustitución dé lugar a un compuesto estable. Por ejemplo, si un grupo metilo (es decir, -CH<sub>3</sub>) está opcionalmente sustituido, entonces hasta 3 átomos de hidrógeno en el átomo de carbono pueden sustituirse por grupos sustituyentes.

Un "paciente" o "sujeto" se refiere a animales de sangre caliente como, por ejemplo, cerdos, vacas, pollos, caballos, cobayas, ratones, ratas, jerbos, gatos, conejos, perros, monos, chimpancés y seres humanos.

"Farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o la composición debe ser compatible, química y/o toxicológicamente, con los demás ingredientes que componen una formulación y/o con el mamífero que está siendo tratado con ella.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la cantidad del compuesto administrado que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas del trastorno tratado. En referencia al tratamiento de un trastorno mediado por la cinasa HPK1 (por ejemplo, un cáncer), una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a aquella cantidad que tiene el efecto de aliviar hasta cierto punto (o, por ejemplo, eliminar) uno o más síntomas asociados con el trastorno mediado por la cinasa HPK1. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad que tiene el efecto de (1) reducir el tamaño del tumor, (2) inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto, preferentemente detener) la metástasis tumoral, (3) inhibir hasta cierto punto (es decir, ralentizar hasta cierto punto, preferentemente detener) el crecimiento tumoral o la invasividad tumoral, y/o (4) aliviar hasta cierto punto (o, preferentemente, eliminar) uno o más signos o síntomas asociados con el cáncer.

El término "tratar", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o afección al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar, tal como se define "tratar" en el presente documento. El término "tratar" también incluye el tratamiento adyuvante y neoadyuvante de un sujeto.

Un "isómero" significa un "estereoisómero" y un "isómero geométrico", tal como se definen a continuación.

Un "estereoisómero" se refiere a compuestos que poseen uno o más centros quirales, que pueden existir cada uno en la configuración R o S. Los estereoisómeros incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como los racematos y sus mezclas.

- 5 Un "isómero geométrico" se refiere a compuestos que pueden existir en las formas cis, trans, anti, *entgegen* (E) y *zusammen* (Z), así como mezclas de las mismas.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se especifique, el punto de unión de un sustituyente puede ser de cualquier posición adecuada del sustituyente. Por ejemplo, piridinilo (o piridilo) puede ser 2-piridinilo (o piridin-2-ilo), 3-piridinilo (o piridin-3-ilo), o 4-piridinilo (o piridin-4-ilo).

- 10 Cuando un resto sustituido u opcionalmente sustituido se describe sin indicar el átomo a través del cual dicho resto está unido a un sustituyente, entonces el sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo adecuado en dicho resto. Por ejemplo, en un heteroarilo (de 5 a 10 miembros) opcionalmente sustituido, un sustituyente en el heteroarilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono en la parte heteroarilo o en el heteroátomo del heteroarilo, si la valencia lo permite. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo son admisibles si tales combinaciones dan lugar a compuestos estables.

- 15 Esta memoria descriptiva utiliza los términos "sustituyente", "radical" y "grupo" indistintamente.

Si los sustituyentes se describen como "seleccionados independientemente" de un grupo, cada caso de un sustituyente se selecciona independientemente de cualquier otro. Por lo tanto, cada sustituyente puede ser idéntico o diferente de otros sustituyentes.

#### Compuestos

- 20 Los compuestos de fórmula I, tal como se han descrito anteriormente, contienen un núcleo de azalactama (2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona) en el que el anillo pirrolo está unido a través de su átomo de nitrógeno a un heteroarilo de 6 miembros (piridina o pirimidina) que está sustituido con R<sup>4</sup> y con un sustituyente R<sup>5</sup> opcional.

- 25 En una realización, en la fórmula I descrita anteriormente, R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos.

En otra realización, R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno metilo.

En otra realización, R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno etilo.

En otra realización, R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), y uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es hidrógeno y el otro es metilo.

En otra realización, R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), y uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es metilo y el otro es etilo.

- 30 En otra realización, R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 8 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Cuando R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 8 miembros), el heterocicloalquilo puede seleccionarse del grupo que consiste en azetidino, pirrolidino y azabiciclo[2.2.1]heptilo.

- 35 En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es azetidino opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> es pirrolidino opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

- 40 En algunas otras realizaciones, R<sup>1</sup> es un cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Cuando R<sup>1</sup> es un cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), el cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) es ciclopropilo.

En otra realización, R<sup>1</sup> es un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y terc-butilo.

En otra realización, R<sup>1</sup> es hidrógeno.

- 45 Debe entenderse que cualquiera de los subgéneros (realizaciones) de R<sup>1</sup> mencionados puede combinarse junto con cualquiera de los subgéneros para R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, a, y X tal como se describen anteriormente y en lo sucesivo.

En otra realización, en la fórmula I descrita anteriormente, R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en el que m es 1 y uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es hidrógeno y el otro es metilo.

En otra realización, R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en el que m es 1 y R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son ambos hidrógeno.

En algunas otras realizaciones, R<sup>2</sup> es un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) y el heterocicloalquilo es azetidinio.

Debe entenderse que cualquiera de los subgéneros (realizaciones) de R<sup>2</sup> mencionados anteriormente puede combinarse junto con cualquiera de los subgéneros para R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, a, y X tal como se describen anteriormente y en lo sucesivo.

5 En otra realización, en la fórmula I descrita anteriormente, R<sup>3</sup> es hidrógeno.

En otra realización, en la fórmula I como se ha descrito anteriormente, R<sup>4</sup> es un heteroarilo (de 5 a 6 miembros) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que n es un número entero seleccionado entre 0, 1 o 2 y en el que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo. Cuando R<sup>4</sup> es un heteroarilo (de 5 a 6 miembros), el heteroarilo puede ser 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo o pirazolilo.

15 En otra realización, R<sup>4</sup> es un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que n es un número entero seleccionado entre 0, 1 o 2 y en el que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo. Cuando R<sup>4</sup> es un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), el heterocicloalquilo puede ser oxazolidinilo opcionalmente sustituido con un sustituyente oxo.

20 Debe entenderse que cualquiera de los subgéneros (realizaciones) de R<sup>4</sup> mencionados anteriormente puede combinarse junto con cualquiera de los subgéneros para R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, a, y X tal como se describen anteriormente y en lo sucesivo.

En otra realización, en la fórmula I descrita anteriormente, X es nitrógeno, y a es 0.

25 En otra realización, X es carbono, a es 1 y R<sup>5</sup> es hidrógeno o halógeno. Cuando R<sup>5</sup> es un halógeno, R<sup>5</sup> puede ser un átomo de flúor.

Debe entenderse que cualquiera de los subgéneros (realizaciones) de X mencionados puede combinarse junto con cualquiera de los subgéneros para R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y a tal como se describen anteriormente y en lo sucesivo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

30 R<sup>1a</sup> es H;

R<sup>1</sup> es de alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o

35 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo (de 4 a 8 miembros) opcionalmente sustituido con uno a tres alquilos(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalquilos(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en el que m es 1 y R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>3</sup> es H;

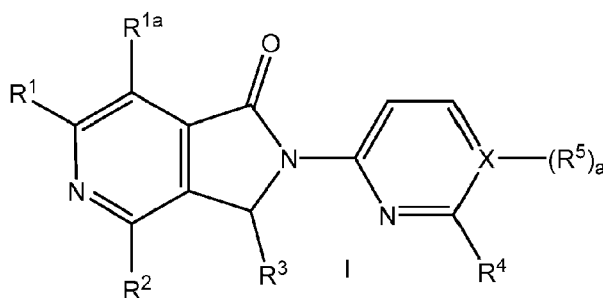
40 X es carbono;

R<sup>5</sup> es hidrógeno;

a es 1; y

45 R<sup>4</sup> es un heterocicloalquilo (de 5 miembros) o un heteroarilo (de 5 miembros), cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de oxo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con hidroxilo, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que n es 0 o 1.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en los que dichos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidróxi, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano e hidróxi, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 8 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en los que dichos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidróxi, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>1a</sup> es H;

R<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano e hidróxi, o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidróxi, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en los que dichos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidróxi, ciano y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

R<sup>3</sup> es H;

X es carbono;

R<sup>5</sup> es hidrógeno;

a es 1; y

R<sup>4</sup> es un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) o un heteroarilo (de 5 a 10 miembros), en los que dichos heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) y heteroarilo (de 5 a 10 miembros) están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidróxi, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en los que dichos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidróxi, ciano y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y en el que n es un número entero seleccionado entre 0, 1 o 2 y en el que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidróxi.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub>, -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con un CH<sub>3</sub>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo (de 4 a 5 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en el que R<sup>8</sup> es hidrógeno y R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y CH<sub>3</sub>; y

- 5 R<sup>4</sup> es un heterocicloalquilo (de 5 miembros) o un heteroarilo (de 5 miembros), en el que dicho heterocicloalquilo (de 5 miembros) es 1,3-oxazolidin-3-ilo y dicho heteroarilo (de 5 miembros) es 1*H*-pirazolilo o triazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) y -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 10 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub>, -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con un CH<sub>3</sub>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo (de 4 a 5 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes CH<sub>3</sub>;

- 15 R<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en el que R<sup>8</sup> es hidrógeno y R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y CH<sub>3</sub>; y

- 20 R<sup>4</sup> es un heterocicloalquilo (de 5 miembros) o un heteroarilo (de 5 miembros), en el que dicho heterocicloalquilo (de 5 miembros) es 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, opcionalmente sustituido con 1 CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub> o CF<sub>3</sub>, y dicho heteroarilo (de 5 miembros) es 1*H*-pirazolilo o triazolilo, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) y -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

- 25 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 5 miembros) que es azetidinilo o pirrolidinilo, y dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes CH<sub>3</sub>.

- 30 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con un CH<sub>3</sub>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o

- 35 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 5 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CH<sub>3</sub> o halo(C<sub>1</sub>)alquilo;

R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y CH<sub>3</sub>; y

- 40 R<sup>4</sup> es un heterocicloalquilo (de 5 miembros) o un heteroarilo (de 5 miembros), en el que dicho heterocicloalquilo (de 5 miembros) es 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>- y CH<sub>2</sub>F, y dicho heteroarilo (de 5 miembros) es imidazolilo, 1*H*-pirazolilo, tiadiazolilo o triazolilo, opcionalmente sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) está opcionalmente sustituido con un hidroxilo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>);

- 50 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman pirrolidin-1-ilo, opcionalmente sustituido con 1 a 2 CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y CH<sub>3</sub>; y

5 R<sup>4</sup> es triazol-3-ilo, sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>- y CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

Los compuestos de la invención relativos a un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

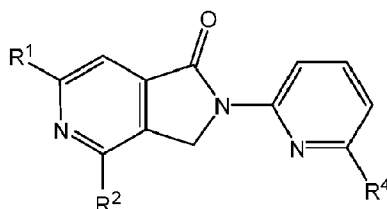
R<sup>1a</sup> es H;

10 R<sup>3</sup> es H;

a es 1;

X es carbono; y

R<sup>5</sup> es hidrógeno; proporcionan una estructura representada por



15 y en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen en el presente documento.

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

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

20 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;

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

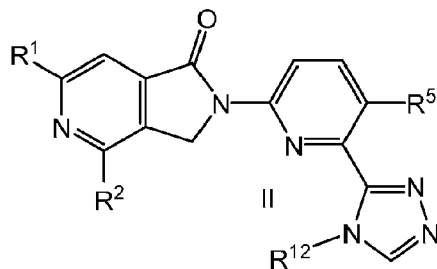
4-[(metilamino)metil]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;

25 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos de fórmula II



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 8 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>2</sup> es:

i) un -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en el que m es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 o 3, y R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo, o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

ii) un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en el que dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que n es un número entero 0 o 1.

En otra realización, en la fórmula II descrita anteriormente, R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos.

En otra realización de la fórmula II, R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), y (R<sup>6</sup>) y (R<sup>7</sup>) son cada uno independientemente metilo.

En otra realización de la fórmula II, R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), y (R<sup>6</sup>) y (R<sup>7</sup>) son cada uno independientemente etilo.

En otra realización de la fórmula II, R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), y uno de (R<sup>6</sup>) y (R<sup>7</sup>) es hidrógeno y el otro es metilo.

En otra realización de la fórmula II, R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), y uno de (R<sup>6</sup>) y (R<sup>7</sup>) es metilo y el otro es etilo.

En otra realización de la fórmula II, R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 8 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Cuando R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 8 miembros), el heterocicloalquilo puede seleccionarse del grupo que consiste en azetidino, pirrolidino y azabiciclo[2.2.1]heptilo.

En determinadas realizaciones de la fórmula II, R<sup>1</sup> es azetidino opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En determinadas realizaciones de la fórmula II, R<sup>1</sup> es pirrolidino opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En algunas otras realizaciones de la fórmula II, R<sup>1</sup> es un cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Cuando R<sup>1</sup> es un cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), el cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) es ciclopropilo.

En otra realización de la fórmula II, R<sup>1</sup> es un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y terc-butilo.

En otra realización de la fórmula II, R<sup>1</sup> es hidrógeno.

Debe entenderse que cualquiera de los subgéneros (realizaciones de la fórmula II) de  $R^1$  mencionados puede combinarse junto con cualquiera de los subgéneros para  $R^2$ ,  $R^5$  y  $R^{12}$  tal como se describen anteriormente y en lo sucesivo para la fórmula II.

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

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

En algunas otras realizaciones de la fórmula II,  $R^2$  es un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) y el heterocicloalquilo es azetidino.

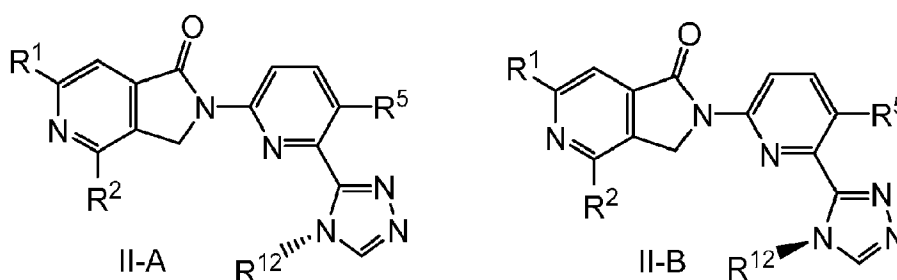
Debe entenderse que cualquiera de los subgéneros (realizaciones de la fórmula II) de  $R^2$  mencionados puede combinarse junto con cualquiera de los subgéneros para  $R^1$ ,  $R^5$  y  $R^{12}$  tal como se describen anteriormente y en lo sucesivo de la fórmula II.

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

En otra realización de la fórmula II,  $R^{12}$  es haloalquilo( $C_1-C_6$ ) seleccionado del grupo que consiste en fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, trifluorobutanoilo y trifluoropentanoilo.

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

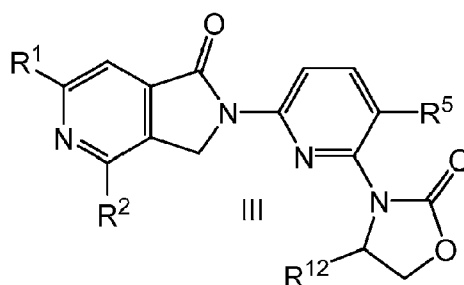
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula II tiene la estereoquímica absoluta como se muestra en la fórmula II-A o II-B:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  y  $R^{12}$  se definen como para la fórmula II.

Cada una de las realizaciones descritas en el presente documento con respecto a la fórmula II también es aplicable a los compuestos de fórmula II-A y II-B.

En otra realización, la presente invención se dirige a compuestos de fórmula III



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

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

$R^6$  y  $R^7$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo( $C_1-C_6$ ), en el que dicho alquilo( $C_1-C_6$ ) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo, o  $R^6$  y  $R^7$  tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 8 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno a tres

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>2</sup> es:

- 5 i) un -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en el que m es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 o 3, y R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo, o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o
- 10 ii) un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en el que dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

- 15 R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).

En otra realización, en la fórmula III descrita anteriormente, R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos.

- 20 En otra realización de la fórmula III, R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno metilo.

En otra realización de la fórmula III, R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno etilo.

En otra realización de la fórmula III, R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), y uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es hidrógeno y el otro es metilo.

En otra realización de la fórmula III, R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), y uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es metilo y el otro es etilo.

- 25 En otra realización de la fórmula III, R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 8 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Cuando R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 8 miembros), el heterocicloalquilo puede seleccionarse del grupo que consiste en azetidino, pirrolidino y azabicyclo[2.2.1]heptilo.

- 30 En determinadas realizaciones de la fórmula III, R<sup>1</sup> es azetidino opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En determinadas realizaciones de la fórmula III, R<sup>1</sup> es pirrolidino opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

- 35 En algunas otras realizaciones de la fórmula III, R<sup>1</sup> es un cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Cuando R<sup>1</sup> es un cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), el cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) es ciclopropilo.

En otra realización de la fórmula III, R<sup>1</sup> es un alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y terc-butilo.

- 40 En otra realización de la fórmula III, R<sup>1</sup> es hidrógeno.

Debe entenderse que cualquiera de los subgéneros (realizaciones de la fórmula III) de R<sup>1</sup> mencionados puede combinarse junto con cualquiera de los subgéneros para R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>12</sup> tal como se describen anteriormente y en lo sucesivo para la fórmula III.

- 45 En otra realización, en la fórmula III descrita anteriormente, R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en el que m es 1 y uno de (R<sup>8</sup>) y (R<sup>9</sup>) es hidrógeno y el otro es metilo.

En otra realización de la fórmula III, R<sup>2</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en el que m es 1 y R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son ambos hidrógeno.

En algunas otras realizaciones de la fórmula III, R<sup>2</sup> es un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) y el heterocicloalquilo es azetidino.

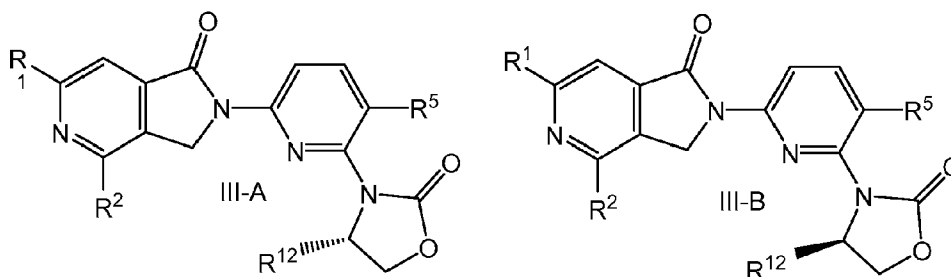
Debe entenderse que cualquiera de los subgéneros (realizaciones de la fórmula III) de  $R^2$  mencionados puede combinarse junto con cualquiera de los subgéneros para  $R^1$ ,  $R^5$  y  $R^{12}$  tal como se describen anteriormente y en lo sucesivo para la fórmula III.

En otra realización, en la fórmula III descrita anteriormente,  $R^{12}$  es alquilo( $C_1-C_6$ ) seleccionado del grupo que consiste en etilo, etilo, propilo, propilo, isopropilo, butilo y terc-butilo.

En otra realización de la fórmula III,  $R^{12}$  es haloalquilo( $C_1-C_6$ ) seleccionado del grupo que consiste en fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, trifluorobutanoilo y trifluoropentanoilo.

En otra realización de la fórmula III,  $R^{12}$  es  $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo( $C_3-C_6$ ), en el que  $n$  es 1 y el cicloalquilo( $C_3-C_6$ ) es ciclopropilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula III tiene la estereoquímica absoluta como se muestra en la fórmula III-A o III-B:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  y  $R^{12}$  se definen como para la fórmula III.

Cada una de las realizaciones descritas en el presente documento con respecto a la fórmula III también es aplicable a los compuestos de fórmula III-A y III-B.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-(6-{4-[(3 $\xi$ )-1,1,1-trifluoropentan-3-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;
- 6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-(6-{4-[(3 $\xi$ )-1,1,1-trifluoropentan-3-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;
- 5 6-(dimetilamino)-2-{5-fluoro-6-[5-(propan-2-il)-1H-pyrazol-4-il]piridin-2-il}-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;
- 4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;
- 10 6-(azetidin-1-il)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;
- 4-(aminometil)-6-[(2R,4R)-2,4-dimetilazetidin-1-il]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;
- 6-[(1s,4s)-7-azabicciclo[2.2.1]hept-7-il]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;
- 15 4-(aminometil)-6-ciclopropil-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;
- 6-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;
- 20 6-(dietilamino)-2-{6-[4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;
- 6-[(2R,4R)-2,4-dimetilazetidin-1-il]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;
- 4-(aminometil)-6-(dimetilamino)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;
- 25 4-(aminometil)-6-ciclopropil-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;
- 6-(azetidin-1-il)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;
- 30 4-(aminometil)-6-[(2R,4S)-2,4-dimetilazetidin-1-il]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;
- 4-(aminometil)-6-(dimetilamino)-2-{6-[5-(propan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;
- 4-[(metilamino)metil]-6-(propan-2-il)-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;
- 35 6-ciclopropil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;
- 4-(aminometil)-6-[(2R,4R)-2,4-dimetilazetidin-1-il]-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;
- 40 6-ciclopropil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;
- 4-(aminometil)-6-(dietilamino)-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;
- 4-(aminometil)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;
- 45 6-(dietilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;

- 4-(aminometil)-6-(azetidín-1-il)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il]piridín-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridín-1-ona;
- 6-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidín-1-il]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridín-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridín-1-ona;
- 5 4-(aminometil)-6-(1-metilciclopropil)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il]piridín-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridín-1-ona;
- 4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il]piridín-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridín-1-ona;
- 10 6-[etil(metil)amino]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridín-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridín-1-ona;
- 6-(dimetilamino)-2-{6-[(4R)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il]piridín-2-il}-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridín-1-ona;
- 6-metil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridín-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridín-1-ona;
- 15 6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridín-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridín-1-ona;
- 4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridín-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridín-1-ona;
- 20 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridín-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridín-1-ona;
- 2-{6-[(4R)-4-(difluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il]piridín-2-il}-6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridín-1-ona;
- 6-terc-butil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridín-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridín-1-ona;
- 25 4-(aminometil)-6-terc-butil-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il]piridín-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridín-1-ona;
- 6-terc-butil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il]piridín-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridín-1-ona;
- 30 6-amino-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridín-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridín-1-ona;
- 6-terc-butil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-[(3E)-1,1,1-trifluoropentan-3-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridín-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridín-1-ona;
- 4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridín-2-il}-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridín-1-ona;
- 35 6-[(2R,4S)-2,4-dimetilazetidín-1-il]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridín-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridín-1-ona;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos ilustrados en la tabla 1, que comprende los ejemplos 1 y 53, inclusive, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos ilustrados en los ejemplos 1 a 53 del presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, la invención se refiere a uno o más de los compuestos ilustrados en el presente documento, o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos como principio activo, y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende dos o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. En otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende además al menos un agente terapéutico antineoplásico adicional.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una de las fórmulas descritas en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende dos o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además al menos un agente terapéutico antineoplásico adicional o un agente paliativo. En algunas de dichas realizaciones, dicho al menos un agente adicional es un agente terapéutico antineoplásico como se describe a continuación. En algunas de dichas realizaciones, la combinación proporciona un efecto antineoplásico aditivo, más que aditivo o sinérgico.

- 10 En una realización, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un agente terapéutico adicional (por ejemplo, un agente terapéutico antineoplásico), cuyas cantidades son conjuntamente eficaces para tratar dicho crecimiento celular anómalo.

- 20 En realizaciones frecuentes de los procedimientos proporcionados en el presente documento en el presente documento, el crecimiento celular anómalo es un cáncer. Los compuestos de la invención pueden administrarse como agentes individuales, o pueden administrarse combinados con otros agentes terapéuticos antineoplásicos, en concreto, agentes de tratamiento convencional adecuados para el cáncer concreto.

En algunas realizaciones, los procedimientos proporcionados en el presente documento producen uno o más de los siguientes efectos: (1) inhibir la proliferación de las células cancerosas; (2) inhibir la invasividad de las células cancerosas; (3) inducir la apoptosis de las células cancerosas; (4) inhibir la metástasis de las células cancerosas; (5) inhibir la angiogénesis; (6) potenciar la respuesta de los linfocitos T; o (7) aumentar la actividad antitumoral.

- 25 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad cinasa HPK1 en un sujeto, tal como determinados tipos de cáncer, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad que es eficaz para tratar dicho trastorno.

- 30 A menos que se indique lo contrario, todas las referencias contenidas en el presente documento a los compuestos de la invención incluyen referencias a sales, solvatos, hidratos y complejos de los mismos, y a solvatos, hidratos y complejos de sales de los mismos, incluidos polimorfos, estereoisómeros y versiones isotópicamente marcadas de los mismos.

- 35 Los compuestos de la invención pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, sales de adición de ácidos y sales de adición de bases de los compuestos de una de las fórmulas proporcionadas en el presente documento. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades del compuesto precursor. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de las fórmulas divulgadas en el presente documento.

- 40 Por ejemplo, los compuestos de la invención que son básicos por naturaleza son capaces de formar una amplia diversidad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración a animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de la presente invención de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable y luego simplemente convertir esta última de nuevo al compuesto de base libre mediante el tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir esta última base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos de bases de esta invención pueden prepararse tratando el compuesto de base con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico seleccionado en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Tras la evaporación del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada. La sal de ácido deseada también puede precipitarse a partir de una solución de la base libre en un disolvente orgánico añadiendo a la solución un ácido mineral u orgánico adecuado.

- 45 Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

Algunos ejemplos de sales incluyen, entre otras, sales acetato, acrilato, bencenosulfonato, benzoato (tal como clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato y metoxibenzoato), bicarbonato, bisulfato, bisulfito, bitartrato, borato, bromuro, butileno-1,4-dioato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, caproato, caprilato, clavulanato, citrato, decanoato, diclorhidrato, dihidrogenofosfato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etilsuccinato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsanilato, heptanoato, hexin-1,6-dioato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato,  $\gamma$ -hidroxibutirato, yoduro, isobutirato, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metafosfato, metanosulfonato, metilsulfato, monohidrogenofosfato, mucato, napsilato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fenilacetatos, fenilbutirato, fenilpropionato, ftalato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, propanosulfonato, propionato, propiolato, pirofosfato, piro sulfato, salicilato, estearato, subacetato, suberato, succinato, sulfato, sulfonato, sulfito, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietiyoduro y valerato.

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

Los compuestos de la invención que incluyen un resto básico, tal como un grupo amino, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente.

Aquellos compuestos de la invención que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Algunos ejemplos de tales sales son las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, en concreto, las sales de sodio y potasio. Todas estas sales se preparan mediante técnicas convencionales. Las bases químicas que se utilizan como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de esta invención son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con los compuestos ácidos del presente documento. Estas sales pueden prepararse por cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Estas sales también pueden prepararse tratando los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contenga los cationes farmacológicamente aceptables deseados y evaporando después la solución resultante hasta la sequedad, preferentemente a presión reducida. Como alternativa, también pueden prepararse mezclando soluciones de alcano inferior de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado, y luego evaporando la solución resultante hasta la sequedad de la misma manera que antes. En cualquier caso, es preferible emplear cantidades estequiométricas de reactivos para garantizar que la reacción se complete y el máximo rendimiento del producto final deseado.

Las bases químicas que pueden utilizarse como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención que son de naturaleza ácida son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con dichos compuestos. Dichas sales de bases no tóxicas incluyen, entre otras, las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables, tales como los cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y los cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), las sales de adición de amonio o de aminas hidrosolubles, tales como la N-metilglucamina (meglumina), y las sales de alcanolamonio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

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

Para un análisis de las sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Los procedimientos para fabricar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención son conocidos por los expertos en la materia.

Las sales de la presente invención pueden prepararse según procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención puede prepararse con facilidad mezclando soluciones del compuesto y el ácido o la base deseados, según proceda. La sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

Los expertos en la materia entenderán que los compuestos de la invención en forma de base libre que tienen una funcionalidad básica pueden convertirse en sales de adición de ácidos tratándolos con un exceso estequiométrico del ácido adecuado. Las sales de adición de ácidos de los compuestos de la invención pueden reconvertirse a la base libre correspondiente tratándolas con un exceso estequiométrico de una base adecuada, tal como carbonato de potasio o hidróxido de sodio, normalmente en presencia de disolvente acuoso, y a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y 100 °C. La forma de base libre puede aislarse por medios convencionales, tales como la extracción con un disolvente orgánico. Además, las sales de adición de ácidos de los compuestos de la invención pueden intercambiarse aprovechando las diferentes solubilidades de las sales, las volatilidades o las acideces de los ácidos, o mediante tratamiento con la resina de intercambio iónico cargada adecuadamente. Por ejemplo, el intercambio puede verse afectado por la reacción de una sal de los compuestos de la invención con un ligero exceso estequiométrico de un ácido de un pK más bajo que el componente ácido de la sal de partida. Esta conversión se lleva

a cabo normalmente a una temperatura comprendida entre 0 °C aproximadamente y el punto de ebullición del disolvente utilizado como medio para el procedimiento. Son posibles intercambios similares con sales de adición de bases, normalmente a través de la intermediación de la forma de base libre.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas. Cuando el disolvente o el agua están fuertemente ligados, el complejo tendrá una estequiometría bien definida e independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua están débilmente ligados, como en los solvatos de canal y los compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma. El término "solvato" se utiliza en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. Se emplea el término "hidrato" cuando el disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen hidratos y solvatos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona, d<sub>6</sub>-DMSO.

También se incluyen en el alcance de la invención complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-hospedador en los que, a diferencia de los solvatos antes mencionados, el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen los complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para un análisis de tales complejos, véase J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288d de Haleblan (agosto de 1975), cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

La invención también se refiere a profármacos de los compuestos de las fórmulas proporcionadas en el presente documento. Así, determinados derivados de compuestos de la invención que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran a un paciente, pueden convertirse en los compuestos de la invención, por ejemplo, por ruptura hidrolítica. Estos derivados se denominan "profármacos". Para más información sobre el uso de profármacos, véase Pro-drugs as Novel Delivery Systems, vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association), cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Los profármacos pueden producirse, por ejemplo, sustituyendo funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la invención por determinados restos conocidos por los expertos en la materia como "prorrestos", tal como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", de H. Bundgaard (Elsevier, 1985). Los profármacos estructuralmente indefinidos no forman parte de la invención reivindicada.

Algunos ejemplos no limitantes de profármacos incluyen:

(i) cuando el compuesto contiene una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, la sustitución del hidrógeno por alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

(ii) cuando el compuesto contiene una funcionalidad alcohólica (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, sustitución del hidrógeno por alcanoiloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)metilo, o por un grupo éter fosfato; y

(iii) cuando el compuesto contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH<sub>2</sub> o -NHR, en los que R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo, la sustitución de uno o ambos hidrógenos por un grupo metabólicamente lábil adecuado, tal como una amida, carbamato, urea, fosfonato, sulfonato, etc.

Pueden encontrarse más ejemplos de grupos de sustitución de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias mencionadas anteriormente.

Por último, ciertos compuestos de la invención pueden actuar como profármacos de otros compuestos de la invención.

Los compuestos de las fórmulas proporcionadas en el presente documento pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la invención pueden representarse en el presente documento mediante una línea continua (—), una cuña negra (▲) o una cuña rayada (▤). El uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos tiene por objeto indicar que se incluyen todos los estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en ese átomo de carbono. El uso de una cuña negra o rayada para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos tiene por objeto indicar que sólo se pretende incluir el estereoisómero mostrado. Es posible que los compuestos de la invención contengan más de un átomo de carbono asimétrico. En estos compuestos, el uso de una línea continua para representar los enlaces a átomos de carbono asimétricos tiene por objeto indicar que se pretende incluir todos los estereoisómeros posibles y el estereocentro unido. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos de la invención puedan existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y mezclas de los mismos. El uso de una línea continua para representar enlaces a uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de la invención y el uso de una cuña negra o rayada para representar enlaces a otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto tiene por objeto indicar que está presente una mezcla de diastereómeros.

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

5 Los estereoisómeros de los compuestos de las fórmulas del presente documento pueden incluir isómeros *cis* y *trans*, isómeros ópticos, tales como enantiómeros (R) y (S), diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, atropisómeros, isómeros conformacionales y tautómeros de los compuestos de la invención, incluidos los compuestos que presentan más de un tipo de isomería; y mezclas de los mismos (tales como racematos y pares diastereoméricos).

También se incluyen las sales de adición de ácidos o de adición de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *D*-lactato o *L*-lisina, o racémico, por ejemplo, *DL*-tartrato o *DL*-arginina.

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

15 Los compuestos de la invención pueden presentar los fenómenos de tautomería e isomería estructural. Por ejemplo, los compuestos pueden existir en varias formas tautoméricas, incluidas la forma enol e imina, y la forma ceto y enamina e isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas estas formas tautoméricas están incluidas en el alcance de los compuestos de la invención. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, suele predominar un tautómero. Aunque pueda describirse un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de las fórmulas proporcionadas.

20 Además, algunos de los compuestos de la invención pueden formar atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos). Los atropisómeros son estereoisómeros conformacionales que se producen cuando la rotación alrededor de un enlace sencillo en la molécula se ve impedida, o muy ralentizada, como resultado de interacciones estéricas con otras partes de la molécula, y los sustituyentes en ambos extremos del enlace sencillo son asimétricos. La interconversión de los atropisómeros es lo suficientemente lenta como para permitir su separación y aislamiento en condiciones predeterminadas. La barrera energética a la racemización térmica puede estar determinada por el impedimento estérico a la rotación libre de uno o más enlaces que forman un eje quiral.

Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo alquénilo o alquénileno, son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Los isómeros *cis/trans* pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionaria.

30 Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión ("high pressure liquid chromatography", HPLC) quiral o cromatografía de fluidos supercríticos ("superfluid critical chromatography", SFC).

35 Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso de que el compuesto contenga un resto ácido o básico, un ácido o una base, tal como el ácido tartárico o la 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria, y uno o ambos diastereoisómeros pueden convertirse en el enantiómero o enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por los expertos en la materia.

40 Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida utilizando cromatografía, generalmente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil consistente en un hidrocarburo, generalmente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50 % de isopropanol, generalmente del 2 al 20 %, y del 0 al 5 % de una alquilamina, generalmente un 0,1 % de dietilamina. La concentración del eluido permite obtener la mezcla enriquecida.

45 Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia; véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds", de E. L. Eliel (Wiley, Nueva York, 1994), cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

50 La pureza enantiomérica de los compuestos descritos en el presente documento puede describirse en términos de exceso enantiomérico (ee), que indica el grado en que una muestra contiene un enantiómero en mayor cantidad que el otro. Una mezcla racémica tiene un ee del 0 %, mientras que un solo enantiómero completamente puro tiene un ee del 100 %. Del mismo modo, la pureza diastereomérica puede describirse en términos de exceso diastereomérico (de).

55 La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los presentados en una de las fórmulas proporcionadas, excepto por el hecho de que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza.

Los compuestos isotópicamente marcados de la invención pueden prepararse en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, utilizando un reactivo isotópicamente marcado adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado en los otros casos.

- 5 Algunos ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, entre otros,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ . Determinados compuestos de la invención marcados isotópicamente, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritiados, es decir,  $^3\text{H}$ , y de carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son especialmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como el deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosis y, por lo tanto, pueden ser preferible en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de la invención pueden prepararse en general llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas y/o en los ejemplos y preparaciones que figuran a continuación, sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo isotópicamente marcado.

- 20 Los compuestos de la invención destinados al uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos, o mezclas de los mismos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como bloques sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como la precipitación, la cristalización, la liofilización, el secado por pulverización o el secado por evaporación. Para ello puede utilizarse el secado por microondas o radiofrecuencia.

#### *Procedimientos y usos terapéuticos*

La invención proporciona además procedimientos y usos terapéuticos que comprenden administrar los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos o agentes paliativos.

- 25 En una realización, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En realizaciones frecuentes, el crecimiento celular anómalo es un cáncer.

- 30 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento del cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un agente terapéutico antineoplásico adicional, cuyas cantidades son conjuntamente eficaces para tratar dicho cáncer.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 35 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para inhibir la proliferación de células cancerosas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para inhibir la proliferación celular.

- 40 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para inhibir la invasividad de células cancerosas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para inhibir la invasividad celular.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para inducir apoptosis en células cancerosas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para inducir la apoptosis.

- 45 Los compuestos divulgados en el presente documento pueden usarse para la inhibición de la actividad de la cinasa HPK1. La HPK1, también denominada proteína cinasa cinasa cinasa cinasa activada por mitógenos 1 o MAP4K1, es un miembro de la subfamilia de cinasas del centro germinal de las serina/treonina cinasas relacionadas con Ste20. La cinasa HPK1 actúa como una MAP4K fosforilando y activando las proteínas MAP3K, incluidas MEKK1, MLK3 y TAK1, lo que conduce a la activación de la MAPK Jnk.

- 50 Los polinucleótidos y los polipéptidos de HPK1 son conocidos en la técnica (Hu *et al.* (1996), Genes Dev., 10: 2251-2264, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad). Los polipéptidos de HPK1 comprenden una diversidad de motivos estructurales conservados. Los polipéptidos de HPK1 comprenden un dominio amino-terminal de cinasa similar a Ste20 que abarca los residuos de aminoácidos 17 a 293, que incluye el sitio de unión a ATP de los residuos de aminoácidos 23 a 46. Al dominio cinasa le siguen cuatro motivos ricos en prolina ("proline-rich", PR) que actúan como sitios de unión para proteínas que contienen SH3, tales como CrkL, Grb2, HIP-55, Gads, Nek y Crk. Los cuatro motivos PR abarcan los residuos de aminoácidos 308 a 407, 394 a 402, 432 a 443 y 468 a 477, respectivamente. La HPK1 se fosforila y activa en respuesta a la estimulación de TCR o BCR. La

fosforilación inducida por TCR y BCR de la tirosina en la posición 381, situada entre PR1 y PR2, media la unión a SLP-76 en linfocitos T o BLNK en linfocitos B a través de un dominio SH2 de SLP-76 o BLNK, y es necesaria para la activación de la cinasa. Un dominio de homología citrónica que se encuentra en el C-terminal de HPK1, que abarca aproximadamente los residuos 495 a 800, puede actuar como dominio regulador y puede estar implicado en interacciones macromoleculares.

Los compuestos divulgados en el presente documento se unen directamente a HPK1 e inhiben su actividad cinasa. En algunas realizaciones, los compuestos divulgados reducen, inhiben o disminuyen de otro modo la fosforilación de SLP76 y/o Gads mediada por HPK1. Los compuestos divulgados en el presente documento pueden o no ser un inhibidor específico de HPK1. Un inhibidor específico de HPK1 reduce la actividad biológica de HPK1 en una cantidad que es estadísticamente mayor que el efecto inhibitor del inhibidor sobre cualquier otra proteína (por ejemplo, otras serina/treonina cinasas). En determinadas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento inhiben específicamente la actividad serina/treonina cinasa de HPK1.

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden utilizarse en un procedimiento para inhibir la HPK1. Tales procedimientos comprenden poner en contacto la HPK1 con una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento. La expresión "poner en contacto" significa acercar el compuesto lo suficiente a una enzima HPK1 aislada o a una célula que exprese HPK1 (por ejemplo, célula T, célula B, célula dendrítica) como para que el compuesto pueda unirse a la HPK1 e inhibir su actividad. El compuesto puede ponerse en contacto con HPK1 *in vitro* o *in vivo* mediante la administración del compuesto a un sujeto.

Cualquier procedimiento conocido en la técnica para medir la actividad cinasa de HPK1 puede usarse para determinar si HPK1 ha sido inhibida, incluidos ensayos de cinasa *in vitro*, inmunotransferencias con anticuerpos específicos para dianas fosforiladas de HPK1, tales como SLP76 y Gads, o la medición de un efecto biológico posterior de la actividad cinasa de HPK1, tal como el reclutamiento de proteínas 14-3-3 a SLP7 y Gads fosforilados, la liberación del complejo SLP76-Gads-14-3-3 de los microagregados que contienen LAT, o la activación de linfocitos T o B.

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar un trastorno dependiente de HPK1 (por ejemplo, cáncer). Tal como se utiliza en el presente documento, un "trastorno dependiente de HPK1" es una afección patológica en la que la actividad de HPK1 es necesaria para la génesis o el mantenimiento de la afección patológica.

Los compuestos divulgados en el presente documento también pueden usarse para potenciar una respuesta inmunitaria en un sujeto que lo necesita. Tales procedimientos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento (es decir, un compuesto de fórmula I, II o III o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito o derivado del mismo). La expresión "potenciar una respuesta inmunitaria" se refiere a una mejora en cualquier respuesta inmunogénica a un antígeno. Algunos ejemplos no limitantes de mejoras en una respuesta inmunogénica a un antígeno incluyen una potenciación de la maduración o migración de células dendríticas, una potenciación de la activación de linfocitos T (por ejemplo, linfocitos T CD4, linfocitos T CD8), una potenciación de la proliferación de linfocitos T (por ejemplo, linfocitos T CD4, linfocitos T CD8), una potenciación de la proliferación de linfocitos B, una mayor supervivencia de linfocitos T y/o linfocitos B, una mejor presentación del antígeno por las células presentadoras de antígeno (por ejemplo, dendríticas), una mejora de la eliminación de antígenos, un aumento de la producción de citocinas por los linfocitos T (por ejemplo, interleucina-2), un aumento de la resistencia a la inmunosupresión inducida por prostaglandina E2 y una potenciación de la actividad de cebado y/o citolítica de los linfocitos T CD8. En algunas realizaciones, los linfocitos T CD8 del sujeto tienen actividad de cebado, activación, proliferación y/o citolítica potenciadas en relación con antes de la administración del compuesto de fórmula I, II, III o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito o derivado del mismo. En algunas realizaciones, el cebado de linfocitos T CD8 se caracteriza por una elevada expresión de CD44 y/o una potenciación de la actividad citolítica en los linfocitos T CD8. En algunas realizaciones, la activación de linfocitos T CD8 se caracteriza por una frecuencia elevada de linfocitos T CD8 y-IFN<sup>+</sup>. En algunas realizaciones, la célula T CD8 es una célula T específica de antígeno.

En algunas realizaciones, las células presentadoras de antígeno en el sujeto tienen una maduración y activación potenciadas en relación con antes de la administración del compuesto de fórmula I, II, III o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito o derivado del mismo. En algunas realizaciones, las células presentadoras de antígeno son células dendríticas. En algunas realizaciones, la maduración de las células presentadoras de antígeno se caracteriza por un aumento de la frecuencia de células dendríticas CD83<sup>+</sup>. En algunas realizaciones, la activación de las células presentadoras de antígeno se caracteriza por una expresión elevada de CD80 y CD86 en las células dendríticas.

En algunas realizaciones, los niveles séricos de la citocina IL-10 y/o la quimiocina IL-8, un homólogo humano de la KC murina, en el sujeto se reducen en relación con antes de la administración del compuesto de fórmula I, II, III o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito o derivado del mismo.

La unión del TCR conduce a la activación de HPK1, que actúa como regulador negativo de la vía de respuesta de AP-1 inducida por el TCR. Se cree que la HPK1 regula negativamente la activación de los linfocitos T reduciendo la persistencia de los microagregados de transducción de señales mediante la fosforilación de SLP76 en Ser376 (Di

Bartolo *et al.* (2007), JEM, 204:681-691) y Gads en Thr254, lo que conduce al reclutamiento de proteínas 14-3-3 que se unen al SLP76 y Gads fosforilados, liberando el complejo SLP76-Gads-14-3-3 de los microagregados que contienen LAT, lo que conduce a la disfunción de los linfocitos T, que incluye anergia y agotamiento (Lasserre *et al.* (2011), J. Cell. Biol., 195(5):839-853). El término "disfunción" en el contexto de la disfunción inmunitaria, se refiere a un estado de respuesta inmunitaria reducida a la estimulación antigénica. El término incluye los elementos comunes de agotamiento y/o anergia en los que puede producirse el reconocimiento del antígeno, pero la respuesta inmunitaria resultante es ineficaz para controlar la infección o el crecimiento tumoral.

El término "disfuncional", tal como se usa en el presente documento, también incluye refractario o que no responde al reconocimiento de antígeno, específicamente, la capacidad alterada para traducir el reconocimiento de antígeno en funciones efectoras de linfocitos T posteriores, tales como proliferación, producción de citocinas (por ejemplo, IL-2, gamma-IFN) y/o eliminación de células diana.

El término "anergia" se refiere al estado de falta de respuesta a la estimulación del antígeno que surge de señales incompletas o insuficientes emitidas a través del receptor de linfocitos T {por ejemplo, aumento del Ca intracelular en ausencia de activación por ras). La anergia de los linfocitos T también puede producirse tras la estimulación con el antígeno en ausencia de coestimulación, lo que provoca que la célula se vuelva refractaria a la activación posterior por el antígeno incluso en el contexto de la coestimulación. El estado de falta de respuesta a menudo puede ser anulado por la presencia de Interleucina-2. Los linfocitos T anérgicos no experimentan expansión clonal ni adquieren funciones efectoras.

El término "agotamiento" se refiere al agotamiento de linfocitos T como un estado de disfunción de linfocitos T que surge de la transducción de señales sostenida de TCR que aparece durante muchas infecciones crónicas y cáncer. Se distingue de la anergia en que no se produce por una transducción de señales incompleta o deficiente, sino por una transducción de señales sostenida. Se define por una función efectora deficiente, una expresión sostenida de receptores inhibidores y un estado transcripcional distinto del de los linfocitos T efectores funcionales o de memoria. El agotamiento impide un control óptimo de las infecciones y los tumores. El agotamiento puede ser el resultado tanto de vías reguladoras negativas extrínsecas (por ejemplo, citocinas inmunorreguladoras) como de vías reguladoras negativas intrínsecas celulares (coestimuladoras) (PD-1, B7-H3, B7-H4, etc.).

"Potenciar la función de los linfocitos T" significa inducir, causar o estimular una célula T para que tenga una función biológica sostenida o amplificada, o renovar o reactivar linfocitos T agotados o inactivos. Entre los ejemplos de potenciación de la función de los linfocitos T se incluyen: aumento de la secreción de citocinas (por ejemplo, interferón gamma, IL-2, IL-12 y TNF $\alpha$ ), aumento de la proliferación, aumento de la capacidad de respuesta al antígeno (por ejemplo, eliminación de virus, patógenos o tumores) en relación con los niveles anteriores a la intervención y aumento de la producción de gránulos efectores por parte de los linfocitos T CD8, tales como granzima B.

En consecuencia, los compuestos de fórmula I, II, III o sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos o derivados de los mismos que se divulgan en el presente documento son útiles en el tratamiento de trastornos disfuncionales de linfocitos T. Un "trastorno disfuncional de los linfocitos T" es un trastorno o afección de los linfocitos T caracterizado por una disminución de la capacidad de respuesta a la estimulación antigénica. En una realización concreta, un trastorno disfuncional de linfocitos T es un trastorno que se asocia específicamente con un aumento de la actividad cinasa de HPK1. En otra realización, un trastorno disfuncional de linfocitos T es aquel en el que los linfocitos T son anérgicos o tienen una capacidad disminuida para secretar citocinas, proliferar o ejecutar la actividad citolítica. En un aspecto específico, la disminución de la capacidad de respuesta da como resultado un control ineficaz de un patógeno o un tumor que expresa un inmunógeno. Algunos ejemplos de trastornos caracterizados por la disfunción de los linfocitos T son la infección aguda no resuelta, la infección crónica y la inmunidad tumoral.

Por lo tanto, los compuestos divulgados en el presente documento pueden usarse en el tratamiento de afecciones en las que se desea una inmunogenicidad potenciada, tal como el aumento de la inmunogenicidad tumoral para el tratamiento del cáncer. La "inmunogenicidad" se refiere a la capacidad de una sustancia concreta para provocar una respuesta inmunitaria. Los tumores son inmunogénicos y potenciar la inmunogenicidad tumoral ayuda a la eliminación de las células tumorales por la respuesta inmunitaria.

La "inmunidad tumoral" se refiere al proceso en el que los tumores evaden el reconocimiento y la eliminación inmunitarios. Así pues, como concepto terapéutico, la inmunidad tumoral se "trata" cuando se atenúa dicha evasión, y los tumores son reconocidos y atacados por el sistema inmunitario. Algunos ejemplos de reconocimiento tumoral son la unión al tumor, la reducción del tumor y la eliminación del tumor.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento un procedimiento para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, metabolito o derivado del mismo. En algunas realizaciones, el sujeto padece melanoma. El melanoma puede encontrarse en un estadio temprano o en un estadio avanzado. En algunas realizaciones, el sujeto padece cáncer colorrectal. El cáncer colorrectal puede encontrarse en un estadio temprano o en un estadio avanzado. En algunas realizaciones, el sujeto padece cáncer de pulmón no microcítico. El cáncer de pulmón no microcítico puede encontrarse en un estadio temprano o en un estadio avanzado. En algunas realizaciones, el sujeto padece cáncer de páncreas. El cáncer de páncreas puede encontrarse en un estadio temprano o en un

estadio avanzado. En algunas realizaciones, el sujeto padece una neoplasia hematológica. La neoplasia hematológica puede encontrarse en un estadio temprano o en un estadio avanzado. En algunas realizaciones, el sujeto padece cáncer de ovario. El cáncer de ovario puede encontrarse en un estadio temprano o en un estadio avanzado. En algunas realizaciones, el sujeto padece cáncer de mama. El cáncer de mama puede encontrarse en un estadio temprano o en un estadio avanzado. En algunas realizaciones, el sujeto padece carcinoma de células renales. El carcinoma de células renales puede encontrarse en un estadio temprano o en un estadio avanzado. En algunas realizaciones, el cáncer presenta niveles elevados de infiltración de linfocitos T.

En algunas realizaciones, el tratamiento da lugar a una respuesta sostenida en el sujeto tras la interrupción del tratamiento. Una "respuesta sostenida" se refiere al efecto sostenido en la reducción del crecimiento tumoral tras el cese de un tratamiento. Por ejemplo, el tamaño del tumor puede seguir siendo el mismo o menor que al principio de la fase de administración.

Los procedimientos de tratamiento divulgados en el presente documento pueden dar lugar a una respuesta parcial o completa. Tal como se utiliza en el presente documento, "respuesta completa" o "RC" se refiere a la desaparición de todas las lesiones diana; "respuesta parcial" o "RP" se refiere a una disminución de al menos el 30 por ciento en la suma de los diámetros más largos (SDL) de las lesiones diana, tomando como referencia la SDL basal; y "enfermedad estable" o "EE" se refiere a que no se produce una reducción suficiente de las lesiones diana para poder ser clasificado como RP, ni se produce un aumento suficiente para poder ser calificado como EP, tomando como referencia la SDL más pequeña desde el inicio del tratamiento. En el presente documento, la "tasa de respuesta global" (TRG) se refiere a la suma de la tasa de respuesta completa (RC) y la tasa de respuesta parcial (RP).

Los procedimientos de tratamiento divulgados en el presente documento pueden conducir a un aumento de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global del sujeto administrado con el antagonista HPK1. Tal como se utiliza en el presente documento, la "supervivencia libre de progresión" (SLP) se refiere al periodo de tiempo durante y después del tratamiento durante el cual la enfermedad tratada (por ejemplo, el cáncer) no empeora. La supervivencia sin progresión puede incluir la cantidad de tiempo que los pacientes han presentado una respuesta completa o una respuesta parcial, así como la cantidad de tiempo que los pacientes han presentado una enfermedad estable.

Tal como se utiliza en el presente documento, la "supervivencia global" se refiere al porcentaje de sujetos de un grupo que probablemente sigan vivos después de un periodo de tiempo determinado.

En realizaciones frecuentes de los procedimientos proporcionados en el presente documento, el crecimiento celular anómalo es un cáncer caracterizado por la amplificación o sobreexpresión de la cinasa HPK1. En algunas realizaciones de los procedimientos proporcionados en el presente documento, se identifica que el sujeto tiene un cáncer caracterizado por la amplificación o sobreexpresión de la cinasa HPK1.

En realizaciones frecuentes de los procedimientos proporcionados en el presente documento en el presente documento, el crecimiento celular anómalo es un cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de próstata, cáncer de pulmón (incluido NSCLC, SCLC, carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma), cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de riñón (incluyendo RCC), cáncer de hígado (incluyendo HCC), cáncer de páncreas, estómago (es decir, gástrico) y de tiroides. En otras realizaciones de los procedimientos proporcionados en el presente documento, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de hígado, cáncer de páncreas y cáncer de estómago. En algunas de estas realizaciones, el cáncer se caracteriza por la amplificación o sobreexpresión de la cinasa HPK1.

En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama y cáncer de ovario. En algunas de estas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama o cáncer de ovario caracterizado por la amplificación o sobreexpresión de la cinasa HPK1. En algunas de dichas realizaciones, el cáncer (a) es cáncer de mama o cáncer de ovario; (b) se caracteriza por la amplificación o sobreexpresión de la cinasa HPK1.

En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de ovario. En algunas de estas realizaciones, el cáncer de ovario se caracteriza por la amplificación o sobreexpresión de la cinasa HPK1.

En otras realizaciones, el cáncer es cáncer de mama, incluidos, por ejemplo, cáncer de mama ER-positivo/HR-positivo, cáncer de mama HER2-negativo; cáncer de mama ER-positivo/HR-positivo, cáncer de mama HER2-positivo; cáncer de mama triple negativo ("triple negative breast cancer", TNBC); o cáncer de mama inflamatorio. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es un cáncer de mama resistente a la terapia endocrina, un cáncer de mama resistente al trastuzumab o un cáncer de mama que muestra resistencia primaria o adquirida a la inhibición de CDK4/CDK6. En algunas realizaciones, el cáncer de mama es avanzado o metastásico. En algunas realizaciones de cada una de las anteriores, el cáncer de mama se caracteriza por la amplificación o sobreexpresión de la cinasa HPK1.

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se administra como terapia de primera línea. En otras realizaciones, el compuesto de la invención se administra como terapia de segunda línea (o posterior). En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se administra como terapia de segunda línea (o posterior) tras el

tratamiento con un agente de terapia endocrina y/o un inhibidor de CDK4/CDK6. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se administra como terapia de segunda línea (o posterior) tras el tratamiento con un agente de terapia endocrina. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se administra como terapia de segunda línea (o posterior) tras el tratamiento con un inhibidor de CDK4/CDK6. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se administra como terapia de segunda línea (o posterior) tras el tratamiento con uno o más regímenes de quimioterapia, por ejemplo, que incluyan taxanos o agentes de platino. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se administra como terapia de segunda línea (o posterior) tras el tratamiento con agentes dirigidos contra HER2, por ejemplo, trastuzumab.

Las expresiones "crecimiento celular anómalo" y "trastorno hiperproliferativo" se utilizan indistintamente en esta solicitud.

El "crecimiento celular anómalo", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto). El crecimiento celular anómalo puede ser benigno (no canceroso) o maligno (canceroso).

El crecimiento celular anómalo incluye el crecimiento anómalo de: (1) células tumorales (tumores) que presentan un aumento de la expresión de la cinasa HPK1; (2) tumores que proliferan gracias a la cinasa HPK1 aberrante; (3) tumores caracterizados por la amplificación o la sobreexpresión de la cinasa HPK1 y (4) tumores resistentes a la terapia endocrina, a los antagonistas de HER2 o a la inhibición de CDK4/6.

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

Tal como se utiliza en el presente documento, "cáncer" se refiere a cualquier crecimiento o tumor maligno y/o invasivo causado por un crecimiento celular anómalo. El cáncer incluye tumores sólidos denominados así por el tipo de células que los forman, cáncer de sangre, de médula ósea o del sistema linfático. Algunos ejemplos de tumores sólidos son los sarcomas y los carcinomas. Los tipos de cáncer de la sangre incluyen, entre otros, la leucemia, el linfoma y el mieloma. El cáncer también incluye el cáncer primario que se origina en un lugar específico del cuerpo, un cáncer metastásico que se ha extendido desde el lugar en el que empezó a otras partes del cuerpo, una recidiva del cáncer primario original tras la remisión, y un segundo cáncer primario que es un nuevo cáncer primario en una persona con antecedentes de cáncer previo de un tipo diferente a este último.

En algunas realizaciones de los procedimientos proporcionados en el presente documento, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de hígado, cáncer de páncreas y cáncer de estómago. En algunas de estas realizaciones, el cáncer se caracteriza por la amplificación o sobreexpresión de la cinasa HPK1.

#### *Formas farmacéuticas y pautas posológicas*

La administración de los compuestos de la invención puede efectuarse por cualquier procedimiento que permita el transporte de los compuestos al sitio de acción. Estos procedimientos incluyen vías orales, intraduodenales, la administración por inyección parenteral (incluidas intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), tópica y rectal.

Las pautas posológicas pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima deseada. Por ejemplo, puede administrarse una única píldora grande, varias dosis divididas para ser administradas durante un periodo de tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente según indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Resulta especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en una forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y uniformizar la dosis. La forma farmacéutica unitaria, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para los sujetos mamíferos a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Los requisitos de las formas farmacéuticas unitarias de la invención vienen dictados y dependen directamente de (a) las características distintivas del agente quimioterapéutico y el efecto terapéutico o profiláctico concreto que se desea conseguir, y (b) las limitaciones inherentes a la técnica de componer dicho compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

Así, el experto en la materia apreciaría, basándose en la divulgación proporcionada en el presente documento, que la dosis y la pauta posológica se ajustan de acuerdo con procedimientos bien conocidos en las técnicas terapéuticas. Es decir, la dosis máxima tolerable puede determinarse con facilidad, y la cantidad eficaz que proporciona un beneficio terapéutico detectable a un paciente también puede determinarse, al igual que los requisitos temporales de administración de cada agente para proporcionar un beneficio terapéutico detectable al paciente. Por consiguiente, aunque en el presente documento se ilustran determinadas dosis y pautas posológicas, estos ejemplos no limitan en

modo alguno la dosis y la pauta posológica que pueden proporcionarse a un paciente en la práctica de la presente invención.

Cabe señalar que los valores de dosis pueden variar en función del tipo y de la gravedad de la afección que se desea aliviar, y pueden incluir dosis individuales o múltiples. Debe entenderse además que, para cualquier sujeto concreto, las pautas posológicas específicas deben ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosis establecidos en el presente documento son sólo ilustrativos y no pretenden limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada. Por ejemplo, las dosis pueden ajustarse en función de parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, que pueden incluir efectos clínicos, tales como efectos tóxicos y/o valores de laboratorio. Por lo tanto, la presente invención abarca el escalado de dosis intra-paciente según lo determine el experto en la materia. La determinación de las dosis y pautas posológicas adecuadas para la administración del agente quimioterapéutico es bien conocida en la técnica pertinente, y el experto en la materia entenderá que se incluyen una vez que se le hayan proporcionado las indicaciones divulgadas en el presente documento.

La cantidad administrada del compuesto de la invención dependerá del sujeto a tratar, de la gravedad del trastorno o afección, de la tasa de administración, de la disposición del compuesto y del criterio del médico que lo prescribe. Sin embargo, una dosis eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al día, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis individuales o divididas. Para una persona de 70 kg, esto equivaldría de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, unos niveles de dosis por debajo del límite inferior del intervalo mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, siempre que dichas dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día.

#### *Formulaciones y vías de administración*

Tal como se usa en el presente documento, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o diluyente que no causa irritación significativa a un organismo y no anula la actividad y las propiedades biológicas del compuesto administrado.

El vehículo farmacéutico aceptable puede comprender cualquier vehículo o excipiente farmacéutico convencional. La elección del vehículo y/o excipiente dependerá en gran medida de factores, tales el modo de administración concreto, el efecto del vehículo o excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma farmacéutica.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos (como hidratos y solvatos). Si se desea, las composiciones farmacéuticas pueden contener ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Así, para la administración oral, pueden emplearse comprimidos que contengan diversos excipientes, tales como el ácido cítrico, junto con diversos disgregantes, tales como el almidón, el ácido alginico y determinados silicatos complejos, y con agentes aglutinantes, tales como la sacarosa, la gelatina y la goma arábiga. Algunos ejemplos de excipientes incluyen, entre otros, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de la celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles. Además, los agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio, el laurilsulfato de sodio y el talco, suelen ser útiles para la elaboración de comprimidos. Las composiciones sólidas de tipo similar también pueden emplearse en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Algunos ejemplos no limitantes de materiales, por lo tanto, incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para la administración oral, el compuesto activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

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

Algunos ejemplos de formas de administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Si se desea, estas formas farmacéuticas pueden estar convenientemente tamponadas.

La composición farmacéutica puede presentarse en formas farmacéuticas unitarias adecuadas para la administración individual de dosis precisas.

Los expertos en la materia no tendrán problemas para determinar las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de los compuestos de la invención y los procedimientos para su preparación. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995), cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse la administración bucal o sublingual, por la que el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

- 5 Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas, tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas (incluidas las rellenas de líquido), productos masticables, multi- y nanopartículas, geles, soluciones de sólidos, liposomas, películas (incluidas las mucoadhesivas), óvulos, aerosoles y formulaciones líquidas.

- 10 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden utilizarse como relleno en cápsulas blandas o duras y suelen incluir un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse por reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

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

- 20 Para las formas farmacéuticas en comprimidos, en función de la dosis, el fármaco puede constituir del 1 % en peso al 80 % en peso de la forma farmacéutica, más generalmente del 5 % en peso al 60 % en peso de la forma farmacéutica. Además del fármaco, los comprimidos suelen contener un disgregante. Algunos ejemplos de disgregantes son el almidón glicolato de sodio, la carboximetilcelulosa de sodio, la carboximetilcelulosa de calcio, la croscarmelosa de sodio, la crospovidona, la polivinilpirrolidona, la metilcelulosa, la celulosa microcristalina, la hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilos inferiores, el almidón, el almidón pregelatinizado y el alginato de sodio. En general, el disgregante comprenderá del 1 % en peso al 25 % en peso, preferentemente del 5 % en peso al 20 % en peso de la forma farmacéutica.

- 25 Los aglutinantes se utilizan en general para conferir cualidades cohesivas a la formulación de un comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada atomizada, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado.

- 30 Los comprimidos también pueden incluir opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes, tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos suelen estar en cantidades del 0,2 % en peso al 5 % en peso del comprimido, y los deslizantes suelen estar del 0,2 % en peso al 1 % en peso del comprimido.

- 35 Los comprimidos también contienen en general lubricantes, tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes suelen estar presentes en cantidades del 0,25 % en peso al 10 % en peso, preferentemente del 0,5 % en peso al 3 % en peso del comprimido.

Otros ingredientes convencionales incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

- 40 Los ejemplos de comprimidos contienen hasta aproximadamente 80 % en peso de fármaco, desde aproximadamente 10 % en peso hasta aproximadamente 90 % en peso de aglutinante, desde aproximadamente 0 % en peso hasta aproximadamente 85 % en peso de diluyente, desde aproximadamente 2 % en peso hasta aproximadamente 10 % en peso de disgregante y desde aproximadamente 0,25 % en peso hasta aproximadamente 10 % en peso de lubricante.

- 45 Las mezclas para comprimidos pueden comprimirse directamente o con rodillo para formar comprimidos. Como alternativa, las mezclas para comprimidos o porciones de mezclas pueden granularse en húmedo, en seco o por fusión, congelarse por fusión o extruirse antes de comprimir las. La formulación final puede incluir una o más capas y puede estar recubierta o sin recubrir o encapsulada.

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

Las formulaciones sólidas para la administración oral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

- 55 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas se describen en la patente de EE. UU. n.º 6 106 864. Pueden encontrarse detalles sobre otras tecnologías de liberación adecuadas, tales como las dispersiones de alta energía y

las partículas osmóticas y recubiertas, en Verma *et al.*, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). El uso de goma de mascar para lograr una liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298. Las divulgaciones de estas referencias se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

#### *Administración parenteral*

- 5 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosos, intraarteriales, intraperitoneales, intratecales, intraventriculares, intrauretrales, intraesternales, intracraneales, intramusculares y subcutáneos. Entre los dispositivos adecuados para la administración parenteral se encuentran los inyectores con aguja (incluidas las microagujas), los inyectores sin aguja y las técnicas de infusión.
- 10 Las formulaciones parenterales suele ser soluciones acuosas que pueden contener excipientes, tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de modo más adecuado en forma de una solución no acuosa estéril o como una forma seca para ser utilizada junto con un vehículo adecuado, tal como agua estéril sin pirógenos.
- 15 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede realizarse con facilidad utilizando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.
- La solubilidad de los compuestos de la invención utilizados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.
- 20 Las formulaciones para la administración parenteral pueden ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada. Así, los compuestos de la invención pueden formularse en forma de un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para su administración como un depósito implantado que proporcione una liberación modificada del compuesto activo. Algunos ejemplos de estas formulaciones son las endoprótesis vasculares recubiertas de fármacos
- 25 y las microesferas de PGLA.
- Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica sobre la piel o las mucosas, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden utilizarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite
- 30 mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración; véase, por ejemplo, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre de 1999). Otros medios de administración tópica incluyen la administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.). Las divulgaciones de estas referencias se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.
- 35 Las formulaciones para la administración tópica pueden ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.
- Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, generalmente en forma de polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una
- 40 partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como la fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o en forma de un aerosol pulverizado desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que utilice la electrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como el 1,1,1,2-tetrafluoroetano o el 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para el uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.
- 45 El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o prolongar la liberación del compuesto activo, un propulsor o propulsores como disolvente, y un tensioactivo opcional, como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.
- 50 Antes de su uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto farmacéutico se microniza a un tamaño adecuado para su administración por inhalación (generalmente menos de 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante cualquier procedimiento de trituración adecuado, tal como la molienda por chorro en espiral, la molienda por chorro en lecho fluido, el tratamiento con fluidos supercríticos para formar nanopartículas, la homogeneización a alta presión o el secado por pulverización.
- 55 Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, con gelatina o HPMC), ampollas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón, y un modificador de la actuación, tal como l-leucina, manitol o estearato

de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferentemente este último. Otros excipientes adecuados son el dextrano, la glucosa, la maltosa, el sorbitol, el xilitol, la fructosa, la sacarosa y la trehalosa.

- 5 Una formulación en solución adecuada para su uso en un atomizador que utilice la electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica incluye un compuesto de la invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Entre los disolventes alternativos que pueden utilizarse en lugar del propilenglicol figuran el glicerol y el polietilenglicol.

Pueden añadirse aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a aquellas formulaciones de la invención destinadas a la administración inhalada/intranasal.

- 10 Las formulaciones para la administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada utilizando, por ejemplo, ácido poli(DL-láctico-co-glicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

- 15 En el caso de los inhaladores de polvo seco y los aerosoles, la dosis unitaria se determina mediante una válvula que suministra una cantidad dosificada. Las unidades de acuerdo con la invención se suelen disponer para administrar una dosis medida o "disparo" que contiene una cantidad deseada del compuesto de la invención. La dosis diaria total puede administrarse en una sola dosis o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base tradicional para supositorios, pero pueden utilizarse diversas alternativas según convenga.

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

- 25 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo o el oído, normalmente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica con el pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y ótica incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas en partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero, tal como el ácido poliacrílico reticulado, el poli(alcohol vinílico), el ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxietilcelulosa o la metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, la goma gelana, junto con un conservante, tal como el cloruro de benzalconio. Estas formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

- 30 Las formulaciones para la administración ocular/ótica pueden ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida o programada.

- 35 Otras tecnologías

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, el enmascaramiento del sabor, su biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración antes mencionados.

- 40 Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, resultan útiles en general para la mayoría de las formas farmacéuticas y vías de administración. Pueden utilizarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede utilizarse como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizante. Las más utilizadas para estos fines son las alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de las cuales pueden encontrarse en las publicaciones PCT n.ºs WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148, cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

### 45 *Dosificación*

- La cantidad del compuesto activo administrado dependerá del sujeto a tratar, de la gravedad del trastorno o afección, de la tasa de administración, de la disposición del compuesto y del criterio del médico prescriptor. Sin embargo, una dosis eficaz suele estar en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al día, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto equivaldría a entre 0,7 y 2500 mg/día, preferentemente entre 0,7 y 2500 mg/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo antes mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden utilizarse dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, y estas dosis mayores suelen dividirse en varias dosis más pequeñas para su administración a lo largo del día.

*Kit de piezas*

Dado que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o afección concretas, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, puedan combinarse convenientemente en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones. Así, el kit de la invención incluye dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, y medios para contener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido o un paquete de láminas dividido. Un ejemplo de este tipo de kit es el conocido blíster utilizado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

- 5 El kit de la invención es especialmente adecuado para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, por vía oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosis o para valorar entre sí las distintas composiciones. Para facilitar el cumplimiento, el kit suele incluir instrucciones de administración y puede estar provisto de un recordatorio.

*Terapia combinada*

- 15 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "terapia combinada" se refiere a la administración de un compuesto de la invención junto con al menos un agente farmacéutico o medicinal adicional (por ejemplo, un agente antineoplásico), ya sea secuencial o simultáneamente.

- 20 Tal como se indicó anteriormente, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con uno o más agentes antineoplásicos adicionales. La eficacia de los compuestos de la invención en determinados tumores puede potenciarse mediante la combinación con otras terapias contra el cáncer aprobadas o experimentales, por ejemplo, radiación, cirugía, agentes quimioterapéuticos, terapias dirigidas, agentes que inhiben otras vías de transducción de señales que están desreguladas en los tumores y otros agentes potenciadores de la inmunidad, tales como antagonistas de PD-1 y similares.

- 25 Cuando se utiliza una terapia combinada, dichos uno o más agentes antineoplásicos adicionales pueden administrarse secuencial o simultáneamente con el compuesto de la invención. En una realización, el agente antineoplásico adicional se administra a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) antes de la administración del compuesto de la invención. En otra realización, el agente antineoplásico adicional se administra al mamífero después de la administración del compuesto de la invención. En otra realización, el agente antineoplásico adicional se administra al mamífero (por ejemplo, un ser humano) simultáneamente con la administración del compuesto de la invención.

- 30 La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de la invención, tal como se ha definido anteriormente (incluidos hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo), en combinación con uno o más (preferentemente de uno a tres) agentes terapéuticos antineoplásicos.

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

- 40 En otras realizaciones, un compuesto de la invención puede administrarse en combinación con un agente de tratamiento habituales, tales como tamoxifeno, docetaxel, paclitaxel, cisplatino, capecitabina, gemcitabina, vinorelbina, exemestano, letrozol, fulvestrant, anastrozol o trastuzumab.

*Procedimientos sintéticos*

- 45 Los compuestos de fórmula I, II y III pueden prepararse mediante los procedimientos descritos a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones y transformaciones que son familiares a los expertos en la materia. Los materiales de partida utilizados en el presente documento están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos habituales conocidos en la técnica [tales como los procedimientos divulgados en libros de referencia convencionales, tales como Compendium of Organic Synthetic Methods, vol. I-XIII (publicado por Wiley-Interscience)]. Los procedimientos preferidos incluyen, entre otros, los que se describen a continuación.

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

Los compuestos de fórmula I, II y III o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse de acuerdo con los esquemas de reacción discutidos a continuación. Salvo que se indique lo contrario, los sustituyentes en los esquemas se definen como se ha indicado anteriormente. Un experto en la materia reconocerá que R<sup>13</sup> es un sustituyente que se encuentra fuera de R<sup>4</sup>. Algunos ejemplos no limitantes de R<sup>13</sup> incluyen alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con hidroxilo, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que n es 0 o 1. Algunos ejemplos no limitantes de alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) para R<sup>13</sup> en los esquemas siguientes incluyen CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>- y CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

El aislamiento y la purificación de los productos se lleva a cabo mediante procedimientos convencionales, que son conocidos por un químico con conocimientos básicos.

Los expertos en la materia entenderán que los diversos símbolos, superíndices y subíndices utilizados en los esquemas, procedimientos y ejemplos se emplean por comodidad para su representación y/o para reflejar el orden en que se introducen en los esquemas, y no pretenden corresponder necesariamente a los símbolos, superíndices o subíndices de las reivindicaciones adjuntas. Además, un experto en la materia reconocerá que, en muchos casos, estos compuestos serán mezclas y enantiómeros que pueden separarse en diversas etapas de los esquemas sintéticos utilizando técnicas convencionales, tales como, entre otras, cristalización, cromatografía en fase normal, cromatografía en fase inversa y cromatografía quiral, para obtener enantiómeros únicos. Los esquemas son representativos de procedimientos útiles para sintetizar los compuestos de la presente invención. No deben limitar en modo alguno el alcance de la invención.

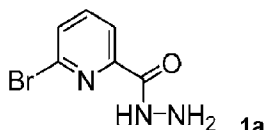
Los compuestos de la invención se preparan según los ejemplos de procedimientos proporcionados en el presente documento y las modificaciones de los mismos conocidas por los expertos en la materia.

A lo largo de los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas: "Ac" significa acetilo, "AcO" u "OAc" significa acetoxi, "ACN" significa acetonitrilo, "ac." significa acuoso, "atm" significa atmósfera o atmósferas, "BOC", "Boc" o "boc" significa *N*-terc-butoxicarbonilo, "Bn" significa bencilo, "Bu" significa butilo, "nBu" significa butilo normal, "tBu" significa terc-butilo, "DBU" significa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, "Cbz" significa benciloxycarbonilo, "DCM" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) significa cloruro de metileno, "ed" significa exceso diastereomérico, "DEA" significa dietilamina, "DIPEA" significa diisopropiletilamina, "DMA" significa *N,N*-dimetilacetamida, "DME" significa 1,2-dimetoxietano, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "EDTA" significa ácido etilendiaminotetraacético, "ee" significa exceso enantiomérico, "Et" significa etilo, "EtOAc" significa acetato de etilo, "EtOH" significa etanol, "HOAc" o "AcOH" significa ácido acético, "i-Pr" o "Pr" significa isopropilo, "IPA" significa alcohol isopropílico, "LAH" significa hidruro de litio y aluminio, "LHMDS" significa hexametildisilazida de litio (bis(trimetilsilil)amida de litio), "mCPBA" significa ácido metacloroperoxibenzoico, "Me" significa metilo, "MeOH" significa metanol, "MS" significa espectrometría de masas, "MTBE" significa metil *terc*-butil éter, "NCS" significa *N*-clorosuccinimida, "Ph" significa fenilo, "TBHP" significa hidroperóxido de *terc*-butilo, "TBME" significa *terc*-butil metil éter, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "THF" significa tetrahidrofurano, "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos, "TLC" significa cromatografía en capa fina, "R<sub>f</sub>" significa factor de retención, "~" significa aproximadamente, "tr" significa tiempo de retención, "h" significa horas, "min" significa minutos, "equiv." significa equivalentes, "sat." significa saturado.

#### Preparación de intermedios sintéticos

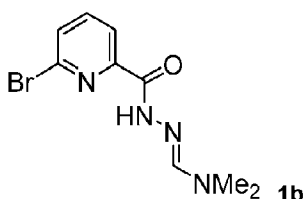
Intermedio 1: 2-Bromo-6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridina

Etapas 1: 6-Bromopiridin-2-carbohidrazida (1a)



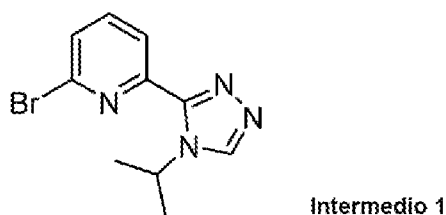
A una solución de 6-bromo-2-piridincarboxilato de metilo (16,0 g, 74,0 mmol) en metanol (120 ml) se le añadió monohidrato de hidrazina (5,23 g, 88,8 mmol, al 85 %) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró hasta aproximadamente la mitad del volumen y se trituró añadiendo 40 ml de metil *terc*-butil éter y agitando durante 10 minutos. El sólido blanco resultante se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (15 g, 94 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,82 (s a, 1H), 8,13 (dd, *J* = 0,9, 7,5 Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,64 (dd, *J* = 0,9, 8,0 Hz, 1H), 4,08 (s a, 2H). *m/z* (ESI) para (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>BrN<sub>3</sub>O) 217,5 (M+H)<sup>+</sup>

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



Una solución de 6-bromopiridin-2-carbohidrazida (1a) (15,0 g, 69,4 mmol) en dimetilformamida dimetil acetal (80 ml) se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener un residuo. A este residuo se le añadió metil terc-butil éter (60 ml) y se agitó durante 40 min. El sólido amarillo resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (16 g, 85 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,74 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,91 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J$  = 1,0, 7,8 Hz, 1H), 2,84 (s, 6H).  $m/z$  (ESI) para ( $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}$ ) 272,7 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

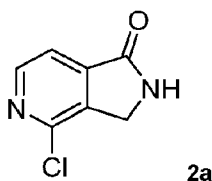
Etapas 3: 2-Bromo-6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (intermedio 1)



Se disolvieron *N*-[(6-bromopiridin-2-il)carbonyl]-*N,N*-dimetilhidrazonoformamida (1b) (16,0 g, 59,0 mmol) e isopropilamina (12,0 g, 200 mmol) en ácido acético (33 ml) y acetonitrilo (130 ml). Después de que remitiera la emisión de humo observada, la solución resultante se agitó a 95 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se reunió con otro lote de esta reacción (escala de 5 g) y se concentró al vacío. El material resultante se diluyó con agua (130 ml) y se ajustó a pH = 7 con hidróxido de sodio acuoso 1 N (120 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml) y la capa orgánica reunida se lavó con agua (2 x 130 ml) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-100 % en éter de petróleo) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (16,9 g, rendimiento promedio del 82 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,42-8,34 (m, 1H), 8,28 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 5,57 (spt,  $J$  = 6,7 Hz, 1H), 1,56 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 6H).  $m/z$  (ESI) para ( $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_4$ ) 268,8 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

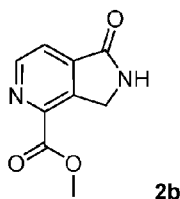
Intermedio 2: ((6-Cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo

Etapas 1: 4-Cloro-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona (2a)



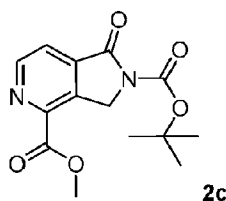
Se añadieron *N*-bromosuccinimida (5,43 g, 30,5 mmol) y azobisisobutironitrilo (453 mg, 2,76 mmol) a una solución de 2-cloro-3-metilpiridin-4-carboxilato de metilo (5,12 g, 27,61 mmol) en tetracloruro de carbono (35 ml, 0,8 M). La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y el sólido se lavó con tetracloruro de carbono (10 ml). El filtrado se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (100 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un aceite marrón pálido, que se disolvió en amoníaco 7 N en metanol (39 ml, 276 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (100 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (4,58 g, 98%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,62 (d,  $J$  = 4,89 Hz, 1H), 7,75 (d,  $J$  = 5,01 Hz, 1H), 6,70 (s a, 1H), 4,54 (s, 2H).  $m/z$  (APCI+) para ( $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}$ ) 168,7 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

Etapas 2: 1-Oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-carboxilato de metilo (2b)



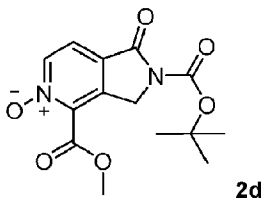
En un reactor de tanque a presión de 100 ml se introdujeron 4-cloro-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona (2a) (787 mg, 4,67 mmol), metanol (30 ml), acetato de potasio (913 mg, 9,30 mol) y paladio-tetrakis(trifenilfosfina) (168 mg, 0,145 mmol). El recipiente se presurizó con monóxido de carbono gaseoso (4 bares) y la reacción se calentó durante 4 h a 100 °C. La mezcla resultante se filtró y el sólido resultante se lavó con metanol. A continuación, el sólido se recogió y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido marrón (744 mg, 83 %) que se utilizó sin purificación. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,13 (s, 1H), 8,87 (d,  $J$  = 4,77 Hz, 1H), 7,93 (d,  $J$  = 4,77 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).  $m/z$  (APCI+) para ( $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ ) 193,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

Etapas 3: 1-Oxo-1,3-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]piridin-2,4-dicarboxilato de 2-(*tert*-butilo) y 4-metilo (2c)



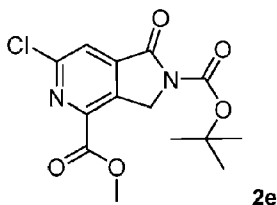
Se añadieron trietilamina (0,81 ml, 5,81 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,07 g, 4,65 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (48,3 mg, 0,387 mmol) a una suspensión de 1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-carboxilato de metilo (2b) (744 mg, 3,87 mmol) en DCM (4,0 ml, 1 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (2 × 30 ml). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 30-100 % en heptano) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (74 mg, 66 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,98 (d,  $J$  = 4,89 Hz, 1H), 8,02 (d,  $J$  = 4,89 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 1,65 (s, 9H).  $m/z$  (APCI+) para ( $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ ) 293,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

Etapas 4: 5-Óxido de 2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(metoxycarbonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina (2d)



Se añadió peróxido de hidrógeno-urea (1,14 g, 12,1 mmol) a una solución de 1-oxo-1,3-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]piridin-2,4-dicarboxilato de 2-(*tert*-butilo) y 4-metilo 2c (1,68 g, 5,76 mmol) en acetonitrilo (38 ml, 0,15 M). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (1,6 ml, 11,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con tiosulfato de sodio acuoso al 10 % (80 ml) y se extrajo con DCM (2 × 80 ml). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,23 g, 125 %-80 % puro en peso).  $m/z$  (APCI+) para ( $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ ) 308,9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

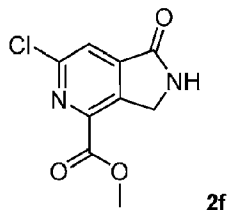
Etapas 5: 6-Cloro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]piridin-2,4-dicarboxilato de 2-(*tert*-butilo) y 4-metilo (2e)



Se añadió 2,6-lutidina (0,34 ml, 2,90 mmol) a una solución de 5-óxido de 2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(metoxycarbonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina (2d) (1,05 g, 2,90 mmol) en DCM (29 ml, 0,1 M) a 0 °C, después se añadieron oxicloruro de fósforo(V) (0,54 ml, 5,79 mmol) y DMF (0,14 ml, 1,74 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C y luego se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente. Después de 2 h, la LCMS demostró que sólo había material

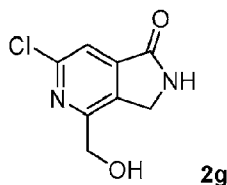
de partida y se añadieron oxocloruro de fósforo(V) (0,32 ml, 3,47 mmol) y DMF (0,14 ml, 1,74 mmol) y se dejaron en agitación la reacción y la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se inactivó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (100 ml) y se extrajo con DCM (2 × 100 ml). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 30-100 % en heptano) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (722 mg, 76 %) (contenía aproximadamente un 8 % de 6-cloro-2-formil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-carboxilato de metilo por RMN de  $^1\text{H}$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).  $m/z$  (APCI+) para ( $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_5$ ) 328,9 (M+H)<sup>+</sup>

Etapas 6: 6-Cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-carboxilato de metilo (2f)



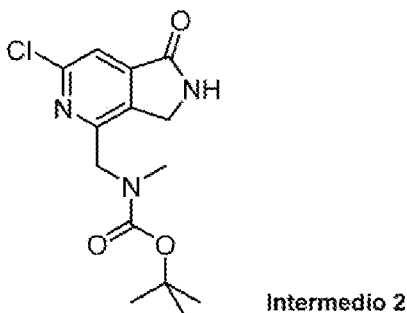
Se añadió una solución de HCl 4 N en dioxano (7,0 ml, 29,0 mmol) a una solución de 6-cloro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]piridin-2,4-dicarboxilato de 2-(*tert*-butilo) y 4-metilo (2e) (722 mg, 2,21 mmol) en DCM (20 ml) y metanol (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El material volátil se eliminó a presión reducida y el material resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno y se concentró de nuevo al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (520 mg, 90 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,28 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).  $m/z$  (APCI+) para ( $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_3$ ) 226,90 (M+H)<sup>+</sup>

Etapas 7: 6-Cloro-4-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona (2g)



Se añadió una disolución 2,0 M de borohidruro de litio en THF (8,8 ml, 17,7 mmol) a una suspensión de 6-cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-carboxilato de metilo (2f) (1,0 g, 3,80 mmol) en THF (60 ml, 0,074 M) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después se inactivó con una disolución acuosa de HCl 1 N (0,5 ml). La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con isopropanol al 20 % en DCM (4 × 100 ml). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (795 mg, 91 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,05 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,59 (t,  $J$  = 5,93 Hz, 1H), 4,72 (d,  $J$  = 5,75 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H).  $m/z$  (APCI+) para ( $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$ ) 199,0 (M+H)<sup>+</sup>

Etapas 8: ((6-Cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il)metil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (intermedio 2)

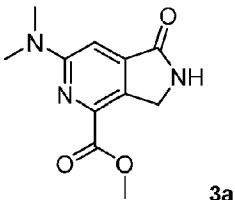


A una suspensión de 6-cloro-4-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona (2g) (48,0 mg, 0,240 mmol) en DCM (6,0 ml, 0,02 M) a 0 °C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,04 ml, 0,483 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió una disolución 2 M de metilamina en THF (1,21 ml, 2,42 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El material volátil se eliminó a presión reducida y el residuo se suspendió en DCM (6 ml). Se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (66,6 mg, 0,290 mmol) y trietilamina (0,10 ml, 0,725 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 × 20 ml). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 50-100 % en heptano) para obtener el compuesto

del título en forma de un sólido blanquecino (40 mg, 53 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,72 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,54 (s a, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,50 (s a, 9H).  $m/z$  (APCI+) para ( $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$ ) 312,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

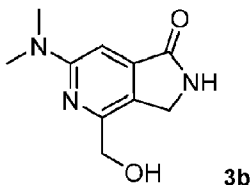
Intermedio 3: ((6-(Dimetilamino)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo

Etapla 1: 6-(Dimetilamino)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-carboxilato de metilo (3a)



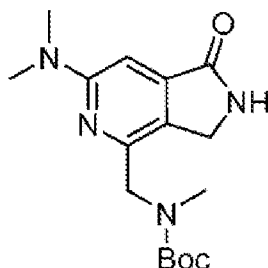
Se calentó hasta 80 °C una mezcla de clorhidrato de dimetilamina (30,8 mg, 0,377 mmol) trietilamina (0,14 ml, 1,03 mmol) y 6-cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-carboxilato de metilo 2f (77,7 mg, 0,34 mmol) en DMF (2 ml). Tras agitar a esa temperatura durante 24 h, la reacción no se completó. Se añadieron clorhidrato de dimetilamina (30,8 mg, 0,377 mmol) y trimetilamina (0,14 ml, 1,03 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a 80 °C durante 24 h. El material volátil se eliminó a presión reducida. El residuo se suspendió en agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (metanol al 0-10 % en DCM) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite marrón pálido (35 mg, 43 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,17 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,22 (s, 6H).  $m/z$  (APCI+) para ( $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ ) 236,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

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



Se añadió borohidruro de litio (0,27 ml, 0,536 mmol, 2,0 M en THF) a una solución de 6-(dimetilamino)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-carboxilato de metilo (3a) (35 mg, 0,130 mmol) en THF (5,0 ml, 0,03 M) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con metanol al 10 % en DCM (2 x 15 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (24 mg, 78 %) que se utilizó sin purificación.  $m/z$  (APCI+) para ( $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ ) 208,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

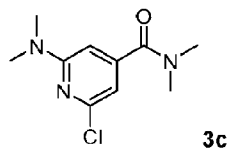
Etapla 3: ((6-(Dimetilamino)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (intermedio 3)



A una disolución de 6-(dimetilamino)-4-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona (3b) (24 mg, 0,120 mmol) en DCM (16,0 ml) se le añadió trietilamina (0,08 ml, 0,579 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,02 ml, 0,232 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, se añadió una disolución 1 M de metilamina en THF (1,2 ml, 1,16 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El material volátil se eliminó a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM (10 ml) y se añadieron trietilamina (0,08 ml, 0,579 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (39,1 mg, 0,174 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con metanol al 10 % en DCM (2 x 15 ml). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (metanol al 0-10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma blanca (17 mg, 46 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,83 (s, 1H), 6,61-6,44 (m, 1H), 4,50 (s a, 2H), 4,41-4,31 (m, 2H), 3,12 (s, 6H), 2,97-2,89 (m, 3H), 1,51-1,39 (s, 9H).  $m/z$  (APCI+) para ( $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ ) 321,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

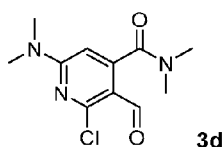
Como alternativa, el intermedio 3 se preparó como sigue:

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



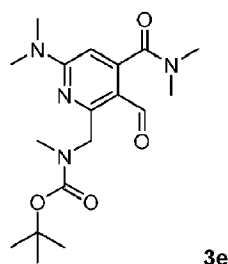
A un matraz de fondo redondo de 3,0 l cargado con 2,6-dicloropiridin-4-carboxilato de metilo (58,0 g, 281 mmol) en una atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió *N,N*-dimetilamina (38,1 g, 845 mmol) a 0-10 °C. Se añadió THF (200 ml). Se añadió una solución de *i*-PrMgCl (2,0 M en THF, 352 ml, 704 mmol) durante 3 h, manteniendo la temperatura de reacción a 0-10 °C. La reacción se agitó otros 10 min a 0 °C y después a 25 °C durante 18 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó añadiendo NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado frío (500 ml), manteniendo la temperatura de reacción <20 °C. Se añadió EtOAc (500 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se suspendió en heptano (200 ml) y se concentró en un rotavapor hasta que se formaron sólidos. La suspensión se agitó durante 0,5 h y los sólidos se recogieron por filtración. La torta de filtración se lavó con hexanos (3 x 50 ml). La torta de filtración se suspendió en EtOAc/éter de petróleo 1:20 (100 ml) y los sólidos se recogieron por filtración. La torta de filtración se lavó con EtOAc/éter de petróleo 1:20 (3 x 30 ml) y se secó al vacío para obtener 2-cloro-6-(dimetilamino)-*N,N*-dimetilpiridin-4-carboxamida (51 g, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,49 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 3,13-3,09 (m, 9H), 2,98 (s, 3H); *m/z* (ESI+) para (C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O), 227,9 (M+H)<sup>+</sup>.

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



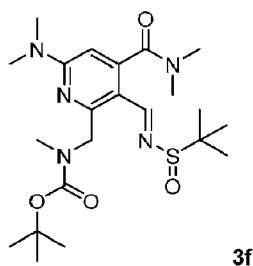
Esta transformación se ejecutó en dos reacciones paralelas. A un matraz de fondo redondo que contenía DMF (250 ml), con agitación, se le añadió POCl<sub>3</sub> (85,9 g, 560 mmol) a 15-25 °C. La mezcla se agitó a 15-25 °C durante 15 min y después se añadió 2-cloro-6-(dimetilamino)-*N,N*-dimetilpiridin-4-carboxamida (25,5 g, 112 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. Las dos reacciones se reunieron y luego se inactivaron vertiendo lentamente en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado frío, manteniendo el pH a aproximadamente 9. La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 1,0 l). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (5 x 600 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se reunió con dos reacciones adicionales ejecutadas de forma idéntica con 7,5 g y 5,0 g de 2-cloro-6-(dimetilamino)-*N,N*-dimetilpiridin-4-carboxamida. El material se suspendió en EtOAc (200 ml) durante 20 min. La suspensión se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc (2 x 50 ml). La torta de filtración se suspendió en éter de petróleo/EtOAc 1:1 (80 ml) durante 20 minutos. La suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con éter de petróleo/EtOAc 1:1 (60 ml). La torta de filtración se secó al vacío. El filtrado reunido se concentró hasta la sequedad. El residuo se suspendió en éter de petróleo/EtOAc 1:1 (100 ml) durante 30 min. La suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con éter de petróleo/EtOAc 1:1 (2 x 50 ml) y se secó al vacío. Los sólidos secos reunidos se suspendieron en petróleo (200 ml) durante 10 minutos y los sólidos se recogieron por filtración. La torta de filtración se lavó con éter de petróleo (100 ml) y se concentró al vacío. El filtrado reunido se concentró al vacío hasta aproximadamente 50 ml y se dejó reposar durante 2 d. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y la torta de filtración se lavó con éter de petróleo/EtOAc 3:2 (2 x 50 ml). Los sólidos se reunieron para proporcionar 2-cloro-6-(dimetilamino)-3-formil-*N,N*-dimetilpiridin-4-carboxamida (52 g, rendimiento del 73 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,21 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 3,19 (s, 6H), 3,13 (s, 3H), 2,77 (s, 3H); *m/z* (ESI+) para (C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>), 255,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapla 3: {[6-(Dimetilamino)-4-(dimetilcarbamoyl)-3-formilpiridin-2-il]metil}metilcarbamato de *tert*-butilo (3e)



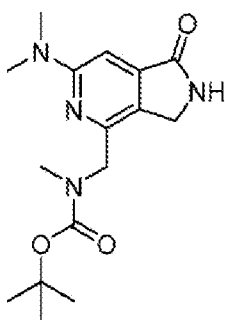
Una mezcla de dimetilcarbamato de *tert*-butilo (3,41 g, 23,5 mmol) y *N,N,N,N*-tetrametilendiamina (3,27 g, 28,2 mmol) en 135 ml de THF se enfrió hasta -55 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió lentamente una disolución de *s*-BuLi (1,4 M en ciclohexano, 20,1 ml, 28,2 mmol) manteniendo la temperatura de la disolución <-52 °C (interna). La mezcla se agitó durante 30 min más a -55 °C y después se trató con una disolución de ZnCl<sub>2</sub> (1,9 M en 2-metiltetrahydrofurano, 14,8 ml, 28,2 mmol), manteniendo la temperatura de reacción <-52 °C. La disolución se agitó durante 40 min más a -55 °C y después se calentó hasta la temperatura ambiente para proporcionar una disolución de {[*tert*-butoxicarbonil](metil)amino]metil}(cloro)cinc (*c* = 0,195 M). Una porción de la disolución preformada de cincato (90,2 ml, 17,6 mmol) se transfirió a un matraz de fondo redondo de 250 ml secado en estufa en una atmósfera de N<sub>2</sub> y se concentró hasta la sequedad para obtener una espuma blanca. El matraz se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. Se cargó otro matraz con 2-cloro-6-(dimetilamino)-3-formil-*N,N*-dimetilpiridin-4-carboxamida (3,0 g, 10 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,858 g, 1,17 mmol), 1,4-dioxano (50 ml) y H<sub>2</sub>O (0,159 g, 8,8 mmol). La suspensión se transfirió mediante cánula al matraz que contenía el cincato y, a continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 80 min. La LCMS demostró la formación de la masa del producto deseado con algo de material de partida que había quedado. Se añadió otra parte alícuota de solución de {[*tert*-butoxicarbonil](metil)amino]metil}(cloro)cinc (2,0 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 20 min. No se observó más conversión. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó añadiendo NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (10 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y después se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (4x). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (80 g de SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 0-100 %/heptano). La espuma blanca resultante se trituró con MTBE y se concentró al vacío para proporcionar {[6-(dimetilamino)-4-(dimetilcarbamoyl)-3-formilpiridin-2-il]metil}metilcarbamato de *tert*-butilo (3,8 g, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,15 (s, 6H), 2,99 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 69,8 Hz, 9H); *m/z* (ESI<sup>+</sup>) para (C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>), 365,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapas 4:** {[6-(Dimetilamino)-4-(dimetilcarbamoyl)-3-[(*E*)-[(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]piridin-2-il]metil}metilcarbamato de *tert*-butilo (3f)



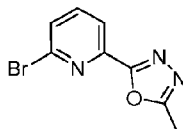
A una solución de {[6-(dimetilamino)-4-(dimetilcarbamoyl)-3-formilpiridin-2-il]metil}metilcarbamato de *tert*-butilo (3,0 g, 8,0 mmol) y (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (1,2 g, 9,88 mmol) en THF (40 ml) se le añadió etóxido de titanio(IV) (5,63 g, 24,7 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con DCM (50 ml) y se inactivó añadiendo NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 ml). La solución se agitó enérgicamente durante 20 minutos y después se filtró a través de un lecho corto de Celite. El Celite se lavó con DCM (3x). El filtrado reunido se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (80 g de SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 0-100 %/heptano) para proporcionar {[6-(dimetilamino)-4-(dimetilcarbamoyl)-3-[(*E*)-[(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]piridin-2-il]metil}metilcarbamato de *tert*-butilo (3,89 g, rendimiento del 97 %) en forma de una espuma incolora. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,39 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,77-4,55 (m, 2H), 3,12 (s, 6H), 2,95 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,41 (s, 4H), 1,20 (s, 5H), 1,12 (s, 9H); *m/z* (ESI<sup>+</sup>) para (C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S), 468,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapas 5:** {[6-(Dimetilamino)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-*c*]piridin-4-il]metil}metilcarbamato de *tert*-butilo

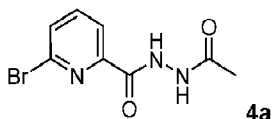
**Intermedio 3**

A un matraz de fondo redondo cargado con {[6-(dimetilamino)-4-(dimetilcarbamoyl)-3-((E)-[(2-metilpropano-2-sulfinil]imino)metil]piridin-2-il]metil}metilcarbamato de *tert*-butilo (3,89, 8,32 mmol) en una atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió THF (42 ml). La mezcla se enfrió hasta a 0 °C y después se trató con una disolución de LiBH<sub>4</sub> (2,0 M en THF, 4,37 ml, 8,73 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después se añadió una solución de NaOMe (al 25 % en MeOH, 17,1 ml, 74,9 mmol) a la misma temperatura. Se dejó que la reacción se calentase lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El análisis LCMS indicó el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (80 g de SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 0-100 %/heptanos) para proporcionar el intermedio 3 (1,7 g, rendimiento del 64 %) en forma de una espuma incolora. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,68 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,06 (s, 6H), 2,86 (s, 3H), 1,36 (m, 9H); LCMS *m/z* (ESI+) para (C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>), 321,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 4: 2-Bromo-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina

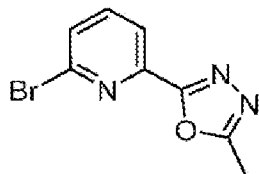


Etapla 1: *N*-Acetil-6-bromopiridin-2-carbohidrazida (4a)



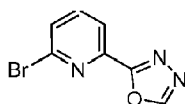
A una disolución de 6-bromopiridin-2-carbohidrazida (1a) (1,5 g, 6,94 mmol) en DCM (23 ml) a 0 °C se le añadieron TEA (1,4 ml, 10,4 mmol) y cloruro de acetilo (0,56 ml, 7,8 mmol). La solución resultante se agitó a 20 °C durante 58 h. La reacción se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo al 0-100 %/éter de petróleo) para proporcionar *N*-acetil-6-bromopiridin-2-carbohidrazida en forma de un sólido blanco (1,0 g, 56 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,41 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 10,02 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,97 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 1,92 (s, 3H); *m/z* (ESI) para (C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>), 257,9 (M+H)<sup>+</sup>.

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

**Intermedio 4**

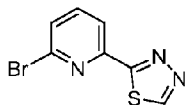
A una solución de *N*-acetil-6-bromopiridin-2-carbohidrazida (4a) (240 mg, 0,93 mmol) en DCM (6 ml) y MeCN (6 ml) se le añadió TEA (0,78 ml, 5,6 mmol) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (195 mg, 1,0 mmol). La solución resultante se agitó a 20 °C durante 5 h. La reacción se concentró al vacío y el material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

Intermedio 5: 2-Bromo-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina

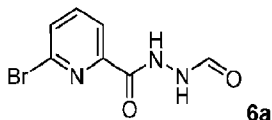


Una solución de 6-bromopiridin-2-carbohidrazida (1a) (1,0 g, 4,63 mmol) en  $\text{HC}(\text{OEt})_3$  (4,0 ml) se agitó a 120 °C durante 18 h. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió  $\text{HC}(\text{OEt})_3$  (4,0 ml). La reacción se dejó en agitación a 140 °C durante 3 h, después a 135 °C durante 16 h, a 150 °C durante 16 h y a 135 °C durante 19 h. El análisis LCMS demostró que quedaba una cantidad mínima de material de partida, con la formación de la masa del producto deseado. La reacción se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/éter de petróleo 1:10) para proporcionar el intermedio 5 (400 mg, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,46 (s, 1H), 8,23 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 8,05-7,98 (m, 1H), 7,92 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H);  $m/z$  (ESI) para ( $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrN}_3\text{O}$ ), 225,8, 227,8 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Intermedio 6: 2-Bromo-6-(1,3,4-tiadiazol-2-il)piridina

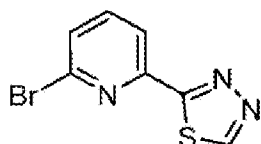


Etapla 1: 6-Bromo-*N*-formilpiridin-2-carbohidrazida (6a)



Se añadió ácido fórmico puro (3,2 g, 69,4 mmol) a  $\text{Ac}_2\text{O}$  (5,9 g, 57,9 mmol) en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió THF (20,0 ml). La solución se transfirió a una solución de 6-bromopiridin-2-carbohidrazida (1a) (5,0 g, 23,1 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 3 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. La reacción se concentró hasta la sequedad. El residuo se suspendió en DCM (50 ml) y los sólidos se recogieron por filtración. La torta de filtración se lavó con DCM (50 ml) y se secó al vacío para proporcionar 6-bromo-*N*-formilpiridin-2-carbohidrazida (6a) (3,7 g, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,17 (s, 2H), 8,13-8,00 (m, 2H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,86 (dd,  $J = 7,9$ , 1,0 Hz, 1H);  $m/z$  (ESI) para ( $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}_2$ ), 245,7 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

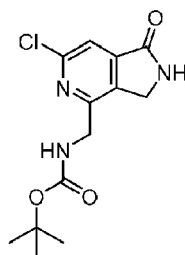
Etapla 2: 2-Bromo-6-(1,3,4-tiadiazol-2-il)piridina



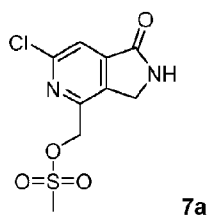
Intermedio 6

A una solución de 6-bromo-*N*-formilpiridin-2-carbohidrazida (6a) (4,2 g, 17,4 mmol) en xilenos (420 ml) se le añadió pentasulfuro de fósforo (2,3 g, 10,4 mmol). La mezcla se agitó a 140 °C durante 45 min. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. La reacción se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida ( $\text{SiO}_2$ , éter de petróleo/EtOAc 1:1). El producto se purificó de nuevo por cromatografía en columna rápida ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/éter de petróleo 1:3) para proporcionar el intermedio 6 (587 mg, rendimiento del 14 %) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,75 (s, 1H), 8,32 (dd,  $J = 7,7$ , 0,9 Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,86 (dd,  $J = 7,9$ , 0,9 Hz, 1H);  $m/z$  (ESI) para ( $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrN}_3\text{S}$ ), 243,8 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Intermedio 7: [(6-cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]carbamato de *tert*-butilo



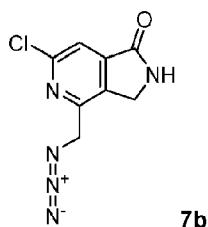
Etapla 1: Metanosulfonato de (6-cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metilo (7a)



Una solución de 6-cloro-4-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (2,0 g, 10,1 mmol) y TEA (3,1 mg, 30,2 mmol) en THF (50,0 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> se enfrió hasta 0 °C y después se trató gota a gota con MsCl (1,73 g, 15,1 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. El análisis LCMS indicó el consumo del material de partida.

5 La reacción se diluyó con EtOAc (150 ml). La mezcla se lavó con H<sub>2</sub>O (50 ml), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener (6-cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metanosulfonato de metilo (2,0 g, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido gris. *m/z* (ESI+) para (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S), 276,9 (M+H)<sup>+</sup>.

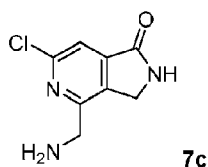
Etapa 2: 4-(Azidometil)-6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (7b)



Una disolución de (6-cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metanosulfonato de metilo (2,0 g, 7,23 mmol), 18-corona-6 (191 mg, 0,723 mmol) y NaN<sub>3</sub> (705 mg, 10,8 mmol) en MeCN (70 ml) se agitó a 10 °C. El análisis LMCS demostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. La reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4-(azidometil)-6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (1,62 g, rendimiento >99 %) en forma de un sólido marrón claro. *m/z* (ESI+) para (C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>5</sub>O), 223,7 (M+H)<sup>+</sup>.

15

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

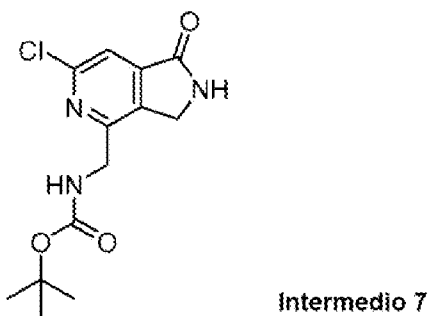


Una solución de 4-(azidometil)-6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (1,62 g, 7,23 mmol) y PPh<sub>3</sub> (2,84 mg, 10,8 mmol) en una mezcla de THF (40,0 ml) y H<sub>2</sub>O (4,0 ml) se agitó a 20 °C durante 6 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. Se añadió una solución de HCl (4,0 M en EtOAc, 50 ml) y la mezcla se extrajo con H<sub>2</sub>O (2 x 30 ml). Las capas acuosas reunidas se basificaron con NaHCO<sub>3</sub> sólido hasta un pH de aproximadamente 8 para proporcionar una solución acuosa de 4-(aminometil)-6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (c de aproximadamente 0,12 M, 60 ml), que se usó directamente a la etapa siguiente.

20

25

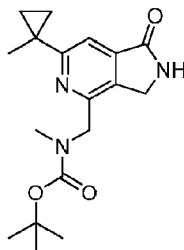
Etapa 4: [(6-Cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]carbamato de *terc*-butilo



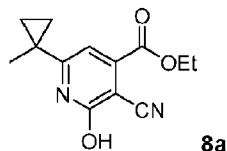
A una solución de 4-(aminometil)-6-cloro-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (0,12 M en NaHCO<sub>3</sub> acuoso, 25 ml) se le añadió TEA (620 mg, 6,03 mmol) y DCM (10 ml). La mezcla se enfrió hasta 10 °C y se añadió Boc<sub>2</sub>O (790 mg,

3,62 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1,5 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con DCM (5 ml). Se añadió éter de petróleo (15 ml) y la mezcla se agitó a 10 °C durante 15 min para obtener una suspensión. Los sólidos se recogieron por filtración y la torta de filtración se secó al vacío para proporcionar el intermedio 7 (809 mg, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,08 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (t a, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); *m/z* (ESI+) para (C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>), 197,9 (M-Boc+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 8: {[6-(1-Metilciclopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il]metil}carbamato de metilo y *tert*-butilo

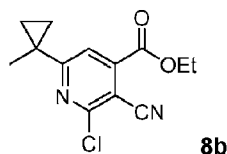


Etapas 1: 3-Ciano-2-hidroxi-6-(1-metilciclopropil)piridin-4-carboxilato de etilo (8a)



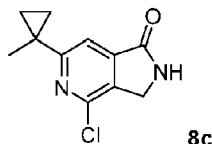
Una mezcla de 2-cianoacetamida (10,0 g, 119 mmol) y TEA (12,0 g, 119 mmol) en EtOH (50 ml) se calentó hasta 65 °C (interna) hasta que los sólidos se disolvieron y entonces se añadió 3-(1-metilciclopropil)-3-oxopropanoato de etilo (24,6 g, 124 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 2 h. El análisis por TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:10) demostró el consumo del material de partida. La reacción se enfrió hasta 10 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración. La torta de filtración se lavó con MTBE (3 x 10 ml) y se secó al vacío. El filtrado se concentró hasta la sequedad. El residuo se diluyó con EtOH (10 ml) y se añadió MTBE (30 ml). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. La torta de filtración se lavó con EtOH (5 ml) y MTBE (2 x 10 ml) y se secó al vacío. Los sólidos se reunieron para proporcionar 3-ciano-2-hidroxi-6-(1-metilciclopropil)piridin-4-carboxilato de etilo (25,0 g, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,74 (s a, 1H), 6,63 (s a, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,45-1,27 (m, 6H), 1,16-1,06 (m, 2H), 0,92-0,75 (m, 2H).

Etapas 2: 2-Cloro-3-ciano-6-(1-metilciclopropil)piridin-4-carboxilato de etilo (8b)



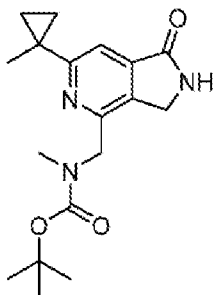
A una solución de 3-ciano-2-hidroxi-6-(1-metilciclopropil)piridin-4-carboxilato de etilo (24,0 g, 97,5 mmol) en MeCN (487 ml) se le añadió POCl<sub>3</sub> (74,7 g, 487 mmol) gota a gota a 30 °C. La mezcla se agitó a 65 °C durante 60 h. El análisis por TLC (EtOAc) demostró el consumo del material de partida. La solución se concentró para eliminar el POCl<sub>3</sub> residual. El residuo se vertió en hielo y se basificó con NaHCO<sub>3</sub> hasta un pH de aproximadamente 8. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (EtOAc/éter de petróleo 1:10) para proporcionar 2-cloro-3-ciano-6-(1-metilciclopropil)piridin-4-carboxilato de etilo (21,9 g, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,79 (s, 1H), 4,50 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,50-1,40 (m, 5H), 1,03 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H); *m/z* (ESI+) para (C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 264,9 (M+H)<sup>+</sup>.

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



A una solución de 2-cloro-3-ciano-6-(1-metilciclopropil)piridin-4-carboxilato de etilo (2,5 g, 9,44 mmol) en EtOH (500 ml) se le añadió Ni Raney (2,0 g 34,1 mmol). La mezcla negra se agitó a 30 °C en una atmósfera de H<sub>2</sub> a 206,84 KPa (30 psi) durante 48 h. El análisis por TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:10) demostró el consumo del material de partida. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite. La torta de filtración se lavó con MeOH (250 ml). El filtrado reunido se concentró hasta la sequedad. El residuo se suspendió en EtOAc (5 ml) durante 20 min y la suspensión se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc (2 ml) y se secó al vacío para proporcionar 4-cloro-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona (1,1 g, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido gris. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (s a, 1H), 7,23-7,05 (m, 1H), 4,56-4,34 (m, 2H), 1,55 (s a, 3H), 1,39-1,11 (m, 2H), 0,99-0,66 (m, 2H); *m/z* (ESI+) para (C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O), 222,8 (M+H)<sup>+</sup>.

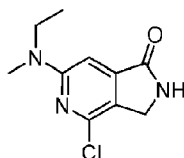
10 Etapa 4: {[6-(1-Metilciclopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il]metil}carbamato de metilo y *terc*-butilo



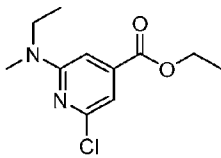
Intermedio 8

Una mezcla de 4-cloro-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona (1,0 g, 4,49 mmol), [(*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino]acetato de sodio (1,9 g, 8,98 mmol), NiCl<sub>2</sub>·glima (197 mg, 0,898 mmol), piridin-2-il-*N*-cianoamidina (131 mg, 0,898 mmol) y hexafluorofosfato de bis[2-(2,4-difluorofenil)-5-metilpiridin-*N*,C<sub>20</sub>]-4,40-di-*terc*-butil-2,20-bipiridina de iridio(III) (22,8 mg, 0,0225 mmol) en DMF (135 ml) se sometió al vacío y se rellenó con N<sub>2</sub> (3x). La mezcla se irradió con dos tiras de LED púrpura de 72 W en flujo (8 ml/min) a temperatura ambiente durante 7 h con refrigeración por ventilador. La mezcla se irradió además con una tira de LED púrpura de 72 W en flujo (3 ml/min) durante 16 h con refrigeración por ventilador. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (5 g de SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 30-80 %/éter de petróleo) para proporcionar el intermedio 8 (856 mg, rendimiento del 58 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,86 (s a, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,59-4,40 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,47-1,31 (m, 5H), 1,31-1,10 (m, 6H), 0,86-0,81 (m, 2H); *m/z* (ESI+) para (C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>), 332,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 9: 4-Cloro-6-[etil(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona



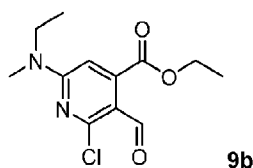
25 Etapa 1: 2-Cloro-6-[etil(metil)amino]piridin-4-carboxilato de etilo (9a)



9a

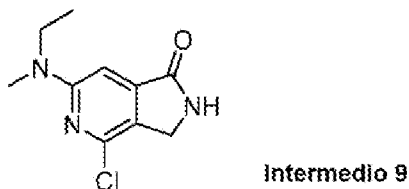
Una solución de 2,6-dicloropiridin-4-carboxilato de etilo (1,61 g, 7,34 mmol) y *N*-metiletanamina (1,30 g, 22,0 mmol) en DMF (3,0 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La reacción se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (12 g de SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 0-100 %/heptano) para proporcionar 2-cloro-6-[etil(metil)amino]piridin-4-carboxilato de etilo (1,65 g, rendimiento del 93 %) en forma de un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,03 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,39 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); *m/z* (APCI+) para (C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 243,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: 2-Cloro-6-[etil(metil)amino]-3-formilpiridin-4-carboxilato de etilo (9b)



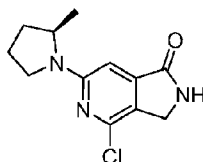
A DMF (508 mg, 6,95 mmol), en una atmósfera de N<sub>2</sub>, se le añadió POCl<sub>3</sub> (800 mg, 5,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y después se añadió una solución de 2-cloro-6-[etil(metil)amino]piridin-4-carboxilato de etilo (1,65 g, 6,39 mmol) en DCM (25,5 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 20 h en N<sub>2</sub>. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó vertiéndola lentamente en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y después se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 0-100 %/heptano) para proporcionar 2-cloro-6-[etil(metil)amino]-3-formilpiridin-4-carboxilato de etilo (1,51 g, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,17 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,43 (q, J = 7,09 Hz, 2H), 3,67 (d a, J = 4,03 Hz, 2H), 3,16 (d, J = 9,29 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,09 Hz, 3H); m/z (APCI+) para (C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), 271,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas 3: 4-Cloro-6-[etil(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona

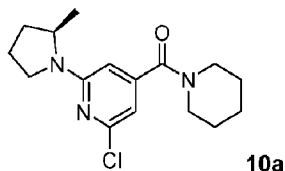


Una mezcla de 2-cloro-6-[etil(metil)amino]-3-formilpiridin-4-carboxilato de etilo (1,33 g, 4,91 mmol) y una solución de NH<sub>3</sub> (7,0 N en MeOH, 7,01 ml, 49,1 mmol) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta la sequedad. El residuo se disolvió en DCM (10,0 ml) y se añadieron TFA (5,59 g, 49,1 mmol) y Et<sub>3</sub>SiH (1,14 g, 1,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La reacción se concentró hasta la sequedad. El residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el intermedio 9 (823 mg, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,82 (s, 1H), 6,41 (s a, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,63 (q, J = 7,09 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,19 (t, J = 7,09 Hz, 3H); m/z (APCI+) para (C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O), 226,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 10: 4-Cloro-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona

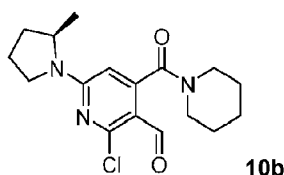


Etapas 1: {2-Cloro-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]piridin-4-il}(piperidin-1-il)metanona (10a)



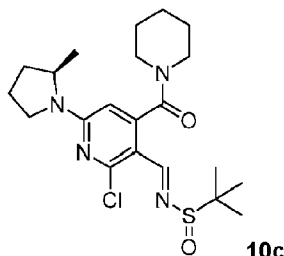
Una solución de (2,6-dicloropiridin-4-il)(piperidin-1-il)metanona (600 mg, 2,32 mmol) y (2R)-2-metilpirrolidina (591 mg, 6,95 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 0-20 %/heptano) para proporcionar {2-cloro-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]piridin-4-il}(piperidin-1-il)metanona (664 mg, rendimiento del 93 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,44 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,72-3,62 (m, 2H), 3,54 (ddd, J = 10,5, 7,6, 2,9 Hz, 1H), 3,40-3,28 (m, 2H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 4H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 2H); m/z (APCI+) para (C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O), 308,2 (M+H)<sup>+</sup>.

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

**10b**

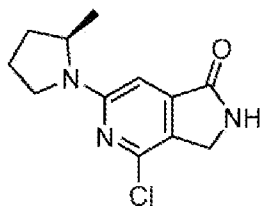
A una solución de DMF (473 mg, 6,47 mmol) en DCM (3,0 ml) se le añadió POCl<sub>3</sub> (992 mg, 6,47 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min y después se añadió una solución de {2-cloro-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]piridin-4-il}(piperidin-1-il)metanona (664 mg, 2,16 mmol) en DCM (3,0 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 15 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. La reacción se concentró hasta la sequedad y se vertió lentamente en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 0-40 %/heptano) para proporcionar 2-cloro-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidina-1-carbonil)piridin-3-carbaldehído (568 mg, rendimiento del 78 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,07 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,13-4,65 (m, 1H), 3,68-3,83 (m, 1H), 3,55-3,68 (m, 2H), 3,35-3,55 (m, 1H), 2,98-3,20 (m, 2H), 1,88-2,17 (m, 3H), 1,71-1,83 (m, 2H), 1,55-1,67 (m, 3H), 1,46-1,55 (m, 1H), 1,31-1,42 (m, 1H), 1,17-1,26 (m, 3H); *m/z* (APCI+) para (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>), 336,1 (M+H)<sup>+</sup>.

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

**10c**

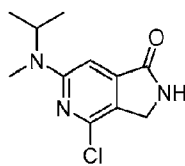
Una mezcla de 2-cloro-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-3-carbaldehído (432 mg, 1,29 mmol), (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (187 mg, 1,54 mmol) y etóxido de titanio(IV) (880 mg, 3,86 mmol) en THF (10,0 ml) se agitó a 45 °C durante 16 horas. El análisis LCMS demostró que quedaba aproximadamente un 25 % de material de partida. Se añadieron lotes adicionales de (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (62,4 mg, 0,515 mmol), y etóxido de titanio(IV) (293 mg, 1,29 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar *N*-[(*E*)-{2-cloro-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-3-il}metilideno]-2-metilpropano-2-sulfonamida (495 mg, rendimiento del 88 %) en forma de una goma blanca, que se usó sin purificación posterior. *m/z* (APCI+) para (C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S), 440,2 (M+H)<sup>+</sup>.

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

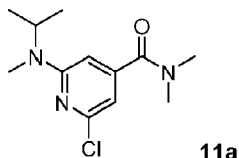
**Intermedio 10**

Una solución de *N*-[(*E*)-{2-cloro-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-3-il}metilideno]-2-metilpropano-2-sulfonamida (495 mg, 1,13 mmol) en THF (15,0 ml) se enfrió hasta 0 °C y después se añadió una solución de LiBH<sub>4</sub> (2,0 M en THF, 620 ml, 1,24 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y después se añadió una solución de NaOMe (al 25 % en MeOH, 2,5 ml, 10,1 mmol). Se dejó que la reacción que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se diluyó con DCM (60 ml) y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (60 ml) y salmuera (60 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (24 g de SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 50-100 %/heptano) para proporcionar el intermedio 10 (199 mg, rendimiento del 70 %) en forma de una espuma incolora. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,68 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,21-4,14 (m, 1H), 3,58 (ddd, *J* = 10,5, 7,6, 2,8 Hz, 1H), 3,39 (q, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,75 (dt, *J* = 5,2, 2,6 Hz, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). Se supuso que un átomo de hidrógeno fue oscurecido por el pico de agua; *m/z* (APCI+) para (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O), 252,3 (M+H)<sup>+</sup>.

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



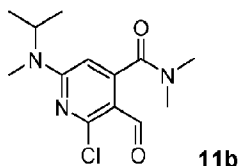
Etapla 1: 2-Cloro-*N,N*-dimetil-6-[metil(propan-2-il)amino]piridin-4-carboxamida (11a)



11a

Una mezcla de 2,6-dicloro-*N,N*-dimetilpiridin-4-carboxamida (30,0 g, 137 mmol) y *N*-metilpropan-2-amina (50,1 g, 685 mmol) en MeCN (120 ml) se repartió entre tres recipientes de reacción sellados y cada uno se agitó a 100 °C durante 60 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. Las mezclas de reacción se reunieron y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/éter de petróleo 1:1) para proporcionar 2-cloro-*N,N*-dimetil-6-[metil(propan-2-il)amino]piridin-4-carboxamida (30,5 g, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,45 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,82 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H); *m/z* (ESI+) para (C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O), 255,9 (M+H)<sup>+</sup>.

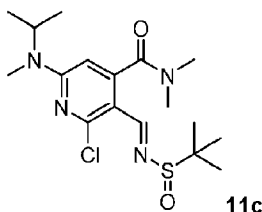
Etapla 2: 2-Cloro-3-formil-*N,N*-dimetil-6-[metil(propan-2-il)amino]piridin-4-carboxamida (11b)



11b

A una solución de DMF (21,9 g, 299 mmol) en DCE (120 ml) se le añadió POCl<sub>3</sub> (45,9 g, 299 mmol) gota a gota a 5-15 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se añadió 2-cloro-*N,N*-dimetil-6-[metil(propan-2-il)amino]piridin-4-carboxamida (25,5 g, 99,7 mmol). La reacción se agitó a 65 °C durante 16 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió gota a gota Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (900 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 300 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (5 x 500 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/éter de petróleo 1:1) para proporcionar 2-cloro-3-formil-*N,N*-dimetil-6-[metil(propan-2-il)amino]piridin-4-carboxamida (23,7 g, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido marrón. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,19 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,02-2,85 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,22 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H); *m/z* (ESI+) para (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>), 283,9 (M+H)<sup>+</sup>.

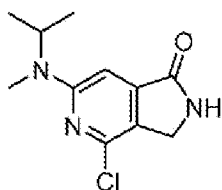
Etapla 3: 2-Cloro-*N,N*-dimetil-3-[(*E*)-[(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]piridin-4-carboxamida (11c)



11c

Una mezcla de 2-cloro-3-formil-*N,N*-dimetil-6-[metil(propan-2-il)amino]piridin-4-carboxamida (23,7 g, 83,5 mmol), (*R*)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (12,1 g, 100 mmol) y etóxido de titanio(IV) (38,1 g, 167 mmol) en THF (250 ml) se agitó a 50 °C durante 20 h. El análisis LMCS demostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. La reacción se concentró hasta la sequedad. El residuo se agitó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (300 ml) durante 30 min. La mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 80 ml) y éter de petróleo (3 x 50 ml) y se secó al vacío para proporcionar 2-cloro-*N,N*-dimetil-3-[(*E*)-[(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]piridin-4-carboxamida (32,3 g, rendimiento >99 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,07 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,36-5,10 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 1,54 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,49 (s, 9H); *m/z* (ESI+) para (C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S), 387,2 (M+H)<sup>+</sup>.

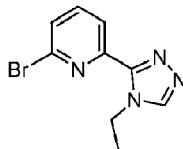
Etapla 4: 4-Cloro-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



Intermedio 11

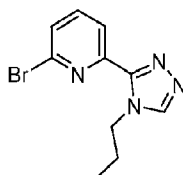
Se enfrió hasta 0 °C una solución de 2-cloro-*N,N*-dimetil-3-((*E*)-[2-metilpropano-2-sulfinil]imino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]piridin-4-carboxamida (32,3 g, 83,5 mmol) en THF (200 ml) y se añadió LiBH<sub>4</sub> (1,82 g, 83,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. Se añadió NaOMe (165 g, 919 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 200 ml). El filtrado reunido se concentró hasta la sequedad. El residuo se disolvió en DCM (300 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (500 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 300 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El sólido se suspendió en una mezcla de DCM (50 ml) y éter de petróleo (120 ml) durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración. La torta de filtración se secó al vacío para obtener el intermedio 11 (11,3 g, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,19 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,82 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H); *m/z* (ESI+) para (C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O), 239,9 (M+H)<sup>+</sup>.

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



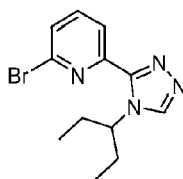
Se cargó un matraz con *N*-[(6-bromopiridin-2-il)carbonil]-*N,N*-dimetilhidrazonoformamida (2,0 g, 7,4 mmol), etilamina (0,5 ml, 333 mg, 7,4 mmol), ácido acético (3 ml) y MeCN (15 ml, 0,5 M). La solución se calentó durante 16 h a 95 °C. La reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml). Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido hasta que el pH de la capa acuosa fue de aproximadamente pH 8. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se suspendió en EtOAc (0,3 ml) y éter de petróleo (3 ml) durante 5 min. Los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar el intermedio 12 (1,5 g, 80 %) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,75 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,99-7,90 (m, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 4,47 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); *m/z* (APCI+) para (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>4</sub>), 252,7 (M+H)<sup>+</sup>.

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



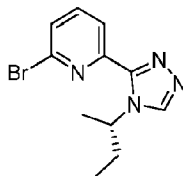
Una mezcla de *N*-[(6-bromopiridin-2-il)carbonil]-*N,N*-dimetilhidrazonoformamida (29,0 g, 106,8 mmol) y propan-1-amina (31,6 g, 534 mmol) en MeCN (440 ml) y ácido acético (110 ml) se agitó a 95 °C durante 16 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. La reacción se concentró hasta la sequedad. El residuo se suspendió en H<sub>2</sub>O (50 ml) y se basificó hasta un pH de aproximadamente 9 con NaOH 1 N (aproximadamente 500 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se suspendió en EtOAc (50 ml) durante 10 min y el sólido se recogió por filtración. La torta de filtración se lavó con éter de petróleo (2 x 50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el intermedio 13 (21,0 g, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,74 (s, 1H), 8,20 (dd, *J* = 0,7, 7,8 Hz, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,78 (dd, *J* = 0,7, 8,0 Hz, 1H), 4,45-4,36 (m, 2H), 1,77 (sxt, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); *m/z* (ESI+) para (C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>4</sub>), 266,7 (M+H)<sup>+</sup>.

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



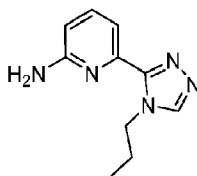
Una mezcla de *N'*-[(6-bromopiridin-2-il)carbonil]-*N,N*-dimetilhidrazonoformamida (1b) (3,10 g, 11,4 mmol) y pentan-3-amina (2,99 g, 34,4 mmol) en MeCN (24 ml) y ácido acético (6 ml) se agitó a 95 °C durante 16 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. La solución se concentró hasta la sequedad. El residuo se suspendió en EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO<sub>2</sub>, DCM/EtOAc 1:1) para proporcionar el intermedio 14 (2,3 g, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,01 (tt, *J* = 8,5, 5,8 Hz, 1H), 1,85 (ddt, *J* = 14,1, 8,5, 7,2 Hz, 4H), 0,73 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H); *m/z* (ESI+) para (C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>4</sub>), 295,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 15: 2-Bromo-6-{4-[(2*S*)-butan-2-il]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}piridina

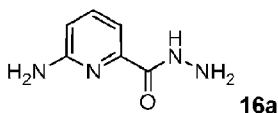


Una mezcla de *N'*-[(6-bromopiridin-2-il)carbonil]-*N,N*-dimetilhidrazonoformamida (1b) (4,40 g, 16,2 mmol) y (2*S*)-butan-2-amina (1,25 g, 17,0 mmol) en MeCN (100 ml) y ácido acético (25 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h. El análisis LCMS demostró consumo del material de partida. La solución se concentró hasta la sequedad. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (120 g de SiO<sub>2</sub>, MeOH al 1-5 %/EtOAc) para proporcionar el intermedio 15 (3,0 g, rendimiento del 66 %) en forma de un aceite amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,33 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 5,42 (h, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,87 (ddq, *J* = 30,1, 14,1, 7,2 Hz, 2H), 1,56 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); *m/z* (ESI+) para (C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub>), 282,8 (M+H)<sup>+</sup>.

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

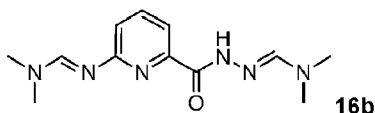


Etapla 1: 6-Aminopiridin-2-carbohidrazida (16a)



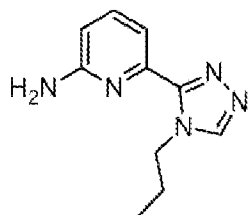
A una solución de 6-aminopiridin-2-carboxilato de metilo (100 g, 657 mmol) en MeOH (1,0 l) se le añadió N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (69,7 g, 1,18 mol). La mezcla se agitó a reflujo durante 5 h. Se formaron cantidades significativas de un precipitado blanco. El análisis por TLC (MeOH/DCM 1:10) demostró el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc (3 x 100 ml) y se secó al vacío para proporcionar 6-aminopiridin-2-carbohidrazida (95,4 g, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,11 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,08 (dd, *J* = 7,3, 0,9 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J* = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,45 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H); *m/z* (ESI) para (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O), 152,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapla 2: *N'*-(6-{(2*E*)-2-[(dimetilamino)metilideno]hidrazinocarbonil}piridin-2-il)-*N,N*-dimetilmetanimidamida (16b)



Una mezcla de 6-aminopiridin-2-carbohidrazida (95,4 g, 627 mmol) en *N,N*-dimetildimetoximetilamina (500 ml) se agitó a reflujo durante 18 h. El análisis por TLC (MeOH/DCM 1:10) demostró el consumo del material de partida. La reacción se concentró hasta la sequedad. El residuo se suspendió en una mezcla de EtOAc (100 ml) y éter de petróleo (200 ml) a 15 °C durante 5 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración y la torta de filtración se secó al vacío para proporcionar *N*-(6-((2*E*)-2-[(dimetilamino)metilideno]hidrazinocarbonil)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilmetanimidamida (156 g, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,94 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,95 (s, 6H); *m/z* (ESI) para (C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O), 263,0 (M+H)<sup>+</sup>.

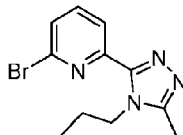
Etapas 3: 6-(4-Propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina



Intermedio 16

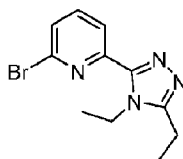
A una solución de *N*-(6-((2*E*)-2-[(dimetilamino)metilideno]hidrazinocarbonil)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilmetanimidamida (100 g, 381 mmol) en PhMe (800 ml) se le añadió propan-1-amina (113 g, 1,91 mol) y ácido acético (160 g, 2,67 mol). La mezcla se agitó a 90-100 °C (interna) durante 24 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se ajustó a un pH de aproximadamente 10-11 mediante la adición de NaOH acuoso al 50 % y, a continuación, se lavó con H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con DCM/THF 5:1 (3x). Las capas orgánicas reunidas se concentraron hasta la sequedad. El residuo se concentró en EtOAc (3x). Los sólidos se suspendieron en EtOAc/heptano 1:2 durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración. La torta de filtración se secó al vacío para obtener el intermedio 16 (25,6 g, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,57 (s, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,48 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,67 (h, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,81 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); *m/z* (ESI) para (C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>), 204,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 17: 2-Bromo-6-(5-metil-4-*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridina

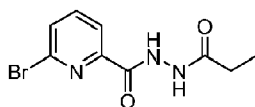


Esta transformación se llevó a cabo en 5 lotes paralelos. Se enfrió piridina (20,0 ml) en un baño de hielo hasta 0 °C. Se añadieron sucesivamente TFA (950 mg, 8,33 mmol), propan-1-amina (1,48 g, 25,0 mmol) y 2-bromo-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina (intermedio 4) (2,00 g, 8,33 mmol). La mezcla se selló y se agitó a 100 °C durante 3,5 d con adición de más propan-1-amina (1,48 g, 25,0 mmol) a la reacción tras 1,5 y 2,5 d, respectivamente. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. Las reacciones paralelas se reunieron y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 0-100 %/éter de petróleo). Las fracciones deseadas se purificaron de nuevo por HPLC preparativa con una columna YMC Triart C18 (250 x 50 mm, tamaño de partícula de 7 μm), que se eluyó con MeCN al 30-70 %/H<sub>2</sub>O (+ácido fórmico al 0,225 %) con un caudal de 25 ml/min. Las fracciones deseadas se basificaron añadiendo NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado hasta un pH de aproximadamente 8. La solución se concentró para eliminar el MeCN y después se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el intermedio 17 (6,11 g, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,31-8,24 (m, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 4,40-4,32 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,00 (td, *J* = 7,4, 2,9 Hz, 3H). *m/z* (ESI<sup>+</sup>) para (C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub>), 282,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 18: 2-Bromo-6-(4,5-dietil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridina

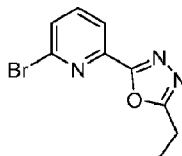


Etapas 1: 6-Bromo-*N*-propanoilpiridin-2-carbohidrazida



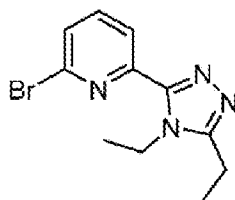
A una mezcla agitada de 6-bromopiridin-2-carbohidrazida (intermedio 1a) (3,00 g, 13,9 mmol) en DCM (46,3 ml) a 0 °C se le añadieron TEA (2,11 g, 20,8 mmol) y cloruro de propanoilo (1,35 g, 15,7 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y después a 20 °C durante 16 h. El análisis por TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:1) demostró que quedaba material de partida. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadieron más TEA (2,11 g, 20,8 mmol) y cloruro de propanoilo (1,45 g, 15,7 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y después a 20 °C durante 16 h. El análisis por TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:1) demostró el consumo del material de partida. La reacción se inactivó añadiendo H<sub>2</sub>O (60 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El material bruto se suspendió en EtOAc (10 ml) y éter de petróleo (30 ml) durante 10 min a 20 °C. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar 6-bromo-*N*-propanoilpiridin-2-carbohidrazida (3,0 g, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,96 (d a, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,36 (d a, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,47-7,70 (m, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 2,38 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Etapas 2: 2-Bromo-6-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina



A una solución agitada de 6-bromo-*N*-propanoilpiridin-2-carbohidrazida (3,00 g, 11,0 mmol) en DCM (50,0 ml) y MeCN (50,0 ml) se le añadieron TEA (6,69 g, 66,2 mmol) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2,31 g, 12,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. El análisis por TLC (EtOAc) demostró el consumo del material de partida. La mezcla se concentró hasta la sequedad. El residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El material bruto se suspendió en EtOAc (3 ml) y éter de petróleo (6 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar 2-bromo-6-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina (1,34 g, rendimiento del 48 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 (dd, *J* = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,80-7,68 (m, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 3,00 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). *m/z* (ESI+) para (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>3</sub>O), 256,0 (M+H)<sup>+</sup>.

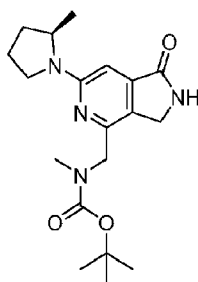
Etapas 3: 2-Bromo-6-(4,5-dietil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridina



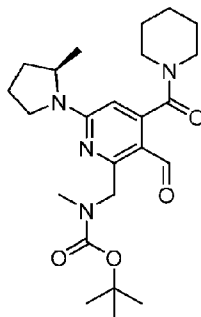
**Intermedio 18**

Se enfrió piridina (8,0 ml) en un baño de hielo hasta 0 °C. Se añadieron sucesivamente TFA (301 mg, 2,64 mmol), 2-bromo-6-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridina (670 mg, 2,64 mmol) y etilamina (476 mg, 10,5 mmol). La mezcla se agitó a 95 °C durante 20 h y después a 100 °C durante 7 h. La reacción se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO<sub>2</sub>, MeOH/EtOAc 1:10) para proporcionar el intermedio 18 (500 mg, rendimiento del 67 %) en forma de una goma amarilla. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28 (dd, *J* = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,61-7,37 (m, 1H), 4,47 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,84 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,57-1,34 (m, 6H). *m/z* (ESI+) para (C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub>), 280,7 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 19: Metil((6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

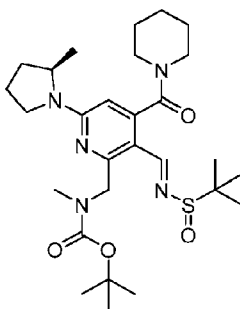


Etapla 1: ({3-Formil-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-2-il}metil)metilcarbamato de *terc*-butilo



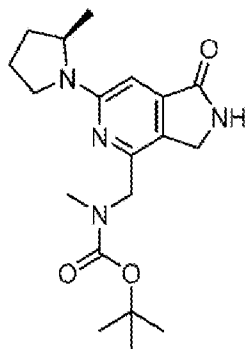
- Una disolución de 2-cloro-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-3-carbaldehído (intermedio 10b) (600 mg, 1,79 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (261 mg, 0,357 mmol) en 1,4-dioxano (25,0 ml) se burbujeó con N<sub>2</sub> durante 5 min y después se calentó hasta 80 °C. Se añadió una disolución de {[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]metil}(cloro)cinc (0,158 M en THF) a 80 °C y la mezcla se agitó otros 35 min a la misma temperatura. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. La mezcla se enfrió hasta 30 °C y se filtró a través de Celite. La torta de filtración se lavó con DCM (5 x 10 ml) y el filtrado se concentró hasta la sequedad. El residuo se reunió con el material bruto obtenido de una reacción paralela realizada de forma idéntica con 100 mg de 2-cloro-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-3-carbaldehído. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/éter de petróleo 1:1) para proporcionar ({3-formil-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-2-il}metil)metilcarbamato de *terc*-butilo (900 mg, rendimiento del 97 %) en forma de una goma amarilla. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,84 (s, 1H), 6,40-6,06 (m, 1H), 4,91-4,45 (m, 2H), 4,52-3,92 (m, 1H), 3,69-3,47 (m, 3H), 3,21-3,00 (m, 2H), 2,98-2,84 (m, 3H), 2,22-1,82 (m, 3H), 1,83-1,66 (m, 1H), 1,59 (s, 4H), 1,41 (s, 7H), 1,19 (d, *J* = 18,2 Hz, 8H). *m/z* (ESI+) para (C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>), 445,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapla 2: {[3-((E)-[2-Metilpropano-2-sulfinil]imino)metil]-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-2-il}metil}carbamato de metilo y *terc*-butilo



- Una mezcla de ({3-formil-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-2-il}metil)metilcarbamato de *terc*-butilo (1,40 g, 3,15 mmol), etóxido de titanio(IV) (1,44 g, 6,30 mmol), y (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfinamida (573 mg, 4,72 mmol) en THF (50,0 ml) se agitó a 50 °C durante 18 h. Se añadieron lotes adicionales de etóxido de titanio(IV) (359 mg, 1,57 mmol) y (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfinamida (115 mg, 0,945 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 20 h más. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida con la formación de la masa del producto deseado. La reacción se inactivó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (150 ml) y se diluyó con DCM (100 ml). La mezcla se filtró a través de Celite y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener {[3-((E)-[2-metilpropano-2-sulfinil]imino)metil]-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-2-il}metil}carbamato de metilo y *terc*-butilo (1,7 g, rendimiento >99 %) en forma de un sólido amarillo. *m/z* (ESI+) para (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S), 548,5 (M+H)<sup>+</sup>.

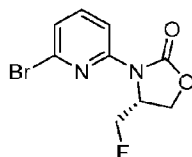
Etapa 3: ({6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato de metilo y *tert*-butilo



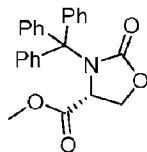
Intermedio 19

5 A una solución de {[3-{(*E*)-[(2-metilpropano-2-sulfinil)imino]metil}-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-4-(piperidin-1-carbonil)piridin-2-il]metil}carbamato de metilo y *tert*-butilo (1,72 g, 3,41 mmol) en THF (20,0 ml) a 0 °C se le añadió LiBH<sub>4</sub> (68,6 mg, 3,15 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. El análisis por TLC demostró el consumo del material de partida. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se añadió una solución de NaOMe (al 30 % en MeOH, 6,24 g, 34,6 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h. El análisis LCMS demostró la formación de la masa del producto deseado. La reacción se concentró hasta la sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc (40 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (40 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc) para proporcionar el intermedio 19 (750 mg, rendimiento del 66 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,04-6,79 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,56-4,43 (m, 2H), 4,43-4,33 (m, 2H), 4,27-4,16 (m, 1H), 3,58 (ddd, *J* = 2,5, 7,3, 10,0 Hz, 1H), 3,45-3,30 (m, 1H), 3,01-2,91 (m, 3H), 2,17-1,96 (m, 3H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,53-1,37 (m, 9H), 1,26-1,23 (m, 3H); *m/z* (ESI+) para (C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>), 361,2 (M+H)<sup>+</sup>.

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

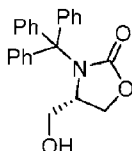


Etapa 1: (4*R*)-2-Oxo-3-(trifenilmetil)-1,3-oxazolidin-4-carboxilato de metilo



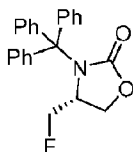
20 Una solución de *N*-(trifenilmetil)-D-serinato de metilo (90,0 g, 249 mmol) y TEA (69,8 g, 690 mmol) en PhMe (1,8 l) se añadió gota a gota a una solución de trifosgeno (69,8 g, 41,5 mmol) en PhMe (300 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>, manteniendo la temperatura a -5-10 °C (interna). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:2) demostró el consumo del material de partida. La reacción se inactivó añadiendo gota a gota HCl 1 N (600 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se separaron las capas. La capa acuosa se basificó hasta un pH de aproximadamente 8-9 mediante la adición de NaOH 2 N y, a continuación, se extrajo con DCM/PhMe (1:5, 1,5 l). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (500 ml) y salmuera (500 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Los sólidos se suspendieron en EtOAc/éter de petróleo (1:3, 400 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar (4*R*)-2-oxo-3-(trifenilmetil)-1,3-oxazolidin-4-carboxilato de metilo (71 g, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,27 (m, 15H), 4,61-4,50 (m, 1H), 4,50-4,38 (m, 1H), 4,21 (dd, *J* = 3,3, 8,9 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H).

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



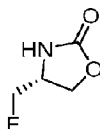
Una solución de (4*R*)-2-oxo-3-(trifenilmetil)-1,3-oxazolidin-4-carboxilato de metilo (158 g, 409 mmol) en THF (2,4 l) se enfrió hasta -65 °C (interna) y se añadió LiAlH<sub>4</sub> (18,6 g, 490 mmol) de modo discontinuo, manteniendo la temperatura por debajo de -60 °C (interna). La mezcla se agitó a -10 °C (interna) durante 1,5 h. El análisis por TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:2) indicó el consumo del material de partida. La mezcla se inactivó añadiendo cuidadosamente Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O hasta que dejó de observarse emisión de gas. La suspensión se filtró a través de un lecho corto de Celite. La torta de filtración se suspendió en EtOAc (500 ml), se agitó durante 10 min y se filtró. Este proceso se repitió 3 veces. El filtrado reunido se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (660 g de SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 0-80 %/éter de petróleo) para proporcionar (4*S*)-4-(hidroximetil)-3-(trifenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (29,9 g, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31-7,10 (m, 15H), 4,36-4,12 (m, 2H), 3,73-3,58 (m, 1H), 3,22-2,94 (m, 2H).

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



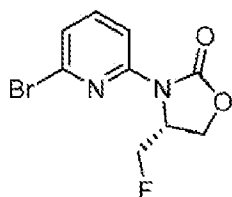
Una solución de (4*S*)-4-(hidroximetil)-3-(trifenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (29,9 g, 83,3 mmol) y TEA (75,9 g, 750 mmol) en MeCN (400 ml) se enfrió con un baño de hielo y agua hasta 0 °C (interna) y se añadió lentamente fluoruro de nonafluorobutananosulfonilo (75,5 g, 250 mmol), manteniendo la temperatura de reacción entre 5 y 10 °C (interna). La solución se agitó a 0 °C (interna) durante 5 min. El análisis por TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:2) demostró el consumo del material de partida. Se añadió gota a gota trihidrofluoruro de trietilamina (40,3 g, 250 mmol) y la solución se agitó a 5-10 °C (interna) durante 2 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (200 ml) y H<sub>2</sub>O (200 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se suspendió en éter de petróleo (200 ml) y EtOAc (100 ml) durante 2 h a temperatura ambiente y los sólidos se recogieron por filtración. El filtrado se concentró hasta la sequedad y se purificó por cromatografía en columna rápida (80 g de SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 30-50 %/éter de petróleo). Las fracciones deseadas se concentraron hasta la sequedad y se reunieron con la torta de filtración aislada previamente para proporcionar (4*R*)-4-(fluorometil)-3-(trifenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (26,7 g, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39-7,22 (m, 15H), 4,54-4,46 (m, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 4,08-3,82 (m, 3H); RMN de <sup>19</sup>F (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -231,64 (s, 1F).

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



Una suspensión de (4*R*)-4-(fluorometil)-3-(trifenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (26,7 g, 74,0 mmol) en DCM (90,0 ml) se enfrió hasta 0 °C (interna) y se trató gota a gota con TFA (90,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La mezcla se concentró hasta la sequedad. El residuo se disolvió en DCM (200 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C (interna) con un baño de agua helada. La mezcla se basificó con NH<sub>4</sub>OH acuoso concentrado hasta un pH de aproximadamente 9, manteniendo la temperatura interna a 5-15 °C (interna). La mezcla se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a través de un lecho corto de Celite. La torta de filtración se lavó con DCM. El filtrado reunido se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (80 g de SiO<sub>2</sub>, EtOAc) para proporcionar (4*R*)-4-(fluorometil)-3-(trifenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (3,86 g, rendimiento del 44 %) en forma de un aceite amarillo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,41 (s a, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 4,42-4,31 (m, 1H), 4,29-4,23 (m, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H); RMN de <sup>19</sup>F (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -229,49 (s, 1F).

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



Intermedio 20

Se burbujeó con N<sub>2</sub> durante 2 min una mezcla de (4*R*)-4-(fluorometil)-3-(trifenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (4,70 g, 39,5 mmol), 2,6-dibromopiridina (14,5 g, 61,2 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (32,1 g, 98,7 mmol) en 1,4-dioxano (250,0 ml). Se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (886 mg, 3,95 mmol) y Xantphos (2,74 g, 4,74 mmol) y se burbujeó la mezcla con N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a

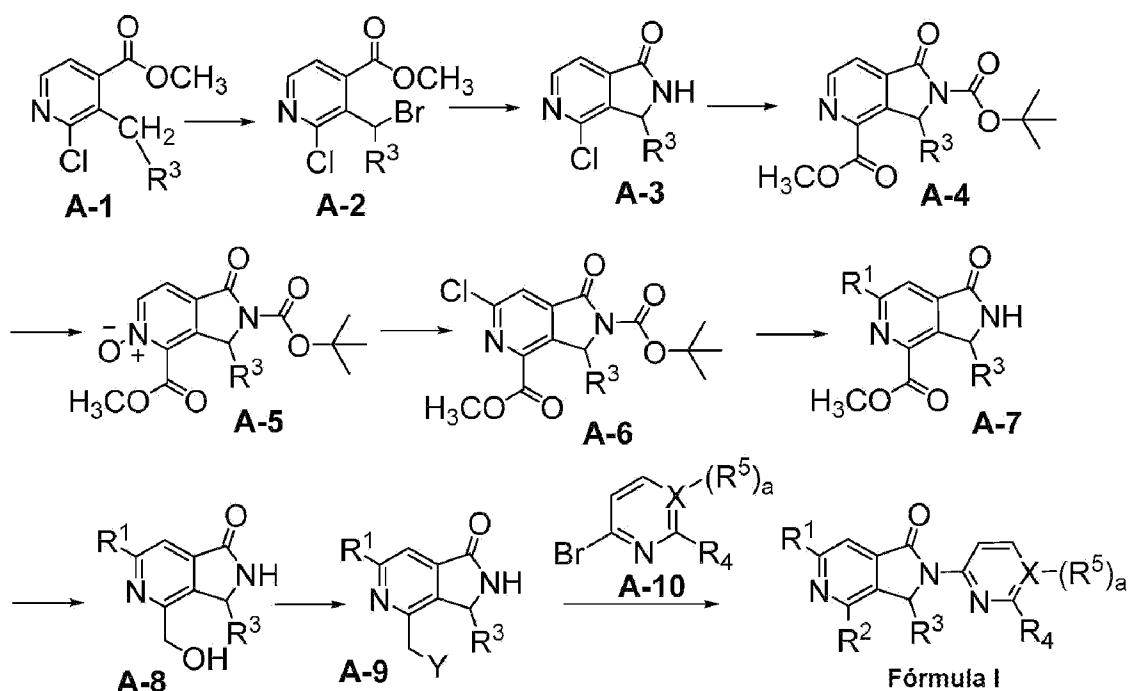
80 °C durante 3 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc (5 x 30 ml). El filtrado reunido se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (330 g de SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 0-30 %/éter de petróleo) para proporcionar el intermedio 20 (3,72 g, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 (dd, *J* = 8,3, 0,7 Hz, 1H), 7,75-7,49 (m, 1H), 7,26 (dd, *J* = 7,6, 0,7 Hz, 1H), 5,12-4,98 (m, 1H), 4,96-4,61 (m, 2H), 4,60-4,48 (m, 2H); RMN de <sup>19</sup>F (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -237,04; *m/z* (ESI+) para (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 276,7 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>30</sup> = +97,3° (c = 1,0, MeOH).

## Ejemplos

### Procedimientos generales

Salvo que se indique lo contrario, las variables en los esquemas tienen el mismo significado que se define en el presente documento. Las aminas mencionadas en el presente documento pueden constituir aminas protegidas que se desprotegen en condiciones convencionales conocidas en la técnica.

### Procedimiento A



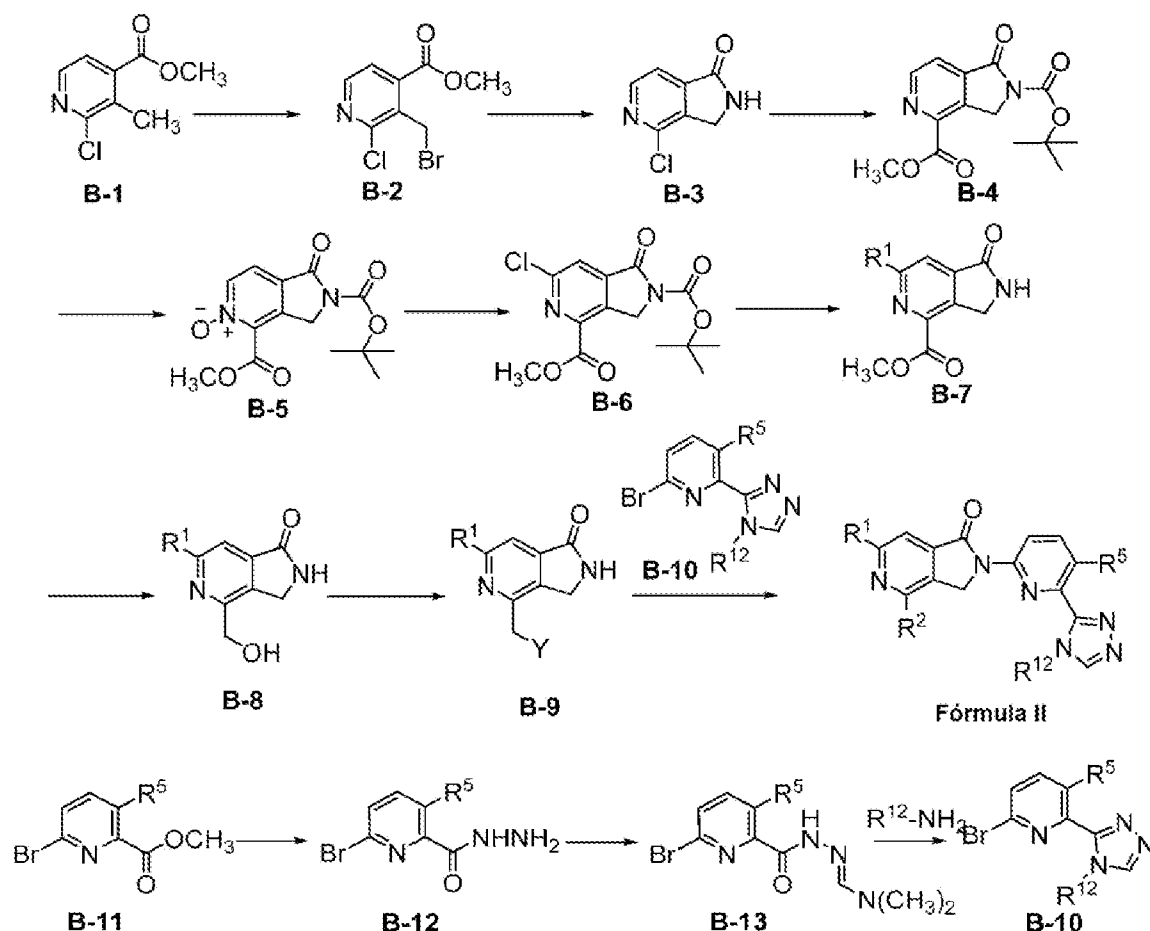
El procedimiento A se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula I, como se representa en el esquema. Con referencia al procedimiento A, en una primera etapa se realiza una bromación del compuesto de fórmula A-1 (por ejemplo, 2-cloro-3-metilisonicotinato de etilo) (J. Med. Chem., 47(25), 6363-6372; 2004) utilizando *N*-bromosuccinimida para obtener un compuesto de fórmula A-2. Durante esta etapa, el sustituyente R<sup>3</sup> debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula I, o una variación protegida del mismo. En una etapa siguiente, el compuesto de fórmula A-2 se somete a amonólisis para formar el compuesto 4-cloro-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de fórmula B-3. A continuación, el compuesto de fórmula B-3 se somete a la carbonilación del cloruro utilizando monóxido de carbono y metanol con catálisis de paladio, seguida de protección para proporcionar el éster de fórmula B-4. En una etapa siguiente, la formación del *N*-óxido del compuesto de fórmula A-4 en condiciones convencionales (peróxido de hidrógeno y urea), seguida de la cloración del compuesto de fórmula A-5 utilizando oxiclورو de fósforo proporciona el cloruro de fórmula A-6. A continuación, la desprotección del grupo protector de carbamato de fórmula A-6 va seguida de la reacción del cloruro con R<sup>1</sup> (por ejemplo, una amina) para obtener el compuesto de fórmula A-7 (por ejemplo, una aminopiridina). Durante esta etapa, el sustituyente R<sup>1</sup> debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula I, o una variación protegida del mismo. En una etapa siguiente, la reducción de la funcionalidad éster en la fórmula A-7 proporciona el alcohol de fórmula A-8. La activación de la funcionalidad alcohol de fórmula A-8, como un mesilato (A-9, Y = OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), seguida de:

i) la azidación (A-9, Y = N<sub>3</sub>) y la reducción de la funcionalidad azida en condiciones convencionales para proporcionar aminas primarias (fórmula C-2, Y = NH<sub>2</sub>); o bien

ii) el desplazamiento directo del mesilato (fórmula A-9, Y = OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) con aminas primarias para obtener las aminas secundarias correspondientes (fórmula A-9, Y = N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> = H y/o alquilo) para obtener el compuesto de fórmula A-9.

- 5 A la protección de la funcionalidad amino como el carbamato de *tert*-butilo correspondiente, fórmula A-9 ( $Y = N(R^8)\text{Boc}$ ,  $R^8 = H$  o alquilo) le sigue por el acoplamiento con la bromopiridina de fórmula A-10 con catálisis de paladio o cobre para proporcionar pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-onas protegidas ( $R^2 = \text{CH}_2N(R^8)\text{Boc}$ ,  $R^8 = H$  o alquilo). Durante esta etapa, los sustituyentes  $R^4$  y  $(R^5)_a$  de fórmula A-10 deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula I, o una variación protegida del mismo. A continuación, una desprotección del grupo protector de carbamato en condiciones convencionales produce pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-onas de fórmula I ( $R^2 = \text{CH}_2N(R^8)(R^9)$ ,  $R^8$  y  $R^9 = H$  y/o alquilo).

## Procedimiento B



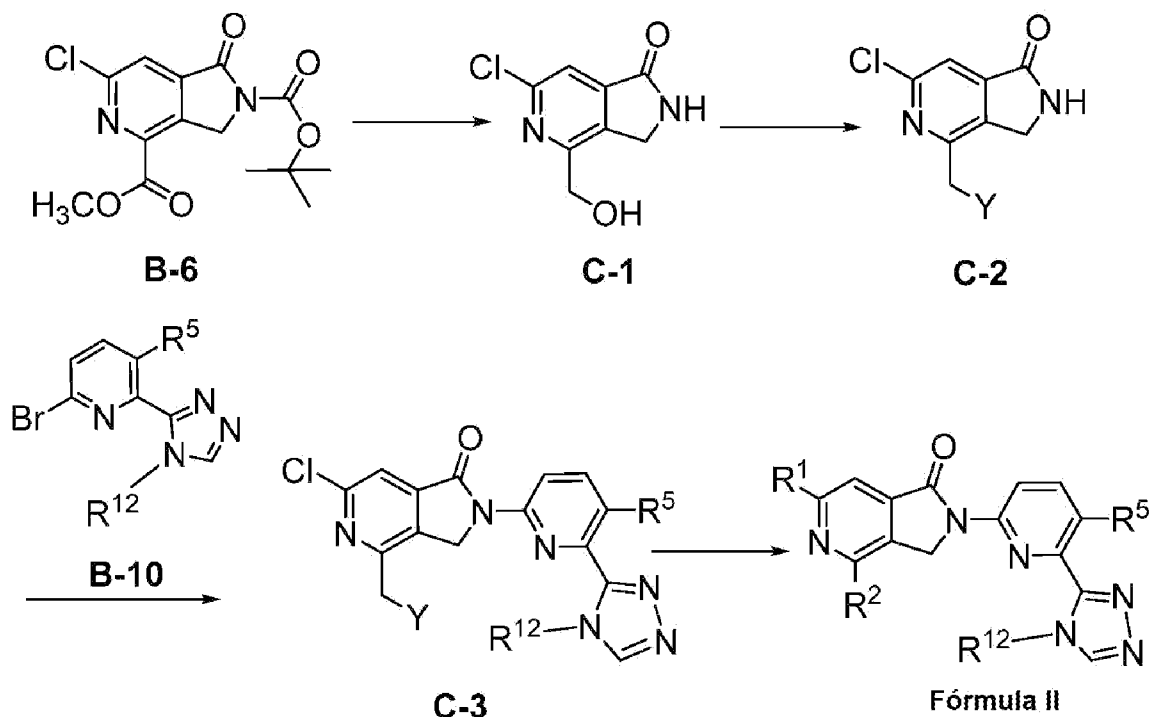
- 10 El procedimiento B se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula II, como se representa en el esquema. Con referencia al procedimiento B, en una primera etapa se realiza una bromación bencílica del compuesto de fórmula B-1 (por ejemplo, 2-cloro-3-metilisonicotinato de etilo) (J. of Med. Chem., 47(25), 6363-6372; 2004) utilizando *N*-bromosuccinimida para proporcionar el compuesto de fórmula B-2. En una etapa siguiente,
- 15 el compuesto de fórmula B-2 se somete a amonólisis con amoníaco para formar el compuesto de fórmula B-3. A continuación, el compuesto de fórmula B-3 se somete a la carbonilación del cloruro utilizando monóxido de carbono y metanol con catálisis de paladio, seguida de protección para proporcionar el éster de fórmula B-4. En una etapa siguiente, la formación del *N*-óxido del compuesto de fórmula B-4 en condiciones convencionales (peróxido de hidrógeno y urea), seguida de la cloración del compuesto de fórmula B-5 utilizando oxiclورو de fósforo proporciona el cloruro de fórmula B-6. A continuación, la desprotección del grupo protector de carbamato del compuesto de fórmula B-6 va seguida de la reacción del cloruro con  $R^1$  (por ejemplo, una amina) para obtener el compuesto de fórmula B-7. Durante esta etapa, el sustituyente  $R^1$  debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula II, o una variación protegida del mismo. En una etapa siguiente, la
- 20 reducción de la funcionalidad éster de fórmula B-7 proporciona el compuesto alcohólico de fórmula B-8. La activación de la funcionalidad alcohol de fórmula B-8, como un mesilato (B-9,  $Y = \text{OSO}_2\text{CH}_3$ ), seguida de:
- 25 i) la azidación (B-9,  $Y = \text{N}_3$ ) y la reducción de la funcionalidad azida en condiciones convencionales para proporcionar aminas primarias (fórmula B-9,  $Y = \text{NH}_2$ ); o bien
- ii) el desplazamiento directo del mesilato (fórmula B-9,  $Y = \text{OSO}_2\text{CH}_3$ ) con aminas primarias para producir las aminas secundarias correspondientes (fórmula C-2,  $Y = N(R^8)(R^9)$ ,  $R^8$  y  $R^9 = H$  y/o alquilo) para producir un compuesto de fórmula C-2.

A la protección de la funcionalidad amino como el carbamato de *tert*-butilo correspondiente, fórmula B-9 ( $Y = N(R^8)Boc$ ,  $R^8 = H$  o alquilo) le sigue el acoplamiento con la bromopiridina de fórmula B-10 con catálisis de paladio o cobre para proporcionar pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-onas protegidas ( $R^2 = CH_2N(R^8)Boc$ ,  $R^8 = H$  y/o alquilo). Durante esta etapa, los sustituyentes  $R^5$  y  $R^{12}$  de la fórmula B-10 deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula II, o una variación protegida del mismo.

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

La preparación del compuesto de fórmula B-10 puede realizarse por hidrazinólisis del éster de bromopiridina de fórmula B-11 (J. of Med. Chem., 60(2), 722-748; 2017) para formar el compuesto de fórmula B-12. Durante esta etapa, el sustituyente  $R^5$  de la fórmula B-11 debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula II, o una variación protegida del mismo. A continuación, la reacción de la hidrazida de fórmula B-12 con dimetilformamida dimetil acetal proporciona el compuesto de fórmula B-13. La condensación del compuesto de fórmula B-13 con una amina (por ejemplo,  $R_12-NH_2$ ) produce el triazol de fórmula B-10. Durante esta etapa, el sustituyente  $R^{12}$  de la amina debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula II, o una variación protegida del mismo.

#### Procedimiento C



El procedimiento C se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula II, como se representa en el esquema. Con referencia al procedimiento C, en una primera etapa, una reducción de la funcionalidad éster del compuesto de fórmula B-6 proporciona el compuesto de alcohol de fórmula C-1. A continuación, se procedió a la activación de la funcionalidad alcohol de fórmula C-1 como un mesilato (C-2,  $Y = OSO_2CH_3$ ), seguida de:

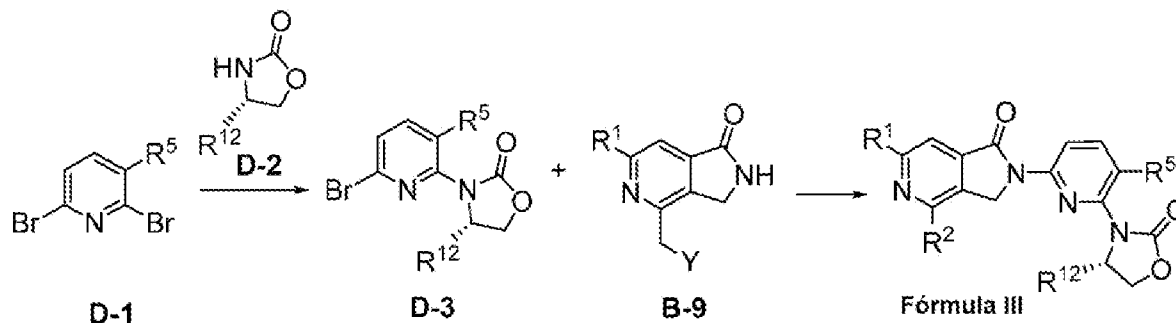
i) la azidación (C-2,  $Y = N_3$ ) y la reducción de la funcionalidad azida en condiciones convencionales para proporcionar aminas primarias (fórmula C-2,  $Y = NH_2$ ); o bien

ii) el desplazamiento directo del mesilato (fórmula C-2,  $Y = OSO_2CH_3$ ) con aminas primarias para producir las aminas secundarias correspondientes (fórmula C-2,  $Y = N(R^8)(R^9)$ ,  $R^8$  y  $R^9 = H$  y/o alquilo) para producir un compuesto de fórmula C-2.

A la protección de la funcionalidad amino como el carbamato de *tert*-butilo correspondiente produce C-2 ( $Y = N(R^8)Boc$ ,  $R^8 = H$  o alquilo) le sigue el acoplamiento con la bromopiridina de fórmula B-10 con catálisis de paladio o cobre para proporcionar pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-onas protegidas de fórmula C-3 ( $R^2 = CH_2N(R^8)Boc$ ,  $R^8 = H$  o alquilo). Durante esta etapa, los sustituyentes  $R^5$  y  $R^{12}$  de la fórmula B-10 deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula II, o una variación protegida del mismo. A continuación, el acoplamiento cruzado mediado por paladio o cobre de la fórmula C-3 con aminas, aminas protegidas o trifluoroboratos/ácidos borónicos/boronatos/cincatos de alquilo o ésteres borónicos de alqueno, seguido de reducción o ciclopropanación y posterior desprotección del grupo protector de carbamato da lugar a las pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-onas de fórmula II ( $R^2 =$

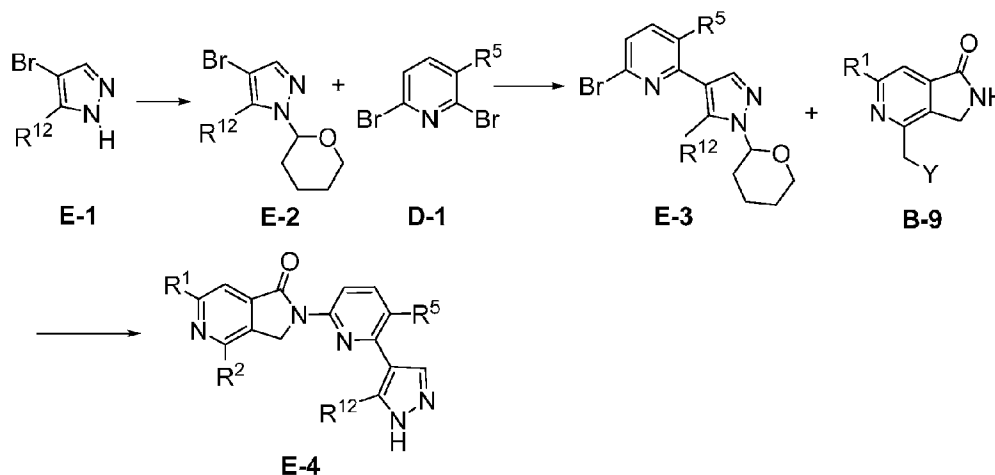
$\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ ,  $\text{R}^8$  y  $\text{R}^9 = \text{H}$  y/o alquilo, y el sustituyente  $\text{R}^1$  debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula II, o una variación protegida del mismo).

#### Procedimiento D



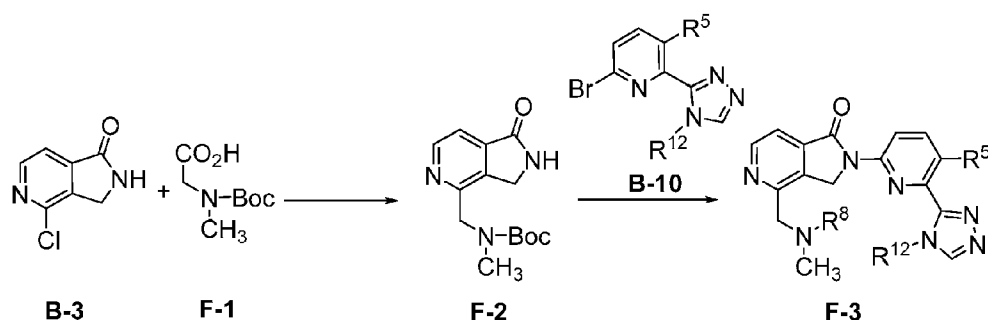
- 5 El procedimiento D se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula III, como se representa en el esquema. Con referencia al procedimiento D, en una primera etapa, un acoplamiento de la 2,6-dibromopiridina de fórmula D-1 con la oxazolidinona de fórmula D-2 con catálisis de paladio produce la bromopiridina de fórmula D-3. Durante esta etapa, el sustituyente  $\text{R}^5$  de la fórmula D-1 y el sustituyente  $\text{R}^{12}$  de la fórmula D-2 deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula III, o una variación protegida del mismo.
- 10 A continuación, el acoplamiento del compuesto de fórmula D-3 con el compuesto de fórmula B-9 ( $\text{Y} = \text{N}(\text{R}^8)\text{Boc}$ ,  $\text{R}^8 = \text{H}$  o alquilo) con catálisis de paladio o cobre proporciona pirrolo[3,4-c]piridin-1-onas protegidas ( $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)\text{Boc}$ ,  $\text{R}^8 = \text{H}$  o alquilo, y el sustituyente  $\text{R}^1$  debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula III, o una variación protegida del mismo). En una siguiente etapa, la desprotección del grupo protector de carbamato en condiciones convencionales produce pirrolo[3,4-c]piridin-1-onas de fórmula III ( $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)\text{Boc}$ ,  $\text{R}^8$  y  $\text{R}^9 = \text{H}$  y/o alquilo).
- 15

#### Procedimiento E



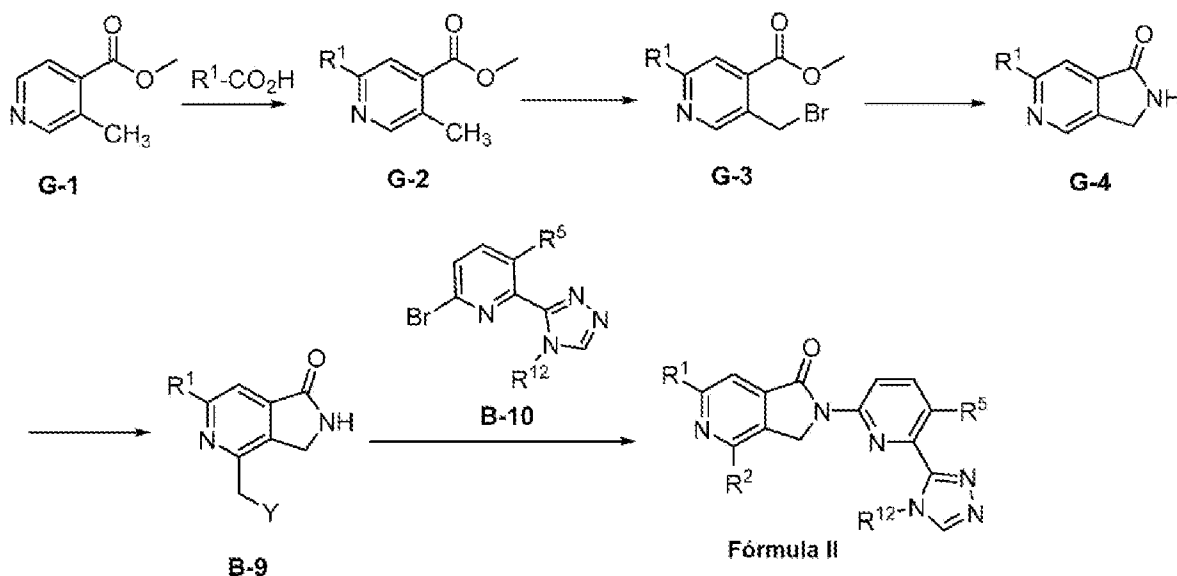
- El procedimiento E se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula E-4, como se representa en el esquema. Con referencia al procedimiento E, en una primera etapa, la protección del compuesto de fórmula E-1 (por ejemplo, 4-bromo-5-isopropil-1H-pirazol) con un grupo tetrahidropirranilo (THP) produce el pirazol de fórmula E-2. Durante esta etapa, el sustituyente  $\text{R}^{12}$  de la fórmula E-1 debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula E-4, o una variación protegida del mismo. A continuación, la fórmula de E-2 se acopla con una 2,6-dibromopiridina de fórmula D-1 (por ejemplo,  $\text{R}^5 = \text{H}$  o F) para producir la bromopiridina de fórmula E-3. Durante esta etapa, el sustituyente  $\text{R}^5$  de la fórmula D-1 debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula E-4, o una variación protegida del mismo. En una etapa siguiente, el acoplamiento de la fórmula E-3 con el compuesto de fórmula B-9 ( $\text{Y} = \text{N}(\text{R}^8)\text{Boc}$ ,  $\text{R}^8 = \text{H}$  o alquilo) con catálisis de paladio o cobre proporciona las pirrolo[3,4-c]piridin-1-onas protegidas de fórmula E-4 ( $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)\text{Boc}$ ,  $\text{R}^8 = \text{H}$  o alquilo). Durante esta etapa, el sustituyente  $\text{R}^1$  de la fórmula B-9 y el sustituyente  $\text{R}^5$  de la fórmula E-3 deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula E-4, o una variación protegida del mismo. A continuación, la desprotección de la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona protegida en condiciones convencionales produce pirrolo[3,4-c]piridin-1-onas de fórmula E-4 ( $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ ,  $\text{R}^8$  y  $\text{R}^9 = \text{H}$  y/o alquilo).
- 20
- 25
- 30

#### Procedimiento F



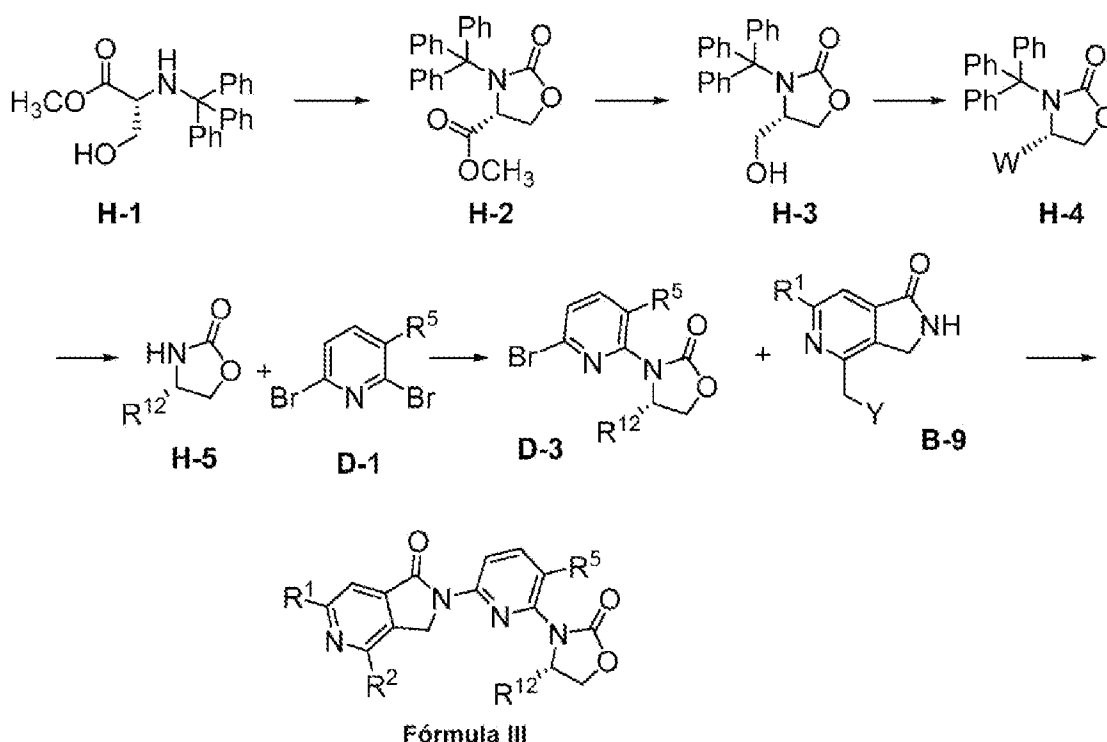
El procedimiento F se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula F-3, como se representa en el esquema. Con referencia al procedimiento F, en una primera etapa, un acoplamiento del compuesto de fórmula B-3 en condiciones de catálisis fotorreductora (Zuo, *et al.*, "Merging photoredox and nickel catalysis: Coupling of  $\alpha$ -carboxyl sp<sup>3</sup>-carbons with aryl halides", Science, 2014, 345, 437-440) utilizando sarcosina (F-1) como fuente del radical aminoalquilo proporciona la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula F-2. A continuación, un acoplamiento del compuesto de fórmula F-2 con el compuesto de bromo piridina de fórmula B-10 con catálisis de paladio o cobre proporciona una pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona protegida de fórmula F-3 ( $R^8$  = Boc). Durante esta etapa, los sustituyentes  $R^5$  y  $R^{12}$  de la fórmula B-10 deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula F-3, o una variación protegida del mismo. En una etapa siguiente, una desprotección del grupo protector de carbamato en condiciones convencionales produce pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula F-3 en la que  $R^8$  = H.

#### Procedimiento G



El procedimiento G se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula II, como se representa en el esquema. Con referencia al procedimiento G, en una primera etapa, una reacción de sustitución radical nucleofílica del compuesto de fórmula G-1 (por ejemplo, 3-metilisonicotinato de metilo) con un ácido carboxílico (por ejemplo,  $R^1CO_2H$ ) en condiciones de descarboxilación oxidativa con nitrato de plata y un agente oxidante (persulfato de amonio) proporciona el éster de fórmula G-2. Durante esta etapa, el sustituyente  $R^1$  del ácido carboxílico debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula II, o una variación protegida del mismo. A continuación, una bromación con *N*-bromosuccinimida produce el bromuro de fórmula G-3. En la siguiente etapa, la amonólisis del bromuro de fórmula G-3 con amoníaco produce la 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula G-4. A continuación, una sustitución radical descarboxilativa con un aminoácido protegido por *N*-Boc en condiciones oxidativas da lugar a la amina bencílica de fórmula B-9 ( $Y$  =  $N(R^8)Boc$ ,  $R^8$  = H o alquilo). En la siguiente etapa, un acoplamiento con la bromopiridina de fórmula B-10 con catálisis de paladio o cobre proporciona una pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona protegida de fórmula II ( $R^2$  =  $CH_2N(R^8)Boc$ ,  $R^8$  = H o alquilo). A continuación, una desprotección del grupo protector de carbamato en condiciones convencionales produce pirrolo[3,4-c]piridin-1-onas de fórmula II ( $R^2$  =  $CH_2N(R^8)(R^9)$ ,  $R^8$  y  $R^9$  = H y/o alquilo).

#### Procedimiento H



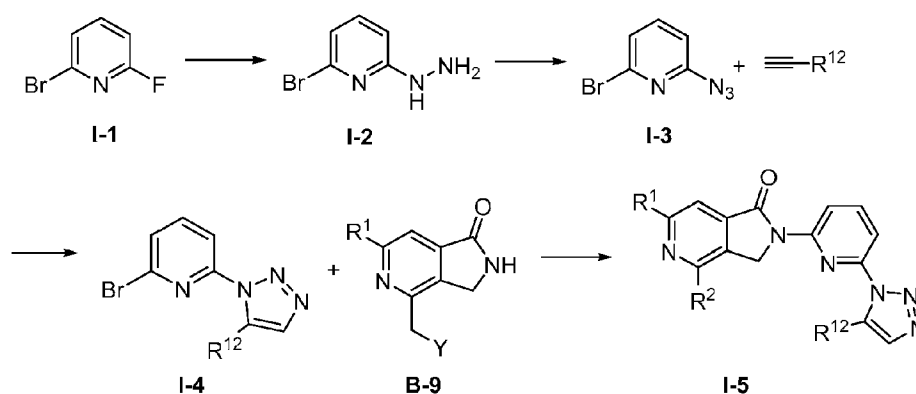
El procedimiento H se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula III, como se representa en el esquema. Con referencia al procedimiento H, en una primera etapa, la oxazolidinona de fórmula H-2 se prepara mediante una ciclación del tritil-D-serinato de metilo de fórmula H-1 utilizando trifosgeno. A continuación, una reducción del éster de fórmula H-2 proporciona el alcohol de fórmula H-3. En la siguiente etapa se realiza:

(i) la desoxifluoración del compuesto de fórmula H-3 para producir el compuesto de fórmula H-4 ( $W = \text{fluoroalquilo}$ , por ejemplo,  $\text{CH}_2\text{F}$ ), o bien

(ii) la oxidación del alcohol de fórmula H-3 al aldehído de fórmula H-4 ( $W = \text{CHO}$ ), seguida de difluorometilación para proporcionar el compuesto de fórmula H-4 ( $W = \text{CHF}_2$ ).

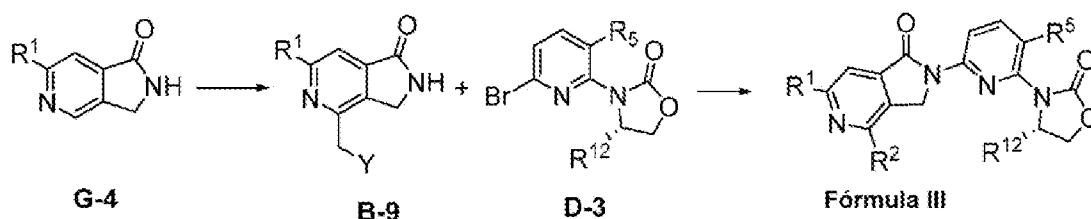
A continuación, una desprotección del grupo *N*-tritil de fórmula H-4, seguida de acoplamiento de la oxazolidinona correspondiente de fórmula H-5 a 2,6-dibromopiridina de fórmula D-1 proporciona la bromopiridina de fórmula D-3. Durante esta etapa, el sustituyente  $R^5$  de fórmula D-1 y el sustituyente  $R^{12}$  de fórmula H-5 deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula III, o una variación protegida del mismo. A continuación, el acoplamiento del compuesto de fórmula D-3 al compuesto de fórmula B-9 (el sustituyente  $R^1$  debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula III, o una variación protegida del mismo,  $Y = \text{N}(R^8)\text{Boc}$ ,  $R^8 = \text{H}$  o alquilo) con catálisis de paladio o cobre proporciona una pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona protegida de fórmula III ( $R^2 = \text{CH}_2\text{N}(R^8)\text{Boc}$ ,  $R^8 = \text{H}$  o alquilo,  $R^{12} = \text{CH}_2\text{F}$  o  $\text{CHF}_2$ ). En la última etapa, una desprotección del grupo protector de carbamato en condiciones convencionales produce pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona de fórmula III ( $R^2 = \text{CH}_2\text{N}(R^8)(R^9)$ ,  $R^8$  y  $R^9 = \text{H}$  y/o alquilo).

Procedimiento I



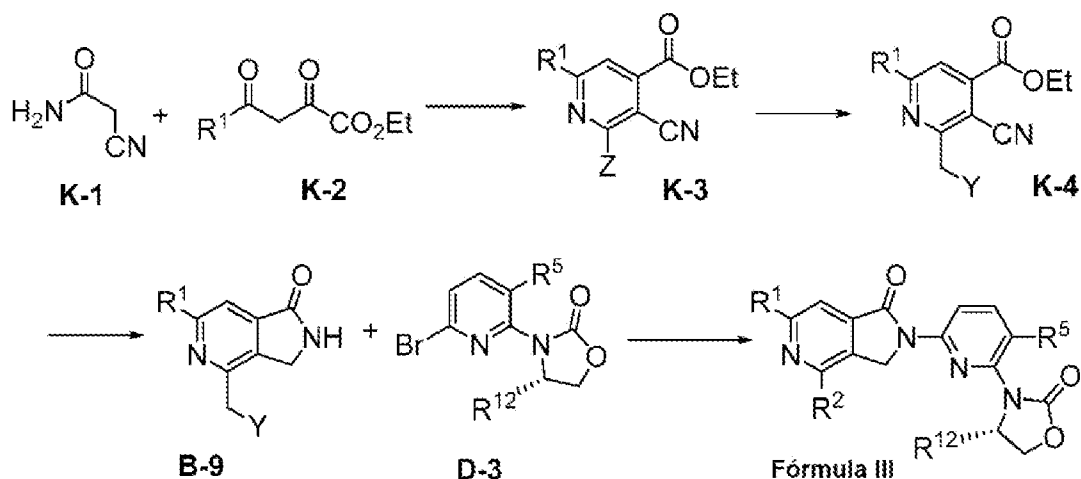
El procedimiento I se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula I-5, como se representa en el esquema. Con referencia al procedimiento I, en una primera etapa, la hidrazinólisis de la 2-bromo-6-fluoropiridina de fórmula I-1 da lugar a un compuesto de fórmula I-2. En una siguiente etapa, la diazotización de la hidrazina de fórmula I-2 produce la azida de fórmula I-3. A continuación, la cicloadición de la azida de fórmula I-3 con un alquino proporciona el 1,2,3-triazol de fórmula I-4. Durante esta etapa, el sustituyente  $R^{12}$  del alquino debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula I-5, o una variación protegida del mismo. En una siguiente etapa, el acoplamiento del compuesto de fórmula I-4 con B-9 ( $Y = N(R^8)Boc$ ,  $R^8 = H$  o alquilo, y el sustituyente  $R^1$  debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula I-5, o una variación protegida del mismo) con catálisis de paladio proporciona una pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona protegida de fórmula I-5. A continuación, la desprotección del grupo protector de carbamato en condiciones convencionales produce la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula I-5 ( $R^2 = CH_2N(R^8)(R^9)$ ,  $R^8$  y  $R^9 = H$  y/o alquilo).

Procedimiento J



El procedimiento J se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula III, como se representa en el esquema. Con referencia al procedimiento J, en una primera etapa, una hidroximetilación mediada por radicales de un compuesto de fórmula G-4 utilizando metanol y persulfato de amonio proporciona el compuesto de fórmula B-9 ( $Y = OH$ ). Durante esta etapa, el sustituyente  $R^1$  de la fórmula G-4 debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula III, o una variación protegida del mismo. A continuación, a la activación de la funcionalidad alcohol como mesilato (B-9,  $Y = OSO_2CH_3$ ) le sigue la azidación (B-9,  $Y = N_3$ ) y la reducción de la funcionalidad azida en condiciones convencionales para proporcionar aminas primarias (B-9,  $Y = NH_2$ ). En una siguiente etapa, la protección de la funcionalidad amino como el carbamato de *tert*-butilo correspondiente produce B-9 ( $Y = N(R^8)Boc$ ,  $R^8 = H$ ). A continuación, un acoplamiento del compuesto de fórmula D-3 con B-9 con catálisis de paladio o cobre proporciona una pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona protegida de fórmula III ( $R^2 = CH_2N(R^8)Boc$ ,  $R^8 = H$ , y el sustituyente  $R^{12}$  debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula III, o una variación protegida del mismo). En una última etapa, la desprotección del grupo protector de carbamato en condiciones convencionales produce pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula III ( $R^2 = CH_2N(R^8)(R^9)$ ,  $R^8$  y  $R^9 = H$ ).

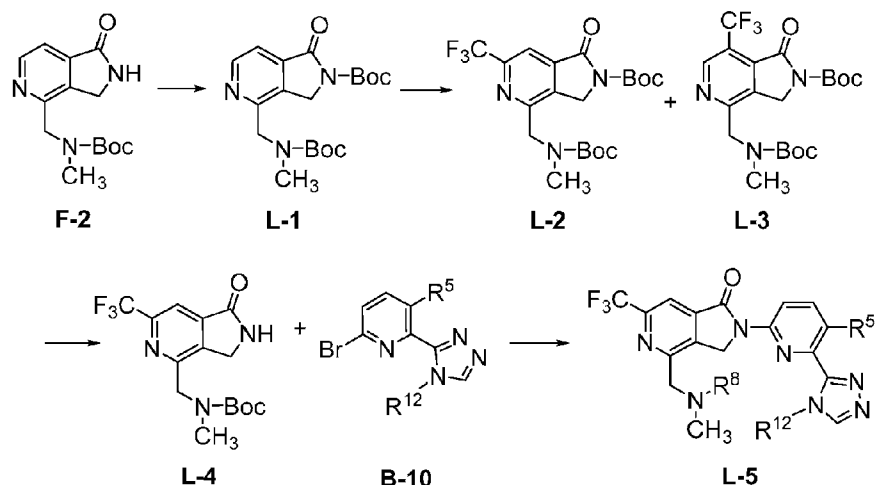
Procedimiento K



El procedimiento K se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula III, como se representa en el esquema. Con referencia al procedimiento K, en una primera etapa, la condensación de la 2-cianoacetamida de fórmula K-1 con el éster oxalato de fórmula K-2 da lugar a la hidroxipiridina de fórmula K-3 ( $Z = OH$ ). Durante esta etapa, el sustituyente  $R^1$  de la fórmula K-2 debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula III, o una variación protegida del mismo. En una etapa siguiente, la cloración en condiciones convencionales ( $POCl_3$ ) proporciona la cloropiridina de fórmula K-3 ( $Z = Cl$ ). A continuación, el acoplamiento de la cloropiridina de fórmula K-3 ( $Z = Cl$ ) en condiciones de catálisis fotorreductora (Zuo, *et al.*, "Merging photoredox with nickel catalysis: Coupling of  $\alpha$ -carboxyl  $sp^3$ -carbons with aryl halides", *Science*, 2014, 345, 437-440) utilizando sarcosina como fuente del radical aminoalquilo, proporciona la bencilamina de fórmula K-4 [ $Y = N(CH_3)Boc$ ]. En la siguiente etapa, la reducción del grupo ciano y la ciclación concomitante producen la 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-

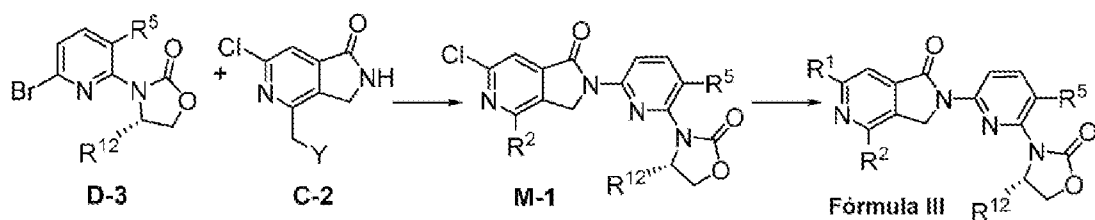
c]piridin-1-ona de fórmula B-9 ( $Y = N(CH_3)Boc$ ). A continuación, el acoplamiento del compuesto de fórmula D-3 con B-9 ( $Y = N(CH_3)Boc$ ) con catálisis de paladio o cobre proporciona una pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona protegida de fórmula III ( $R^2 = CH_2N(CH_3)Boc$ , y los sustituyentes  $R^5$  y  $R^{12}$  deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula III, o una variación protegida del mismo). En una última etapa, la desprotección del grupo protector de carbamato en condiciones convencionales produce pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula III ( $R^2 = CH_2N(CH_3)H$ ).

#### Procedimiento L



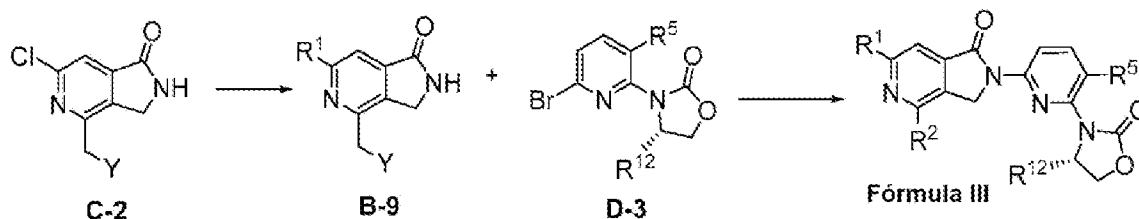
El procedimiento L se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula L-5, como se representa en el esquema. Con referencia al procedimiento L, en una primera etapa, la protección de la lactama de fórmula F-2 con un grupo protector de carbamato utilizando dicarbonato de di-terc-butilo y 4-dimetilaminopiridina da lugar a un compuesto de fórmula L-1. A continuación, la trifluorometilación del compuesto de fórmula L-1 utilizando trifluorometanosulfinato de cinc e hidropéroxido de terc-butilo da lugar a una mezcla de 6-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridina de fórmula L-2 y 7-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridina de fórmula L-3. Tras la separación por cromatografía en columna, la desprotección global de los grupos protectores carbamato de fórmula L-2 en condiciones ácidas (TFA), seguida de la protección selectiva de la funcionalidad bencilamina con un grupo protector de carbamato, utilizando dicarbonato de di-terc-butilo y trimetilamina, proporciona la trifluorometil lactama de fórmula L-4. En la siguiente etapa, el acoplamiento del compuesto de fórmula L-4 con el compuesto de fórmula B-10 con catálisis de paladio proporciona una pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona protegida de fórmula L-5 ( $R^8 = Boc$ ). Durante esta etapa, los sustituyentes  $R^5$  y  $R^{12}$  de la fórmula B-10 deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula L-5, o una variación protegida del mismo. En la última etapa, la desprotección del grupo protector de carbamato en condiciones convencionales produce pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula L-5 ( $R^8 = H$ ).

#### Procedimiento M



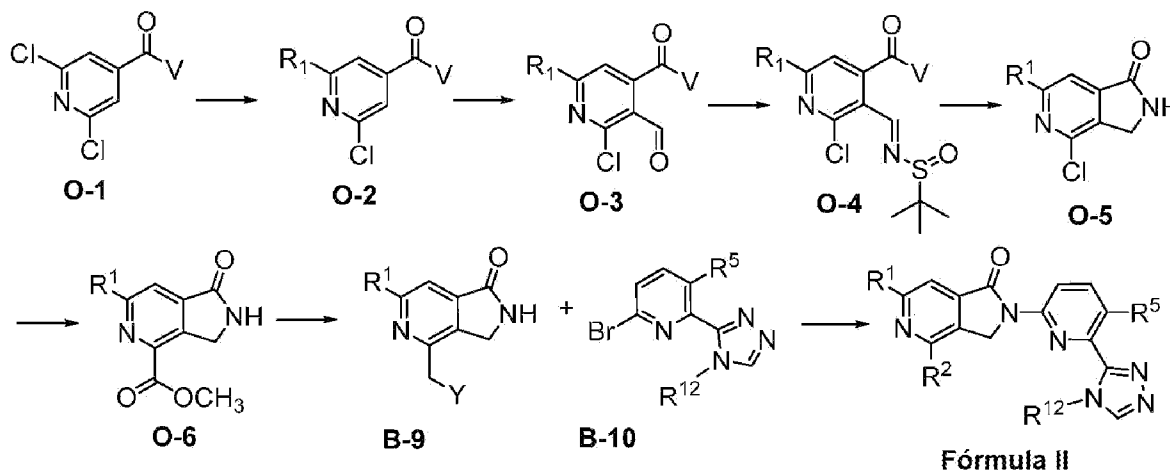
El procedimiento M se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula III, como se representa en el esquema. Con referencia al procedimiento M, en una primera etapa, el acoplamiento del compuesto de fórmula D-3 al compuesto de fórmula C-2 ( $Y = N(R^8)Boc$ ,  $R^8 = H$  o alquilo) con catálisis de paladio o cobre proporciona una pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona protegida de fórmula M-1 ( $R^2 = CH_2N(R^8)Boc$ ,  $R^8 = H$  o alquilo). Durante esta etapa, los sustituyentes  $R^5$  y  $R^{12}$  de la fórmula D-3 deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula III, o una variación protegida del mismo. A continuación, el acoplamiento cruzado mediado por paladio o cobre de la fórmula M-1 con aminas, aminas protegidas o trifluoroboratos/ácidos borónicos/boronatos/cincatos de alquilo o ésteres borónicos de alquenoilo, seguido de reducción o ciclopropanación y posterior desprotección del grupo protector de carbamato, da lugar a la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula III, en la que el sustituyente  $R^1$  debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula III, o una variación protegida del mismo ( $R^2 = CH_2N(R^8)(R^9)$ ,  $R^8$  y  $R^9 = H$  y/o alquilo).

#### Procedimiento N



El procedimiento N se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula III, como se representa en el esquema. Con referencia al procedimiento N, en una primera etapa, el acoplamiento cruzado mediado por paladio o cobre entre un compuesto de fórmula C-2 ( $Y = N(R^8)\text{Boc}$ ,  $R = H$  o alquilo) y aminas, aminas protegidas o trifluoroboratos/ácidos borónicos/boronatos/cincatos de alquilo o ésteres borónicos de alqueno, seguido de reducción o ciclopropanación proporciona un compuesto de fórmula B-9. Durante esta etapa, el sustituyente  $R^1$  de la fórmula B-9 debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula III, o una variación protegida del mismo. En una etapa siguiente, el acoplamiento de la fórmula D-3 al compuesto de fórmula B-9 con catálisis de paladio o cobre seguido de la desprotección del grupo protector de carbamato proporciona la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula III ( $R^2 = \text{CH}_2\text{N}(R^8)(R^9)$ ,  $R^8$  y  $R^9 = H$  y/o alquilo). Durante esta etapa, los sustituyentes  $R^5$  y  $R^{12}$  de la fórmula D-3 deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula III, o una variación protegida del mismo.

#### Procedimiento O



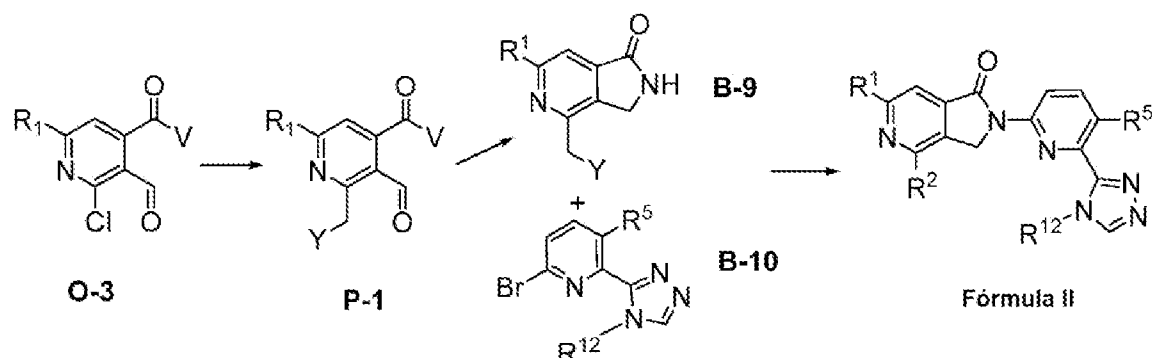
El procedimiento O se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula II, como se representa en el esquema. Con referencia al procedimiento O, en una primera etapa, el acoplamiento cruzado o la sustitución aromática nucleofílica entre el compañero de acoplamiento requerido o la amina (o versión protegida de la misma) y la dicloropiridina de fórmula O-1 ( $V = N(\text{CH}_3)_2$  u OH o piperidina u OMe) produce O-2 ( $R^1 = N(R^6)R^7$  o alquilo). La formulación de O-2 proporciona entonces el aldehído O-3. La condensación posterior con una sulfonamida de Ellman proporciona el compuesto de fórmula O-4. La reducción posterior proporcionó el compuesto de fórmula O-5. La carbonilación del cloruro de la fórmula O-5 utilizando monóxido de carbono y metanol con catálisis de paladio proporciona el éster de la fórmula O-6. La reducción del éster de fórmula O-6 proporciona el alcohol bencílico B-9 ( $Y = OH$ ). La activación de la funcionalidad alcohol produce el mesilato (B-9,  $Y = \text{OSO}_2\text{CH}_3$ ). En la siguiente etapa se realiza:

i) la azidación (B-9,  $Y = \text{N}_3$ ) y la reducción de la funcionalidad azida en condiciones convencionales para proporcionar aminas primarias (fórmula B-9,  $Y = \text{NH}_2$ ); o bien

ii) el desplazamiento directo del mesilato (fórmula B-9,  $Y = \text{OSO}_2\text{CH}_3$ ) con aminas primarias para producir las aminas secundarias correspondientes (fórmula B-9,  $Y = N(R^8)(R^9)$ ,  $R^8$  y  $R^9 = H$  y/o alquilo) para obtener el compuesto de fórmula B-9.

La protección de la funcionalidad amino como el carbamato de *tert*-butilo correspondiente, B-9 ( $Y = N(R^8)\text{Boc}$ ), seguido del acoplamiento con el bromopiridinotriazol B-10 con catálisis de paladio o cobre proporciona las pirrolo[3,4-c]piridin-1-onas protegidas de fórmula II ( $R^2 = \text{CH}_2\text{N}(R^8)\text{Boc}$ ,  $R^8 = H$  o alquilo,  $R^1 = N(R^6)(R^7)$  o alquilo). En esta etapa, el sustituyente  $R^{12}$  de la fórmula B-10 debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula II, o una variación protegida del mismo. La escisión del grupo o grupos protectores en condiciones convencionales produce pirrolo[3,4-c]piridin-1-onas de fórmula II ( $R^2 = \text{CH}_2\text{N}(R^8)(R^9)$ ,  $R^1 = N(R^6)(R^7)$  o alquilo).

#### Procedimiento P

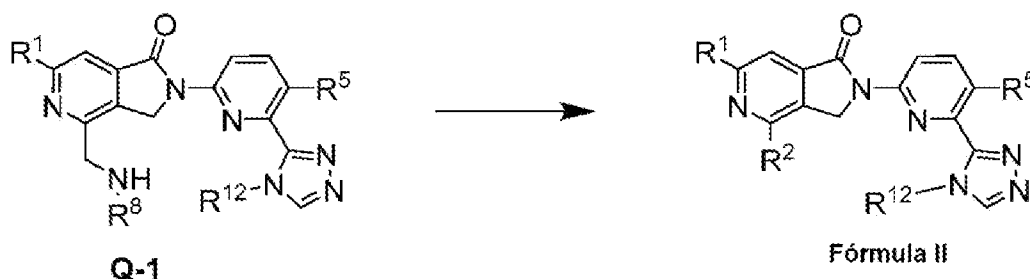


El procedimiento P se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula II, como se representa en el esquema. En una primera etapa, a partir del compuesto de fórmula O-3 (V = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> u OH o piperidina u OMe u OEt u OiPr) se realiza:

- 5 i. un acoplamiento fotorredox descarboxilativo mediado por iridio con el ácido carboxílico requerido para obtener el compuesto de fórmula P-1 (Y = N(R<sup>8</sup>)Boc); o bien
- ii. un acoplamiento de Negishi con el aminoalquilcincato requerido para proporcionar el compuesto de fórmula P-1 (Y = N(R<sup>8</sup>)Boc); o bien
- 10 iii. un acoplamiento cruzado de Suzuki con la sal trifluoroborato, el ácido borónico o el éster borónico necesarios para obtener el compuesto de fórmula P-1 (Y = N(R<sup>8</sup>)Boc)

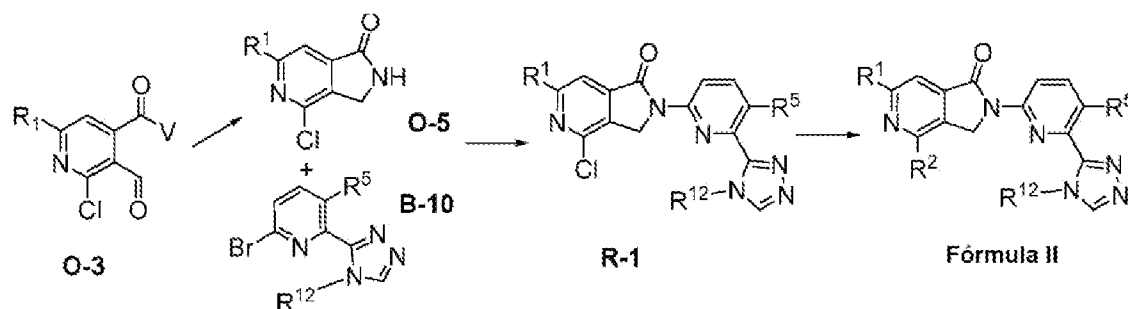
La condensación posterior con una sulfonamida de Ellman y la reducción proporcionan el compuesto de fórmula B-9. El acoplamiento con el bromopiridinotriazol B-10 con catálisis de paladio o cobre proporciona la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona protegida de fórmula II (R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)Boc). En esta etapa, el sustituyente R<sup>12</sup> de fórmula B-10 debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula II, o una variación protegida del mismo. La escisión del grupo o grupos protectores en condiciones convencionales produce la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula II (R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)).

Procedimiento Q



- 20 El procedimiento Q se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula II, como se representa en el esquema. En una primera etapa, la aminación reductora o alquilación de la amina de fórmula Q-1 proporciona la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula II (R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)). En esta etapa, los sustituyentes R<sup>5</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>1</sup> de fórmula Q-1 deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula II.

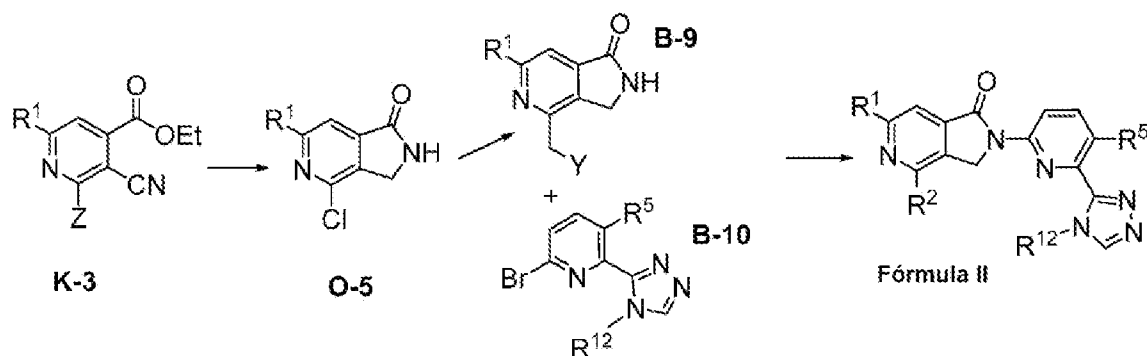
Procedimiento R



- 25 El procedimiento R se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula II, como se representa en el esquema. En una primera etapa, la aminación reductora del compuesto de fórmula O-3 con un

equivalente de amoníaco o, como alternativa, con sulfonamida de Ellman proporciona el compuesto de fórmula O-5. En esta etapa, el sustituyente  $R^1$  de la fórmula O-3 debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula II, o una variación protegida del mismo. El acoplamiento con el bromopiridinotriazol B-10 con catálisis de paladio o cobre proporciona el compuesto de fórmula R-1. En esta etapa, el sustituyente  $R^{12}$  de la fórmula B-10 debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula II, o una variación protegida del mismo. El acoplamiento cruzado de Suzuki con el trifluoroborato adecuado, seguido de la desprotección del grupo o grupos protectores en condiciones convencionales produce la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula II ( $R^2 = CH_2N(R^8)(R^9)$ ).

#### Procedimiento 5



El procedimiento S se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula II, como se representa en el esquema. En una primera etapa, la reducción mediada por níquel del nitrilo del compuesto de fórmula K-3 ( $Z = Cl$ ) produce el compuesto de fórmula O-5. En esta etapa, el sustituyente  $R^1$  de la fórmula K-3 debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula II, o una variación protegida del mismo. En la siguiente etapa se realiza:

i) Un acoplamiento cruzado fotoreductor descarboxilativo mediado por níquel del compuesto de fórmula O-5 con el ácido requerido que proporciona el compuesto de fórmula B-9 ( $Y = N(R^8)Boc$ ); o bien

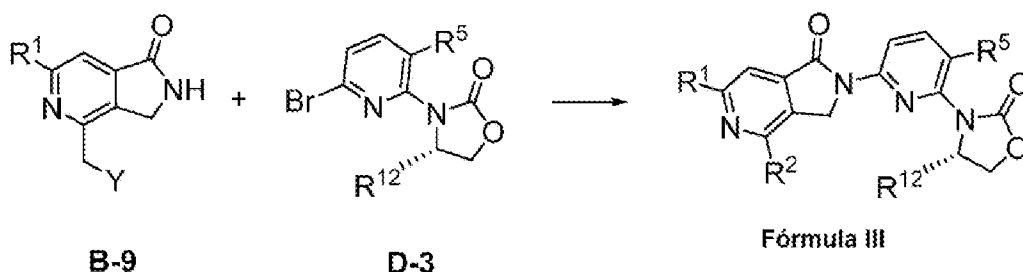
ii) Una carbonilación del cloruro de fórmula O-5 utilizando monóxido de carbono y metanol con catálisis de paladio que proporciona un éster que se reduce a continuación (B-9,  $Y = OH$ ), y se activa como mesilato (B-9,  $Y = OSO_2CH_3$ ). En la siguiente etapa se realiza:

a. El desplazamiento directo del mesilato con aminas primarias que proporciona las correspondientes aminas secundarias de fórmula B-9 ( $Y = N(R^8)(R^9)$ ); o bien

b. La azidación (B-9,  $Y = N_3$ ) y la reducción de la funcionalidad azida en condiciones convencionales que proporciona la amina primaria de fórmula B-9 ( $Y = NH_2$ ).

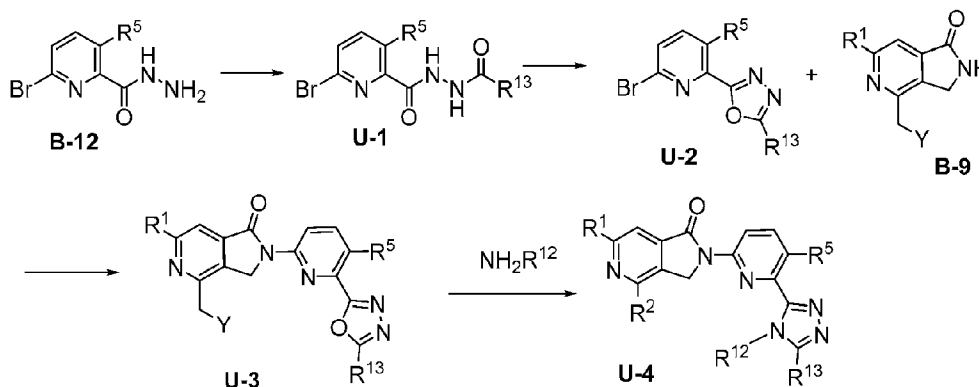
El acoplamiento del compuesto de la fórmula B-9 con el bromopiridinotriazol B-10 con catálisis de paladio o cobre, seguido de la escisión del grupo o grupos protectores en condiciones convencionales proporciona la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de la fórmula II.

#### Procedimiento T



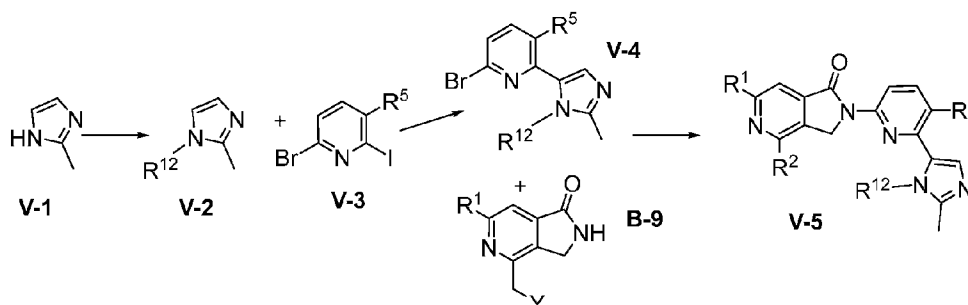
El procedimiento T se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula III, como se representa en el esquema. En una primera etapa, el compuesto de la fórmula B-9 ( $Y = N(R^8)Boc$ ,  $R^1$  es como se representa en el compuesto de fórmula III o una versión protegida del mismo), se somete a acoplamiento con el paladio del acoplamiento mediado por cobre con el compuesto de fórmula bromopiridina D-3 (preparado como se describe en el procedimiento H), para proporcionar pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula III ( $R^2 = CH_2N(R^8)Boc$ ). La escisión del grupo o grupos protectores en condiciones convencionales produce la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula III ( $R^2 = CH_2N(R^8)(R^9)$ ).

## Procedimiento U



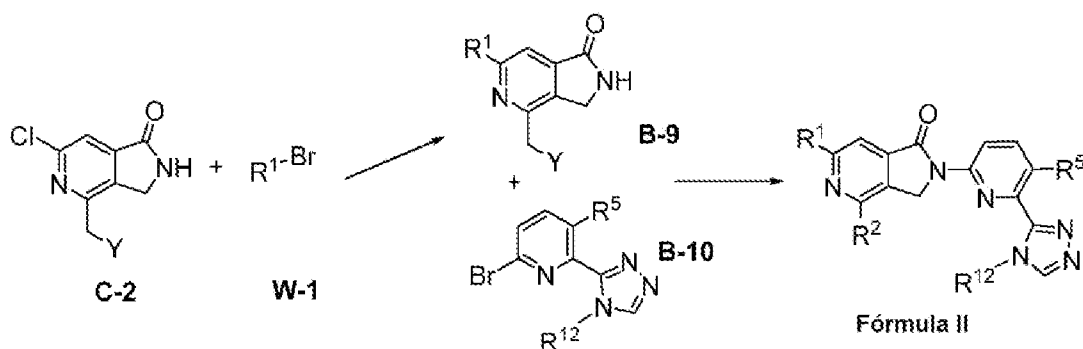
El procedimiento U se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula U-4, como se representa en el esquema. En una primera etapa, el compuesto de la fórmula B-12 se somete a reacción con el cloruro de acilo adecuado para proporcionar el compuesto de la fórmula U-1. En esta etapa, el sustituyente R<sup>13</sup> del cloruro de acilo es como se representa en el producto final, fórmula U-4, o una versión protegida del mismo. La ciclación del compuesto de la fórmula U-1 proporciona el compuesto de la fórmula U-2. La bromopiridina de la fórmula U-2 (por ejemplo, el intermedio 4) se somete a acoplamiento con el compuesto de la fórmula B-9 con catálisis de paladio o cobre para proporcionar el compuesto de la fórmula U-3 (Y = N(R<sup>8</sup>)Boc). En esta etapa, el sustituyente R<sup>5</sup> de U-2 y el sustituyente R<sup>1</sup> de B-9 deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula U-4, o una variación protegida del mismo. El compuesto de fórmula U-3 se somete a reacción con la amina requerida para proporcionar el compuesto de la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona protegida de U-4. La escisión del grupo o grupos protectores en condiciones convencionales produce la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula U-4 (R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)).

## Procedimiento V



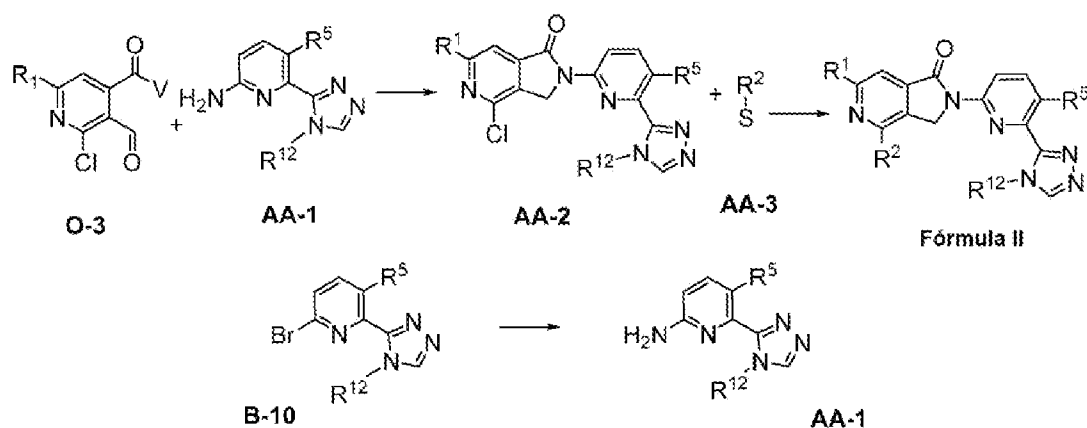
El procedimiento V se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula V-5, como se representa en el esquema. En una primera etapa, la alquilación del imidazol de fórmula V-1 proporciona el compuesto de fórmula V-2, en el que el sustituyente R<sup>12</sup> debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula V-5, o una variación protegida del mismo. El acoplamiento mediado por paladio del compuesto de fórmula V-2 con el compuesto de fórmula V-3 proporciona el compuesto de fórmula V-4. En esta etapa, el sustituyente R<sup>5</sup> de V-3 debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula V-5, o una variación protegida del mismo. El acoplamiento del compuesto de fórmula V-4 con el compuesto de fórmula B-9 con catálisis de paladio o cobre proporciona la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona protegida de fórmula V-5 (R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)Boc). En esta etapa, el sustituyente R<sup>1</sup> de B-9 debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula V-5, o una variación protegida del mismo. La escisión del grupo o grupos protectores en condiciones convencionales produce la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula V-5 (R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)).

## Procedimiento W



El procedimiento W se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula II, como se representa en el esquema. En una primera etapa, el acoplamiento cruzado fotorreductor mediado por níquel del compuesto de la fórmula C-2 ( $Y = N(R^8)\text{Boc}$ ) y W-1 proporciona el compuesto de la fórmula B-9. En esta etapa, el sustituyente  $R^1$  de W-1 debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula II, o una variación protegida del mismo. El compuesto de la fórmula B-9 se acopla con el compuesto de la fórmula B-10 con catálisis de paladio o cobre, seguida de la escisión del grupo o grupos protectores en condiciones convencionales para producir la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula II ( $R^2 = \text{CH}_2N(R^8)(R^9)$ ). En esta etapa, los sustituyentes  $R^5$  y  $R^{12}$  de B-10 deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula II, o una variación protegida del mismo.

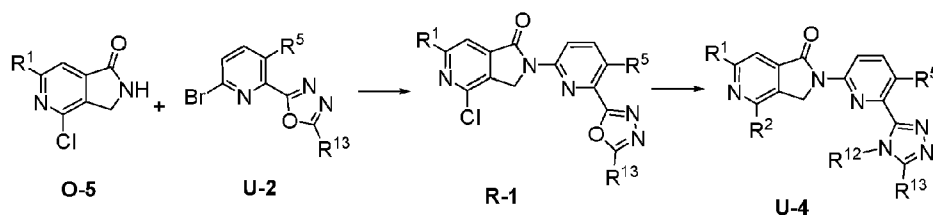
#### Procedimiento AA



El procedimiento AA se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula II, como se representa en el esquema. En una primera etapa, el compuesto de fórmula O-3 ( $V = \text{piperidina, dimetilamina, OH, OMe, OEt, OiPr}$ ) se somete a aminación reductora con la piridinamina de fórmula AA-1 para proporcionar el compuesto de fórmula AA-2. En esta etapa, el sustituyente  $R^1$  de P-1 y los sustituyentes  $R^5$  y  $R^{12}$  de la fórmula AA-1 deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula II, o una variación protegida del mismo. A continuación, el acoplamiento cruzado mediado por paladio de la fórmula AA-2 con trifluoroboratos o cincatos de fórmula AA-3, seguido de la escisión del grupo o grupos protectores en condiciones convencionales proporciona la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de la fórmula II. En esta etapa, el sustituyente  $R^2$  debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula II, o una variación protegida del mismo.

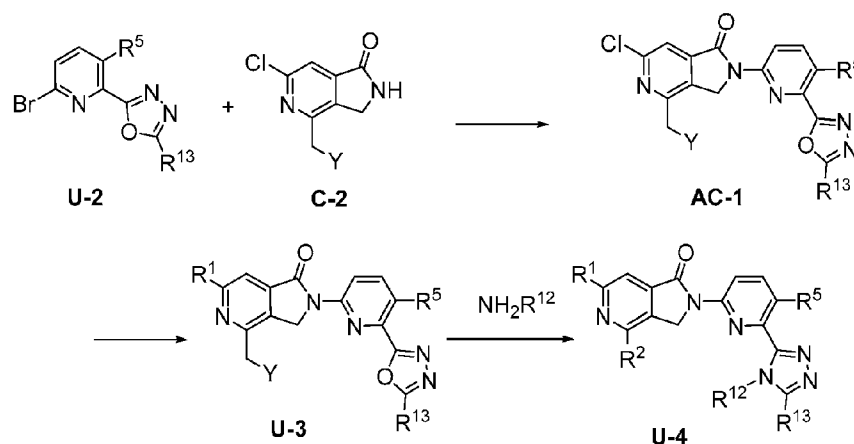
El compuesto de la fórmula B-10 se somete a acoplamiento con carbamato de *tert*-butilo con catálisis de paladio, seguido por la escisión del grupo protector de carbamato en condiciones convencionales para producir la aminopiridina de la fórmula AA-1.

#### Procedimiento AB



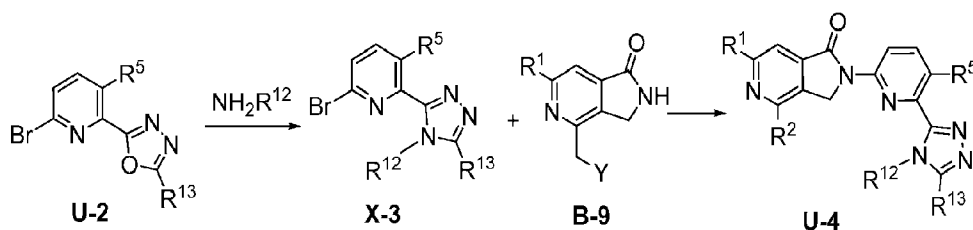
El procedimiento AB se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula U-4, como se representa en el esquema. En una primera etapa, el acoplamiento del compuesto de fórmula O-5 con bromopiridina de fórmula U-2 con catálisis de paladio o cobre proporciona el compuesto de fórmula R-1. En esta etapa, el sustituyente  $R^1$  de la fórmula O-5 y los sustituyentes  $R^5$  y  $R^{13}$  de la fórmula U-2 deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula U-4, o una variación protegida del mismo. El acoplamiento cruzado de Suzuki con el trifluoroborato adecuado o el acoplamiento cruzado de Negishi con el cincato de aminoalquilo requerido, seguido de la desprotección del grupo o grupos protectores en condiciones convencionales, produce la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula U-4 ( $R^2 = CH_2N(R^8)(R^9)$ ).

#### Procedimiento AC



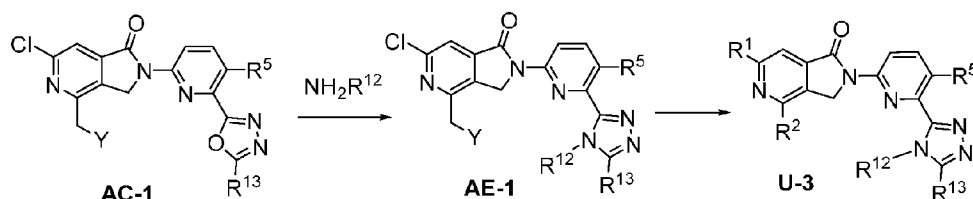
El procedimiento AC se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula U-4, como se representa en el esquema. En una primera etapa, una bromopiridina de la fórmula U-2 (por ejemplo, el intermedio 4) se somete a acoplamiento con el compuesto de la fórmula C-2 con catálisis de paladio o cobre para proporcionar el compuesto de fórmula AC-1 ( $Y = N(R^8)\text{Boc}$ ). En esta etapa, los sustituyentes  $R^5$  y  $R^{13}$  de U-2 deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula U-4, o una variación protegida del mismo. El compuesto de fórmula AC-1 se somete a acoplamiento mediado por paladio con la amina o éster borónico o ácido borónico o sal de tetrafluoroborato requeridos para proporcionar el compuesto de fórmula U-3. En esta etapa, el sustituyente  $R^1$  de U-3 debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula U-4, o una variación protegida del mismo. La reacción del compuesto de fórmula U-3 con la amina requerida proporciona el compuesto de la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona protegida de fórmula U-4. La escisión del grupo o grupos protectores en condiciones convencionales produce la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula U-4 ( $R^2 = CH_2N(R^8)(R^9)$ ).

#### Procedimiento AD



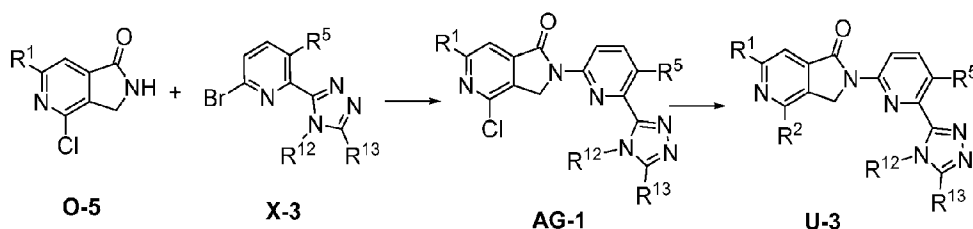
El procedimiento AD se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula U-4, como se representa en el esquema. En una primera etapa, una bromopiridina de la fórmula U-2 (por ejemplo, el intermedio 4) se somete a reacción con la amina requerida para proporcionar el compuesto de la fórmula X-3. En esta etapa, los sustituyentes  $R^5$  y  $R^{12}$  de U-2 deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula U-4, o una variación protegida del mismo. El acoplamiento con el compuesto de la fórmula X-3 con el compuesto de la fórmula B-9 con catálisis de paladio o cobre proporciona el compuesto de fórmula U-4 ( $Y = N(R^8)\text{Boc}$ ). En esta etapa, el sustituyente  $R^1$  de B-9 debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula U-4, o una variación protegida del mismo. La escisión del grupo o grupos protectores en condiciones convencionales produce la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula U-4 ( $R^2 = CH_2N(R^8)(R^9)$ ).

#### Procedimiento AE



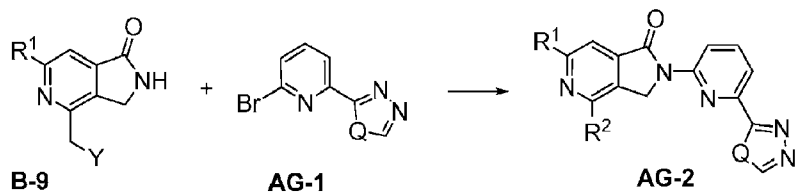
El procedimiento AE se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula U-4, como se representa en el esquema. En una primera etapa, la reacción del compuesto de fórmula AC-1 ( $\text{Y} = \text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ ) con la amina requerida proporciona el compuesto de fórmula AE-1. En esta etapa, los sustituyentes  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^{12}$  deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula U-4, o una variación protegida del mismo. El compuesto de fórmula AE-1 se somete a acoplamiento mediado por paladio con la amina o el éster borónico o el ácido borónico o la sal de tetrafluoroborato requeridos para proporcionar el compuesto de la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona protegida de fórmula U-4. La escisión del grupo o grupos protectores en condiciones convencionales produce la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula U-4 ( $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ ).

#### Procedimiento AF



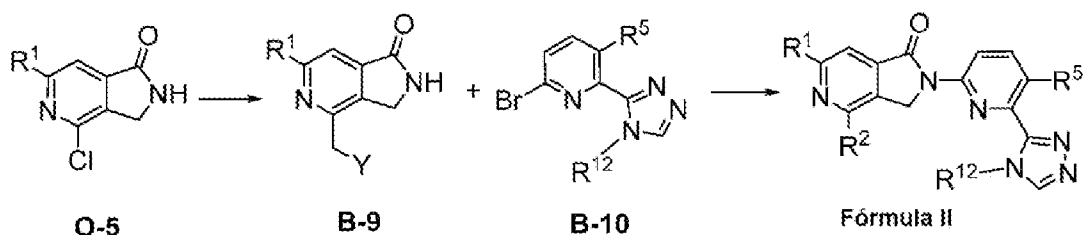
El procedimiento AF se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula U-4, como se representa en el esquema. En una primera etapa, el acoplamiento del compuesto de fórmula O-5 con bromopiridina X-3 con catálisis de paladio o cobre proporciona el compuesto de fórmula AF-1. En esta etapa, el sustituyente  $\text{R}^1$  de la fórmula O-5 y el sustituyente o sustituyentes  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^{12}$  y  $\text{R}^{13}$  de la fórmula X-3 deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula U-4, o una variación protegida del mismo. El acoplamiento cruzado de Suzuki con el trifluoroborato adecuado o el acoplamiento cruzado de Negishi con el cincato de aminoalquilo adecuado, seguido de la desprotección del grupo o grupos protectores en condiciones convencionales produce la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula U-4 ( $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ ).

#### Procedimiento AG



El procedimiento AG se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula AG-2, como se representa en el esquema. En una primera etapa, el acoplamiento del compuesto de fórmula B-9 con bromopiridina AG-1 (por ejemplo,  $\text{Q} = \text{O}$ , intermedio 5, o  $\text{Q} = \text{S}$ , intermedio 6) con catálisis de paladio o cobre proporciona el compuesto de fórmula AH-2. En esta etapa, el sustituyente  $\text{R}^1$  de la fórmula B-9 debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula AG-2, o una variación protegida del mismo. La escisión del grupo o grupos protectores en condiciones convencionales produce la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula AG-2 ( $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$ ).

#### Procedimiento AH

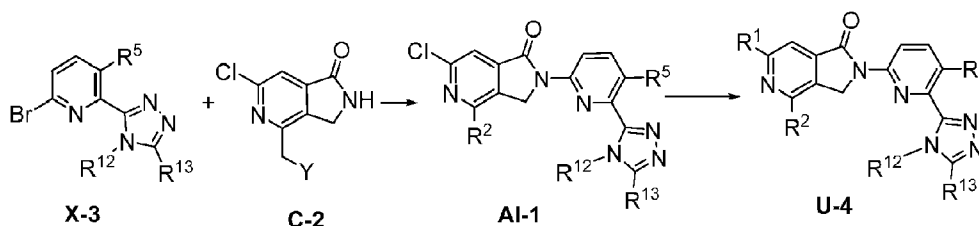


El procedimiento AH se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula II, como se representa en el esquema. En una primera etapa, en la que el sustituyente  $R^1$  de la fórmula O-5 debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula II, o una variación protegida del mismo, se realiza:

- 5 i. Un acoplamiento cruzado descarboxilativo mediado por níquel del compuesto de fórmula O-5 con el ácido requerido para proporcionar el compuesto de fórmula B-9 ( $Y = N(R^8)Boc$ ); o bien
- ii. Un acoplamiento cruzado de Suzuki o Molander con el ácido borónico, el éster borónico o la sal de trifluoroborato necesarios para proporcionar el compuesto de fórmula B-9 ( $Y = N(R^8)Boc$ ); o bien
- 10 iii. Un acoplamiento cruzado de Negishi con el cincato de aminoalquilo necesario para proporcionar el compuesto de fórmula B-9 ( $Y = N(R^8)Boc$ ); o bien
- iv. Una carbonilación del cloruro de la fórmula O-5 utilizando monóxido de carbono y metanol con catálisis de paladio para proporcionar un éster que luego se reduce (B-9,  $Y = OH$ ) y se activa como mesilato (B-9,  $Y = OSO_2CH_3$ ). En una etapa posterior, se realiza:
  - 15 a. El desplazamiento directo del mesilato con la amina primaria requerida para proporcionar la amina secundaria correspondiente de fórmula B-9 ( $Y = N(R^8)(R^9)$ ); o bien
  - b. La azidación (B-9,  $Y = N_3$ ) y reducción de la funcionalidad azida en condiciones convencionales para proporcionar amina primaria de fórmula B-9 ( $Y = NH_2$ ).

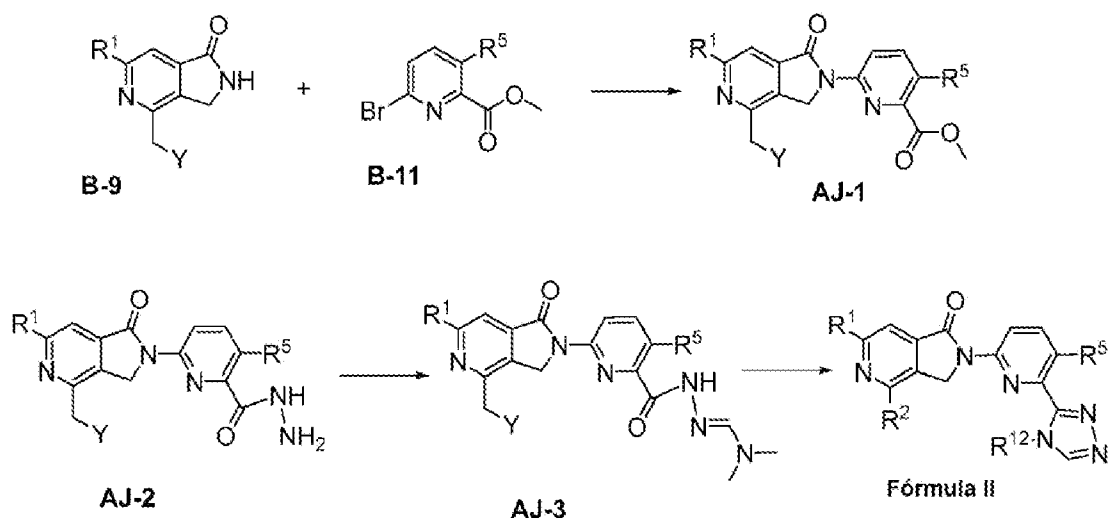
El acoplamiento del compuesto de la fórmula B-9 con el bromopiridintriazol B-10 con catálisis de paladio o cobre, seguido de la escisión del grupo o grupos protectores en condiciones convencionales proporciona la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de la fórmula II.

Procedimiento AI



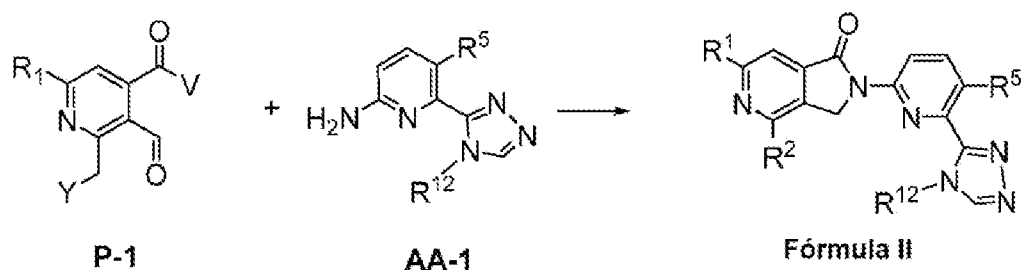
El procedimiento AI se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula U-4, como se representa en el esquema. En una primera etapa, una bromopiridina de la fórmula X-3 se somete a acoplamiento con el compuesto de la fórmula C-2 ( $Y = N(R^8)Boc$ ) con catálisis de paladio o cobre. En esta etapa, los sustituyentes  $R^5$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  de X-3 deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula U-4, o una variación protegida del mismo. El compuesto de fórmula AI-1 se somete a un acoplamiento mediado por paladio con la amina o éster borónico o sal de tetrafluoroborato requeridos para proporcionar el compuesto de fórmula U-4. En esta etapa, el sustituyente  $R^1$  debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula U-4, o una variación protegida del mismo. La escisión del grupo o grupos protectores en condiciones convencionales produce la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula U-4 ( $R^2 = CH_2N(R^8)(R^9)$ ).

Procedimiento AJ



El procedimiento AJ se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula II, como se representa en el esquema. En una primera etapa, el compuesto de fórmula B-9 se somete a acoplamiento con la bromopiridina de fórmula B-11 con catálisis de paladio o cobre para proporcionar el compuesto de fórmula AJ-1. En esta etapa, el sustituyente R<sup>1</sup> de B-9 y el sustituyente R<sup>5</sup> de B-11 deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula II, o una variación protegida del mismo. La hidrazinólisis del compuesto de fórmula AJ-1 proporciona el compuesto de fórmula AJ-2. A continuación, la hidrazina de fórmula AJ-2 se somete a reacción con dimetilformamida dimetilacetal para proporcionar el compuesto de fórmula AJ-3. La condensación del compuesto de fórmula AJ-3 con la amina apropiada (por ejemplo, R<sup>12</sup>-NH<sub>2</sub>), seguida de la escisión del grupo o grupos protectores en condiciones convencionales produce la pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona de fórmula U-3 (R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)). Durante esta etapa, el sustituyente R<sup>12</sup> de la amina debe estar representado por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula II, o una variación protegida del mismo.

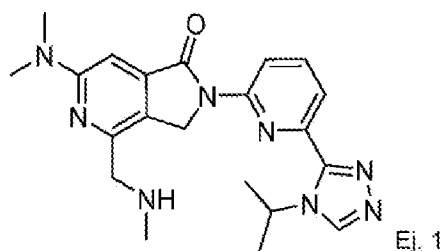
Procedimiento AK



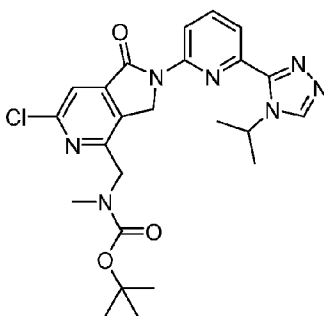
El procedimiento AK se refiere a otra secuencia sintética para la preparación de compuestos de fórmula II, como se representa en el esquema. En el procedimiento AK, el compuesto de fórmula P-1 se somete a aminación reductora con la piridinamina de fórmula AA-1, seguida de la escisión de los grupos protectores para proporcionar el compuesto de fórmula II. En esta etapa, el sustituyente R<sup>1</sup> de P-1 y los sustituyentes R<sup>5</sup> y R<sup>12</sup> de la fórmula AA-1 deben estar representados por el mismo resto deseado en el producto final, la fórmula II, o una variación protegida del mismo.

## Ejemplos representativos

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

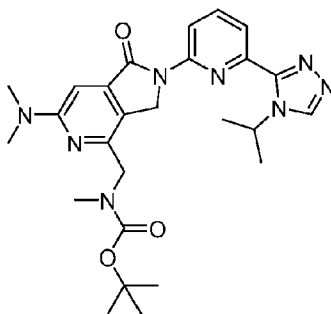


Etapa 1: [(6-Cloro-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil]metilcarbamato de *tert*-butilo



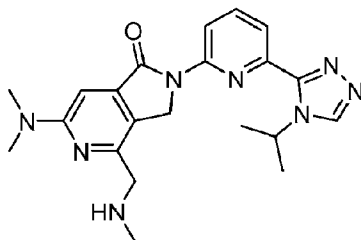
Se cargó un vial de microondas con [(6-cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo (224 mg, 0,72 mmol), 2-bromo-6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina (192 mg, 0,72 mmol), carbonato de potasio (218 mg, 1,6 mmol), 2-(dimetilamino)etilamina (0,04 ml, 0,36 mmol), yoduro de cobre (34 mg, 0,18 mmol) y acetonitrilo (3 ml, 0,2 M). La reacción se selló y se calentó en el microondas a 120 °C durante 90 minutos. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna rápida (metanol al 0-10 % en DCM/acetato de etilo 1:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (210 mg, 59 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (d, J = 8,44 Hz, 1H), 8,63-8,72 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (t, J = 8,01 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,65-5,86 (m, 1H), 5,26 (s a, 2H), 4,63 (s a, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,72 (d, J = 5,26 Hz, 6H), 1,40 (s a, 9H). m/z (APCI+) para (C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>) 497,9 (M+H)+.

Etapas 2: [(6-(Dimetilamino)-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo



Se cargó un matraz con [(6-cloro-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo (50 mg, 0,10 mmol), carbonato de cesio (98,1 mg, 0,30 mmol), dimetilamina 2 M en THF (0,11 ml, 0,21 mmol), 1,4-dioxano (3 ml) y metanosulfonato de (2-diclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (8,4 mg, 0,01 mmol). La reacción se calentó hasta 100 °C en una atmósfera de nitrógeno y se dejó en agitación durante 16 horas. La mezcla bruta se reunió con otro lote bruto de esta reacción (210 mg pesados). El material reunido se filtró y se lavó con metanol/DCM 1:10 (30 ml). El filtrado se concentró para proporcionar un sólido marrón, que se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/metanol 20:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (160 mg, rendimiento promedio del 61 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,81-5,41 (m, 1H), 5,14-4,90 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,16 (s, 6H), 3,02 (s, 3H), 1,72-1,62 (m, 6H), 1,46-1,29 (m, 9H). m/z (APCI+) para (C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>) 507,3 (M+H)+.

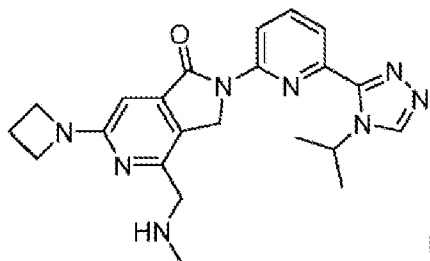
Etapas 3: 6-(Dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona



Se cargó un matraz con [(6-(dimetilamino)-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo (43 mg, 0,09 mmol) y acetato de etilo (2 ml). La solución se enfrió hasta 5 °C y se añadió una solución 4 M de HCl en acetato de etilo (5 ml). Se dejó que la reacción se calentase hasta 20 °C y se agitó durante 1 hora, momento en el que la mezcla de reacción se convirtió en una suspensión. La

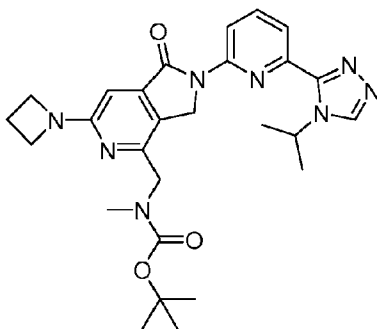
suspensión se filtró y los sólidos se recogieron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (35 mg, 93 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,27 (s a, 2H), 9,20 (s, 1H), 8,66 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 8,15 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,96 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,48 (quin,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,32 (t a,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 3,18 (s, 6H), 2,73 (t,  $J = 5,4$  Hz, 3H), 1,61 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H).  $m/z$  (APCI+) para ( $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}$ ) 429,1 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

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



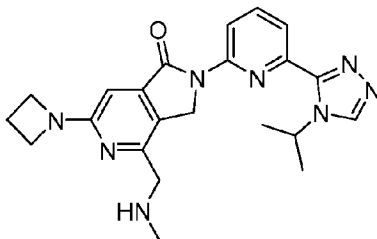
Ej. 2

Etapa 1: {[6-(Azetidin-1-il)-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il]metil}metilcarbamato de *terc*-butilo



- 10 Se cargó un matraz con [(6-cloro-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il]metil}metilcarbamato de *terc*-butilo (70,0 mg, 0,14 mmol), clorhidrato de azetidina (39 mg, 0,42 mmol), carbonato de cesio (210 mg, 0,65 mmol), metanosulfonato de (2-diclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (11,8 mg, 0,014 mmol) y 1,4-dioxano (2,8 ml, 0,05 M). La reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas, momento en el que se añadieron más azetidina (39 mg, 0,42 mmol) y metanosulfonato de (2-diclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (11,8 mg, 0,014 mmol) y la reacción se calentó durante 24 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (metanol al 0-10 % en DCM/acetato de etilo 1:1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (45 mg, 62 %).  $m/z$  (APCI+) para ( $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_3$ ) 519,95 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

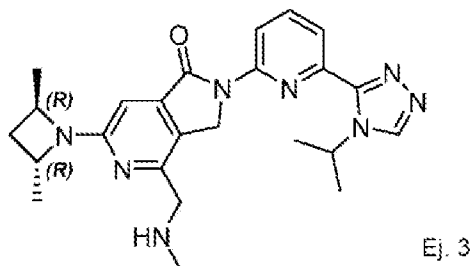
- 20 Etapa 2: 6-(Azetidin-1-il)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona



- 25 Se cargó un matraz con {[6-(azetidin-1-il)-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il]metil}metilcarbamato de *terc*-butilo (45 mg, 0,09 mmol) y DCM (3 ml, 0,03 M). Se añadió ácido trifluoroacético (0,8 ml, 10 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se destiló azeotrópicamente con tolueno (2x) y el residuo resultante se purificó por SFC (columna HA-Morpholine 60 Å 5  $\mu\text{m}$ , 150 x 21,2 mm a 40 °C, eluyendo con un gradiente de MeOH al 12-30 % en  $\text{CO}_2$  ascendente durante 7 min; la presión se mantuvo a 120 bares con un caudal de 85 ml/min, controlado por UV 224 nm) para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 48 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,83-8,93 (m, 1H), 8,50-8,62 (m, 1H), 7,97-8,08 (m, 1H), 7,83-7,93 (m, 1H), 6,36-6,55 (m, 1H), 5,51 (dt,  $J = 13,42, 6,68$  Hz, 1H), 5,06-5,18 (m, 2H), 3,87-3,98 (m, 4H), 3,66-3,81 (m, 2H), 2,24-2,32 (m, 5H), 1,51 (d,  $J = 6,60$  Hz, 6H).  $m/z$  (APCI+) para ( $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}$ ) 420,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

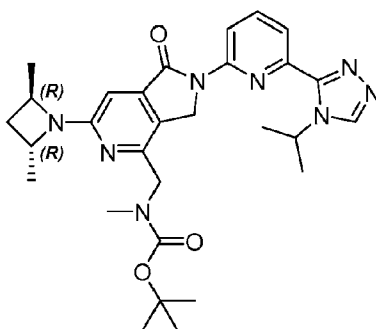
- 30

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



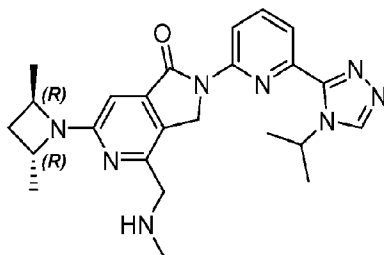
Ej. 3

Etapa 1: [(6-[(2*R*,4*R*)-2,4-Dimetilazetidín-1-il]-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato de *tert*-butilo



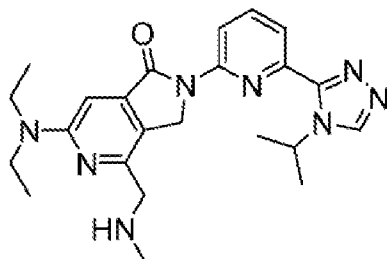
Se cargó un matraz con [(6-cloro-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,20 mmol), clorhidrato de (2*R*,4*R*)-2,4-dimetilazetidina (45,6 mg, 0,40 mmol) y 1,4-dioxano (4 ml, 0,05 M). Se añadió carbonato de cesio (196 mg, 0,60 mmol), seguido de metanosulfonato de (2-diclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (16,8 mg, 0,02 mmol). La reacción se calentó durante 16 horas a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 1:4, dos veces) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (40 mg, 36 %). TLC  $R_f$  = 0,3 (EtOAc, visualización UV). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,95 (s, 1H), 8,60 (d,  $J$  = 8,31 Hz, 1H), 8,05-8,15 (m, 1H), 7,88-7,97 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,51 (s a, 1H), 5,06 (d a,  $J$  = 19,32 Hz, 2H), 4,32-4,53 (m, 4H), 3,57 (s, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,08 (t a,  $J$  = 6,36 Hz, 2H), 1,56-1,70 (m, 6H), 1,37 (s a, 11H), 1,09-1,28 (m, 6H).  $m/z$  para (C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>) 569,4 (M+Na)<sup>+</sup>.

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



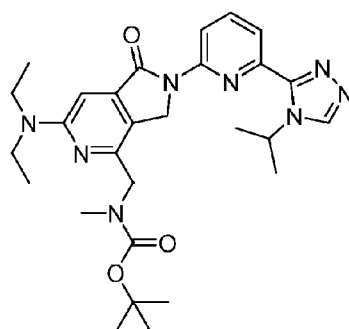
Se cargó un matraz con [(6-[(2*R*,4*R*)-2,4-dimetilazetidín-1-il]-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato de *tert*-butilo (40 mg, 0,07 mmol) y DCM (3 ml, 0,02) y se enfrió por debajo de 10 °C. Se añadió gota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

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



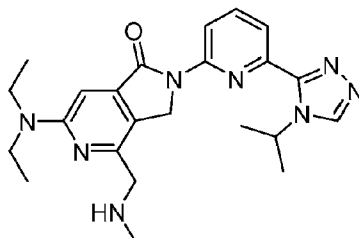
Ej. 4

Etapa 1: {6-(Dietilamino)-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il]metil}metilcarbamato de *tert*-butilo



Se cargó un matraz con [(6-cloro-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il]metil}metilcarbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,20 mmol), dietilamina (0,04 ml, 0,40 mmol), carbonato de cesio (229 mg, 0,70 mmol) y 1,4-dioxano (4 ml, 0,05 M). Se añadió metanosulfonato de (2-diclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)paladio(II)] (16,8 mg, 0,02 mmol). La reacción se desgasificó con nitrógeno gaseoso (tres veces) y se calentó durante 16 horas a 100 °C, momento en el que se añadieron dietilamina (0,04 ml, 0,40 mmol) y metanosulfonato de (2-diclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)paladio(II)] (16,8 mg, 0,02 mmol). La reacción se desgasificó con nitrógeno gaseoso (tres veces) y se calentó durante 16 horas a 100 °C. La mezcla se añadió a agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto bruto en forma de una goma amarilla (100 mg). El material bruto se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo/metanol 20:1, *R<sub>f</sub>* = 0,5 en acetato de etilo, visualización UV) para proporcionar un sólido amarillo (60 mg). El compuesto se purificó aún más mediante HPLC preparativa utilizando agua (NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O al 0,04 % + NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM) como fase móvil en una columna Waters Xbridge Prep PBD C18 150 \* 30 10 µm. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (40 mg, 37 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,15-8,06 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,78-5,45 (m, 1H), 5,09 (s a, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,60 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 3,08-3,02 (m, 3H), 1,74-1,66 (m, 6H), 1,46-1,30 (m, 9H), 1,23 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H). *m/z* (APCI<sup>+</sup>) para (C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>) 535,4 (M+H)<sup>+</sup>.

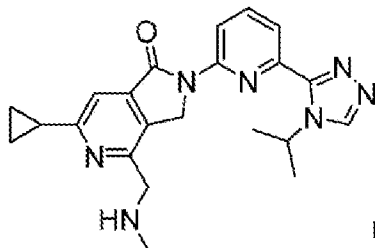
Etapa 2: 6-(Dietilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



Se cargó un matraz con {6-(dietilamino)-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il]metil}metilcarbamato de *tert*-butilo (40 mg, 0,075 mmol) y acetato de etilo (5 ml, 0,02 M) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de ácido clorhídrico 4 M en acetato de etilo (5 ml, 20 mmol). Se dejó que la solución se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió metanol (3 ml), la reacción se agitó durante 1 hora y la mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se liofilizó durante 16 horas para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (28 mg, 79 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,76 (s a, 1H), 9,60 (s a, 2H), 8,69 (s a, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (t a, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,98 (d a, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,85

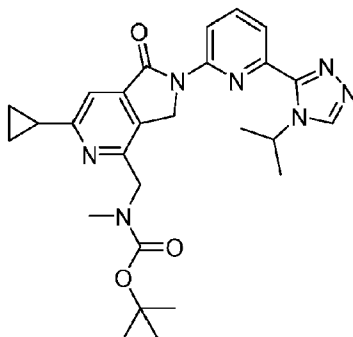
(s, 1H), 5,65-5,48 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,63 (d,  $J = 6,6$  Hz, 4H), 2,77-2,58 (m, 3H), 1,65 (d,  $J = 6,1$  Hz, 6H), 1,15 (t,  $J = 6,5$  Hz, 6H).  $m/z$  (APCI+) para ( $C_{23}H_{30}N_8O$ ) 435,3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

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



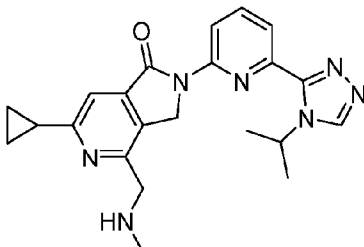
Ej. 5

Etapas 1: [(6-Ciclopropil-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato de *terc*-butilo



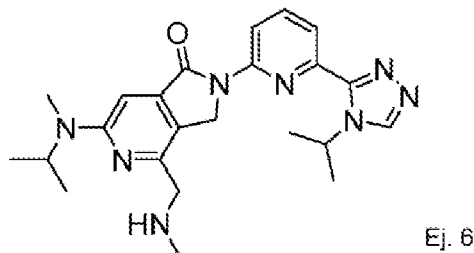
Se cargó un matraz con [(6-cloro-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,20 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (59,4 mg, 0,40 mmol), acetato de paladio (9,0 mg, 0,04 mmol), di(1-adamantil)-*n*-butilfosfina (21,6 mg, 0,06 mmol), carbonato de cesio (196 mg, 0,60 mmol), agua (0,25 ml) y tolueno (2,5 ml, 0,08 M). La reacción se calentó durante 20 horas a 110 °C, momento en el que se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con salmuera (3 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (metanol al 0-5 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (80 mg, 79 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,95 (s, 1H), 8,62 (d,  $J = 7,95$  Hz, 1H), 8,12 (t,  $J = 8,07$  Hz, 1H), 7,95 (d,  $J = 7,46$  Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,50 (s a, 1H), 5,20 (s a, 2H), 4,55 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,26-2,35 (m, 1H), 1,58 (s a, 6H), 1,18-1,45 (m, 9H), 0,93-1,05 (m, 4H).  $m/z$  (APCI+) para ( $C_{27}H_{33}N_7O_3$ ) 404,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

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



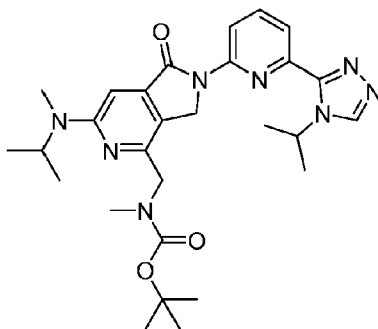
Se cargó un matraz con [(6-ciclopropil-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato de *terc*-butilo (80 mg, 0,16 mmol) y DCM (3 ml, 0,5 M). La solución se enfrió por debajo de 10 °C y se añadió gota a gota TFA (0,12 ml, 1,6 mmol). Se dejó que la reacción que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La solución se diluyó con agua helada (20 ml) y se añadió bicarbonato de sodio sólido hasta que la capa acuosa alcanzó un pH de aproximadamente 9. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener un residuo bruto. Este material se purificó mediante cromatografía en columna (metanol al 0-10 % en DCM) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (30 mg, 47 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,96 (s, 1H), 8,63 (d,  $J = 8,31$  Hz, 1H), 8,11 (t,  $J = 8,01$  Hz, 1H), 7,94-8,00 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,58 (quin,  $J = 6,76$  Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,25-2,32 (m, 1H), 1,59 (d,  $J = 6,72$  Hz, 6H), 0,97-1,04 (m, 4H).  $m/z$  (APCI+) para ( $C_{22}H_{25}N_7O$ ) 404,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

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



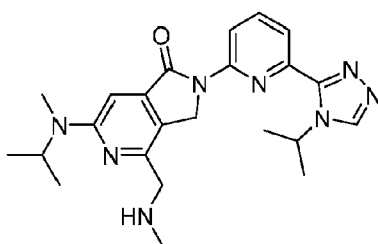
Ej. 6

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



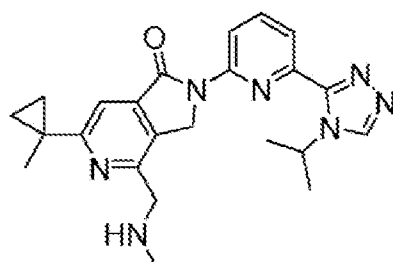
10 Se cargó un matraz con [(6-cloro-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato de *tert*-butilo (96 mg, 0,19 mmol), *N*-metilisopropilamina (0,1 ml, 0,96 mmol), carbonato de cesio (188 mg, 0,58 mmol), metanosulfonato de (2-diclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)paladio(II)] (16 mg, 0,019 mmol) y 1,4-dioxano (3,9 ml). La reacción se calentó durante 18 horas a 100 °C. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho corto de Celite® y se lavó con metanol al 10 % en DCM. El filtrado se concentró al vacío y el material resultante se purificó mediante cromatografía en columna (metanol al 0-10 % en DCM/acetato de etilo 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60 mg, 58 %). *m/z* (APCI+) para (C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>) 535,3 (M+H)<sup>+</sup>.

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



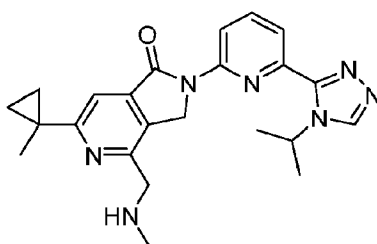
20 Se cargó un matraz con [(6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]carbamato de metilo y *tert*-butilo (60 mg, 0,11 mmol) y DCM (6 ml). Se añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml, 8,0 mmol) y se dejó en agitación la solución a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró parcialmente al vacío y después se destiló azeotrópicamente con tolueno (2x). El material resultante se purificó mediante SFC (columna DCPak SFC-B 150 x 21,2 mm, 5 µm a 40 °C, eluyendo con un gradiente de metanol al 15-35 % en dióxido de carbono ascendente durante 7 min; la presión se mantuvo a 120 bares con un caudal de 85 ml/min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (28,9 mg, 59%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,95 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 7,95 Hz, 1H), 8,10 (t, *J* = 8,01 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,21 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,54 (dt, *J* = 13,36, 6,71 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,89-5,05 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,72 Hz, 6H), 1,16 (d, *J* = 6,72 Hz, 6H). *m/z* (APCI+) para (C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O) 435,0 (M+H)<sup>+</sup>

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



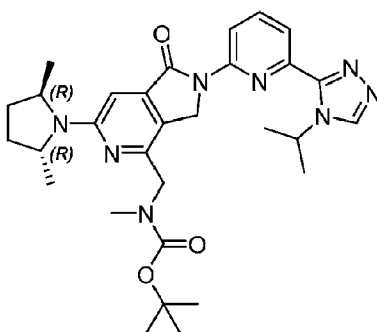
Ej. 7

Etapa 1: 4-[(Metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2-[6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona



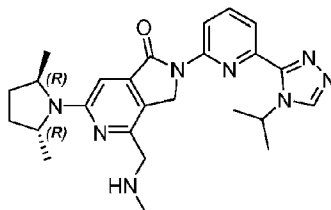
Ej. 8

Etapa 1: [(6-[(2R,5R)-2,5-Dimetilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2-[6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo



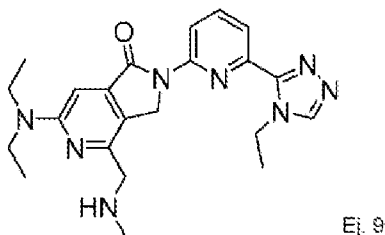
Se cargó un matraz con [(6-cloro-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,20 mmol), 20 mmol), sal HCl de (2*R*,5*R*)-2,5-dimetilpirrolidina (55 mg, 0,40 mmol), carbonato de cesio (196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

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



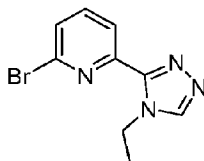
Se cargó un matraz con [(6-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2-{6-[4-(propan-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo (10 mg, 0,018 mmol) y DCM (3 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió ácido trifluoroacético (0,2 ml) gota a gota. Se dejó que la solución se calentase hasta 25 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua helada (10 ml) y el pH se ajustó a pH = 9 mediante adición de carbonato de sodio sólido. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica reunida se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (8 mg, 97 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,96 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,14-8,06 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,55 (td, *J* = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 5,21-5,08 (m, 2H), 4,27 (s a, 1H), 3,95-3,85 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,23 (s a, 2H), 1,65 (d a, *J* = 5,5 Hz, 2H), 1,58 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,36-1,28 (m, 2H), 1,17-1,07 (m, 6H). *m/z* (APCI+) para (C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>8</sub>O) 483,3 (M+Na)<sup>+</sup>.

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



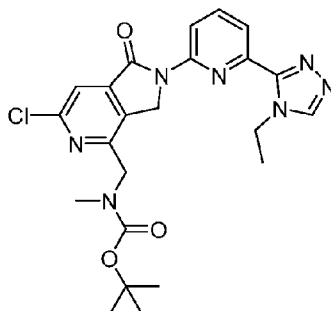
Ej. 9

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



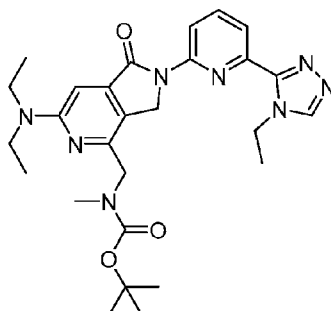
Se cargó un matraz con *N*-[(6-bromopiridin-2-il)carbonil]-*N,N*-dimetilhidrazonoformamida (2,0 g, 7,4 mmol), etilamina (0,5 ml, 333 mg, 7,4 mmol), ácido acético (3 ml) y acetonitrilo (15 ml, 0,5 M). La solución se calentó durante 16 horas a 95 °C. La reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). Se añadió carbonato de potasio sólido hasta que el pH de la capa acuosa fue de aproximadamente pH 8. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica reunida se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el producto bruto (1,8 g) en forma de un sólido amarillo. El material bruto se diluyó con acetato de etilo (0,3 ml) y éter de petróleo (3 ml), se agitó durante 5 minutos y se filtró. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (1,5 g, 80 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,59 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,52 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). *m/z* (APCI+) para (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>4</sub>) 252,7 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 2: ((6-Cloro-2-[6-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)metilcarbamato de *terc*-butilo



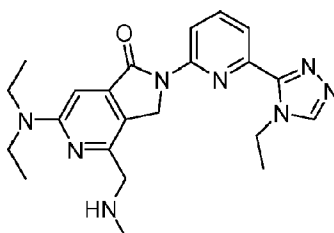
Se cargó un matraz con ((6-cloro-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,32 mmol), 2-bromo-6-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridina (97,4 mg, 0,39 mmol), yoduro de cobre (15,3 mg, 0,08 mmol), carbonato de potasio (97,5 mg, 0,71 mmol) y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

Etapa 3: ((6-(Dietilamino)-2-[6-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)metilcarbamato de *terc*-butilo



Se cargó un matraz con ((6-cloro-2-[6-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)metilcarbamato de *terc*-butilo (120 mg, 0,25 mmol), carbonato de cesio (242 mg, 0,74 mmol), dietilamina (0,05 ml, 0,52 mmol) y 1,4-dioxano (4 ml, 0,06 M). Se añadió metanosulfonato de (2-diclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)paladio(II)] (20,7 mg, 0,025 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un residuo bruto. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/metanol 10:1) para obtener el compuesto del título (60 mg, 46 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78-8,69 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,17-8,08 (m, 1H), 7,93 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,10-4,92 (m, 2H), 4,72 (s a, 2H), 4,50 (s a, 2H), 3,59 (q, *J* = 7,3 Hz, 4H), 2,99 (s a, 3H), 1,46-1,31 (m, 11H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H). *m/z* (APCI+) para (C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>) 521,3 (M+H)<sup>+</sup>.

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



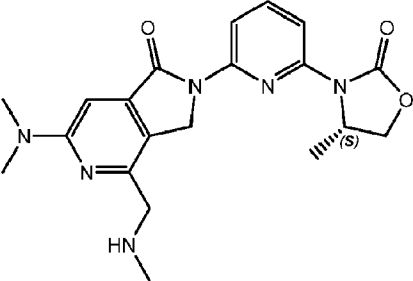
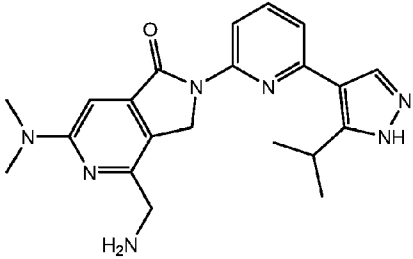
Se cargó un matraz con ((6-(dietilamino)-2-[6-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)metilcarbamato de *terc*-butilo (60 mg, 0,12 mmol) y acetato de etilo (2 ml, 0,06 M) y la reacción se

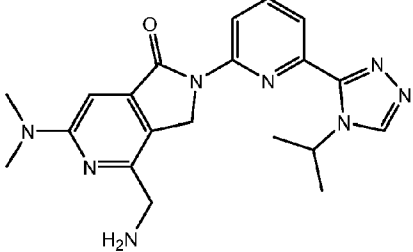
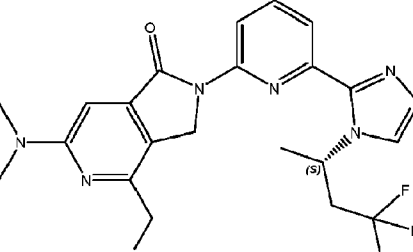
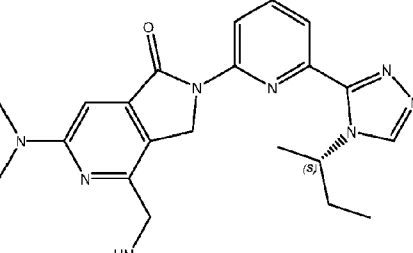
enfrió por debajo de 5 °C. Se añadió una disolución de ácido clorhídrico 4 M en acetato de etilo (5 ml, 20 mmol), se dejó que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se concentró para obtener un sólido amarillo. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa utilizando agua (HCl al 0,05 %)/acetonitrilo en una columna PhenomenexSynergi C18 150 \* 30 mm \*4 µm para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (30 mg, 57 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,28 (d a, J = 5,8 Hz, 2H), 9,10 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,67 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,32 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,65 (q, J = 6,8 Hz, 4H), 2,73 (t, J = 5,3 Hz, 3H), 1,52 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,16 (t, J = 6,9 Hz, 6H). m/z (APCI+) para (C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O) 442,9 (M+Na)<sup>+</sup>.

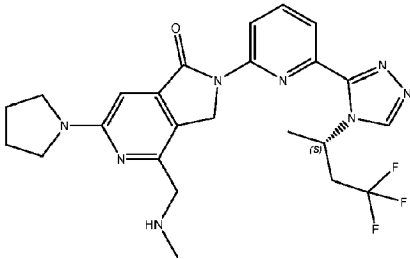
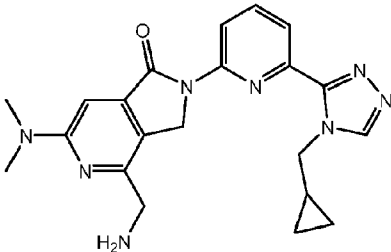
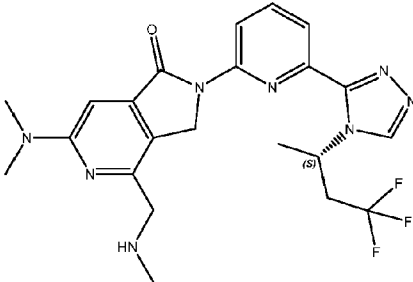
Se prepararon otros compuestos de la invención mediante modificaciones de los procedimientos ilustrados en el presente documento. Salvo que se indique lo contrario, todos los compuestos con centros quirales se prepararon y/o aislaron como un enantiómero individual con una configuración relativa conocida. Los compuestos marcados como "estereoquímica absoluta desconocida" se prepararon normalmente a partir de intermedios racémicos y se resolvieron en enantiómeros individuales mediante un procedimiento de SFC preparativa quiral adecuado antes de su caracterización y ensayo. Cuando se desconoce la estereoquímica absoluta de un par de enantiómeros, la estereoquímica representada en la tabla 1 se asigna en función del signo de la rotación óptica ([α]<sub>D</sub><sup>20</sup>) y la actividad biológica relativa, por analogía con los compuestos que tienen configuraciones absolutas conocidas. Los compuestos marcados con "estereoquímica absoluta conocida" se prepararon normalmente a partir de intermedios quirales con estereoquímica conocida.

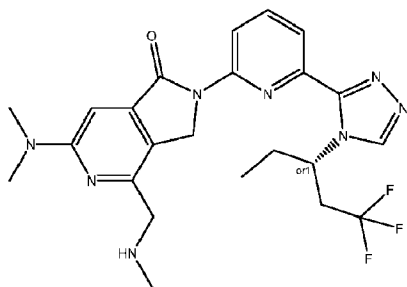
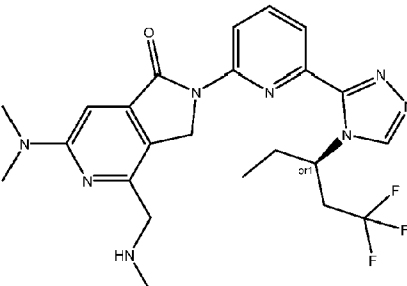
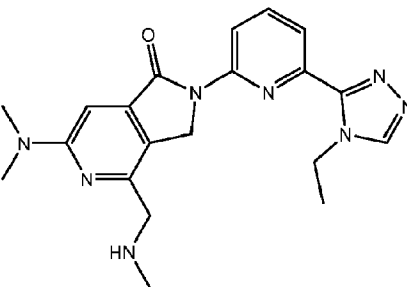
Los compuestos seleccionados y sus correspondientes datos de caracterización se presentan en la tabla 1 a continuación, en la que el procedimiento utilizado para preparar el compuesto se proporciona entre paréntesis debajo del número del ejemplo:

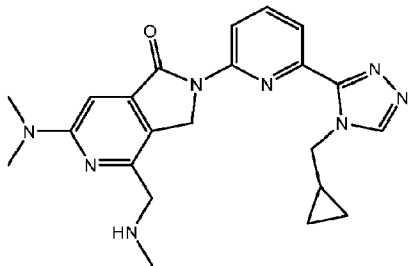
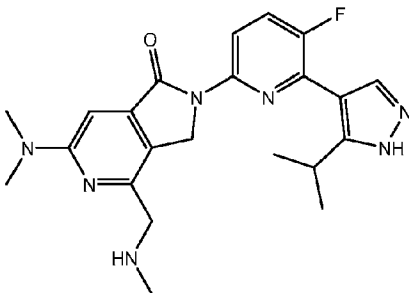
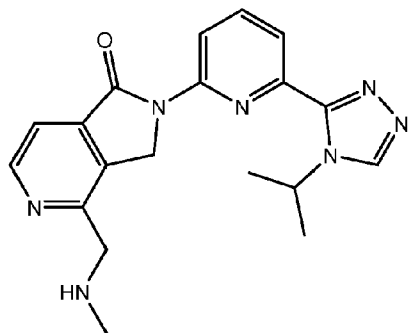
Tabla 1

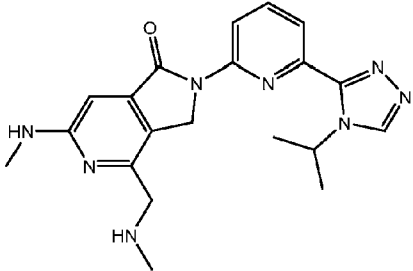
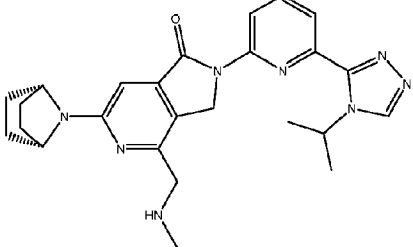
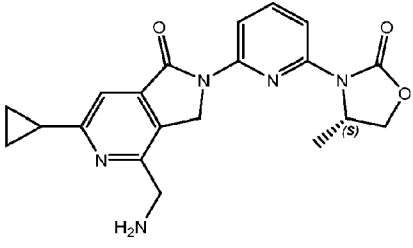
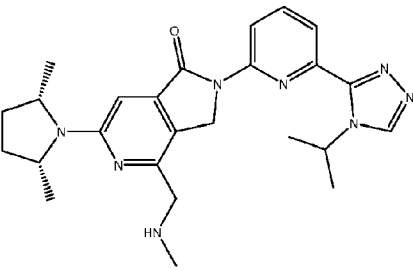
| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                 | LCMS [M+H] <sup>+</sup>   | RMN de <sup>1</sup> H (ppm);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

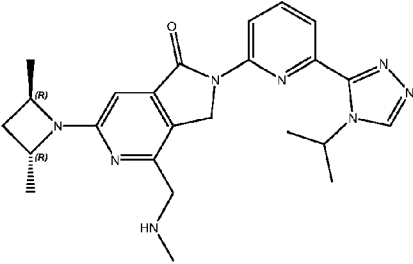
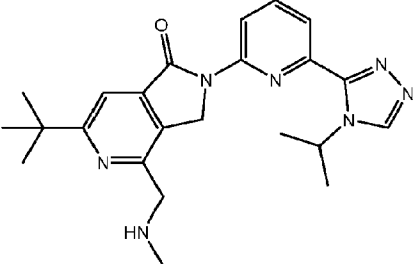
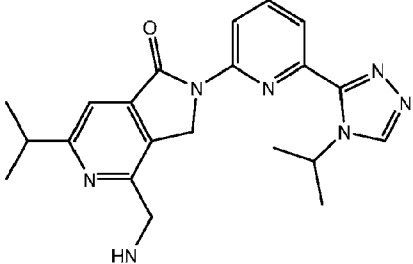
| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                          | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12 (B)  |  <p>4-(aminometil)-6-(dimetilamino)-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p>                     | 393,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,07 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,38 (s a, 3H), 8,14 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, <i>J</i> = 0,6, 7,6 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,54-5,41                                                                                                                                                                                                                        |
| 13 (B)  |  <p>4-(aminometil)-6-(dimetilamino)-2-(6-{4-[(2S)-4,4,4-trifluorobutan-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p> | [M+Na] <sup>+</sup> 429 | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,27 (s a, 2H), 9,20 (s, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,15 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,48 (quin, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,32 (t a, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,18 (s, 6H), 2,73 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 3H), 1,61 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H)</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p>                         |
| 14 (B)  |  <p>2-(6-{4-[(2S)-butan-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p>        | [M+Na] <sup>+</sup> 443 | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,33 (s a, 2H), 9,22 (s, 1H), 8,67 (d a, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (t a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (d a, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,34 (d a, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,29 (s a, 2H), 3,18 (s, 6H), 2,78-2,68 (m, 3H), 2,06-1,86 (m, 2H), 1,60 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H), 0,83 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H)</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p> |
| 15 (B)  |                                                                                                                                                                                                                                                  | 500,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,10 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H), 8,12 (t, <i>J</i> = 8,01 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 7,46 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,87-6,12 (m, 1H), 5,13 (d, <i>J</i> = 11,13 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,48 (s a, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,94-2,07 (m, 4H), 1,91 (s, 2H), 1,68 (d, <i>J</i> = 6,72 Hz, 3H)                                                                                 |

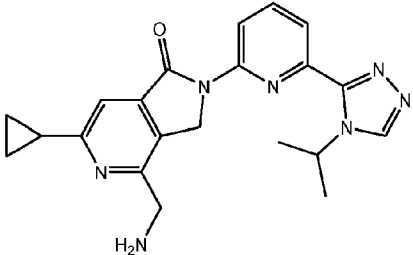
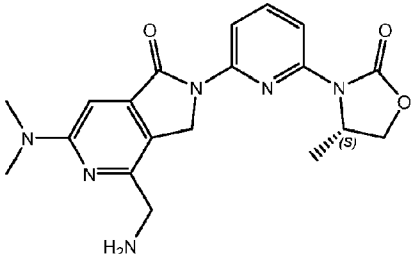
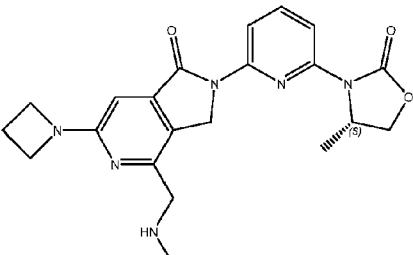
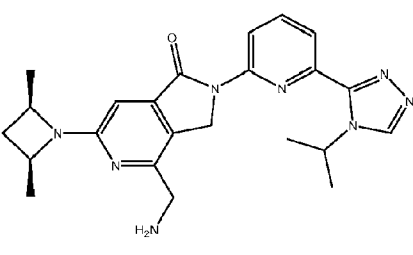
| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                 | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm);<br>rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |  <p>4-[(metilamino)metil]-6-(pirrolidin-1-il)-2-{6-[(2S)-4,4,4-trifluorobutan-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p> |                         | estereoquímica absoluta conocida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 16 (B)  |  <p>4-(aminometil)-2-{6-[4-(ciclopropilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-6-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>                     | 405,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,04 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 8,55 (s a, 3H), 8,18-8,11 (m, 1H), 8,08-8,03 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,50 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 4,23 (d a, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 3,18 (s, 6H), 1,49 (d a, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 0,66-0,59 (m, 2H), 0,56-0,50 (m, 2H)                                                                                                                                      |
| 17 (B)  |  <p>6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[(2S)-4,4,4-trifluorobutan-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>  | 475,2                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,37 (s a, 2H), 9,22 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,01-5,91 (m, 1H), 5,24-5,11 (m, 2H), 4,27 (t a, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 3,35-3,23 (m, 1H), 3,18 (s, 6H), 3,14-3,01 (m, 1H), 2,71 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 3H), 1,71 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H)</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p>                                        |
| 18 (B)  |                                                                                                                                                                                                                                                         | 489,2                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,33 (s a, 2H), 9,14 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,14 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,99-5,87 (m, 1H), 5,21-5,08 (m, 2H), 4,25 (t a, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 3,31-3,20 (m, 1H), 3,18 (s, 6H), 3,13-2,98 (m, 1H), 2,72 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 3H), 2,15-1,91 (m, 2H), 0,82 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H)</p> <p>[α]<sub>20D</sub> = 3,8° (0,02 M, MeOH), &gt;99 % ee</p> |

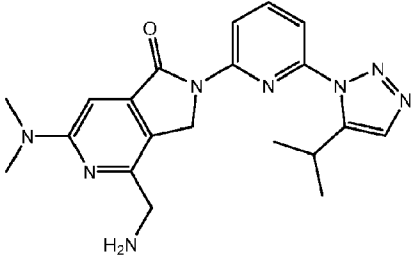
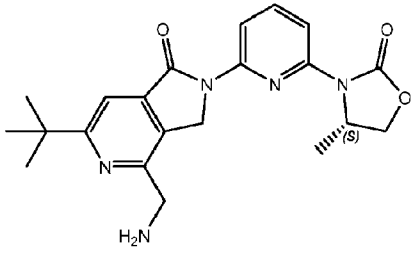
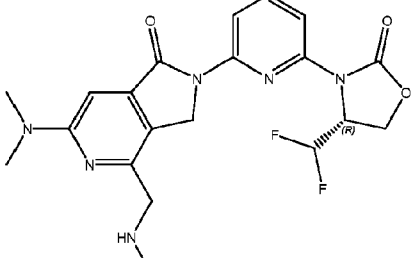
| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                  | LCMS [M+H] <sup>+</sup>   | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |  <p>6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-(6-{4-[(3E)-1,1,1-trifluoropentan-3-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p>  |                           | estereoquímica absoluta desconocida*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 19 (B)  |  <p>6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-(6-{4-[(3E)-1,1,1-trifluoropentan-3-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p> | [M+Na] <sup>+</sup> 489,2 | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,32 (s a, 2H), 9,13 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,14 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,98-5,87 (m, 1H), 5,21-5,08 (m, 2H), 4,26 (t a, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,18 (s, 6H), 3,12-2,99 (m, 1H), 2,72 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 3H), 2,14-1,93 (m, 2H), 0,82 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H)</p> <p>[α]<sub>20D</sub> = -20,2° (0,02 M, MeOH), 99 % ee</p> <p>estereoquímica absoluta desconocida*</p> |
| 20 (B)  |  <p>6-(dimetilamino)-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p>                             | 392,9                     | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,33 (d a, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 9,08 (s, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,14 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,67 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 4,34 (t a, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,67 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 4,34 (t a, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,17 (s, 6H), 2,72 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 3H), 1,51 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H)</p>                                                  |
| 21 (B)  |                                                                                                                                                                                                                                                          | [M+Na] <sup>+</sup> 441   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,33 (s a, 2H), 9,01 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,17-8,11 (m, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,49 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 4,32 (t a, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 3,18 (s, 6H), 2,73 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 3H), 1,46 (d a, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 0,65-0,58 (m, 2H), 0,55-0,48 (m, 2H)</p>                                                                                                                             |

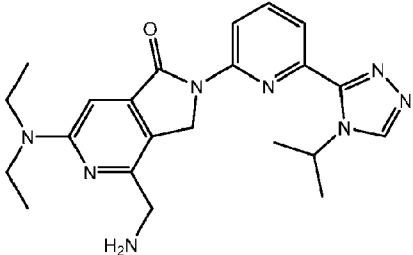
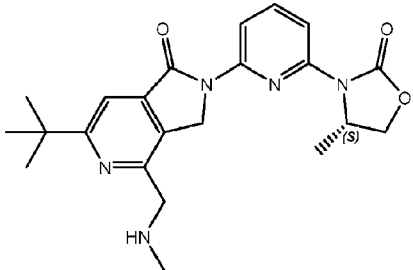
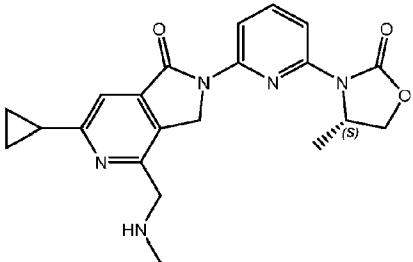
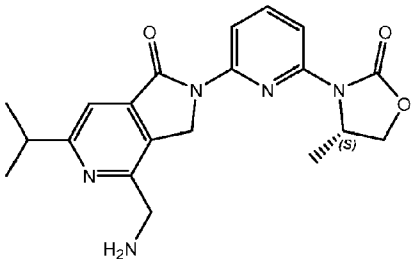
| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                   | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm);<br>rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |  <p>2-{6-[4-(ciclopropilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona</p> |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 22 (E)  |  <p>6-(dimetilamino)-2-{5-fluoro-6-[5-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-il}-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona</p>  | 424,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,12 (d a, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H), 8,38 (dd, <i>J</i> = 3,3, 9,0 Hz, 1H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,89 (t, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,32 (t a, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,87-3,77 (m, 1H), 3,17 (s, 6H), 2,79-2,70 (m, 3H), 1,37 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H)                              |
| 23 (F)  |  <p>4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona</p>                     | 363,9                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 1,79-1,86 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 6H), 2,93-2,98 (s, 3H), 4,65-4,70 (s, 2H), 5,38-5,43 (s, 2H), 5,77-5,91 (p, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 7,89-7,95 (dd, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 8,03-8,10 (dd, <i>J</i> = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 8,19-8,28 (dd, <i>J</i> = 8,6, 7,6 Hz, 1H), 8,83-8,98 (m, 2H), 10,11-10,17 (s, 1H) |
| 24 (C)  |                                                                                                                                                                                                                                           | 393,0                   | RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,93 (s, 1H), 8,61 (dd, <i>J</i> = 8,25, 2,38 Hz, 1H), 8,07 (td, <i>J</i> = 7,84, 2,48 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 7,52 Hz, 1H), 6,72 (s a, 1H), 6,64 (s a, 1H), 5,55-5,62 (m, 1H), 5,14 (s a, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,83 (d, <i>J</i> = 3,67 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,59 (d, <i>J</i> = 6,60 Hz, 6H)           |

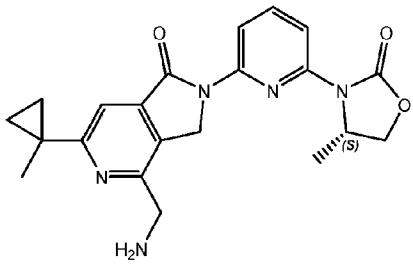
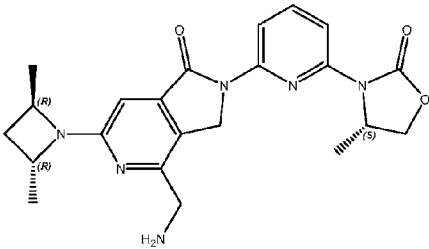
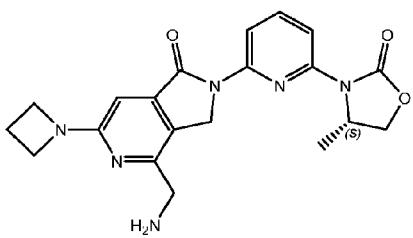
| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                       | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |  <p>4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>                                           |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 25 (C)  |  <p>6-[(1s,4s)-7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 459,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,86 (d, <i>J</i> = 1,47 Hz, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 8,25 Hz, 1H), 8,02 (t, <i>J</i> = 7,98 Hz, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 7,52, 0,73 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,46 (dq, <i>J</i> = 12,75, 6,45 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,56 (s a, 2H), 3,85 (s a, 2H), 2,36 (s a, 3H), 1,60 (d, <i>J</i> = 7,70 Hz, 4H), 1,51 (d, <i>J</i> = 6,60 Hz, 6H), 1,37-1,40 (m, 4H)                                                                                                          |
| 26 (M)  |  <p>4-(aminometil)-6-ciclopropil-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>                                 | 380,1                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,23 (d, <i>J</i> = 7,83 Hz, 1H), 7,96 (t, <i>J</i> = 8,07 Hz, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 7,83 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,58 (s a, 1H), 5,19-5,27 (m, 1H), 5,07-5,15 (m, 1H), 4,91-4,98 (m, 1H), 4,60 (t, <i>J</i> = 8,19 Hz, 1H), 4,29-4,39 (m, 2H), 4,16 (dd, <i>J</i> = 8,44, 3,79 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 2,28-2,37 (m, 1H), 1,49 (d, <i>J</i> = 6,36 Hz, 3H), 1,11-1,22 (m, 2H), 1,03 (dd, <i>J</i> = 7,83, 3,18 Hz, 2H)</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p> |
| 27 (C)  |  <p>6-[(2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>  | 461,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,94 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H), 8,10 (t, <i>J</i> = 8,01 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 7,58 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,59 (dquin, <i>J</i> = 13,31, 6,76, 6,76, 6,76 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,01-4,19 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,02-2,14 (m, 2H), 1,67-1,84 (m, 2H), 1,59 (d, <i>J</i> = 6,60 Hz, 6H), 1,31 (d, <i>J</i> = 5,99 Hz, 6H)                                                                                                    |

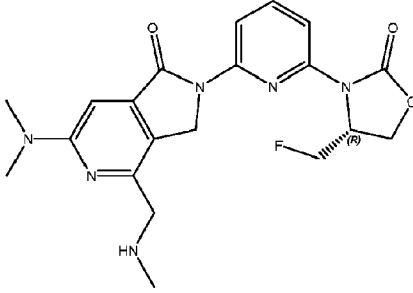
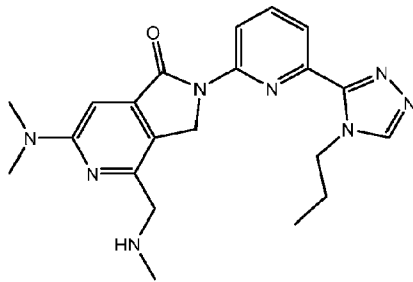
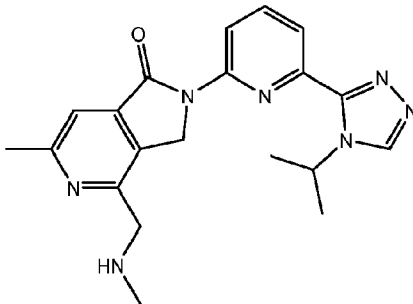
| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                  | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm);<br>rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | 1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona                                                                                                                                                                              |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 28 (C)  |  <p>6-[(2R,4R)-2,4-dimetilazetidin-1-il]-4-[(metilamino)metil]-2-[6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 447,2                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,95 (s, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 8,44 Hz, 1H), 8,06-8,15 (m, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 7,58 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,53 (td, <i>J</i> = 6,51, 13,39 Hz, 1H), 5,09-5,22 (m, 2H), 4,43-4,55 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,10 (t a, <i>J</i> = 6,48 Hz, 2H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,60 Hz, 6H), 1,39 (d, <i>J</i> = 6,11 Hz, 6H)</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p> |
| 29 (G)  |  <p>6-terc-butil-4-[(metilamino)metil]-2-[6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>                        | 420,0                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,95 (s, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 8,44 Hz, 1H), 8,06-8,19 (m, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 7,52 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,59 (dt, <i>J</i> = 13,34, 6,63 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,60 (d, <i>J</i> = 6,79 Hz, 6H), 1,39 (s, 9H)</p>                                                                                                                         |
| 30 (C)  |  <p>4-[(metilamino)metil]-6-(propan-2-il)-2-[6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>                    | 406,0                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,94 (s, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> = 8,25 Hz, 1H), 8,09 (t, <i>J</i> = 7,98 Hz, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 7,52 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,59 (dt, <i>J</i> = 13,2, 20, 6,60 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,17 (dt, <i>J</i> = 13,62, 6,85 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,60 (d, <i>J</i> = 6,60 Hz, 6H), 1,30 (d, <i>J</i> = 6,79 Hz, 6H)</p>                                         |
| 31 (C)  |                                                                                                                                                                                                                                                          | 390,1                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 8,89-8,97 (m, 1H), 8,56-8,64 (m, 1H), 8,05-8,14 (m, 1H), 7,90-7,97 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 1H), 5,52 (dt, <i>J</i> = 13,34, 6,63 Hz, 1H), 5,28 (s a, 2H), 4,08 (s a, 2H), 3,17 (s, 2H),</p>                                                                                                                                                                                    |

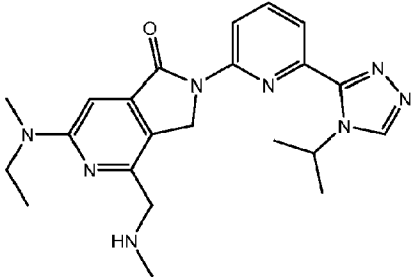
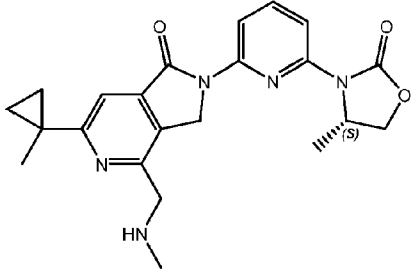
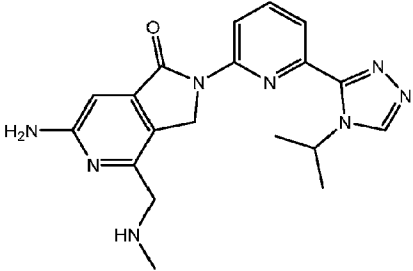
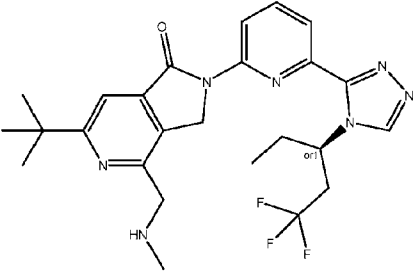
| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                             | LCMS [M+H] <sup>+</sup>      | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |  <p>4-(aminometil)-6-ciclopropil-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>                          |                              | 2,30 (s a, 1H), 1,52-1,61 (m, 6H), 1,03-1,09 (m, 2H), 0,94-1,03 (m, 2H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 32 (D)  |  <p>4-(aminometil)-6-(dimetilamino)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>                     | 382,9                        | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,43 (s a, 3H), 8,23 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,17-4,99 (m, 2H), 4,99-4,90 (m, 1H), 4,60 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,30-4,20 (m, 2H), 4,16 (dd, <i>J</i> = 3,6, 8,4 Hz, 1H), 3,17 (s, 6H), 1,49 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H)</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p>                                                             |
| 33 (M)  |  <p>6-(azetidin-1-il)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>            | [M+Na] <sup>+</sup><br>431,2 | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,20 (d, <i>J</i> = 8,03 Hz, 1H), 7,92 (t, <i>J</i> = 8,03 Hz, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,28 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,96-5,16 (m, 2H), 4,82-4,92 (m, 1H), 4,59 (t, <i>J</i> = 8,28 Hz, 1H), 4,15 (dd, <i>J</i> = 3,76, 8,53 Hz, 1H), 4,00 (t, <i>J</i> = 7,40 Hz, 4H), 3,86 (d, <i>J</i> = 1,25 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,29-2,37 (m, 2H), 1,49 (d, <i>J</i> = 6,27 Hz, 3H)</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p> |
| 34 (C)  |  <p>4-(aminometil)-6-[(2R,4S)-2,4-dimetilazetidin-1-il]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 433,2                        | <p>RMN de <sup>1</sup>H (700 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,90-8,96 (m, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 7,96 Hz, 1H), 8,08 (t, <i>J</i> = 7,53 Hz, 1H), 7,91-7,97 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,54 (quin, <i>J</i> = 6,67 Hz, 1H), 5,19 (s a, 2H), 4,06-4,14 (m, 2H), 3,86 (s a, 2H), 1,57 (d, <i>J</i> = 6,45 Hz, 6H), 1,49 (d, <i>J</i> = 6,24 Hz, 6H), 1,33 (s, 4H)</p>                                                                                                                   |

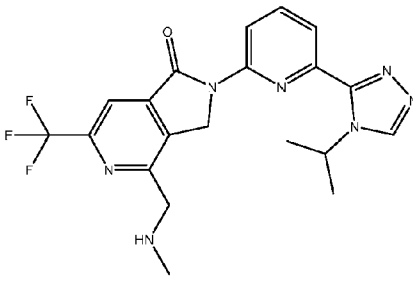
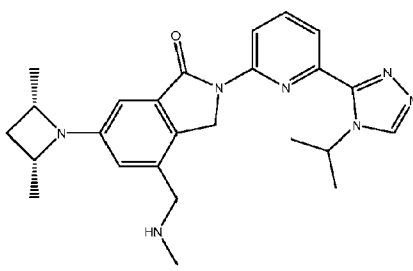
| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                          | LCMS [M+H] <sup>+</sup>   | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona                                                                                                                                                                                       |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 35 (I)  |  <p>4-(aminometil)-6-(dimetilamino)-2-{6-[5-(propan-2-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p>                                            | 393,2                     | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,67 (d, <i>J</i> = 8,59 Hz, 1H), 8,32 (s a, 3H), 8,23 (t, <i>J</i> = 8,00 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 7,41 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,66-3,78 (m, 1H), 3,16 (s, 6H), 2,54 (s, 1H), 1,30 (d, <i>J</i> = 6,63 Hz, 6H)                                                                                                |
| 36 (J)  |  <p>4-(aminometil)-6-terc-butil-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p>                       | 396,4                     | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,16 (d, <i>J</i> = 7,95 Hz, 1H), 7,88 (t, <i>J</i> = 8,13 Hz, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,07 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,05-5,34 (m, 2H), 4,75-5,00 (m, 1H), 4,52 (t, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H), 4,07 (dd, <i>J</i> = 8,38, 3,85 Hz, 1H), 3,95 (s a, 2H), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,11 Hz, 3H), 1,32 (s, 9H)</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p> |
| 37 (H)  |  <p>2-{6-[(4R)-4-(difluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 433,5                     | <p>RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,96 (s, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,78 (t, <i>J</i> = 54Hz, 1H), 5,36-5,25 (m, 1H), 5,07 (q, <i>J</i> = 17,0 Hz, 2H), 4,70-4,60 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,17 (s, 6H), 2,55 (s, 3H)</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p>                                    |
| 38 (C)  |                                                                                                                                                                                                                                                  | [M+Na] <sup>+</sup> 442,9 | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,28 (d a, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 9,10 (s, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,15 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,67 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 4,32 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 3,65 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 4H), 2,73                                                                      |

| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                              | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm);<br>rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |  <p>4-(aminometil)-6-(dietilamino)-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>         |                         | (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 3H), 1,52 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,16 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 39 (K)  |  <p>6-terc-butil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>   | 410,0                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm<br/>8,14 (d, <i>J</i> = 8,07 Hz, 1H), 7,86 (t, <i>J</i> = 8,07 Hz, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,25 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,03-5,27 (m, 2H), 4,73-4,93 (m, 1H), 4,53 (t, <i>J</i> = 8,25 Hz, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 8,44, 3,85 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,44 (d, <i>J</i> = 6,24 Hz, 3H), 1,31 (s, 9H)</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p>                                                                                                 |
| 40 (M)  |  <p>6-ciclopropil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 394,2                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm<br/>8,22 (d, <i>J</i> = 7,95 Hz, 1H), 7,94 (t, <i>J</i> = 8,13 Hz, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,07 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,07-5,28 (m, 2H), 4,84-4,97 (m, 1H), 4,59 (t, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H), 4,15 (dd, <i>J</i> = 3,79, 8,44 Hz, 1H), 3,85-3,95 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,25-2,31 (m, 1H), 1,50 (d, <i>J</i> = 6,24 Hz, 3H), 0,95-1,05 (m, 4H)</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p>                                                                    |
| 41 (N)  |  <p>6-terc-butyl-4-[(aminometil)metil]-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>  | 382,1                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm<br/>8,66 (s a, 3H), 8,23 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (t a, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,30 (d a, <i>J</i> = 18,3 Hz, 1H), 5,19 (d a, <i>J</i> = 18,3 Hz, 1H), 4,98 (s a, 1H), 4,60 (t a, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 4,45-4,31 (m, 2H), 4,16 (dd a, <i>J</i> = 3,2, 7,9 Hz, 1H), 3,30-3,14 (m, 1H), 1,49 (d a, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H), 1,34 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H)</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p> |

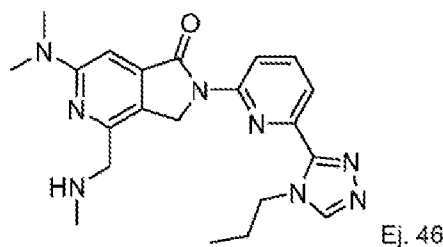
| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                            | LCMS [M+H] <sup>+</sup>   | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | 4-(aminometil)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-(propan-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona                                                                                                                |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 42 (M)  |  <p>4-(aminometil)-6-(1-metilciclopropil)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p>                | 394,4                     | <p>RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,31 (s, 2H), 8,23 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,28-5,09 (m, 2H), 5,00-4,92 (m, 1H), 4,60 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,44-4,34 (m, 2H), 4,17 (dd, <i>J</i> = 3,9, 8,4 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,50 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H), 1,48-1,43 (m, 2H), 0,91 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 2H)</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p> |
| 43 (M)  |  <p>4-(aminometil)-6-[(2R,4R)-2,4-dimetilazetidin-1-il]-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p> | [M+Na] <sup>+</sup> 444,8 | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,21 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,93 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,16-5,01 (m, 2H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,59 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,52-4,42 (m, 2H), 4,14 (dd, <i>J</i> = 3,8, 8,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,09 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 1,48 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H), 1,38 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 6H)</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p> |
| 44 (M)  |  <p>4-(aminometil)-6-(azetidin-1-il)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p>                   | 394,9                     | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,22 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,93 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,20-5,02 (m, 2H), 4,93 (ddd, <i>J</i> = 3,8, 6,2, 8,1 Hz, 1H), 4,59 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,14 (dd, <i>J</i> = 3,8, 8,4 Hz, 1H), 4,02 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 4H), 3,90 (s, 2H), 2,40-2,34 (m, 2H), 1,48 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3H)</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p>        |
| 45 (H)  |                                                                                                                                                                                                                                                    | 415,3                     | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,25 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,06 (dt, <i>J</i> = 25,4, 13,9 Hz, 4H), 4,80 (dd, <i>J</i> = 45,7, 10,1 Hz, 1H), 4,65 (t, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,14 (s, 6H), 2,58 (s, 3H).</p>                                                                                                               |

| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                       | LCMS [M+H] <sup>+</sup>   | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm);<br>rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |  <p>6-(dimetilamino)-2-{6-[(4R)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona</p> |                           | estereoquímica absoluta conocida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 46 (C)  |  <p>6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona</p>                | 406,9                     | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,75 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,12-8,06 (m, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,58 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,12 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 1,94-1,83 (m, 2H), 0,94 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H)                                                                       |
| 47 (C)  |  <p>6-metil-4-[(metilamino)metil]-2-[6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona</p>                 | [M+Na] <sup>+</sup> 400,2 | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,56 (s, 2H), 9,41 (s, 1H), 8,68 (d, <i>J</i> = 7,82 Hz, 1H), 8,18 (t, <i>J</i> = 8,07 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 7,09 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,51 (td, <i>J</i> = 6,71, 13,36 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 2,63-2,76 (m, 6H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,72 Hz, 6H)                                            |
| 48 (C)  |                                                                                                                                                                                                                                               | 421,2                     | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,95 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 8,31 Hz, 1H), 8,09 (t, <i>J</i> = 8,01 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 7,34 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,59 (quin, <i>J</i> = 6,76 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,59 (d, <i>J</i> = 6,72 Hz, 6H), 1,10 (t, <i>J</i> = 6,97 Hz, 3H) |

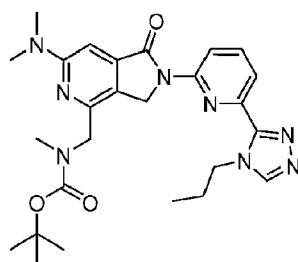
| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                                 | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |  <p>6-[(etil(metil)amino)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>                               |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 49 (M)  |  <p>4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>                            | 408,6                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,89 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,25-5,07 (m, 2H), 4,99-4,89 (m, 1H), 4,61 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,51 (s a, 2H), 4,17 (dd, <i>J</i> = 3,9, 8,3 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,50 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H), 1,43 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H), 0,93 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 2H)</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p> |
| 50 (C)  |  <p>6-amino-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>                                           | 379,1                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,40-8,49 (m, 1H), 8,05-8,16 (m, 1H), 7,57-7,67 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 1H), 6,79 (s a, 1H), 6,71 (s a, 1H), 6,62 (s a, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,89-4,99 (m, 1H), 4,51-4,67 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,04-1,15 (m, 6H)</p>                                                                                                                                                                                                      |
| 51 (G)  |  <p>4-[(metilamino)metil]-6-[(1S)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-tetrazol-5-il]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 502,3                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,89 (s, 1H), 8,70 (dd, <i>J</i> = 0,67, 8,50 Hz, 1H), 8,00 (dd, <i>J</i> = 7,70, 8,44 Hz, 1H), 7,85 (dd, <i>J</i> = 0,79, 7,64 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,84-6,03 (m, 1H), 5,07-5,29 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,95-3,11 (m, 1H), 2,71-2,93 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,86-2,17 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 0,80-0,90 (m, 3H)</p> <p>[α]<sub>D</sub>22 = -6,6°, (0,2 M, MeOH), &gt;99 % ee estereoquímica absoluta desconocida*</p>             |

| Ej. n.º                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                                                       | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 6- <i>tert</i> -butil-4-[(metilamino)metil]-2-[6-{4-[(3ξ)-1,1,1-trifluoropentan-3-il]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-1-ona                                                                                               |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 52 (L)                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  <p>4-[(metilamino)metil]-2-[6-{4-(propan-2-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il]-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>                                   | 432,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,22 (s, 2H), 8,96 (s, 1H), 8,63 (dd, <i>J</i> = 8,31, 0,73 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,18 (dd, <i>J</i> = 8,31, 7,58 Hz, 1H)                                                                                                                                      |
| 53 (C)                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  <p>6-[(2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2,4-dimetilazetidín-1-il]-4-[(metilamino)metil]-2-[6-{4-(propan-2-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p> | 447                     | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,95 (s, 1H), 8,56-8,70 (m, 1H), 8,06-8,15 (m, 1H), 7,92-8,00 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,49-5,70 (m, 1H), 5,01-4,18 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,61-2,68 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,61-1,70 (m, 1H), 1,59 (d, <i>J</i> = 6,72 Hz, 6H), 1,50 (d, <i>J</i> = 6,11 Hz, 6H) |
| *El uso de <i>or</i> 1 en una estructura y ξ en el nombre identifica un centro quiral que se ha resuelto en los dos enantiómeros separados, pero no se ha confirmado el enantiómero específico; se dibuja una cuña negra o rayada en la estructura, pero el enantiómero real puede ser el otro enantiómero. |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

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



- 5 Etapa 1: ({6-(Dimetilamino)-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)metilcarbamato de *tert*-butilo

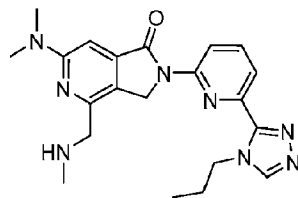


Una mezcla del intermedio 3 (1,33 g, 4,15 mmol), el intermedio 13 (1,16 g, 4,36 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (380 mg, 0,415 mmol), Xantphos (480 g, 0,830 mmol) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2,64 g, 12,5 mmol) en 1,4-dioxano (46 ml) se desgasificó con  $\text{N}_2$  durante 5 min y se agitó a 85 °C durante 16 h. La reacción se analizó por LCMS, que demostró el consumo del material de partida. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho corto de Celite® y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en EtOAc (15 ml) durante 10 min y los sólidos se recogieron por filtración. La torta de filtración se lavó con EtOAc (4x) y se secó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (40 g de  $\text{SiO}_2$ , EtOAc al 0-100 %/heptano y después MeOH al 10 %/EtOAc) para proporcionar un sólido amarillo claro. El material se disolvió en EtOH/DCM 1:9 y se trató con Ultra-pure Si-Thio  $\text{SiO}_2$  (1,59 g). La mezcla se agitó durante 2 h y se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOH/DCM 1:9 y el filtrado reunido se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOH/DCM 1:9 y se trató con Ultra-pure Si-Thio  $\text{SiO}_2$  (1,32 g). La mezcla se agitó durante 3 h y después se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOH/DCM 1:9 y el filtrado reunido se concentró. El residuo se disolvió en EtOH 1:9 y se trató con Ultra-pure Si-Thio  $\text{SiO}_2$  (1,22 g). La mezcla se agitó durante 16 h y después se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOH/DCM 1:9. El filtrado reunido se concentró hasta la sequedad para proporcionar ((6-(dimetilamino)-1-oxo-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il]metil)metilcarbamato de *tert*-butilo (2,08 g, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido amarillo claro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,74 (s, 1H), 8,61 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,09 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,97 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,05 (d,  $J = 11,7$  Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,52-4,46 (m, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,92 (s, 3H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,40-1,19 (m, 9H), 0,87 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H); LCMS  $m/z$  (ESI+) para ( $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_3$ ), 507,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapla alternativa 1: ((6-(dimetilamino)-1-oxo-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il]metil)metilcarbamato de *tert*-butilo

A una solución de ((6-(dimetilamino)-4-(dimetilcarbamoyl)-3-formilpiridin-2-il]metil)metilcarbamato de *tert*-butilo (3e) (500 mg, 1,37 mmol) y 6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-amina (intermedio 16) (293 mg, 1,44 mmol) en MeOH (9,1 ml) se le añadió decaborano (62,0 mg, 0,508 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se añadió una solución de NaOMe (al 25 % en MeOH, 5,02 ml, 22,0 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 2 h, obteniéndose una suspensión amarilla. Se añadió más NaOMe (0,5 M en MeOH, 13,7 ml, 6,86 mmol) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 3 h. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y los sólidos amarillos se recogieron por filtración. La torta de filtración se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 3 ml) y se secó al vacío para proporcionar ((6-(dimetilamino)-1-oxo-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il]metil)metilcarbamato de *tert*-butilo (518 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido amarillo claro. LCMS  $m/z$  (ESI+) para ( $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_3$ ), 507,5 (M+H)<sup>+</sup>.

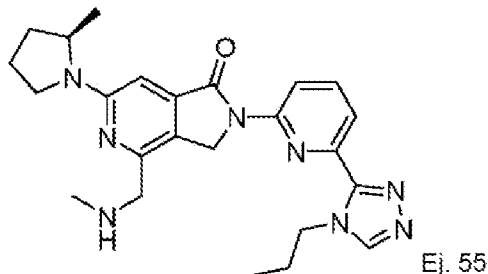
Etapla 2: 6-(Dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona



A una suspensión de ((6-(dimetilamino)-1-oxo-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il]metil)metilcarbamato de *tert*-butilo (1,96 g, 3,87 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió lentamente a 0 °C una disolución de HCl (4,0 M en 1,4-dioxano, 19,3 ml, 77,4 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a 0 °C y después se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se concentró hasta la sequedad. Los sólidos se disolvieron en MeOH/DCM 1:9 (80 ml), se enfriaron hasta 0 °C y se agitaron con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso saturado (25 ml) durante 20 min. La mezcla se separó. La capa acuosa se extrajo con MeOH/DCM 1:19 (3 x 50 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 30 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. Los sólidos se suspendieron en EtOAc a 40 °C durante 40 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración. La torta de filtración se lavó con EtOAc y después se secó durante 16 h en una estufa de vacío a 30 °C para proporcionar 6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona (1,42 g, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,73 (s, 1H), 8,62 (dd,  $J = 8,4, 1,0$  Hz, 1H), 8,11-8,04 (m, 1H), 8,00 (dd,  $J$

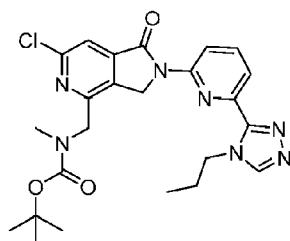
= 7,7, 1,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,57 (dd,  $J = 7,9, 6,5$  Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 1,88 (h,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 0,93 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H); LCMS  $m/z$  (ESI+) para ( $C_{21}H_{26}N_8O$ ), 407,3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

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



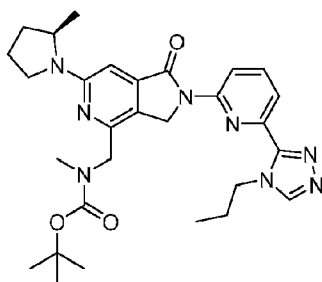
Ej. 55

Etapa 1: ((6-Cloro-1-oxo-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il)metil)metilcarbamato de *terc*-butilo



A una solución del intermedio 2 (430 mg, 1,38 mmol), intermedio 13 (368 mg, 1,38 mmol),  $K_2CO_3$  (419 mg, 3,03 mmol) y *N,N*-dimetiletilendiamina (60,7 mg, 0,690 mmol) en MeCN (10,0 ml) se le añadió CuI (65,7 mg, 0,345 mmol). La mezcla se burbujeó con  $N_2$  durante 5 min y luego se agitó a 120 °C durante 1,5 h con irradiación de microondas. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió  $H_2O$  (10 ml). La mezcla se agitó durante 15 min y después se filtró. La torta de filtración se lavó con  $H_2O$  (3 x 3 ml) y se secó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (12 g de  $SiO_2$ , EtOAc) para proporcionar ((6-cloro-1-oxo-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il)metil)metilcarbamato de *terc*-butilo (430 mg, rendimiento del 63 %) en forma de un cristal amarillo. RMN de  $^1H$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  8,68 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02-7,92 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,76-4,50 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,94 (s, 3H);  $m/z$  (ESI+) para ( $C_{24}H_{28}ClN_7O_3$ ), 498,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

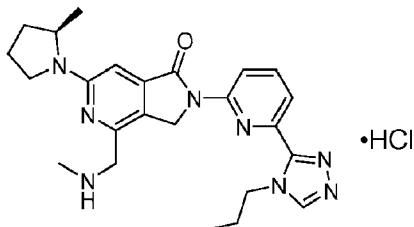
Etapa 2: ((6-[(2R)-2-Metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il)metil)carbamato de metilo y *terc*-butilo



Una solución de ((6-cloro-1-oxo-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il)metil)metilcarbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,402 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (720 mg, 2,21 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) se burbujeó con argón durante 3 min y se añadió RuPhos Pd G3 (33,6 mg, 0,0402 mmol). Se burbujeó la mezcla con argón durante 3 min y se añadió (2R)-2-metilpirrolidina (171 mg, 2,01 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con DCM (2 x 10 ml). El filtrado reunido se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (8 g de  $SiO_2$ , EtOAc) para proporcionar ((6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il)metil)carbamato de metilo y *terc*-butilo (210 mg, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,82-8,62 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17-8,09 (m, 1H), 7,97-7,89 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,13-4,85 (m, 2H), 4,76-4,58 (m, 2H), 4,64-4,42 (m, 2H), 4,35-4,19 (m, 1H), 3,84-3,73 (m, 2H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,46-3,31 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,19-2,08 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 1H),

1,81-1,74 (m, 1H), 1,48-1,31 (m, 9H), 1,27 (d,  $J = 6,1$  Hz, 3H), 0,98 (t,  $J = 6,3$  Hz, 3H);  $m/z$  (ESI+) para ( $C_{29}H_{38}N_8O_3$ ), 547,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapla 3: Sal clorhidrato de 4-[(metilamino)metil]-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona



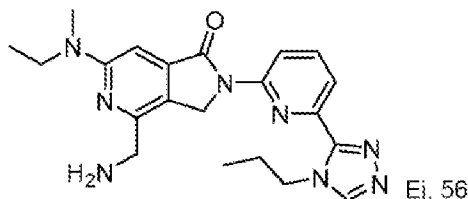
5

A una solución de ((6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il}metil)carbamato de metilo y *tert*-butilo (210 mg, 0,384 mmol) en DCM (5,0 ml) a 0 °C se le añadió una solución de HCl (1,0 M en EtOAc, 5,0 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 4 h para obtener una suspensión. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La suspensión se filtró. La torta de filtración se lavó con DCM (5 ml) y se secó al vacío. El material se disolvió en H<sub>2</sub>O (30 ml) y se secó por liofilización para proporcionar 4-[(metilamino)metil]-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona, aislada como clorhidrato (170 mg, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,68 (s, 1H), 8,53 (dt,  $J = 6,2, 2,9$  Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,94 (dd,  $J = 8,0, 2,8$  Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,06-4,98 (m, 2H), 4,56-4,48 (m, 2H), 3,84 (2H oscurecido por un pico de disolvente), 3,28 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 2,46-2,34 (m, 3H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 4H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,15 (d,  $J = 6,1$  Hz, 3H), 0,90 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H);  $m/z$  (ESI+) para ( $C_{24}H_{30}N_8O$ ), 447,1 (M+H)<sup>+</sup>.

10

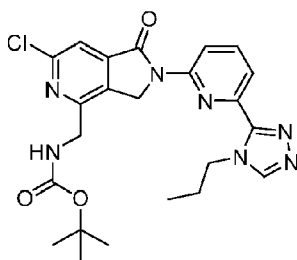
15

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



20

Etapla 1: ((6-Cloro-1-oxo-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il}metil)carbamato de *tert*-butilo

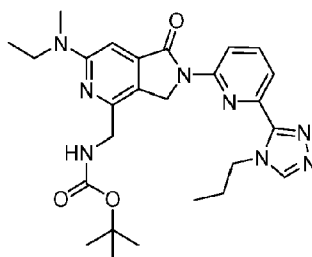


25

30

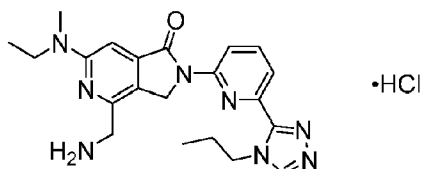
A una solución del intermedio 7 (300 mg, 1,01 mmol), intermedio 13 (306 mg, 2,22 mmol), *N,N*-dimetiletilendiamina (44,4 mg, 0,504 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (306 mg, 2,22 mmol) en MeCN (10,0 ml) se le añadió CuI (48,0 mg, 0,252 mmol) y la mezcla se burbujeó con argón durante 5 min. La mezcla se agitó a 120 °C durante 1,5 h con irradiación de microondas. El análisis por TLC indicó el consumo del material de partida. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió H<sub>2</sub>O (80 ml). La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 5 ml) y se secó al vacío para proporcionar ((6-cloro-1-oxo-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il}metil)carbamato de *tert*-butilo (290 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido marrón. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,78 (s, 1H), 8,59 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 8,18-8,07 (m, 1H), 8,01 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,58 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,39 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 1,83 (q,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,86 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H);  $m/z$  (ESI+) para ( $C_{23}H_{26}ClN_7O_3$ ), 484,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapla 2: ((6-[Etil(metil)amino]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il}metil)carbamato de *tert*-butilo



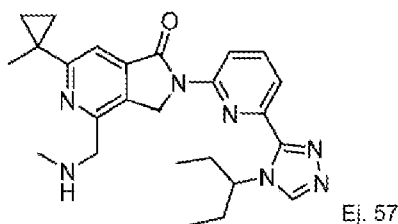
Una disolución de ({6-cloro-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato de *terc*-butilo (290 mg, 0,599 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (586 mg, 1,8 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) se burbujeó con argón durante 3 min y se añadió RuPhos Pd G3 (50,1, 0,0599 mmol). Se burbujeó la mezcla con argón durante 3 min y se añadió N-metiletanamina (70,8 mg, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 h en Ar. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La reacción se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, MeOH/EtOAc 1:20) para proporcionar ({6-[etil(metil)amino]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato de *terc*-butilo (90 mg, rendimiento del 30%) en forma de un sólido amarillo. *m/z* (ESI+) para (C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>), 507,3 (M+H)<sup>+</sup>.

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

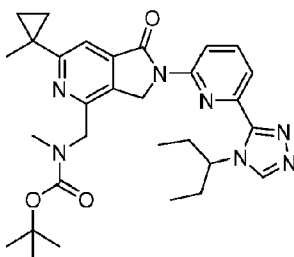


A una solución de ({6-[etil(metil)amino]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato de *terc*-butilo (90 mg, 0,18 mmol) en EtOAc (5,0 ml) se le añadió una solución de HCl (4,0 M en EtOAc, 3,0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La reacción se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa con una columna YMC-Actus Triart C-18 (150 x 30 mm, 5 µm de tamaño de partícula), que se eluyó con MeCN al 11-51 %/H<sub>2</sub>O (+HCl al 0,05 %) con un caudal de 30 ml/min para proporcionar 4-(aminometil)-6-[etil(metil)amino]-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona, aislada como clorhidrato (37 mg, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,97 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,48 (s, 3H), 8,16-8,09 (m, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,59 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,71 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,89 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,89 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,11 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); *m/z* (ESI+) para (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>8</sub>O), 407,3 (M+H)<sup>+</sup>.

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

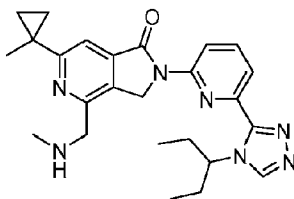


Etapa 1: {6-(1-Metilciclopropil)-1-oxo-2-[6-[4-(pentan-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil}carbamato de *terc*-butilmetilo



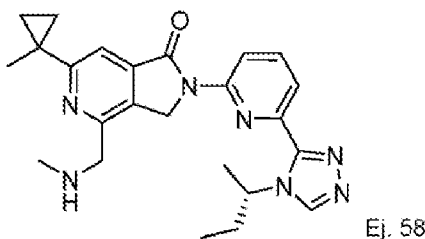
A una mezcla del intermedio 8 (100 mg, 0,302 mmol), el intermedio 14 (89,1 mg, 0,302 mmol) y  $K_3PO_4$  (192 mg, 0,905 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) en una atmósfera de  $N_2$  se le añadió  $Pd_2(dba)_3$  (27,6 mg, 0,0302 mmol) y Xantphos (34,9 mg, 0,0603 mmol). La mezcla se burbujeó con  $N_2$  durante dos minutos. La mezcla se agitó a 85 °C durante 18 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La reacción se diluyó con  $H_2O$  (1,5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa ( $SiO_2$ , MeOH/EtOAc 1:30) para proporcionar {[6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il]metil}carbamato de metilo y *tert*-butilo (100 mg, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido amarillo claro. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,61 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 8,14-8,06 (m, 1H), 7,93 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,17 (d,  $J$  = 23,7 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,99-1,83 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,38 (s, 5H), 1,23 (s, 4H), 1,18 (s, 4H), 0,91-0,82 (m, 4H), 0,78 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 6H);  $m/z$  (ESI+) para ( $C_{30}H_{39}N_7O_3$ ), 546,5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

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



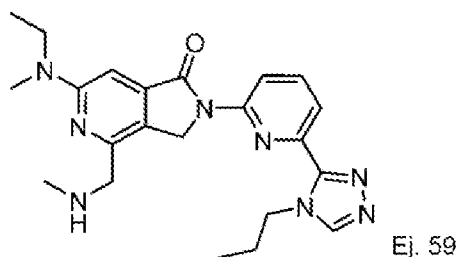
Una solución de {[6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il]metil}carbamato de *tert*-butilmetilo (100 mg, 0,183 mmol) en DCM (3,0 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota TFA (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. Los sólidos se secaron por liofilización para proporcionar 4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona (33 mg, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,93 (s, 1H), 8,65 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 8,14-8,06 (m, 1H), 7,96 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,43 (td,  $J$  = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,34 (s, 4H), 1,99-1,86 (m,  $J$  = 6,7 Hz, 4H), 1,56 (s, 3H), 1,25 (p,  $J$  = 3,5 Hz, 2H), 0,87 (q,  $J$  = 3,6 Hz, 2H), 0,83 (s, 6H);  $m/z$  (ESI+) para ( $C_{25}H_{31}N_7O$ ), 446,5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

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

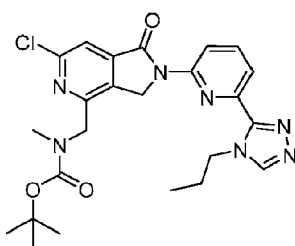


Una mezcla del intermedio 8 (68,4 mg, 0,206 mmol), el intermedio 15 (58,0 mg, 0,210 mmol),  $K_2CO_3$  (71,3 mg, 0,516 mmol), N,N-dimetiletilendiamina (8,61 mg, 0,0977 mmol) y CuI (9,3 mg, 0,0488 mmol) se agitó a 120 °C durante 90 min con irradiación de microondas. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. La torta de filtración se lavó con MeOH al 10 %/DCM y el filtrado reunido se concentró hasta la sequedad. El residuo se disolvió en DCM (2,0 ml) y se añadió TFA (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por SFC preparativa con una columna ZymorSPHERE HADP (4,6 x 150 mm, tamaño de partícula de 5  $\mu m$ ), que se eluyó con MeOH al 5-50 %/ $CO_2$  con un caudal de 4,0 ml/min para proporcionar (57,6 mg, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido. RMN de  $^1H$  (600 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,61 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 8,15-8,07 (m, 1H), 7,93 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,31 (p,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 5,25-5,17 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,92 (ddp,  $J$  = 36,2, 14,6, 7,4 Hz, 2H), 1,57 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 6H), 1,42-1,37 (m, 2H), 0,91 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 2H), 0,82 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3H);  $m/z$  (ESI+) para ( $C_{24}H_{29}N_7O$ ), 432,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

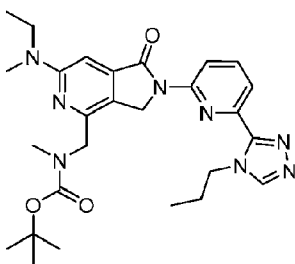
Ejemplo 59: 6-[Etil(metil)amino]-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona



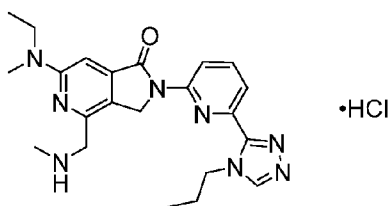
Etapla 1: ((6-Cloro-1-oxo-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il)metil)metilcarbamato de *terc*-butilo



- 5 A una solución del intermedio 2 (200 mg, 0,642 mmol), Intermedio 13 (180 mg, 0,674 mmol),  $K_2CO_3$  (195 mg, 1,41 mmol) y N,N-dimetiletilendiamina (28,3 mg, 0,321 mmol) en MeCN (7,0 ml) se le añadió CuI (30,5 mg, 0,160 mmol). La mezcla se burbujeó con argón durante 5 min y luego se agitó a 120 °C durante 1,5 h con irradiación de microondas. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La mezcla se diluyó con  $H_2O$  (30 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración. La torta de filtración se agitó en EtOAc (100 ml) y se filtró para eliminar los sólidos no disueltos. El filtrado se concentró hasta la sequedad para proporcionar ((6-cloro-1-oxo-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il)metil)metilcarbamato de *terc*-butilo (270 mg, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido gris. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,78 (s, 1H), 8,60 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 8,17-8,10 (m, 1H), 8,00 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,60-4,54 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,81 (s, 2H), 1,37 (s, 5H), 1,24 (s, 4H), 0,86 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3H);  $m/z$  (ESI+) para  $(C_{24}H_{28}ClN_7O_3)^+$ , 498,2 (M+H) $^+$ .
- 10
- 15 Etapa 2: ((6-[Etil(metil)amino]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il)metil)metilcarbamato de *terc*-butilo

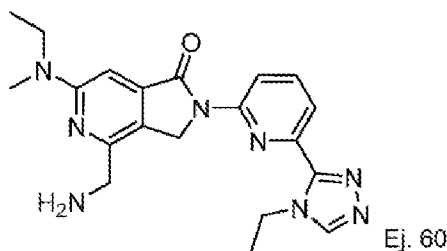


- Una mezcla de ((6-cloro-1-oxo-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il)metil)metilcarbamato de *terc*-butilo (270 mg, 0,542 mmol), N-metiletanamina (64,1 mg, 1,08 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (530 mg, 1,63 mmol) en 1,4-dioxano (8,0 ml) se burbujeó con argón durante 3 min y se añadió RuPhos Pd G3 (45,4 mg, 0,542 mmol). La mezcla se burbujeó con argón durante 3 min más y después se agitó a 100 °C durante 18 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La mezcla se diluyó con  $H_2O$  (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (MeOH/EtOAc 1:20) para proporcionar ((6-[etil(metil)amino]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il)metil)metilcarbamato de *terc*-butilo (99 mg, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido marrón. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,76 (s, 1H), 8,62 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 8,12-8,06 (m, 1H), 7,98 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,09-5,00 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,38 (s, 4H), 1,23 (s, 5H), 1,07 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 3H), 0,89 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 3H).  $m/z$  (ESI+) para  $(C_{27}H_{36}N_8O_3)^+$ , 521,4 (M+H) $^+$ .
- 20
- 25
- 30 Etapa 3: Clorhidrato de 6-[etil(metil)amino]-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona

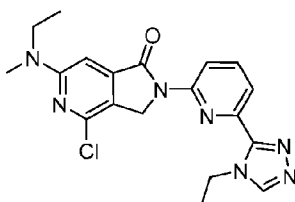


Una disolución de ({6-[etil(metil)amino]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-4-il}metil)metilcarbamato de terc-butilo (99 mg, 0,19 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató gota a gota con una disolución de HCl (4,0 M en EtOAc, 5,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 d. La LCMS demostró el consumo del material de partida. La mezcla se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa con una columna YMC-Actus Triart C18 (150 x 30 mm, tamaño de partícula de 5 µm), que se eluyó con MeCN al 12-52 %/H<sub>2</sub>O (+HCl al 0,05 %) con un caudal de 30 ml/min para proporcionar 6-[etil(metil)amino]-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona, aislada como clorhidrato (62,2 mg, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,16-8,10 (m, 1H), 8,04-7,98 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,58 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,33 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,72 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,73 (t, *J* = 5,4 Hz, 3H), 1,87 (h, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,12 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); *m/z* (ESI+) para (C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O), 421,2 (M+H)<sup>+</sup>.

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

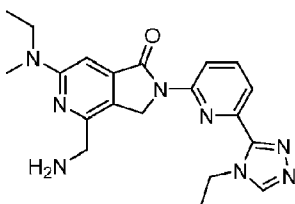


Etapla 1: 4-Cloro-6-[etil(metil)amino]-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona



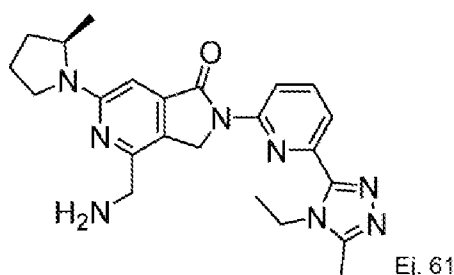
Una mezcla de 4-cloro-6-[etil(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona (intermedio 9) (123 mg, 0,487 mmol), intermedio 12 (110 mg, 0,487 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (196 mg, 1,42 mmol), *N,N*-dimetiletilendiamina (28,4 mg, 0,322 mmol) y CuI (30,7 mg, 0,161 mmol) en MeCN (4,0 ml) se agitó a 120 °C durante 90 min con irradiación de microondas. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La mezcla se filtró a través de Celite®. La torta de filtración se lavó con MeOH al 10 %/DCM y el filtrado reunido se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (12 g de SiO<sub>2</sub>, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar 4-cloro-6-[etil(metil)amino]-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona (173 mg, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido amarillo. *m/z* (APCI+) para (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>7</sub>O), 398,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapla 2: 4-(Aminometil)-6-[etil(metil)amino]-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona

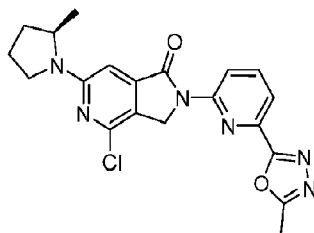


Una mezcla de 4-cloro-6-[etil(metil)amino]-2-[6-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (172 mg, 0,432 mmol), N-Boc-aminometiltrifluoroborato de potasio (205 mg, 0,865 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (299 mg, 2,16 mmol), cataCXio A (31,0 mg, 0,0865 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (19,4 mg, 0,0865 mmol), y tetrafluoroborato de tetraetilamonio (93,8 mg, 0,432 mmol) en *t*-AmOH (4,0 ml) y H<sub>2</sub>O (0,4 ml) se agitó a 110 °C durante 20 h en una atmósfera de N<sub>2</sub>. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se suspendió en DCM (2,0 ml) y se trató con TFA (1,0 ml). La mezcla se agitó durante 2 h y después se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por SFC preparativa con una columna Princeton SFC HA-Morpholine (150 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 5 µm), que se eluyó con MeOH al 5-50 %/CO<sub>2</sub> con un caudal de 4,0 ml/min para proporcionar 4-(aminometil)-6-[etil(metil)amino]-2-[6-(4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (114,4 mg, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido. RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,75 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 3H), 8,12-8,06 (m, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,61 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,70 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,12 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); *m/z* (APCI+) para (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O), 393,0 (M+H)<sup>+</sup>.

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

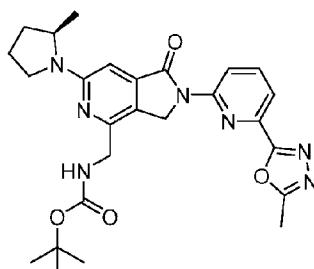


Etapa 1: 4-Cloro-2-[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



Una mezcla del intermedio 10 (142 mg, 0,593 mmol), intermedio 4 (120 mg, 0,477 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (145 mg, 1,05 mmol), CuI (22,7 mg, 0,119 mmol) y *N,N*-dimetiletilendiamina (21,0 mg, 0,238 mmol) en MeCN (3,0 ml) se agitó a 120 °C durante 90 min con irradiación de microondas. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La mezcla se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/DCM 1:1) para proporcionar 4-cloro-2-[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (162 mg, rendimiento del 83 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (d, *J* = 8,07 Hz, 1H), 7,91-8,08 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,23 (quin, *J* = 5,84 Hz, 1H), 3,59-3,70 (m, 1H), 3,36-3,50 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,10-2,29 (m, 2H), 1,97-2,09 (m, 1H), 1,74-1,86 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,36 Hz, 3H); *m/z* (APCI+) para (C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>), 411,0 (M+H)<sup>+</sup>.

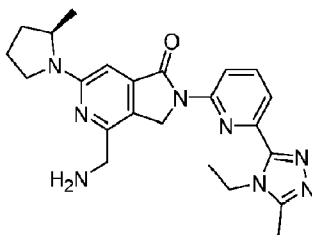
Etapa 2: ({2-[6-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato de *tert*-butilo



Una mezcla de 4-cloro-2-[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (160 mg, 0,389 mmol), N-Boc-aminometiltrifluoroborato de potasio (369 mg, 1,56 mmol),

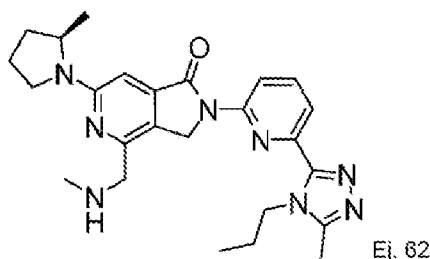
cataCXio (27,9 mg, 0,0779 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (17,5 mg, 0,0779 mmol) y tetrafluoroborato de tetraetilamonio (84,5 mg, 0,389 mmol) en *t*-BuOH (6,0 ml) y H<sub>2</sub>O (0,6 ml) se agitó a 110 °C durante 18 h. La LCMS demostró consumo del material de partida. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (12 g de SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 30-100 %/heptano) para proporcionar

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

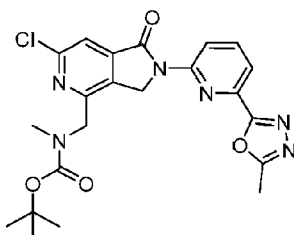


Una mezcla de ((2-[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (84 mg, 0,17 mmol), clorhidrato de etilamina (279 mg, 3,42 mmol) y TEA (353 mg, 3,49 mmol) en NMP (1,0 ml) se agitó a 140 °C durante 18 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (MeOH al 0-10 %/DCM). Las fracciones deseadas se concentraron hasta la sequedad. El residuo se disolvió en DCM (5,0 ml) y se trató con una solución de HCl (4,0 N en 1,4-dioxano, 1,0 ml). La mezcla se agitó durante 4 h y después se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa con una columna Phenomenex Gemini NX C18 (150 x 21,2 mm, tamaño de partícula de 5 µm), que se eluyó con MeCN al 30-100 %/H<sub>2</sub>O (+NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) con un caudal de 40 ml/min para proporcionar ((2-[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (24,0 mg, rendimiento del 33 %) en forma de un sólido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,59 (dd, *J* = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 8,08-8,01 (m, 1H), 7,96 (dd, *J* = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,56 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,53-3,43 (4H oscurecidos por el pico de disolvente), 3,21 (s, 3H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,45 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H); *m/z* (APCI+) para (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O), 433,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 62: 4-[(Metilamino)metil]-2-[6-(5-metil-4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



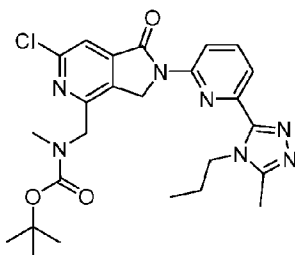
Etapa 1: ((6-Cloro-2-[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)metilcarbamato de terc-butilo



Una mezcla del intermedio 2 (200 mg, 0,642 mmol), intermedio 4 (154 mg, 0,642 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (195 mg, 1,41 mmol), Cul (30,5 mg, 0,160 mmol), y *N,N*-dimetiletildiamina (28,3 mg, 0,321 mmol) en MeCN (2,0 ml) se burbujó con N<sub>2</sub> durante 5 min y después se agitó a 120 °C durante 100 min con irradiación de microondas. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite® y el filtrado se

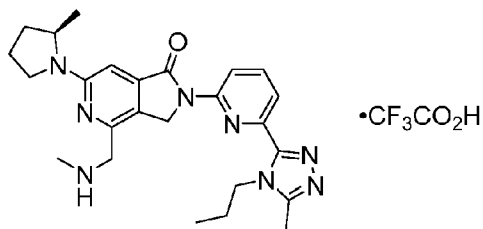
concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida ( $\text{SiO}_2$ , [EtOAc/MeOH/DCM 8:1:1] al 0-70 %/heptano) para proporcionar ((6-cloro-2-[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-4-il)metil)metilcarbamato de *terc*-butilo (217 mg, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,68 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,22-8,14 (m, 1H), 8,00 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,43 (s, 4H), 1,36 (s, 5H);  $m/z$  (ESI+) para ( $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_4$ ), 471,3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Etapa 2: ((6-Cloro-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-4-il)metil)metilcarbamato *terc*-butilo



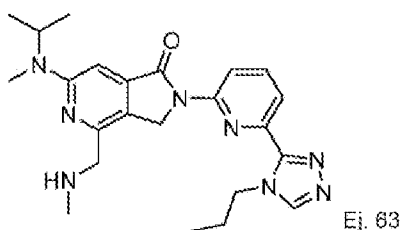
Esta reacción se llevó a cabo en dos lotes paralelos. A una mezcla de ((6-cloro-2-[6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-4-il)metil)metilcarbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,212 mmol) y ácido acético (31,9 mg, 0,531 mmol) en MeCN (2,5 ml) se le añadió clorhidrato de *N*-propilamina (203 mg, 2,12 mmol) y TEA (215 mg, 2,12 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se concentró hasta la sequedad. Los residuos brutos de reacción reunidos se purificaron mediante cromatografía en columna rápida (12 g de  $\text{SiO}_2$ , EtOAc al 40-100 %/heptano y después MeOH al 10 %/EtOAc) para proporcionar ((6-cloro-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-4-il)metil)metilcarbamato de *terc*-butilo (68,4 mg, rendimiento del 31 %) en forma de una espuma blanquecina. RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,59 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,15-8,09 (m, 1H), 7,96 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 5,26-5,15 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,53-4,45 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,37 (s, 5H), 1,23 (s, 4H), 0,86 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H);  $m/z$  (ESI+) para ( $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_3$ ), 512,3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Etapa 3: Trifluoroacetato de 4-[(metilamino)metil]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-1-ona

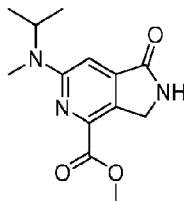


Una mezcla de ((6-cloro-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-4-il)metil)metilcarbamato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,098 mmol), (2R)-2-metilpirrolidina (41,6 mg, 0,488 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (95,5 mg, 0,293 mmol) y RuPhos-Pd G3 (12,3 mg, 0,0146 mmol) se burbujeó con  $\text{N}_2$  durante 5 min y después se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. La torta de filtración se lavó con MeOH al 10 %/EtOAc. El filtrado reunido se concentró hasta la sequedad. El residuo se disolvió en DCM (1,5 ml) y se añadió TFA (0,6 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa con una columna Waters Sunfire C-18 (19 x 100 mm, tamaño de partícula de 5  $\mu\text{m}$ ), que se eluyó con MeCN al 5-100 %/ $\text{H}_2\text{O}$  (+TFA al 0,05 %) con un caudal de 25 ml/min para proporcionar 4-[(metilamino)metil]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-1-ona, aislada como sal de trifluoroacetato (38 mg, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,85 (s, 3H), 8,63 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,16-8,06 (m, 1H), 7,96 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,44 (dd,  $J = 8,6, 6,6$  Hz, 2H), 4,38-4,31 (m, 3H), 3,65 (t,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 2,81-2,73 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,16-1,96 (m, 4H), 1,85-1,71 (m, 3H), 1,20 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H), 0,93 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H);  $m/z$  (ESI+) para ( $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}$ ), 46461,7 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .  $[\alpha]_D^{22} = -53,3^\circ$  ( $c = 0,5$ , MeOH).

Ejemplo 63: 4-[(Metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol-3,4-c]piridin-1-ona

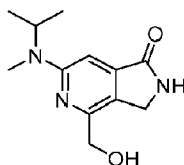


Etapa 1: 6-[Metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-carboxilato de metilo



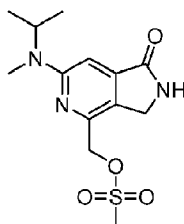
Una mezcla del intermedio 11 (11,3 g, 47,1 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (2,16 g, 2,95 mmol) y TEA (14,3 g, 141 mmol) en MeOH (200 ml) se agitó a 80 °C durante 40 h en una atmósfera de CO a 344,74 KPa (50 psi). El análisis por TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:1) demostró el consumo del material de partida. La reacción se concentró hasta la sequedad. El residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O (200 ml) y se extrajo con DCM (2 x 150 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se suspendió en DCM (50 ml) durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración. La torta de filtración se lavó con éter de petróleo (3 x 5 ml) y se secó al vacío. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 40-70 %/DCM). Las fracciones deseadas se concentraron hasta la sequedad y se reunieron con la torta de filtración anterior para proporcionar 6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-carboxilato de metilo (12,3 g, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,12 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,89 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 6H); m/z (ESI<sup>+</sup>) para (C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>), 263,9 (M+H)<sup>+</sup>.

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



A una mezcla de 6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,80 mmol) en THF (60 ml) se le añadió gota a gota a 0 °C una solución de LiAlH<sub>4</sub> (2,5 M en THF, 1,67 ml, 4,18 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después a 20 °C durante 16 h. El análisis por TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:1) demostró el consumo del material de partida. La mezcla se inactivó añadiendo NaOH acuoso al 20 % (0,5 ml). A la mezcla se le añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (4 g). La mezcla se agitó durante 30 min y después se filtró. El filtrado se concentró hasta la sequedad para proporcionar 4-(hidroximetil)-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona (890 mg, rendimiento >99 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,04 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,85 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,09 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 6H); m/z (ESI<sup>+</sup>) para (C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>), 236,0 (M+H)<sup>+</sup>.

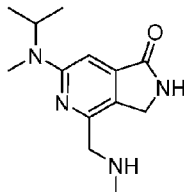
Etapa 3: Metanosulfonato de {6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il}metilo



A una mezcla de 4-(hidroximetil)-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona (890 mg, 3,78 mmol) y TEA (957 mg, 9,46 mmol) en THF (20,0 ml) se le añadió MsCl (953 mg, 8,23 mmol) gota a gota a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 0 °C. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La reacción se diluyó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar {6-

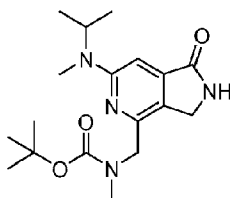
[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metanosulfonato de metilo (1,2 g, rendimiento >99 %) en forma de un sólido amarillo, que se usó sin purificación posterior. *m/z* (ESI+) para (C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S), 314,0 (M+H)<sup>+</sup>.

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



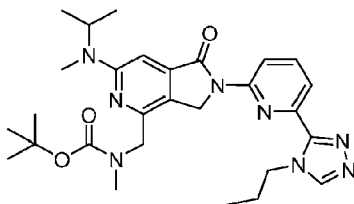
A una mezcla de {6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metanosulfonato de metilo (1,18 g, 3,78 mmol) en THF (20,0 ml) se le añadió una solución de metilamina (2,0 M en THF, 37,8 ml, 75,6 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h. El análisis LCMS indicó el consumo del material de partida. La mezcla se concentró hasta la sequedad para proporcionar 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (940 mg, rendimiento >99 %) en forma de un sólido marrón, que se usó sin purificación posterior. *m/z* (ESI+) para (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O), 249,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas 5: ({6-[Metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato de metilo y terc-butilo



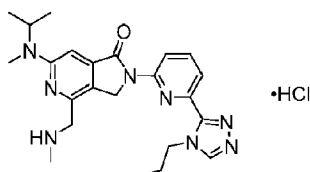
A una solución de 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona (940 mg, 11,4 mmol) y TEA (1,15 g, 11,4 mmol) en DCM (20,0 ml) se le añadió Boc<sub>2</sub>O (1,65 mg, 7,57 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La reacción se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc) para proporcionar ({6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato de metilo y terc-butilo (600 mg, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,81 (s, 1H), 6,57-6,42 (m, 1H), 4,91 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,35 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,48 (s, 5H), 1,41 (s, 4H), 1,17 (d, J = 6,7 Hz, 6H); *m/z* (ESI+) para (C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>), 349,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas 6: ({6-[Metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato de metilo y terc-butilo



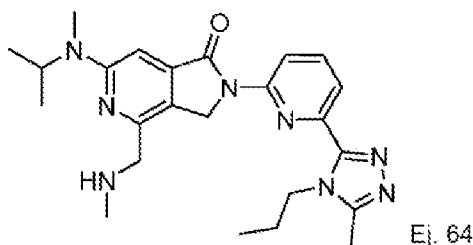
A una mezcla de ({6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato de metilo y terc-butilo (80 mg, 0,23 mmol), intermedio 13 (64,4 mg, 0,24 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (146 mg, 0,69 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) se le añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (21,0 mg, 0,023 mmol) y Xantphos (26,6 mg, 0,046 mmol). La mezcla se burbujó con N<sub>2</sub> durante 2 min y después se agitó a 85 °C durante 18 h. El análisis LCMS indicó el consumo del material de partida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO<sub>2</sub>, MeOH/EtOAc 1:10) para proporcionar ({6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il}metil)carbamato de metilo y terc-butilo (90 mg, rendimiento del 73 %) en forma de un sólido marrón. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14-8,06 (m, 1H), 7,96-7,87 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 5,00-4,90 (m, 2H), 4,68-4,57 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,03-2,93 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,41 (s, 5H), 1,33 (s, 4H), 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,98-0,91 (m, 3H); *m/z* (ESI+) para (C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>), 535,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas 7: Clorhidrato de 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(4-propil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona

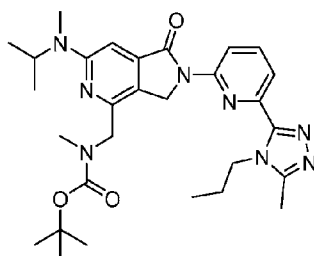


A una disolución de ((6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il}metil)carbamato de metilo y terc-butilo (90 mg, 0,17 mmol) en EtOAc (5,0 ml) se le añadió una disolución de HCl (4,0 M en EtOAc) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La reacción se concentró al vacío y después se secó por liofilización para proporcionar 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona, aislada como clorhidrato (62,9 mg, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,21 (s, 1H), 8,65 (dd, *J* = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 8,17-8,10 (m, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,05-4,92 (m, 1H), 4,60 (dd, *J* = 8,1, 6,4 Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,88 (h, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,14 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); *m/z* (ESI+) para (C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O), 435,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 64: 4-[(Metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona

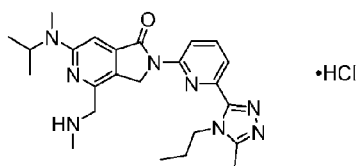


Etapa 1: ((6-[Metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il}metil)carbamato de metilo y terc-butilo



A una mezcla de ((6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il}metil)carbamato de metilo y terc-butilo (véase la síntesis en el ejemplo 63) (200 mg, 0,574 mmol), el intermedio 17 (169 mg, 0,603 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (366 mg, 1,72 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (52,6 mg, 0,0574 mmol) y Xantphos (66,4 mg, 0,115 mmol). La mezcla se selló y se agitó a 85 °C durante 18 h. El análisis por TLC (EtOAc) demostró el consumo del material de partida. La reacción se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (SiO<sub>2</sub>, MeOH/EtOAc 1:20). Las siguientes etapas se realizaron cinco veces consecutivas: El residuo se disolvió en MeOH/EtOAc 1:10 (30 ml) y se añadió Ultra-pure Si-Thio SiO<sub>2</sub> (1 g). La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH/EtOAc 1:10 (3 x 30 ml). El filtrado se concentró hasta la sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO<sub>2</sub>, MeOH/EtOAc 1:10) para proporcionar ((6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il}metil)carbamato de metilo y terc-butilo (250 mg, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,94-7,85 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,94 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 4,53 (s, 3H), 3,01-2,94 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,75 (s, 2H), 1,47-1,27 (m, 9H), 1,20 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); LCMS *m/z* (ESI+) para (C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>), 549,6 (M+H)<sup>+</sup>.

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



Una disolución de ((6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil)carbamato de metilo y *terc*-butilo (250 mg, 0,456 mmol) en EtOAc (5,0 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con una disolución de HCl (4,0 N en EtOAc, 3,0 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La LCMS demostró el consumo del material de partida. La mezcla se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa con una columna Phenomenex Gemini-NX (150 x 30 mm, tamaño de partícula de 5 µm), que se eluyó con MeCN al 19-39 %/H<sub>2</sub>O (+HCl al 0,05 %) con un caudal de 30 ml/min para proporcionar 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona, aislada como sal de ácido clorhídrico (140 mg, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,30 (s, 2H), 8,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,21-8,14 (m, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,11-4,98 (m, 1H), 4,58-4,48 (m, 2H), 4,30 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,71 (t, *J* = 5,4 Hz, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,87 (p, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,17 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); LCMS *m/z* (ESI+) para (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>8</sub>O), 449,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Como alternativa, el ejemplo 64 también se preparó como sigue:

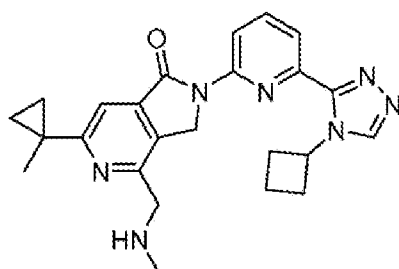
Etapla 1: ((6-[Metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil)carbamato de metilo y *terc*-butilo

A una mezcla de ((6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil)carbamato de metilo y *terc*-butilo (ver síntesis en el ejemplo 63) (7000 mg, 20,09 mmol), el intermedio 17 (5650, 20,1 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (12800 mg, 60,3 mmol) en 1,4-dioxano (70 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1840 mg, 2,01 mmol) y Xantphos (2320 mg, 4,02 mmol). La mezcla se selló y se agitó a 85 °C durante 18 h. El análisis por TLC (EtOAc) demostró el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite® y la torta de filtración se lavó con EtOAc (250 ml). El filtrado se concentró hasta un residuo que se trituró con 35 ml de una mezcla 60:40 de EtOAc:H<sub>2</sub>O. La suspensión se filtró y la torta de filtración se secó al vacío para producir ((6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil)carbamato de metilo y *terc*-butilo (10400 mg, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,94-7,85 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,94 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 4,53 (s, 3H), 3,01-2,94 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,75 (s, 2H), 1,47-1,27 (m, 9H), 1,20 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); LCMS *m/z* (ESI+) para (C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>), 549,3 (M+H)<sup>+</sup>.

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

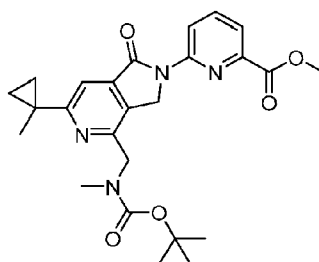
Una disolución de ((6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil)carbamato de metilo y *terc*-butilo (10400 mg, 18,95 mmol) en EtOAc (15,0 ml) y MeOH (5 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con una solución de HCl (4,0 N en EtOAc, 100 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. La TLC (EtOAc, 254 nm, UV) demostró el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se filtró y se concentró hasta obtener un residuo que se disolvió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml). A la capa acuosa se le añadió DCM (250 ml) y, a continuación, NaHCO<sub>3</sub> sólido hasta que el pH de la mezcla fue de aproximadamente 8. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta obtener un residuo. El residuo se trituró con 22 ml de una mezcla 10:1 de EtOAc:MeCN y la suspensión se filtró, la torta de filtración se secó al vacío para producir 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona (5,59 g, rendimiento del 66 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,92 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,98-4,92 (m, 1H), 4,53-4,45 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,04 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); LCMS *m/z* (ESI+) para (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>8</sub>O), 449,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 65: 2-[6-(4-Ciclobutil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona



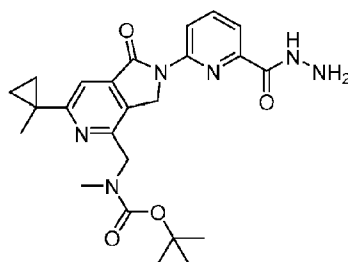
Ej. 65

Etapla 1: 6-[4-((*Terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-2-il]piridin-2-carboxilato de metilo



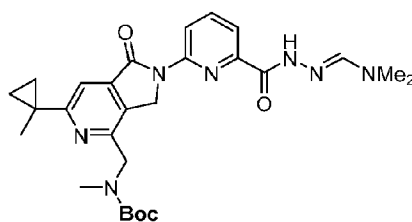
- 5 A una mezcla del intermedio 8 (1,50 g, 4,53 mmol), 6-bromopiridin-2-carboxilato de metilo (1,17 g, 5,43 mmol) y  $K_3PO_4$  (2,88 g, 13,6 mmol) en 1,4-dioxano (50,0 ml) en  $N_2$  se le añadieron  $Pd_2(dba)_3$  (414 mg, 0,453 mmol) y Xantphos (524 mg, 0,905 mmol). La mezcla se burbujeó con  $N_2$  durante 2 min y después se selló y se agitó a 85 °C durante 5 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La reacción se diluyó con  $H_2O$  (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida ( $SiO_2$ , EtOAc/éter de petróleo 1:3) para proporcionar 6-[4-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-2-il]piridin-2-carboxilato de metilo (1,89 g, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido marrón. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,95-8,61 (m, 1H), 7,96-7,83 (m, 2H), 7,78-7,62 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,64 (d,  $J = 10,3$  Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,53-1,41 (m, 9H), 1,33 (q,  $J = 3,7$  Hz, 2H), 0,95-0,77 (m, 2H); LCMS  $m/z$  (ESI+) para  $(C_{25}H_{30}N_4O_5)$ , 467,4 ( $M+H$ ) $^+$ .

Etapla 2: ((2-[6-(Hidrazinocarbonil)piridin-2-il]-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il]metil)metilcarbamato de *terc*-butilo



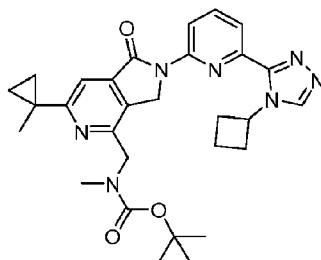
- 20 A una suspensión de 6-[4-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-2-il]piridin-2-carboxilato de metilo (1,89 g, 4,05 mmol) en MeOH (50,0 ml) se le añadió monohidrato de hidrazina (715 mg, 12,1 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h. El análisis por TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:3) demostró el consumo del material de partida. La reacción se concentró hasta la sequedad para proporcionar ((2-[6-(hidrazinocarbonil)piridin-2-il]-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il]metil)metilcarbamato de *terc*-butilo (1,74 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido amarillo, que se usó sin purificación posterior. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,09-9,54 (m, 1H), 8,73-8,52 (m, 1H), 8,17-7,98 (m, 1H), 7,82 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,29 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 4,81-4,07 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,44 (s a, 4H), 1,28-1,15 (m, 7H), 0,94-0,70 (m, 2H); LCMS  $m/z$  (ESI+) para  $(C_{24}H_{30}N_6O_4)$ , 467,3 ( $M+H$ ) $^+$ .

Etapla 3: ((2-[6-((2*E*)-2-[(Dimetilamino)metiliden]hidrazinocarbonil)piridin-2-il]-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il]metil)metilcarbamato de *terc*-butilo



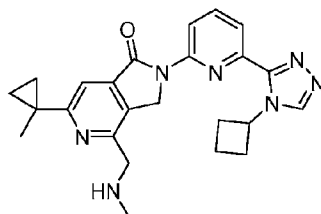
Una solución de ((2-[6-(hidrazinocarbonil)piridin-2-il]-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil)metilcarbamatato de *tert*-butilo (1,74 g de 3,84 mmol en N,N-dimetildimetoximetilamina (40,0 ml) se agitó a 80 °C durante 6 h. El análisis por TLC (MeOH/EtOAc 1:10) demostró consumo del material de partida. La mezcla se concentró hasta la sequedad. El residuo se suspendió en TBME (40 ml) durante 20 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar ((2-[6-(2E)-2-[(dimetilamino)metilideno]hidrazinocarbonil]piridin-2-il)-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil)metilcarbamatato de *tert*-butilo (1,76 g, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,77-10,44 (m, 1H), 8,82-8,34 (m, 1H), 8,25-7,98 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,30 (d a, *J* = 11,0 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,91 (s, 6H), 1,56 (s, 3H), 1,43 (s, 4H), 1,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 5H), 1,11 (s, 2H), 0,93-0,73 (m, 2H); LCMS *m/z* (ESI+) para (C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>), 522,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapas 4: ((2-[6-(4-Ciclobutil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil)metilcarbamatato de *tert*-butilo



A una suspensión de ((2-[6-(2E)-2-[(dimetilamino)metilideno]hidrazinocarbonil]piridin-2-il)-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil)metilcarbamatato de *tert*-butilo (180 mg, 0,345 mmol) en MeCN (2,0 ml) se le añadieron ciclobutanamina (61,4 mg, 0,863 mmol) y ácido acético (0,4 ml). La mezcla se agitó a 95 °C durante 3 h. El análisis por TLC (MeOH/EtOAc 1:10) demostró el consumo del material de partida. La solución se concentró hasta la sequedad. El residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO<sub>2</sub>, MeOH/EtOAc 1:10) para proporcionar ((2-[6-(4-ciclobutil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil)metilcarbamatato de *tert*-butilo (104 mg, rendimiento del 57 %) en forma de un cristal blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,05 (s a, 1H), 8,62 (d a, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,19-8,01 (m, 1H), 7,91 (s a, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,74-5,55 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 2,97-2,88 (m, 3H), 1,93-1,75 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,47-1,10 (m, 15H), 0,94-0,73 (m, 2H); LCMS *m/z* (ESI+) para (C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>), 530,3 (M+H)<sup>+</sup>.

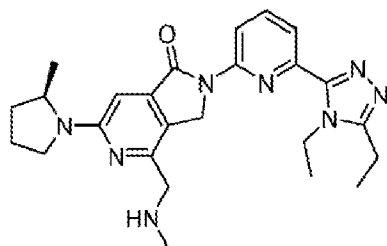
Etapas 5: 2-[6-(4-Ciclobutil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona



Una solución de ((2-[6-(4-ciclobutil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-(1-metilciclopropil)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil)metilcarbamatato de *tert*-butilo (104 mg, 0,196 mmol) en DCM (5,0 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con TFA (3,0 ml). La mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La mezcla se concentró hasta la sequedad. El residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O (20 ml) y se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (aproximadamente 3 ml) hasta un pH de aproximadamente 9. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (2 x 15 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa con una columna Agela DuraShell C18 (150 x 25 mm, tamaño de partícula de 5 µm), que se eluyó con MeCN al 33-63 %/H<sub>2</sub>O (+NH<sub>4</sub>OH al 0,04 %, +NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM) con un caudal de 2 ml/min. Las fracciones deseadas se purificaron de nuevo por HPLC preparativa con una columna

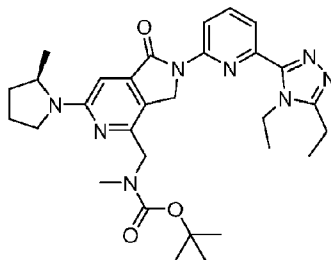
Phenomenex Gemini NX (150 x 30 mm, tamaño de partícula de 5  $\mu$ m), que se eluyó con MeCN al 36-76 %/H<sub>2</sub>O (+NH<sub>4</sub>OH al 0,05 %), con un caudal de 30 ml/min para proporcionar el ejemplo 65 (15,4 mg, rendimiento del 18 %) en forma de un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,09 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,24-8,01 (m, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,74 (p, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 2,61-2,54 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,98-1,78 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,38-1,09 (m, 2H), 1,06-0,66 (m, 2H); LCMS *m/z* (ESI+) para (C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O), 430,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 66: 2-[6-(4,5-Dietil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



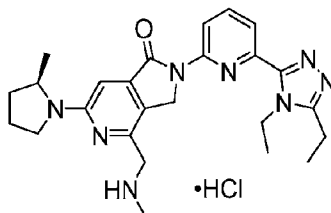
Ej. 66

Etapla 1: ((2-[6-(4,5-Dietil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)metilcarbamato de *terc*-butilo



A una disolución del intermedio 19 (80,0 mg, 0,222 mmol), el intermedio 18 (93,6 mg, 0,333 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (141 mg, 0,666 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (20,3 mg, 0,0223 mmol) y Xantphos (25,7 mg, 0,0444 mmol). La mezcla se burbujeó con N<sub>2</sub> durante 2 min y después se selló y se agitó a 85 °C durante 18 h. El análisis por TLC (EtOAc) demostró el consumo del material de partida. La mezcla se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO<sub>2</sub>, MeOH/EtOAc 1:10) para proporcionar ((2-[6-(4,5-dietil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)metilcarbamato de *terc*-butilo (120 mg, rendimiento >99 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,69 (d a, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,09 (d a, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,97-7,73 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,14-4,90 (m, 2H), 4,73-4,43 (m, 5H), 4,31-4,16 (m, 1H), 3,70-3,52 (m, 2H), 3,44-3,29 (m, 2H), 2,99 (s a, 3H), 2,92-2,77 2,92-2,77 (m, 2H), 2,20-1,96 (m, 3H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,43-1,38 (m, 3H), 1,32-1,11 (m, 3H). LCMS *m/z* (ESI+) para (C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>), 561,4 (M+H)<sup>+</sup>.

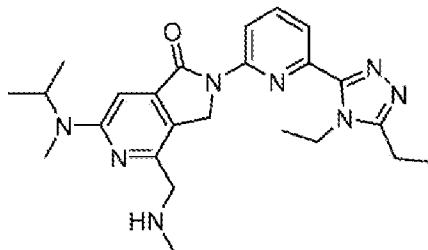
Etapla 2: Clorhidrato de 2-[6-(4,5-dietil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona



Una suspensión de ((2-[6-(4,5-dietil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-4-il)metil)metilcarbamato de *terc*-butilo (120 mg, 0,222 mmol) en EtOAc (10,0 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con una solución de HCl (4,0 N en EtOAc, 5,0 ml). La mezcla se agitó durante 2 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La mezcla se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa con una columna Phenomenex Gemini-NX (150 x 30 mm, tamaño de partícula de 5  $\mu$ m), que se eluyó con MeCN al 12-42 %/H<sub>2</sub>O (+HCl al 0,05 %) con un caudal de 30 ml/min para proporcionar 2-[6-(4,5-dietil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*c*]piridin-1-ona, aislada como sal de ácido clorhídrico (72,0 mg, rendimiento del 66 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,65-9,29 (m, 2H), 8,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,33-8,13 (m, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,66 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,42-4,28 (m, 3H), 3,65 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,50-3,30 (m, 1H), 3,10 (q, *J*

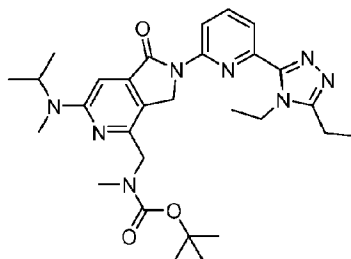
= 7,5 Hz, 2H), 2,72 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 3H), 2,21-1,93 (m, 3H), 1,81-1,64 (m, 1H), 1,51 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H), 1,43 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 3H), 1,21 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 3H); LCMS  $m/z$  (ESI+) para ( $C_{25}H_{32}N_8O$ ), 461,3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Ejemplo 67: 2-[6-(4,5-Dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona



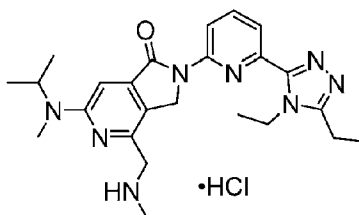
Ej. 67

Etapla 1: ((2-[6-(4,5-Dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il}metil)metilcarbamato de *terc*-butilo



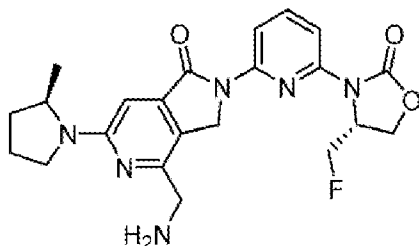
A una solución de ((6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il}metil)carbamato de metilo y *terc*-butilo (ver síntesis en el ejemplo 63) (100 mg, 0,287 mmol), intermedio 18 (80,7 mg, 0,287 mmol) y  $K_3PO_4$  (183 mg, 0,861 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) en una atmósfera de  $N_2$  se le añadieron  $Pd_2(dba)_3$  (26,3 mg, 0,0287 mmol) y Xantphos (33,2 mg, 0,0574 mmol). La mezcla se burbujeó con  $N_2$  durante 2 min, se selló y se agitó a 85 °C durante 18 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La mezcla se filtró a través de Celite®. La torta de filtración se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado reunido se concentró hasta la sequedad y se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc) para proporcionar ((2-[6-(4,5-dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il}metil)metilcarbamato de *terc*-butilo (120 mg, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,70 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,99-7,80 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,12-5,01 (m, 1H), 4,98-4,84 (m, 2H), 4,71-4,62 (m, 2H), 4,58-4,26 (m, 2H), 3,04-2,96 (m, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,89 (q,  $J$  = 7,5 Hz, 2H), 1,51 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 3H), 1,45-1,34 (m, 12H), 1,23 (s, 3H), 1,21 (s, 3H). LCMS  $m/z$  (ESI+) para ( $C_{29}H_{40}N_8O_3$ ), 549,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Etapla 2: Clorhidrato de 2-[6-(4,5-dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona



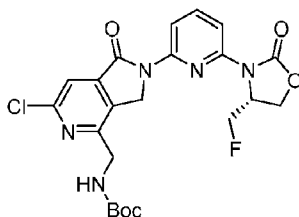
Una disolución de ((2-[6-(4,5-dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[metil(propan-2-il)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il}metil)metilcarbamato de *terc*-butilo (120 mg, 0,219 mmol) en EtOAc (1,0 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató gota a gota con una disolución de HCl (4,0 N en EtOAc, 5,0 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración. La torta de filtración se secó al vacío para proporcionar 2-[6-(4,5-dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona, aislada como sal de ácido clorhídrico (95 mg, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,23 (s, 2H), 8,67 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 8,19-8,09 (m, 1H), 7,99 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,11-4,97 (m, 1H), 4,57 (q,  $J$  = 6,4 Hz, 2H), 4,33 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 2H), 3,01-2,88 (m, 5H), 2,72 (t,  $J$  = 5,4 Hz, 3H), 1,45 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H), 1,39 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,16 (s, 3H); LCMS  $m/z$  (ESI+) para ( $C_{24}H_{32}N_8O$ ), 449,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Ejemplo 68: 4-(Aminometil)-2-{6-[(4R)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona



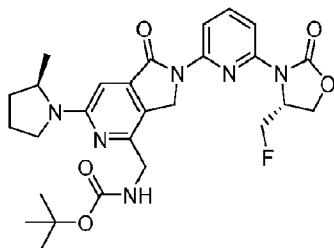
Ej. 68

Etapa 1: [(6-Cloro-2-{6-[(4R)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil]carbamato de *tert*-butilo



A una solución del intermedio 20 (462 mg, 1,68 mmol), el intermedio 7 (500 mg, 1,68 mmol),  $K_2CO_3$  (511 mg, 3,69 mmol) y *N,N*-dimetiletilendiamina (74,0 mg, 0,840 mmol) se le añadió CuI (80,0 mg, 0,420 mmol). La mezcla se burbujeó con  $N_2$  durante 5 min y luego se agitó a 120 °C durante 1,5 con irradiación de microondas. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La mezcla se diluyó con  $H_2O$  (8 ml) y MeCN (1 ml) y los sólidos resultantes se recogieron por filtración. La torta de filtración se lavó con  $H_2O$  (3 x 2 ml) y MeCN (4 x 1 ml) y se secó al vacío para obtener [(6-cloro-2-{6-[(4R)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (595 mg, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido blanco. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,22 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,92 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,54 (t,  $J$  = 6,2 Hz, 1H), 5,31-5,00 (m, 4H), 4,87-4,71 (m, 1H), 4,65 (t,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,41 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H); RMN de  $^{19}F$  (376 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  -238,40 (s, 1F);  $m/z$  (ESI+) para  $(C_{22}H_{23}ClFN_5O_5)$ , 436,1 (M-*t*Bu+H) $^+$ .

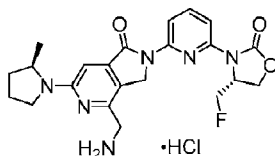
Etapa 2: [(2-{6-[(4R)-4-(Fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil]carbamato de *tert*-butilo



Una solución de [(6-cloro-2-{6-[(4R)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (595 mg, 1,21 mmol), (2R)-2-metilpirrolidina (294 mg, 2,42 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (2,36 g, 7,26 mmol) en 1,4-dioxano se burbujeó con argón durante 3 min y se añadió RuPhos Pd G3 (101 mg, 0,121 mmol). La mezcla se burbujeó con argón durante 3 min, se selló y se agitó a 100 °C durante 16 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc (2 x 10 ml). El filtrado reunido se concentró hasta la sequedad. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (8 g de  $SiO_2$ , EtOAc/éter de petróleo 1:1). Las fracciones deseadas se concentraron hasta la sequedad. El residuo se suspendió en EtOAc/éter de petróleo (2:1, 10 ml) durante 5 min a temperatura ambiente y los sólidos se recogieron por filtración. La torta de filtración se lavó con EtOAc/éter de petróleo (2:1, 3 x 10 ml) y se secó al vacío. Los sólidos se disolvieron en MeOH/EtOAc (1:10, 30 ml). Se añadió Ultra-pure Si-Thio  $SiO_2$  (1 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con MeOH/EtOAc (1:10, 3 x 30 ml). El filtrado se concentró hasta la sequedad. El tratamiento con Ultra-pure Si-Thio  $SiO_2$  se repitió de forma idéntica (4x). El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida ( $SiO_2$ , MeOH/EtOAc 1:10) para proporcionar [(2-{6-[(4R)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-4-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (330 mg, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,23 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 8,01-7,91 (m, 1H), 7,87 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,20-4,90 (m, 4H), 4,79 (dd,  $J$  = 45,8, 10,0 Hz, 1H), 4,64 (t,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 4,57-4,48 (m, 1H), 4,26 (dd,  $J$

= 6,0, 2,0 Hz, 2H), 4,21 (t,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,33-3,29 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,73-1,58 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,20 (d,  $J = 5,4$  Hz, 3H); RMN de  $^{19}\text{F}$  (377 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -238,33 (s, 1F);  $m/z$  (ESI+) para ( $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_6\text{O}_5$ ), 541,3 (M+H) $^+$ .

Etapa 3: Clorhidrato de 4-(aminometil)-2-{6-[(4R)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona

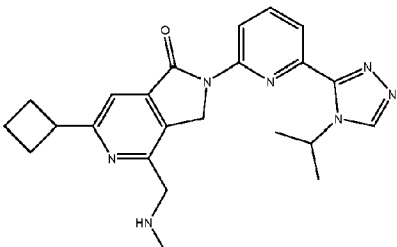


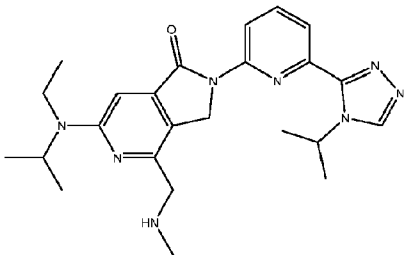
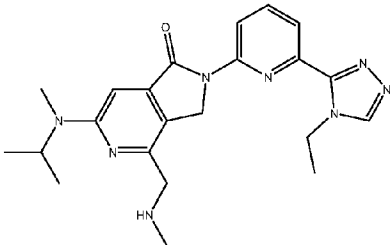
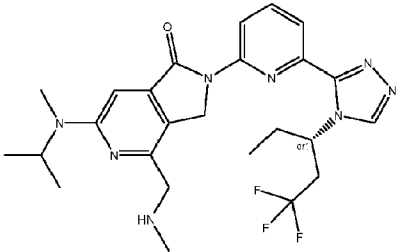
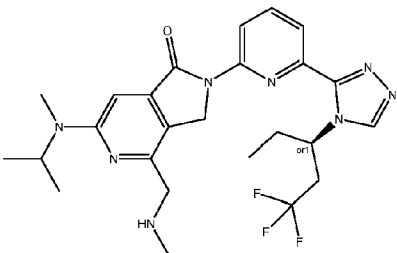
Una disolución de [(2-{6-[(4R)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-4-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 0,610 mmol) en EtOAc (5,0 ml) y MeOH (10,0 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con una disolución de HCl (4,0 N en EtOAc, 5,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 9 h. El análisis LCMS demostró el consumo del material de partida. La mezcla se concentró hasta la sequedad. Los sólidos se disolvieron en H<sub>2</sub>O (25 ml) y se lavaron con EtOAc (20 ml). La capa acuosa se concentró hasta la sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa con una columna Phenomenex Gemini-NX (150 x 30 mm, tamaño de partícula de 5  $\mu\text{m}$ ), que se eluyó con MeCN al 24-44 %/H<sub>2</sub>O (+HCl al 0,05 %) con un caudal de 30 ml/min para proporcionar 4-(aminometil)-2-{6-[(4R)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona, aislada como sal de ácido clorhídrico (200 mg, rendimiento del 69 %) en forma de un sólido amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,53 (s a, 3H), 8,24 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 8,08-7,94 (m, 1H), 7,89 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,21-4,99 (m, 4H), 4,74 (d a,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 4,64 (t,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 4,52 (dd,  $J = 3,3, 8,5$  Hz, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,63 (t a,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 3,47 -3,34 (m, 1H), 2,14-1,94 (m, 3H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,20 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H); RMN de  $^{19}\text{F}$  (377 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -238,09 (s, 1F);  $m/z$  (ESI+) para ( $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_3$ ), 441,3 (M+H) $^+$ .

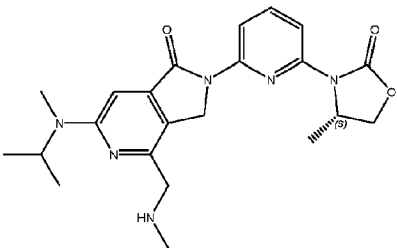
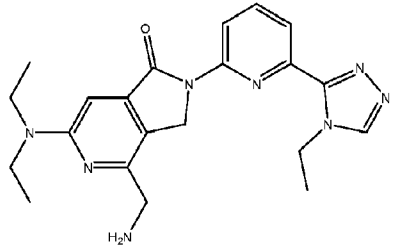
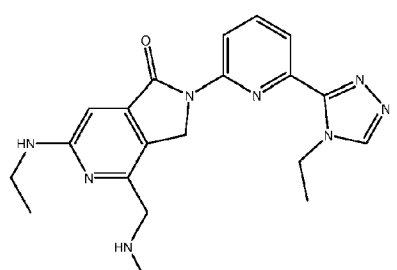
Se prepararon otros compuestos de la invención que aparecen en las tablas 1A y 1B se prepararon mediante modificaciones de los procedimientos ilustrados en el presente documento. El uso de  $\alpha$  en una estructura y  $\xi$  en el nombre identifica un centro quiral que se ha resuelto en los dos enantiómeros separados, pero no se ha confirmado el enantiómero específico; se dibuja una cuña negra o rayada en la estructura, pero el enantiómero real puede ser el otro enantiómero. Estos se indican como "estereoquímica absoluta desconocida" e incluyen la rotación óptica. Los compuestos marcados con "estereoquímica absoluta conocida" se prepararon normalmente a partir de intermedios con estereoquímica conocida.

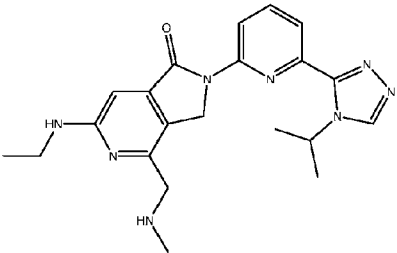
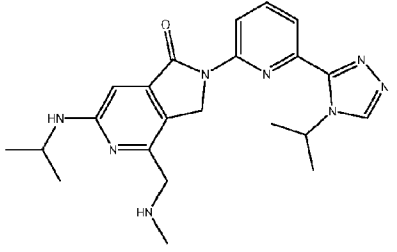
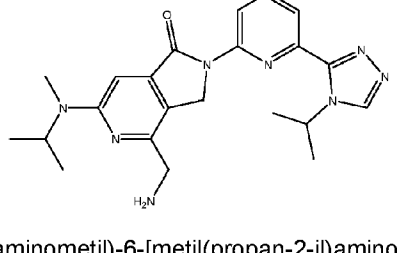
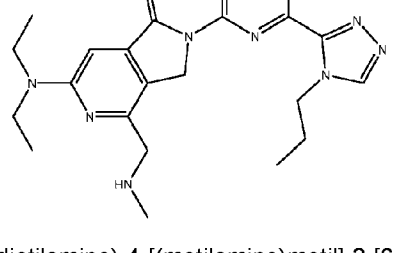
Los compuestos y sus correspondientes datos de caracterización se presentan en la siguiente tabla 1A, en la que el procedimiento utilizado para preparar el compuesto se proporciona entre paréntesis debajo del número del ejemplo:

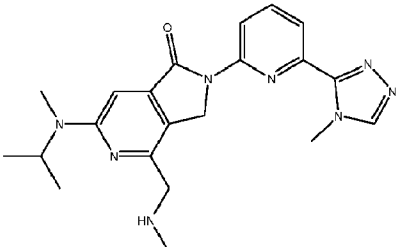
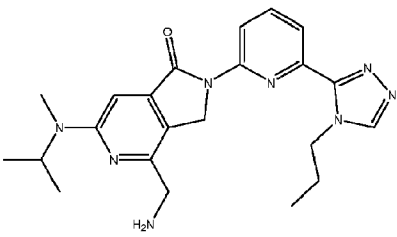
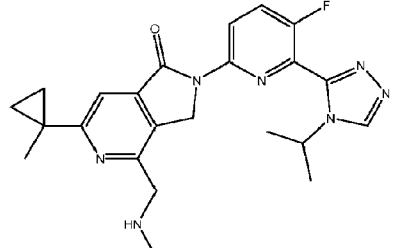
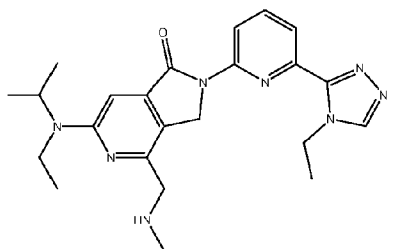
Tabla 1A

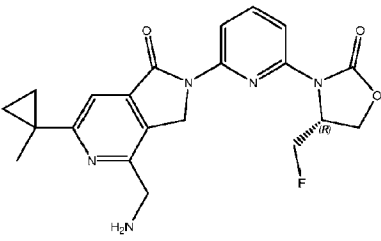
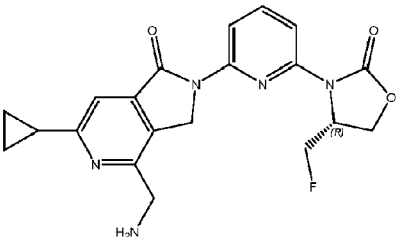
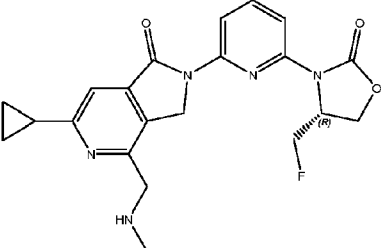
| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                           | LCMS [M+H] $^+$ | RMN de $^1\text{H}$ (ppm); RMN de $^{19}\text{F}$ (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 69 (C)  |  <p>6-ciclobutil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 418,3           | RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,17-9,10 (m, 2H), 8,97 (s, 1H), 8,66-8,58 (m, 1H), 8,18-8,09 (m, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,42 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,52 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,88 (q, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,78 (t, $J = 5,1$ Hz, 3H), 2,53 (s, 1H), 2,50-2,38 (m, 2H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,14-1,97 (m, 1H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,59 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). |
| 70 (P)  |                                                                                                                                                                                                                                   | 449,0           | RMN de $^1\text{H}$ (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8,93 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 8,44$ Hz, 1H), 8,07-8,13 (m, 1H), 7,93 (d, $J = 7,52$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,49 (dt, $J = 13,25, 6,67$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,84-4,93 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,14-                                                                                                                                                                                |

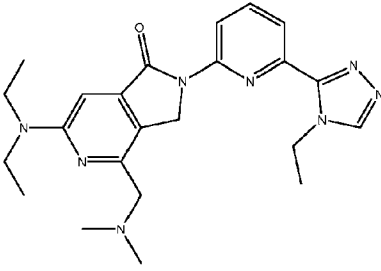
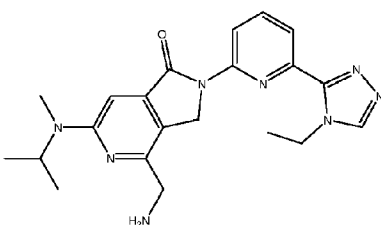
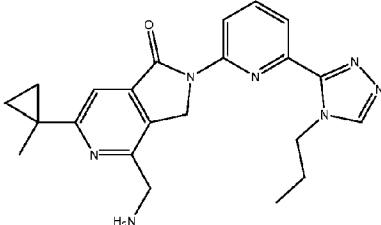
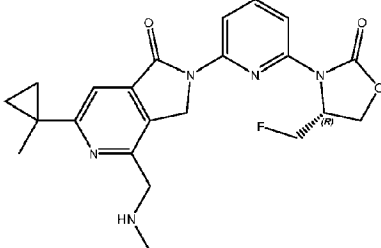
| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                             | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm);<br>rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |  <p>6-[etil(propan-2-il)amino]-4-[(metilamino)metil]-2-[6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p>                       |                         | 3,20 (m, 2H), 2,53-2,58 (m, 3H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,60 Hz, 6H), 1,15-1,21 (m, 9H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 71 (O)  |  <p>2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-[etil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p>                               | 421,0                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,64-8,74 (m, 1H), 8,60 (s a, 1H), 8,04-8,12 (m, 1H), 7,98-8,02 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,90 (dt, <i>J</i> = 13,05, 6,37 Hz, 1H), 4,60-4,75 (m, 2H), 3,85 (s a, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,52 (t, <i>J</i> = 7,09 Hz, 3H), 1,19 (d, <i>J</i> = 6,48 Hz, 6H).                                                                                   |
| 72 (O)  |  <p>4-[(metilamino)metil]-6-[etil(propan-2-il)amino]-2-[6-[4-[(3ξ)-1,1,1-trifluoropentan-3-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 517,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,06 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 8,44 Hz, 1H), 8,10 (t, <i>J</i> = 7,98 Hz, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 7,52 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,94-6,15 (m, 1H), 5,05-5,22 (m, 2H), 4,81-5,01 (m, 1H), 3,86 (s a, 2H), 3,14-3,20 (m, 1H), 2,94-3,05 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 1,90-2,14 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,15 (d, <i>J</i> = 6,42 Hz, 6H), 0,84 (t, <i>J</i> = 7,34 Hz, 3H). |
|         |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                         | estereoquímica absoluta desconocida*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 73 (O)  |  <p>4-[(metilamino)metil]-6-[etil(propan-2-il)amino]-2-[6-[4-[(3ξ)-1,1,1-trifluoropentan-3-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 517,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,06 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 8,44 Hz, 1H), 8,10 (t, <i>J</i> = 8,07 Hz, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 7,52 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,05 (d, <i>J</i> = 4,03 Hz, 1H), 5,04-5,20 (m, 2H), 4,83-5,01 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,10-3,21 (m, 1H), 2,95-3,06 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 1,92-2,17 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,12-1,20 (m, 6H), 0,84 (t, <i>J</i> = 7,34 Hz, 3H).   |
|         |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                         | estereoquímica absoluta desconocida*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

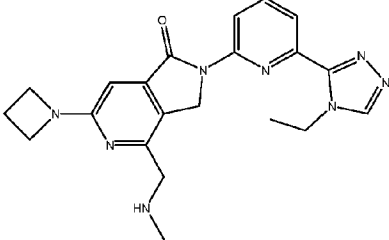
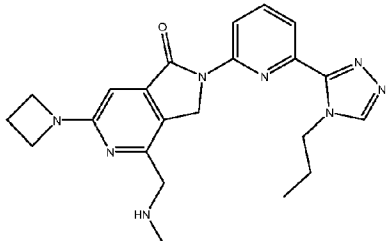
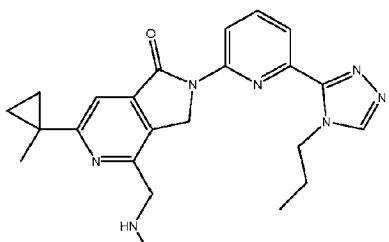
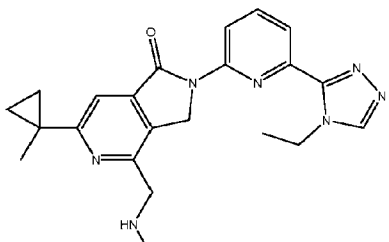
| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                          | LCMS [M+H] <sup>+</sup>   | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm);<br>rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-(6-{4-[(3E)-1,1,1-trifluoropentan-3-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona                                                                       |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 74 (T)  |  <p>4-[(metilamino)metil]-2-[6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p> | [M+Na] <sup>+</sup> 447,2 | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,34-9,10 (m, 2H), 8,23 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 5,01 (s a, 2H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,61 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,34 (d a, <i>J</i> = 3,0 Hz, 2H), 4,17 (dd, <i>J</i> = 3,8, 8,3 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,72 (t a, <i>J</i> = 5,3 Hz, 3H), 1,49 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H), 1,17 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 6H).</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p> |
| 75 (O)  |  <p>4-(aminometil)-6-(dietilamino)-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>                            | [M+Na] <sup>+</sup> 429,2 | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,08 (s, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,44 (s a, 3H), 8,15 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,67 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,24 (q, <i>J</i> = 5,0 Hz, 2H), 1,51 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,16 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H).</p>                                                                                                                                                           |
| 76 (O)  |  <p>6-(etilamino)-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>                       | 393,3                     | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,33 (s a, 2H), 9,19 (s, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,15 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,68 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 4,28 (t a, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,45 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 2,76-2,66 (m, 3H), 1,52 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,19 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).</p>                                                                                                     |
| 77 (O)  |                                                                                                                                                                                                                                                  | 406,9                     | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,23 (s, 3H), 8,65 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,15 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,57-5,40 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,25 (s a, 2H), 3,45 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,72 (t a, <i>J</i></p>                                                                                                                                                                                                                       |

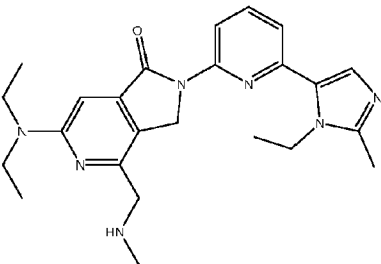
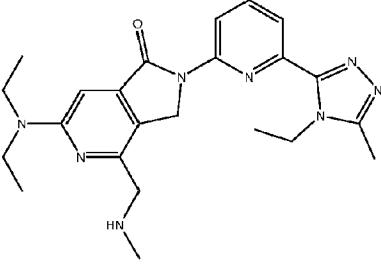
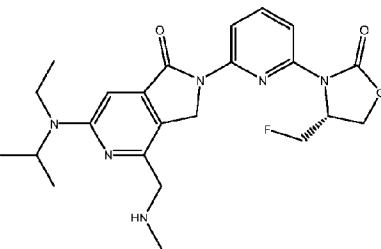
| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                    | LCMS [M+H] <sup>+</sup>   | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm);<br>rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |  <p>6-(etilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona</p>          |                           | = 5,1 Hz, 3H), 1,61 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 6H), 1,19 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 78 (C)  |  <p>4-[(metilamino)metil]-6-(propan-2-ilamino)-2-[6-(4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona</p>  | 421,2                     | RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,88 (s, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> = 7,78 Hz, 1H), 8,01 (t, <i>J</i> = 8,01 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 7,48 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> = 7,73 Hz, 1H), 5,51 (quin, <i>J</i> = 6,68 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,96 (dq, <i>J</i> = 13,41, 6,57 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,51 (d, <i>J</i> = 6,71 Hz, 6H), 1,11 (d, <i>J</i> = 6,41 Hz, 6H). |
| 79 (O)  |  <p>4-(aminometil)-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona</p> | [M+Na] <sup>+</sup> 443,1 | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,49 (s, 1H), 8,69 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,56 (s a, 3H), 8,17 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,58-5,47 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,13-4,95 (m, 1H), 4,21 (d a, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,63 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H), 1,17 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H).                                            |
| 80 (O)  |  <p>6-(dietilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona</p>             | 435,0                     | RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,73 (s, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> = 8,25 Hz, 1H), 8,04-8,15 (m, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 7,52 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,52-4,62 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,59 (q, <i>J</i> = 6,97 Hz, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,81-1,94 (m, 2H), 1,34 (s, 1H), 1,15 (t, <i>J</i> = 6,97 Hz, 6H), 0,94 (t, <i>J</i> = 7,34 Hz, 3H).                                           |

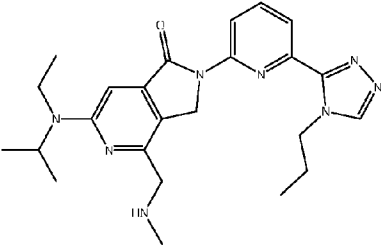
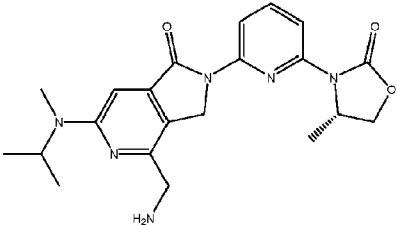
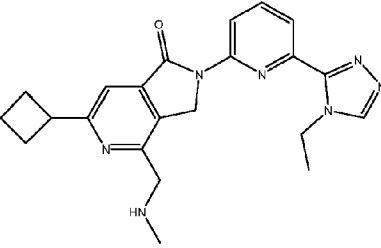
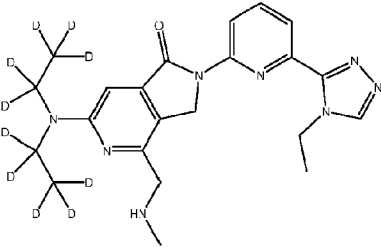
| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                               | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 81 (O)  |  <p>4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>               | 406,9                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,43-9,30 (m, 2H), 9,21 (s, 1H), 8,67 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,16 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,14-4,93 (m, 1H), 4,36 (t a, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,74-2,68 (m, 3H), 1,17 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 6H).                                    |
| 82 (O)  |  <p>4-(aminometil)-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>                    | 421,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,08 (s, 1H), 8,67 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,51 (s a, 3H), 8,14 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,10-4,98 (m, 1H), 4,61 (t a, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,27-4,18 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,17 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H), 0,96 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H). |
| 83 (C)  |  <p>2-{5-fluoro-6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 436,1                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,01-9,05 (m, 1H), 8,66-8,76 (m, 1H), 8,09-8,16 (m, 1H), 7,53-7,59 (m, 1H), 5,21-5,27 (m, 2H), 4,95-5,04 (m, 1H), 3,84-3,90 (m, 2H), 2,30-2,34 (m, 3H), 1,61-1,65 (m, 4H), 1,54 (d, <i>J</i> = 6,85 Hz, 6H), 1,24 (d a, <i>J</i> = 2,69 Hz, 2H), 0,85-0,87 (m, 2H).                                                                      |
| 84 (C)  |                                                                                                                                                                    | 435,1                   | RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,73 (s, 1H), 8,53-8,63 (m, 1H), 8,03-8,09 (m, 1H), 7,96-8,01 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,80-4,86 (m, 1H), 4,62 (q, <i>J</i> = 7,15 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,18-3,35 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,49 (t, <i>J</i> = 7,15 Hz, 3H), 1,13-1,19 (m, 9H)                                                                               |

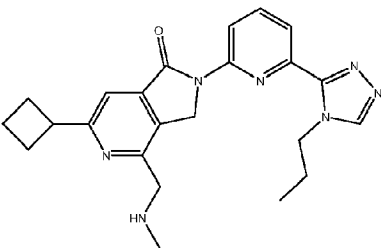
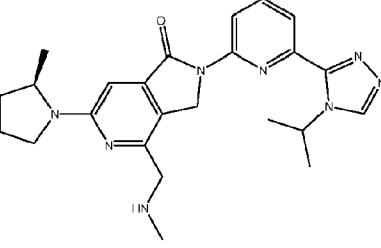
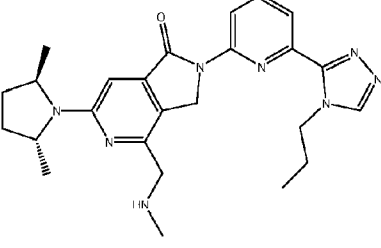
| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                      | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | 6-[etil(propan-2-il)amino]-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona                                                                                                 |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 85 (M)  |  <p>4-(aminometil)-2-{6-[(4R)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 412,5                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,33-8,16 (m, 4H), 7,98 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 5,25-4,96 (m, 4H), 4,74 (s, 1H), 4,64 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,51 (dd, <i>J</i> = 8,7, 3,3 Hz, 1H), 4,35 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,50-1,37 (m, 2H), 0,89 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 2H).</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p>                                                         |
| 86 (M)  |  <p>4-(aminometil)-6-ciclopropil-2-{6-[(4R)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>         | 398,5                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,28-8,17 (m, 4H), 7,97 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,20-4,97 (m, 4H), 4,77 (ddd, <i>J</i> = 45,6, 10,1, 1,8 Hz, 1H), 4,63 (t, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 4,51 (dd, <i>J</i> = 8,6, 3,3 Hz, 1H), 4,38-4,27 (m, 2H), 2,33 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 4,8, 3,4 Hz, 1H), 1,21-1,12 (m, 2H), 1,03 (dd, <i>J</i> = 8,1, 3,1 Hz, 2H).</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p> |
| 87 (M)  |  <p>6-ciclopropil-2-{6-[(4R)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 412,3                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,95 (s, 2H), 8,25 (dd, <i>J</i> = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 7,99 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,23-4,96 (m, 4H), 4,77-4,61 (m, 2H), 4,57-4,38 (m, 3H), 2,54 (s, 2H), 2,41-2,31 (m, 1H), 1,17 (dq, <i>J</i> = 5,2, 3,1 Hz, 2H), 1,06 (dt, <i>J</i> = 8,2, 3,1 Hz, 2H).</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p>                                                     |
| 88 (Q)  |                                                                                                                                                                                                                                              | 435,4                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,73 (s, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 8,25 Hz, 1H), 8,05-8,16 (m, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 7,52 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,65 (q, <i>J</i> = 7,21 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,54-3,58 (m, 4H), 2,23 (s, 6H), 1,52 (t, <i>J</i> = 7,15 Hz, 3H), 1,14 (t, <i>J</i> = 6,97 Hz, 6H).</p>                                                                                                                          |

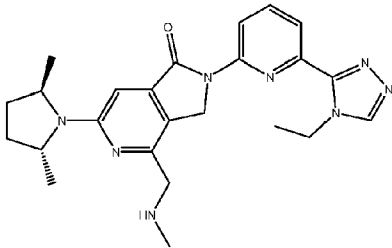
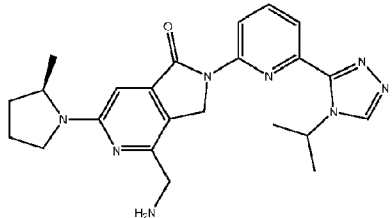
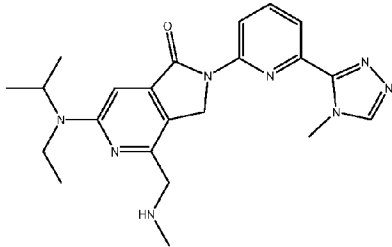
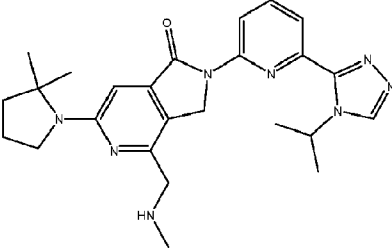
| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                     | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |  <p>6-(dietilamino)-4-[(dimetilamino)metil]-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p>                                 |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 89 (R)  |  <p>4-(aminometil)-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p>                             | 407,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,75 (s, 1H), 8,63 (dd, <i>J</i> = 8,38, 0,67 Hz, 1H), 8,06-8,16 (m, 1H), 7,93-8,04 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,88-5,05 (m, 1H), 4,64 (q, <i>J</i> = 7,25 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,50 (t, <i>J</i> = 7,09 Hz, 3H), 1,16 (d, <i>J</i> = 6,72 Hz, 6H).                                                                                                                                          |
| 90 (O)  |  <p>4-(aminometil)-6-(1-metilciclopropil)-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p>                               | 404,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,75 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,58 (t a, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 1,95-1,81 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,36-1,15 (m, 2H), 0,94 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H), 0,89-0,84 (m, 2H).                                                                                                                  |
| 91 (M)  |  <p>2-[6-[(4<i>R</i>)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 426,2                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,27-8,12 (m, 2H), 7,96 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,20-4,98 (m, 4H), 4,78 (ddd, <i>J</i> = 45,6, 10,0, 1,7 Hz, 1H), 4,62 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,48 (dd, <i>J</i> = 8,6, 3,3 Hz, 1H), 3,94 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,26 (q, <i>J</i> = 2,9 Hz, 2H), 0,85 (t, <i>J</i> = 3,2 Hz, 2H).</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p> |

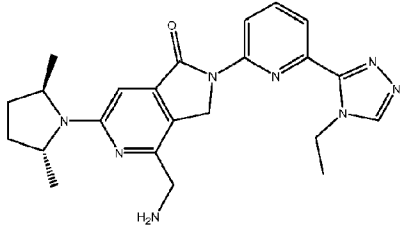
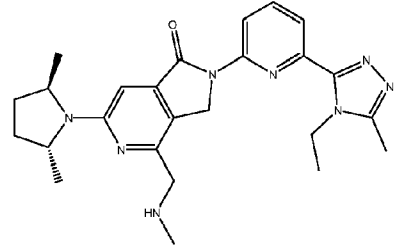
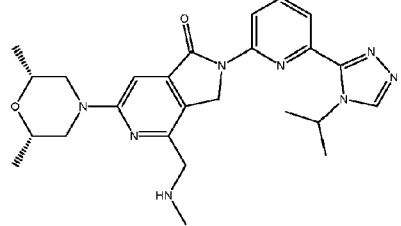
| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                               | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm);<br>rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 92 (O)  |  <p>6-(azetidin-1-il)-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>          | 404,9                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,75 (s, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,63 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 4,00 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 4H), 3,82 (s, 2H), 2,37-2,33 (m, 5H), 1,51 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).                                                    |
| 93 (O)  |  <p>6-(azetidin-1-il)-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>       | 418,9                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,74 (s, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,04-7,99 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,58 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,00 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 4H), 3,80 (s, 2H), 2,37-2,32 (m, 5H), 1,88 (d a, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 0,94 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).                 |
| 94 (S)  |  <p>4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 418,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,75 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,16-8,07 (m, 1H), 8,07-8,00 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,58 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,89 (sxt, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,27 (d a, <i>J</i> = 2,3 Hz, 2H), 0,95 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H), 0,89-0,86 (m, 2H). |
| 95 (S)  |                                                                                                                                                    | 404,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,76 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,16-8,08 (m, 1H), 8,07-7,99 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,64 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,62-1,48 (m, 6H), 1,26 (s a, 2H), 0,88 (d a, <i>J</i> = 2,3 Hz, 2H).                                                                   |

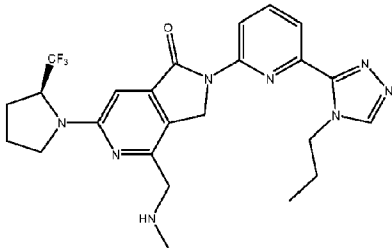
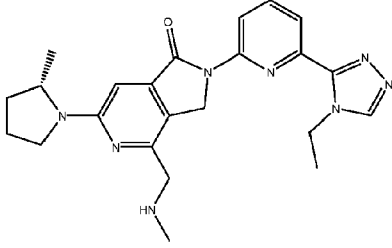
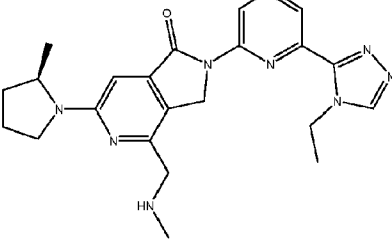
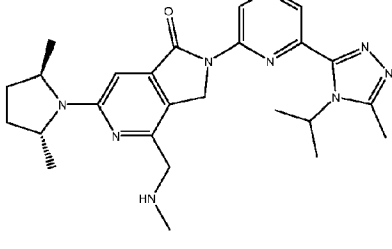
| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                                        | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | 2-[6-(4-etil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-1-ona                                                                                                            |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 96 (V)  |  <p>6-(dietilamino)-2-[6-(1-etil-2-metil-1<i>H</i>-imidazol-5-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>                             | 434,5                   | RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,87 (s, 2H), 8,53 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,5 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,59 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 4,32 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 3,63 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 4H), 2,74 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,41 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,14 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H). |
| 97 (U)  |  <p>6-(dietilamino)-2-[6-(4-etil-5-metil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>                       | 435,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,60 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,53 (s, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,56 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,46 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,13 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H).                                 |
| 98 (T)  |  <p>6-[etil(propan-2-il)amino]-2-{6-[(4<i>R</i>)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p> | 457,0                   | RMN de <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,18-8,26 (m, 1H), 7,94 (t, <i>J</i> = 8,07 Hz, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,17 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,94-5,13 (m, 4H), 4,72-4,87 (m, 2H), 4,62 (t, <i>J</i> = 8,82 Hz, 1H), 4,44-4,52 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 2H), 3,35-3,39 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,10-1,20 (m, 9H).                                                                       |
| 99 (O)  |                                                                                                                                                                                                                                                                                | 449,0                   | RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,72 (s, 1H), 8,59-8,63 (m, 1H), 8,05-8,10 (m, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 7,70, 0,73 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,78-4,84 (m, 1H), 4,57 (t, <i>J</i> = 7,15 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,33-3,36 (m, 2H), 2,33-2,38 (m, 3H), 1,87 (sxt, <i>J</i> =                                                                                      |

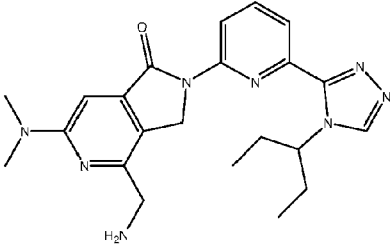
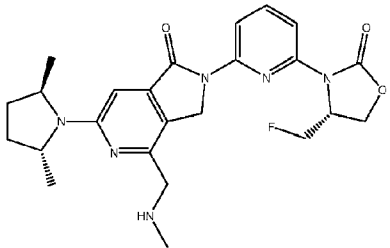
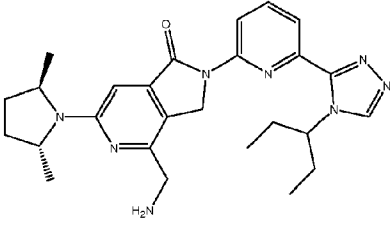
| Ej. n.º    | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                        | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |  <p>6-[etil(propan-2-il)amino]-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>        |                         | 7,30 Hz, 2H), 1,14-1,20 (m, 9H), 0,93 (t, <i>J</i> = 7,43 Hz, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 100<br>(T) |  <p>4-(aminometil)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>     | 411,3                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,59-8,40 (m, 3H), 8,23 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,17-5,08 (m, 1H), 5,08-4,91 (m, 3H), 4,60 (t a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 4,29-4,20 (m, 2H), 4,17-4,14 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,49 (d a, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H), 1,16 (d a, <i>J</i> = 6,3 Hz, 6H).</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p> |
| 101<br>(V) |  <p>6-ciclobutil-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>                      | 404,3                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,76 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,15-8,07 (m, 1H), 8,06-8,00 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,65 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,79 (quin, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,35-2,29 (m, 4H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,53 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).</p>                                                                    |
| 102<br>(C) |  <p>6-{bis[(pentadeuterio)etil]amino}-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 431,2                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,23 (s a, 2H), 9,00 (s a, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,15 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,66 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,33 (d a, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 2,73 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 3H), 1,51 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).</p>                                                                           |

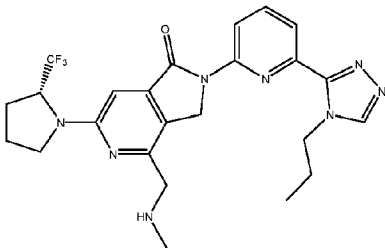
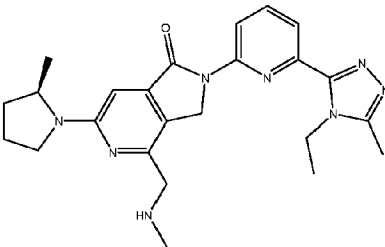
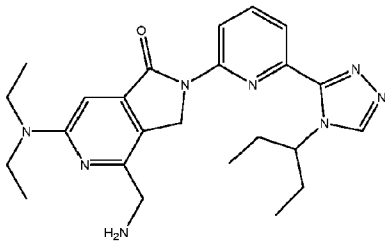
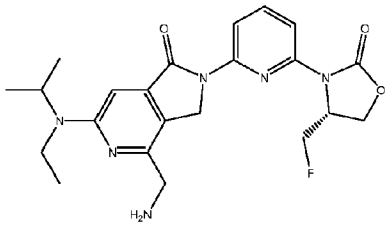
| Ej. n.º    | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                                                  | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm);<br>rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | [(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-1-ona                                                                                                                                                                                                         |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 103<br>(W) |  <p>6-ciclobutil-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>                                           | 418,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,75 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,15-8,07 (m, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,59 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,80 (quin, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,35-2,27 (m, 4H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,95-1,81 (m, 3H), 0,95 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).                                                                                              |
| 104<br>(C) |  <p>4-[(metilamino)metil]-6-[(2<i>R</i>)-2-metilpirrolidin-1-il]-2-[6-[4-(propan-2-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>         | 447,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,91 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 8,08 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,44-5,32 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,33-3,23 (m, 2H), 2,95 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 3H), 2,09-1,93 (m, 3H), 1,66-1,72 (m, 1H), 1,54 (dd, <i>J</i> = 6,8, 2,1 Hz, 6H), 1,16 (dd, <i>J</i> = 6,4, 2,1 Hz, 3H).     |
| 105<br>(C) |  <p>6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p> | 461,7                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,74 (s, 2H), 8,61 (dd, <i>J</i> = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 8,10 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,05-7,94 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,15-5,01 (m, 2H), 4,53 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 4,31 (m, 4H), 2,74 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 3H), 2,23 (s, 2H), 1,83 (q, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 1,74-1,58 (m, 2H), 1,11 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 6H), 0,89 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p> |
| 106<br>(C) |                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 447,6                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,77 (s, 2H), 8,63 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,13 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,18-5,03 (m, 2H), 4,62 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 4,37 (m, 4H), 2,78 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 3H), 2,26 (s, 2H), 1,69 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 1,48 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,14 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 6H).                                                       |

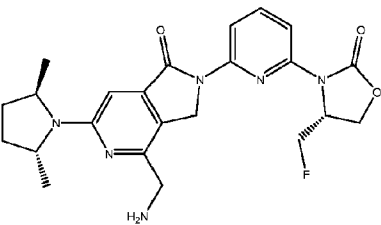
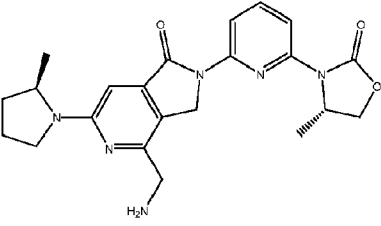
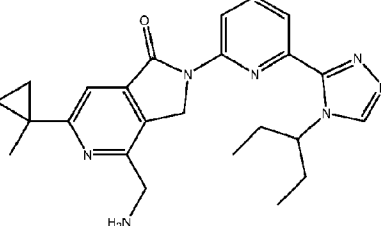
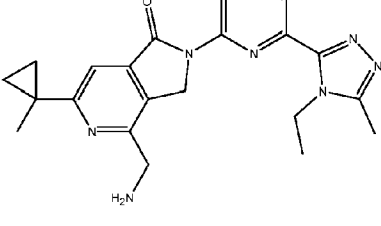
| Ej. n.º     | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                                              | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |  <p>6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-[6-(4-etil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p> |                         | estereoquímica absoluta conocida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 107<br>(AA) |  <p>4-(aminometil)-6-[(2<i>R</i>)-2-metilpirrolidin-1-il]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>            | 433,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,92-8,94 (m, 1H), 8,57-8,63 (m, 1H), 8,04-8,11 (m, 1H), 7,91-7,96 (m, 1H), 6,55-6,57 (m, 1H), 5,50-5,57 (m, 1H), 5,14-5,17 (m, 2H), 4,15-4,26 (m, 2H), 3,80-3,88 (m, 2H), 3,31-3,35 (m, 3H), 2,04-2,07 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 2H), 1,56-1,59 (m, 6H), 1,19 (d a, <i>J</i> = 6,05 Hz, 3H).                                |
| 108<br>(P)  |  <p>6-[etil(propan-2-il)amino]-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-methyletil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>                   | 421,1                   | RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,64-8,66 (m, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 8,44 Hz, 1H), 8,04-8,10 (m, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 7,52 Hz, 1H), 6,72-6,74 (m, 1H), 5,13-5,16 (m, 2H), 4,79-4,89 (m, 1H), 4,10-4,12 (m, 3H), 3,88-3,98 (m, 2H), 3,41-3,46 (m, 5H), 1,15-1,19 (m, 9H).                                                                            |
| 109<br>(C)  |  <p>6-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>            | 461,0                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,92-8,96 (m, 1H), 8,60-8,66 (m, 1H), 8,08 (t, <i>J</i> = 8,01 Hz, 1H), 7,93-8,02 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,57 (dt, <i>J</i> = 13,33, 6,54 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,09 (q, <i>J</i> = 5,09 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,40-3,48 (m, 2H), 2,37-2,40 (m, 3H), 1,89-1,95 (m, 4H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,72 Hz, 6H), 1,53 (s, 6H). |

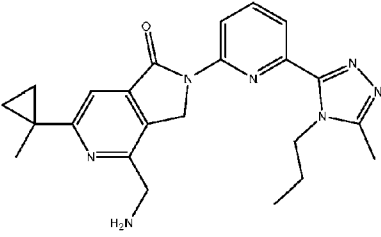
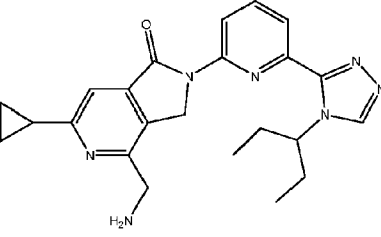
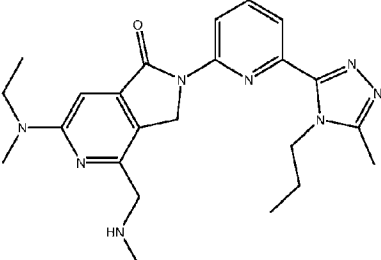
| Ej. n.º    | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                                                       | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | 1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-1-ona                                                                                                                                                                                                 |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 110<br>(C) |  <p>4-(aminometil)-6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-[6-(4-etil-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>                           | 433,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,52 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 3H), 7,87 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,94-4,82 (m, 2H), 4,37 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,28-3,92 (m, 4H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,43 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 1,28-1,19 (m, 3H), 0,90 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 6H). |
| 111<br>(U) |  <p>6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-[6-(4-etil-5-metil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p> | 461,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,53 (d, <i>J</i> = 8,25 Hz, 1H), 7,93-8,04 (m, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 7,70 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,48 (q, <i>J</i> = 6,97 Hz, 2H), 3,54-3,58 (m, 2H), 3,52 (a, s, 3H, supuesto; parcialmente oscurecido por el pico del agua) 2,98 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,35-1,43 (m, 9H), 1,03 (t, <i>J</i> = 6,97 Hz, 3H).               |
| 112<br>(C) |  <p>6-[2,6-dimetilmorpholin-4-il]-4-[(metilamino)metil]-2-[6-[4-(propan-2-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>                      | 477,0                   | RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,83-8,89 (m, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 8,44 Hz, 1H), 8,01-8,06 (m, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 6,99-7,02 (m, 1H), 6,46-6,53 (m, 2H), 5,41-5,47 (m, 1H), 5,05-5,09 (m, 2H), 3,93-4,04 (m, 2H), 3,67-3,73 (m, 4H), 2,35-2,43 (m, 3H), 1,48-1,54 (m, 6H), 1,13 (d a, <i>J</i> = 6,05 Hz, 6H).                                                         |
| 113<br>(C) |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 501,1                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,75 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,15-8,07 (m, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,23-5,11 (m, 3H), 4,58 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,52-3,38 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,14 (s a, 4H), 1,89 (sxt, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 0,95 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H).                                   |

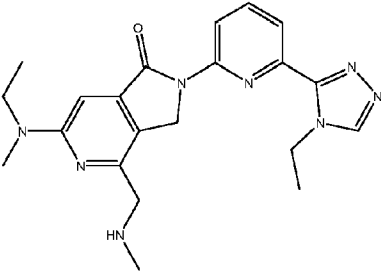
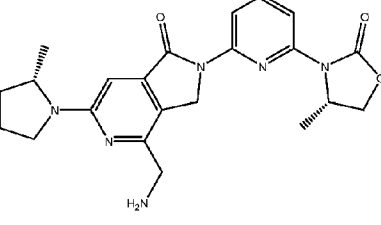
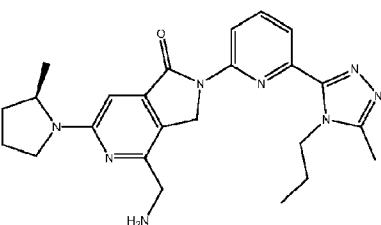
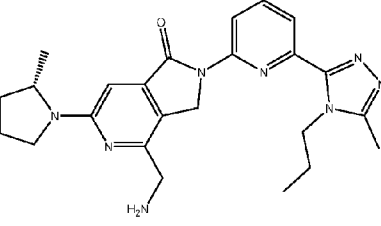
| Ej. n.º    | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                 | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm);<br>rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |  <p>4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p> |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 114<br>(C) |  <p>2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>             | 433,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,71-8,73 (m, 1H), 8,51-8,59 (m, 1H), 8,03-8,09 (m, 1H), 7,93-7,98 (m, 1H), 6,60-6,65 (m, 1H), 5,04-5,10 (m, 2H), 4,54-4,62 (m, 2H), 4,17-4,25 (m, 1H), 4,06-4,11 (m, 2H), 3,53-3,58 (m, 2H), 3,29-3,37 (m, 1H), 2,58-2,62 (m, 3H), 1,99-2,08 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 1H), 1,66-1,73 (m, 1H), 1,45-1,49 (m, 3H), 1,14-1,21 (m, 3H). |
| 115<br>(C) |  <p>2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>            | 433,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,69-8,74 (m, 1H), 8,53-8,60 (m, 1H), 8,06-8,10 (m, 1H), 7,94-8,00 (m, 1H), 6,60-6,65 (m, 1H), 5,07-5,14 (m, 2H), 4,55-4,65 (m, 2H), 4,20-4,24 (m, 4H), 3,97-4,04 (m, 4H), 3,30-3,35 (m, 1H), 2,52-2,54 (m, 3H), 2,01-2,09 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 1H), 1,66-1,74 (m, 1H), 1,43-1,50 (m, 3H), 1,12-1,19 (m, 3H).                    |
| 116<br>(U) |  <p>6-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-4-[(metilamino)metil]-2-[6-[5-metil-4-(propan-2-il)piridin-2-il]-5H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-1-ona</p>                  | 475,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,5-8,6 (m, 1H), 8,0-8,1 (m, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,4-5,6 (m, 1H), 5,0-5,2 (m, 2H), 4,22 (s a, 2H), 3,75 (dd, <i>J</i> = 2,5, 3,9 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,2-2,3 (m, 2H), 1,6-1,6 (m, 2H), 1,55 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H), 1,12 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 6H).                                        |

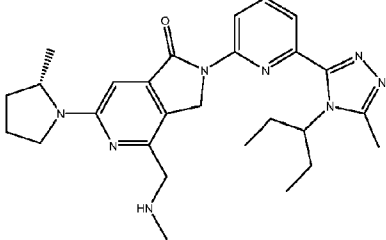
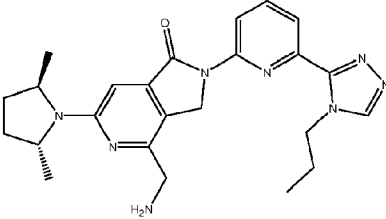
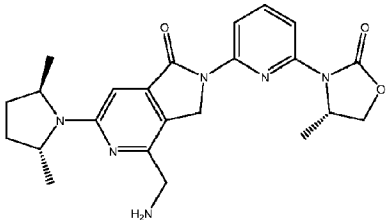
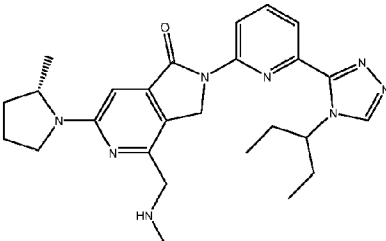
| Ej. n.º     | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                                                                 | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm);<br>rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | il)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-1-ona                                                                                                                                                                                           |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 117<br>(AA) |  <p>4-(aminometil)-6-(dimetilamino)-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>                                                      | 421,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,90 (s, 1H), 8,63 (dd, <i>J</i> = 8,31, 0,73 Hz, 1H), 8,04-8,13 (m, 1H), 7,93 (dd, <i>J</i> = 7,58, 0,73 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,33-5,44 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,86 (d a, <i>J</i> = 11,49 Hz, 2H), 3,11 (s, 7H), 1,85-1,99 (m, 4H), 0,78 (t, <i>J</i> = 7,34 Hz, 6H).                                                                                                                                                                                    |
| 118<br>(M)  |  <p>6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-{6-[(4<i>R</i>)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il)-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p> | 469,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,24 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,00-7,92 (m, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,13 (d a, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 5,10-4,96 (m, 3H), 4,88-4,70 (m, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,50 (dd, <i>J</i> = 3,1, 8,6 Hz, 1H), 4,25 (s a, 2H), 3,82-3,71 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s a, 2H), 1,64 (d a, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 6H). RMN de <sup>19</sup> F (377 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -237,98 (s, 1F). |
|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                         | estereoquímica absoluta conocida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 119<br>(R)  |  <p>4-(aminometil)-6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>                | 475,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,78 (s, 1H), 8,6-8,6 (m, 1H), 8,07 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,9-8,0 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,3-5,5 (m, 1H), 5,15 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 2H), 4,29 (quin, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 3,89 (s a, 2H), 2,27 (dt, <i>J</i> = 2,2, 7,5 Hz, 2H), 1,9-2,0 (m, 4H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,17 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 6H), 0,8-0,9 (m, 6H).                                                                                                                              |
| 120<br>(C)  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 501,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,46 (s a, 1H), 9,17 (s a, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,12 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,46 (s a, 1H), 5,23-5,12 (m, 2H), 4,57 (t a, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,37 (t a, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2H), 3,83 (d a, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 3,59-3,47 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 3H), 2,22-2,07 (m, 4H), 1,86 (sxt, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 0,92 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).                      |

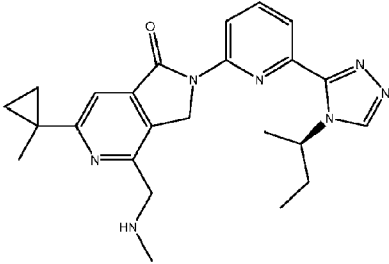
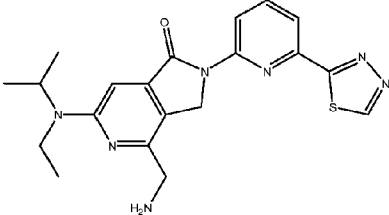
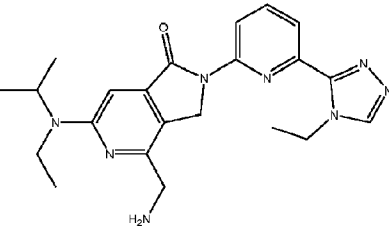
| Ej. n.º     | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                                   | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |  <p>4-[(metilamino)metil]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>                   |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 121<br>(AC) |  <p>2-[6-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>                       | 477,1                   | RMN de <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,52-8,59 (m, 1H), 8,04-8,09 (m, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 6,67-6,72 (m, 1H), 5,01-5,10 (m, 2H), 4,46-4,53 (m, 2H), 4,28-4,33 (m, 2H), 3,56-3,62 (m, 3H), 3,34-3,40 (m, 1H), 2,73-2,79 (m, 3H), 2,45-2,49 (m, 3H), 2,01-2,11 (m, 2H), 1,94-1,98 (m, 1H), 1,67-1,76 (m, 1H), 1,38-1,45 (m, 3H), 1,16-1,22 (m, 3H). |
| 122<br>(AA) |  <p>4-(aminometil)-6-(dietilamino)-2-[6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>                                            | 449,1                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,91 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,3-5,5 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,5-3,6 (m, 4H), 1,8-2,0 (m, 4H), 1,15 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H), 0,79 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 6H).                                 |
| 123<br>(T)  |  <p>4-(aminometil)-6-[etil(propan-2-il)amino]-2-[6-[(4R)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 442,9                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,47 (s a, 3H), 8,25 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,23-4,92 (m, 5H), 4,89-4,72 (m, 1H), 4,65 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,52 (dd, <i>J</i> = 3,1, 8,7 Hz, 1H), 4,23-4,16 (m, 2H), 3,49 (q, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 1,22-1,13 (m, 9H).                       |

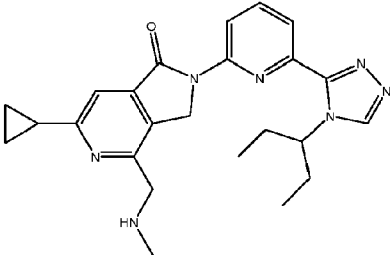
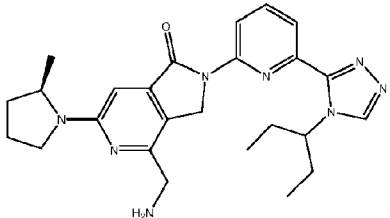
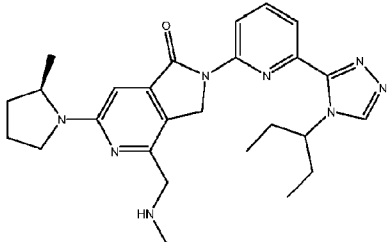
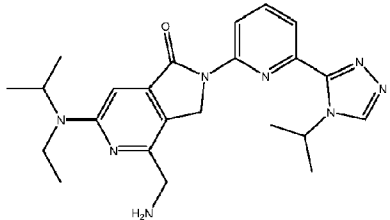
| Ej. n.º     | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                                                          | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm);<br>rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4-<br>c]piridin-1-ona                                                                                                                                                                                                                         |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 124<br>(M)  |  <p>4-((aminometil)-6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-{6-[(4<i>R</i>)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p> | 455,1                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,36 (s a, 3H), 8,24 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,22-5,08 (m, 2H), 5,07-4,98 (m, 2H), 4,85 (d a, <i>J</i> = 10,5 Hz, 1H), 4,65 (t, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 4,52 (dd, <i>J</i> = 3,1, 8,7 Hz, 1H), 4,28-4,11 (m, 2H), 2,24 (d a, <i>J</i> = 0,9 Hz, 2H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,67 (d a, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 1,19-1,08 (m, 6H).</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p>                                                                                  |
| 125<br>(T)  |  <p>4-((aminometil)-2-{6-[(4<i>S</i>)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-[(2<i>R</i>)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>                      | 423,3                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,45 (s a, 3H), 8,23 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,95 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,17-5,00 (m, 2H), 4,96 (dt, <i>J</i> = 2,4, 4,0 Hz, 1H), 4,60 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,34 (s a, 1H), 4,22 (dd a, <i>J</i> = 6,1, 7,8 Hz, 2H), 4,16 (dd, <i>J</i> = 3,8, 8,4 Hz, 1H), 3,63 (d a, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 2,14-1,94 (m, 3H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,49 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H), 1,20 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H).</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p> |
| 126<br>(S)  |  <p>4-((aminometil)-6-(1-metilciclopropil)-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>                                      | 432,3                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,38-5,30 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,10 (s a, 2H), 2,00-1,82 (m, 4H), 1,56 (s, 3H), 1,30-1,20 (m, 2H), 0,89-0,70 (m, 2H), 0,78 (t a, <i>J</i> = 7,3 Hz, 6H).</p>                                                                                                                                                                                                        |
| 127<br>(AD) |                                                                                                                                                                                                               | 404,3                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,77-8,67 (m, 1H), 8,09-8,00 (m, 1H), 7,99-7,92 (m, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 5,28-5,20 (m, 2H), 4,66 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,57 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,43-1,38 (m, 2H), 0,95-0,89 (m, 2H).</p>                                                                                                                                                                                                                                                            |

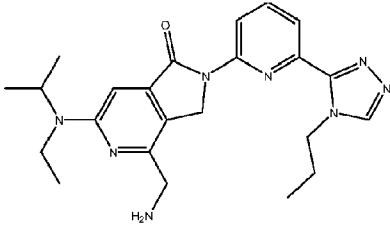
| Ej. n.º     | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                          | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm);<br>rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | 4-(aminometil)-2-[6-(4-etil-5-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-1-ona                                                                                             |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 128<br>(AD) |  <p>4-(aminometil)-6-(1-metilciclopropil)-2-[6-(5-metil-4-propil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>        | 418,5                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,64 (dd, <i>J</i> = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 3H), 8,12 (dd, <i>J</i> = 8,4, 7,7 Hz, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,50-4,41 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,83 (dt, <i>J</i> = 9,3, 7,3 Hz, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,47 (q, <i>J</i> = 3,4 Hz, 2H), 0,97 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H), 0,92 (q, <i>J</i> = 3,5 Hz, 2H).                                                    |
| 129<br>(C)  |  <p>4-(aminometil)-6-ciclopropil-2-[6-[4-(pentan-3-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>                 | 418,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,77-8,86 (m, 1H), 8,50-8,59 (m, 1H), 7,99-8,06 (m, 1H), 7,83-7,94 (m, 1H), 7,41-7,51 (m, 1H), 5,27-5,35 (m, 1H), 5,14-5,24 (m, 2H), 3,85-3,94 (m, 2H), 3,03-3,19 (m, 2H), 2,16-2,33 (m, 1H), 1,76-1,91 (m, 5H), 0,88-0,99 (m, 4H), 0,64-0,77 (m, 6H).                                                                                                                                                                   |
| 130<br>(AE) |  <p>6-[etil(metil)amino]-4-[(metilamino)metil]-2-[6-(5-metil-4-propil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p> | 435,5                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,00-8,80 (m, 2H), 8,64 (dd, <i>J</i> = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 8,21-8,03 (m, 1H), 7,97 (dd, <i>J</i> = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,44 (dd, <i>J</i> = 8,7, 6,6 Hz, 2H), 4,35 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 3,72 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,75 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,80 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H). |
| 131<br>(C)  |                                                                                                                                                                                                                                                                  | 407,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,20-9,12 (m, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,13 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,64 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 4,34 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 3,75-3,67 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,73 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 3H), 1,49 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).                                                    |

| Ej. n.º  | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |  <p>6-[etil(metil)amino]-2-[6-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>                        |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 132 (M)  |  <p>4-(aminometil)-2-{6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-6-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>         | 423,6                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,31-8,15 (m, 4H), 7,96 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,86-7,78 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,18-4,97 (m, 2H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,61 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,26 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 4,17 (dd, <i>J</i> = 8,4, 3,8 Hz, 1H), 3,64 (t, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,06 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,49 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H), 1,21 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H).</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p> |
| 133 (AF) |  <p>4-(aminometil)-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>        | 447,2                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,52 (d, <i>J</i> = 8,25 Hz, 1H), 7,97 (t, <i>J</i> = 7,98 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 7,52 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,31-4,44 (m, 2H), 4,13-4,26 (m, 1H), 3,82-3,92 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,93-2,05 (m, 2H), 1,86-1,93 (m, 1H), 1,83 (s a, 1H), 1,69-1,79 (m, 2H), 1,62-1,67 (m, 1H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,24 Hz, 3H), 0,89 (t, <i>J</i> = 7,34 Hz, 3H).</p>                                            |
| 134 (AE) |  <p>4-[(metilamino)metil]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 461,6                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,87 (s, 2H), 8,63 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,16-8,04 (m, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,11 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 2H), 4,49-4,40 (m, 2H), 4,40-4,29 (m, 3H), 3,74-3,59 (m, 2H), 2,77 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,21-1,94 (m, 3H), 1,79 (dt, <i>J</i> = 15,3, 7,4 Hz, 3H), 1,21 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H), 0,94 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).</p>                                                 |

| Ej. n.º     | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                     | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm);<br>rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 135<br>(AE) |  <p>4-[(metilamino)metil]-2-[6-[5-metil-4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-6-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 489,6                   | RMN de <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,90 (s, 2H), 8,64 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,43-4,21 (m, 4H), 3,65 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 2,78 (m, 3H), 2,50 (s, 3H).                                                                                               |
| 136<br>(C)  |  <p>4-(aminometil)-6-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>               | 447,1                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,74 (s, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,08 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,20-5,06 (m, 2H), 4,64-4,49 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,14 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 6H), 0,94 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).               |
| 137<br>(D)  |  <p>4-(aminometil)-6-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-[6-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>      | 437,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,32 (t, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,90 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,20-5,03 (m, 3H), 4,63 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,40 (s a, 2H), 4,37-4,30 (m, 2H), 4,20 (dd, <i>J</i> = 4,0, 8,5 Hz, 1H), 2,37 (s a, 2H), 1,78 (d a, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 1,57 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H), 1,24 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 6H).         |
| 138<br>(C)  |  <p>4-[(metilamino)metil]-6-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]-2-[6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>       | 475,7                   | RMN de <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,91 (s, 3H), 8,62 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,28-4,33 (m, 3H), 3,64 (m, 2H), 2,77 (m, 3H), 2,11-1,97 (m, 3H), 1,92 (m, 4H), 1,73 (m, 1H), 1,20 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H), 0,79 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 6H). |

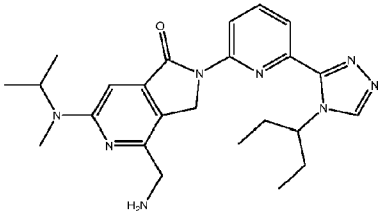
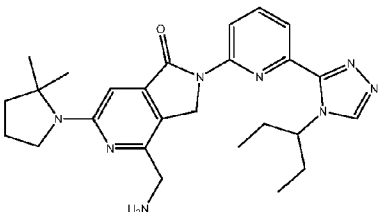
| Ej. n.º     | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                                    | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-1-ona                                                                                                                                                                                              |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 139<br>(S)  |  <p>2-(6-{4-[(2<i>R</i>)-butan-2-il]-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p> | 432,2                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,14-9,18 (m, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> = 8,44 Hz, 1H), 8,12 (t, <i>J</i> = 7,97 Hz, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 7,52 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,24-5,31 (m, 1H), 5,18-5,24 (m, 2H), 4,47 (s a, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,87-2,03 (m, 2H), 1,56-1,61 (m, 6H), 1,38-1,49 (m, 2H), 0,89-0,95 (m, 2H), 0,82 (t, <i>J</i> = 7,34 Hz, 3H).</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p> |
| 140<br>(AG) |  <p>4-(aminometil)-6-[etil(propan-2-il)amino]-2-[6-(1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>                                      | 410,2                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,76 (s, 1H), 8,69 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,19-8,14 (m, 1H), 8,13-8,09 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,70 (s a, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,52-3,43 (m, 2H), 1,21-1,16 (m, 9H).</p>                                                                                                                                                                        |
| 141<br>(AH) |  <p>4-(aminometil)-6-[etil(propan-2-il)amino]-2-[6-(4-etil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>                      | 421,3                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,17 (s, 1H), 8,67 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,49 (s a, 3H), 8,16 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,05-4,93 (m, 1H), 4,69 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,23 (q, <i>J</i> = 5,3 Hz, 2H), 3,50 (q, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 1,52 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,21-1,15 (m, 9H).</p>                                         |
| 142<br>(C)  |                                                                                                                                                                                                                                                                            | 432,1                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,84-8,92 (m, 1H), 8,54-8,63 (m, 1H), 8,03-8,10 (m, 1H), 7,85-7,94 (m, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 5,31-5,38 (m, 1H), 5,18-5,23 (m, 2H), 3,85-3,86 (m, 2H), 2,30-2,34 (m, 3H), 2,21-2,27 (m, 1H), 1,83-1,95 (m, 4H), 0,93-1,04 (m, 5H), 0,73-0,79 (m, 6H).</p>                                                                                                                         |

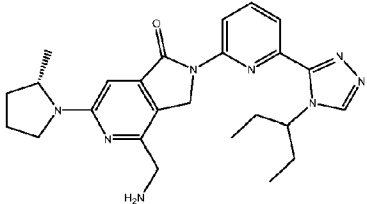
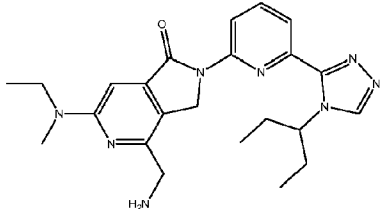
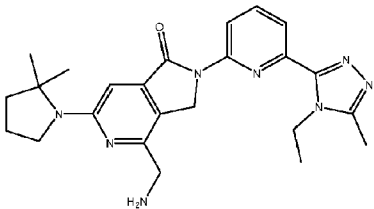
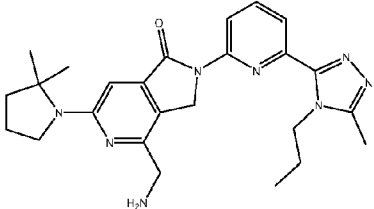
| Ej. n.º     | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                               | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm);<br>rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |  <p>6-ciclopropil-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona</p>                     |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 143<br>(R)  |  <p>4-(aminometil)-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona</p>         | 461,4                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,84 (s, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,3-5,4 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,1-4,3 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,5-3,6 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 5H), 1,6-1,6 (m, 1H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3H), 0,71 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 6H).                                     |
| 144<br>(C)  |  <p>4-[(metilamino)metil]-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 475,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,91 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 7,95 Hz, 1H), 8,09 (t, <i>J</i> = 7,95 Hz, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 7,09 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,32-5,50 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,12-4,28 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,51-3,61 (m, 1H), 2,27-2,47 (m, 3H), 2,02-2,12 (m, 2H), 1,86-1,99 (m, 6H), 1,62-1,75 (m, 1H), 1,20 (d, <i>J</i> = 6,11 Hz, 3H), 0,79 (t, <i>J</i> = 7,34 Hz, 6H). |
| 145<br>(AH) |  <p>4-(aminometil)-6-[etil(propan-2-il)amino]-2-{6-[4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona</p>             | 434,9                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,61 (s, 1H), 8,70 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,57 (s a, 3H), 8,18 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,59-5,48 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,05-4,90 (m, 1H), 4,20 (d a, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 3,57-3,44 (m, 2H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H), 1,22-1,15 (m, 9H).                                                           |

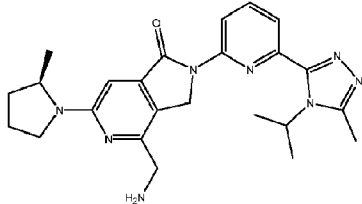
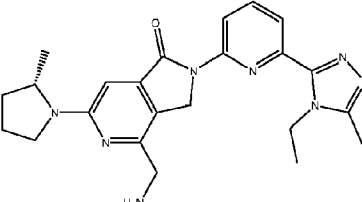
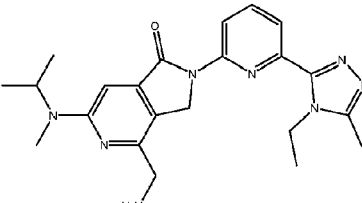
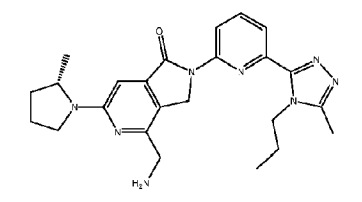
| Ej. n.º     | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                         | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 146<br>(AH) |  <p>4-(aminometil)-6-[etil(propan-2-il)amino]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]píridin-1-ona</p> | 435,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,08 (s, 1H), 8,70-8,64 (m, 1H), 8,46 (s a, 3H), 8,19-8,11 (m, 1H), 8,03 (dd, <i>J</i> = 0,6, 7,6 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,05-4,93 (m, 1H), 4,61 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 4,21 (q, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,50 (q, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,24-1,13 (m, 9H), 0,96 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H). |

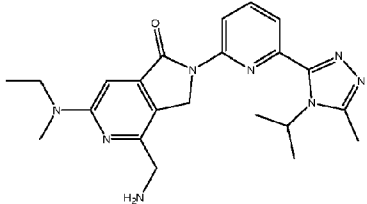
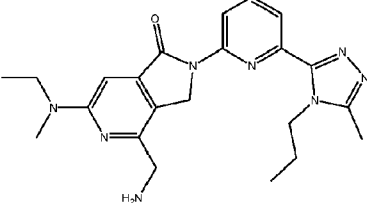
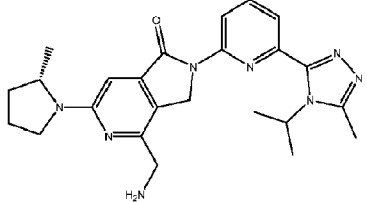
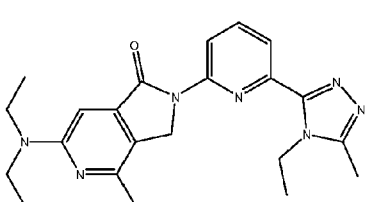
\*El uso de *or*1 en una estructura y  $\xi$  para la estereoquímica en un nombre es para identificar los centros quirales que se han resuelto en enantiómeros, pero no se identifica el enantiómero específico; se dibuja una cuña negra o rayada en la estructura, pero podría ser el otro enantiómero.

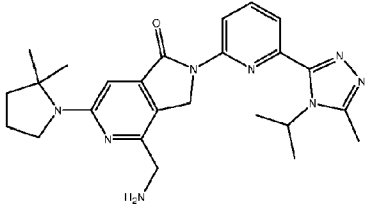
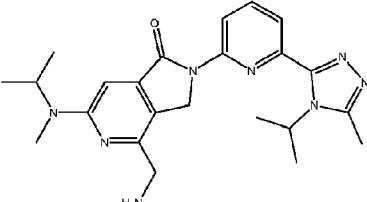
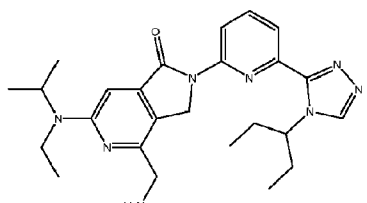
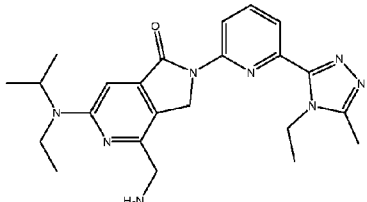
Tabla 1B

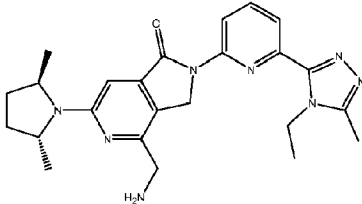
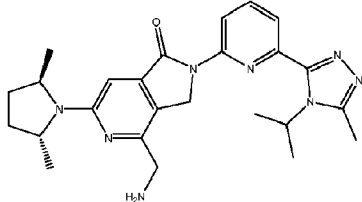
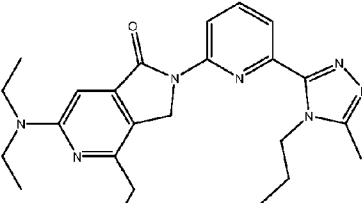
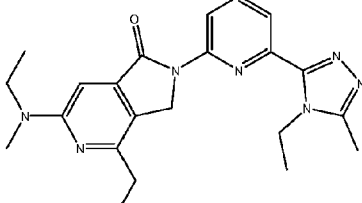
| Ej. n.º    | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                      | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 150<br>(C) |  <p>4-(aminometil)-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]píridin-1-ona</p>    | 449,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 9,10 (s, 1H), 8,81 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,38-5,30 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,06 (td, <i>J</i> = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,14-1,95 (m, 4H), 1,27 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 6H), 0,93 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 6H). |
| 151<br>(C) |  <p>4-(aminometil)-6-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-2-[6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]píridin-1-ona</p> | 475,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,93 (s, 1H), 8,79 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,10 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,70-3,63 (m, 2H), 2,09-1,97 (m, 8H), 1,61 (s, 6H), 0,92 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 6H).                                                            |
| 152<br>(C) |                                                                                                                                                                                                                                              | 461,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,89 (s, 1H), 8,78 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,13-8,07 (m, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,37-4,31 (m, 3H), 3,72 (s a, 1H), 3,50 (s a, 1H), 2,22-                                                                                                                    |

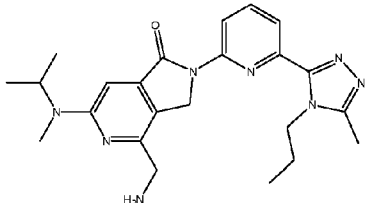
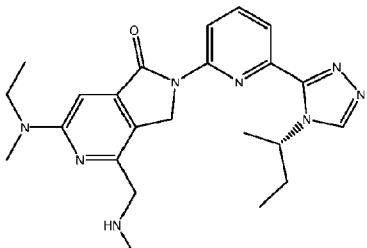
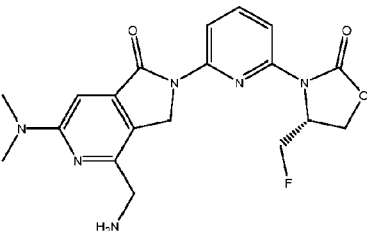
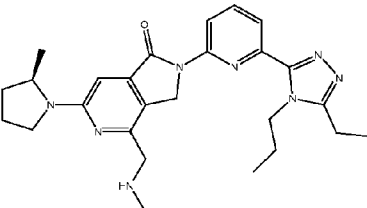
| Ej. n.º  | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                        | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |  <p>4-(aminometil)-6-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]-2-[6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>   |                         | 1,95 (m, 7H), 1,86 (d a, $J = 4,0$ Hz, 1H), 1,31 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,92 (dt, $J = 1,1, 7,3$ Hz, 6H).                                                                                                                                                                                                                                       |
| 153 (C)  |  <p>4-(aminometil)-6-[etil(metil)amino]-2-[6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>              | 435,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 9,96 (s, 1H), 8,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,25-8,17 (m, 1H), 8,01 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,77 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,24-2,03 (m, 4H), 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H). |
| 154 (Al) |  <p>4-(aminometil)-6-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-2-[6-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>   | 447,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,15-8,06 (m, 1H), 7,97 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,65 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,55 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,27 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).                                  |
| 155 (Al) |  <p>4-(aminometil)-6-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 461,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,74-4,68 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,08-1,95 (m, 6H), 1,62 (s, 6H), 1,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).                             |
| 156 (Al) |                                                                                                                                                                                                                                                | 447,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,23-8,14 (m, 1H), 7,89 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,72 (quin, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,35 (s, 3H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H),                                                                             |

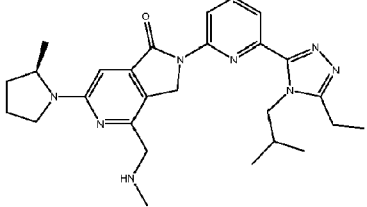
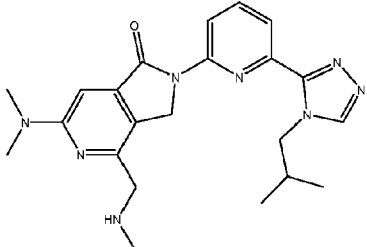
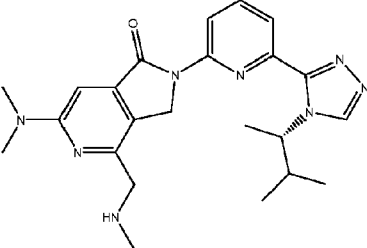
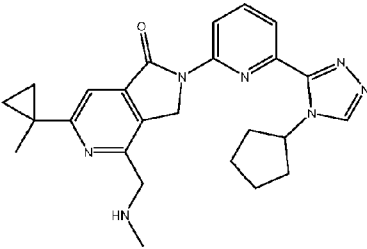
| Ej. n.º  | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                             | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |  <p>4-(aminometil)-2-{6-[5-metil-4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p> |                         | 2,96 (s, 3H), 2,26-2,05 (m, 3H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,78 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H), 1,31 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 157 (Al) |  <p>4-(aminometil)-2-[6-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p>          | 433,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,84 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,15 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,84-4,78 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,33 (d a, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 3,71 (dd a, <i>J</i> = 7,9, 10,4 Hz, 1H), 3,56-3,44 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,26-2,04 (m, 3H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,63 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,30 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H). |
| 158 (Al) |  <p>4-(aminometil)-2-[6-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p>            | 421,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,75 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,15-8,06 (m, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,65 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,55 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,27 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H).                                                                                                                         |
| 159 (Al) |  <p>4-(aminometil)-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p>      | 447,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,86 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,74-4,65 (m, 2H), 4,36 (s, 3H), 3,72 (d a, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 3,51 (d a, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,29-1,94 (m, 5H), 1,86 (s a, 1H), 1,31 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 1,10 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).                              |
| 160 (Al) |                                                                                                                                                                                                                                                     | 421,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,89 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,22-8,13 (m, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,68 (quin, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,77 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H),                                                                                                                                                                     |

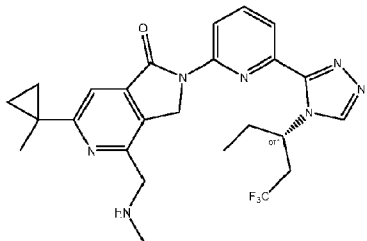
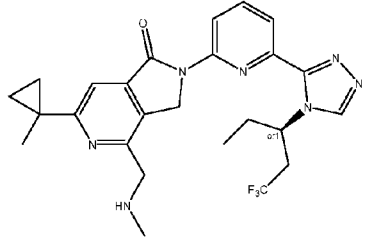
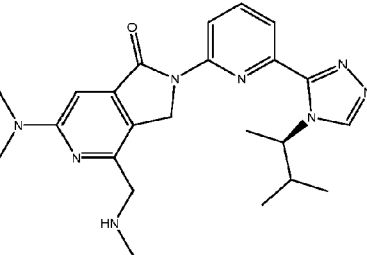
| Ej. n.º  | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |  <p>4-(aminometil)-6-[etil(metil)amino]-2-[6-[5-metil-4-(propan-2-il)-4H-2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>                |                         | 2,92 (s, 3H), 1,76 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H), 1,24 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 161 (Al) |  <p>4-(aminometil)-6-[etil(metil)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>                     | 421,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,90 (dd, <i>J</i> = 0,7, 8,6 Hz, 1H), 8,21-8,13 (m, 1H), 8,05 (dd, <i>J</i> = 0,7, 7,6 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,81-4,74 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,77 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,90-2,83 (m, 3H), 2,03 (s, 2H), 1,24 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,13 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 162 (Al) |  <p>4-(aminometil)-2-[6-[5-metil-4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-6-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 447,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,65 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,96 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,30 (td, <i>J</i> = 7,0, 14,1 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,44-3,35 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,13-1,92 (m, 3H), 1,73 (s, 1H), 1,54 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 6H), 1,18 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 163 (Al) |  <p>4-(aminometil)-6-(dietilamino)-2-[6-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>                          | 421,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,88 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,16 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,71 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 4H), 2,83 (s, 3H), 1,64 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,27 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H). RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> +D <sub>2</sub> O) δ 8,85 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,19-8,12 (m, 1H), 8,07-8,00 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,83-4,75 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,71 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 4H), 2,80 (s, 3H), 1,63 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,27 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H) |
| 164 (Al) |                                                                                                                                                                                                                                                        | 483,5                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,88 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,16 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,62 (d a, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 5,15 (s,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

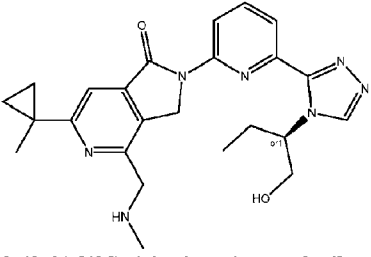
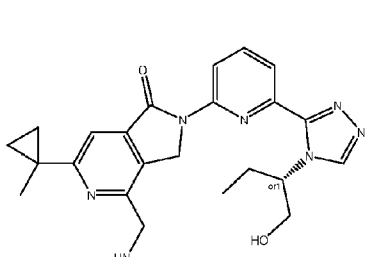
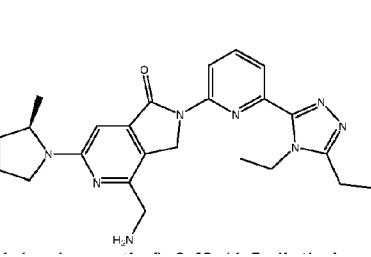
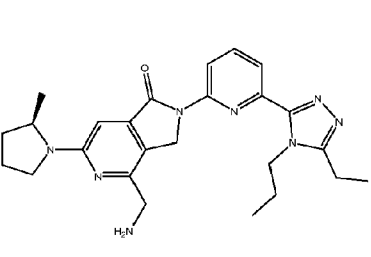
| Ej. n.º  | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                            | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |  <p>4-(aminometil)-6-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-2-{6-[5-metil-4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p> |                         | 3H), 4,33 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,05 (s, 4H), 1,74 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H), 1,61 (s, 6H).                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 165 (Al) |  <p>4-(aminometil)-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-{6-[5-metil-4-(propan-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p>    | 435,4                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,91 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,22-8,13 (m, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,73-5,62 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,09-5,05 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,76 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H), 1,27 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 6H).                                                            |
| 166 (C)  |  <p>4-(aminometil)-6-[etil(propan-2-il)amino]-2-{6-[4-(pentan-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p>           | 463,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 9,40 (s, 1H), 8,86 (dd, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (dd, <i>J</i> = 7,7, 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,49-5,38 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,11-5,03 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,57 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 2,15-2,00 (m, 4H), 1,29 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 9H), 0,95 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 6H). |
| 167 (Al) |  <p>4-(aminometil)-2-[6-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[etil(propan-2-il)amino]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona</p>            | 435,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,92 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,19 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,81-5,68 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,58 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,79 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H), 1,36-1,26 (m, 8H), 1,36-1,26 (m, 1H).                           |
| 168 (Al) |                                                                                                                                                                                                                                                    | 447,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,71 (dd, <i>J</i> = 4,9, 8,3 Hz, 1H), 8,18 (dt, <i>J</i> = 3,5, 8,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, <i>J</i>                                                                                                                                                                                                                                 |

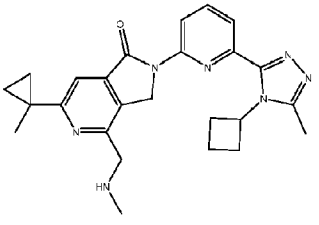
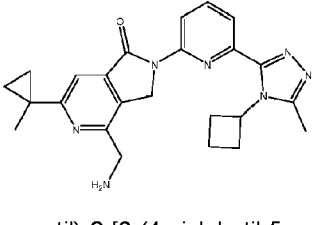
| Ej. n.º  | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                                                        | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |  <p>4-(aminometil)-6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-[6-(4-etil-5-metil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>          |                         | = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,12 (s a, 2H), 4,63 (d a, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 4,52-4,15 (m, 4H), 2,72 (d a, <i>J</i> = 5,9 Hz, 3H), 2,23 (s a, 2H), 1,66 (d a, <i>J</i> = 5,3 Hz, 2H), 1,57-1,45 (m, 3H), 1,12 (d a, <i>J</i> = 5,9 Hz, 6H).                                                                                                                                                              |
| 169 (Al) |  <p>4-(aminometil)-6-[(2<i>R</i>,5<i>R</i>)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-2-[6-[5-metil-4-(propan-2-il)-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p> | 461,1                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,79 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,16 (dd, <i>J</i> = 7,8, 8,5 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,53 (quin, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,83-4,77 (m, 2H), 4,56-4,21 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,35 (s, 2H), 1,77 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 1,72 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H), 1,23 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 6H). |
| 170 (Al) |  <p>4-(aminometil)-6-(dietilamino)-2-[6-(5-metil-4-propil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>                                           | 435,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,86 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,14 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,73-4,65 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,71 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,00 (d a, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 1,27 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H), 1,10 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).                           |
| 171 (Al) |  <p>4-(aminometil)-6-[etil(metil)amino]-2-[6-(4-etil-5-metil-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>                                        | 407,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,88-8,82 (m, 1H), 8,19-8,10 (m, 1H), 8,07-8,00 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,83-4,76 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,77 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 1,63 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H), 1,24 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).                                                                                          |

| Ej. n.º  | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                               | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 172 (AI) |  <p>4-(aminometil)-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>             | 435,1                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,91 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,06 (td, <i>J</i> = 6,7, 13,1 Hz, 1H), 4,83-4,76 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,05 (d a, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,28 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H), 1,13 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).                                                                                                                                   |
| 173 (C)  |  <p>2-(6-{4-[(2S)-butan-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-6-[etil(metil)amino]-4-[(metilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>         | 435,3                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,29 (s a, 2H), 9,19 (s, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,33 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,37-4,24 (m, 2H), 3,72 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,78-2,69 (m, 3H), 2,04-1,87 (m, 2H), 1,60 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 0,83 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).                                                                      |
| 174 (H)  |  <p>4-(aminometil)-6-(dimetilamino)-2-{6-[(4R)-4-(fluorometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p>              | 401,1                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,54 (s a, 2H), 8,24 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 8,01-7,94 (m, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,22-5,09 (m, 2H), 5,08-4,97 (m, 2H), 4,88-4,71 (m, 1H), 4,65 (t, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 4,52 (dd, <i>J</i> = 3,3, 8,7 Hz, 1H), 4,27-4,17 (m, 2H), 3,16 (s, 6H).<br><br>estereoquímica absoluta conocida                                                                                                                                                                |
| 175 (AD) |  <p>2-[6-(5-etil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 475,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,43-9,24 (m, 2H), 8,70 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,16 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,59-4,46 (m, 2H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,29 (t a, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2H), 3,70-3,52 (m, 1H), 3,41 (d a, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 3,01 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,77-2,69 (m, 3H), 2,14-1,96 (m, 3H), 1,88-1,71 (m, 3H), 1,41 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 1,20 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H), 0,96 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H). |

| Ej. n.º  | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                       | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 176 (AD) |  <p>4-[(metilamino)metil]-2-{6-[5-metil-4-(2-metilpropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona</p> | 475,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,53-9,28 (m, 2H), 8,68 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 8,17 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,50 (d a, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 4,35 (d a, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 4,28 (t a, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 3,64 (t a, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,46-3,32 (m, 1H), 2,71 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,15-1,93 (m, 4H), 1,74 (d a, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 1,20 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H), 0,84 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6H). |
| 177 (B)  |  <p>6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-{6-[4-(2-metilpropil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridin-2-il}-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona</p>                       | 421,1                   | RMN de <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9,05-9,08 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 8,44 Hz, 1H), 8,00 (t, <i>J</i> = 7,98 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 7,52 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,39 (d a, <i>J</i> = 7,52 Hz, 2H), 4,29 (s a, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,69 (s, 3H), 2,05 (s, 1H), 0,79 (d, <i>J</i> = 6,42 Hz, 6H).                                                                                                                                                                                  |
| 178 (B)  |  <p>6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-(6-{4-[(2S)-3-metilbutan-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-1-ona</p>             | 435,1                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,31 (s a, 2H), 9,10 (s, 1H), 8,64 (dd, <i>J</i> = 0,6, 8,4 Hz, 1H), 8,18-8,08 (m, 1H), 7,95 (dd, <i>J</i> = 0,6, 7,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,25-5,04 (m, 3H), 4,27 (t a, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 3,17 (s, 6H), 2,71 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 3H), 2,18 (qd, <i>J</i> = 6,7, 15,4 Hz, 1H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H), 0,73 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H).                                                                                            |
|          |                                                                                                                                                                                                                                                               |                         | estereoquímica absoluta conocida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 179 (AJ) |                                                                                                                                                                            | 444,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,37 (d a, <i>J</i> = 4,3 Hz, 2H), 9,19 (s, 1H), 8,67 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,67-5,54 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,42 (t a, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,71 (t a, <i>J</i> = 5,2 Hz, 3H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 4H), 1,79 (s a, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,46 (d a, <i>J</i> = 2,2 Hz, 2H), 0,96-0,87 (m, 2H).                                                                                      |

| Ej. n.º | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                                                     | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | 2-[6-(4-ciclopentil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>c</i> ]piridin-1-ona                                                                                                                  |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 180 (S) |  <p>4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2-(6-{4-[(3<i>E</i>)-1,1,1-trifluoropentan-3-il]-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>  | 500,1                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,08 (s, 1H), 8,67-8,63 (m, 1H), 8,12 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,07 (s a, 1H), 5,24 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,18 (s, 1H), 3,05-2,90 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,29-1,22 (m, 2H), 0,90-0,78 (m, 5H).</p> <p>estereoquímica absoluta desconocida*</p>                                                                      |
| 181 (S) |  <p>4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2-(6-{4-[(3<i>E</i>)-1,1,1-trifluoropentan-3-il]-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p> | 500,1                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,08 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,12 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,13-6,00 (m, 1H), 5,30-5,14 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,27-3,11 (m, 1H), 3,01 (d a, <i>J</i> = 11,5 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,09-1,94 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,29-1,22 (m, 2H), 0,91-0,78 (m, 5H).</p> <p>estereoquímica absoluta desconocida*</p>                                             |
| 182 (B) |  <p>6-(dimetilamino)-4-[(metilamino)metil]-2-(6-{4-[(2<i>R</i>)-3-metilbutan-2-il]-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il}piridin-2-il)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>c</i>]piridin-1-ona</p>               | 435,3                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,33 (s a, 2H), 9,07 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,13 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,25-5,05 (m, 3H), 4,35-4,17 (m, 2H), 3,17 (s, 6H), 2,71 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 3H), 2,17 (qd, <i>J</i> = 6,6, 15,3 Hz, 1H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H), 0,73 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H).</p> <p>estereoquímica absoluta conocida</p> |
| 183 (S) |                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 448,2                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,82 (s, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,51-5,35 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,06 (s a, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,78 (d a, <i>J</i> = 12,3 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,28-1,22 (m, 2H), 0,92-0,84 (m, 5H).</p>                                                                                                 |

| Ej. n.º  | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                                  | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |  <p>2-(6-{4-[(2S)-1-hidroxiбутан-2-ил]-4H-1,2,4-triazol-3-ил}пиридин-2-ил)-4-[(метиламино)метил]-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она</p>  |                         | estereoquímica absoluta desconocida*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 184 (S)  |  <p>2-(6-{4-[(2S)-1-hidroxiбутан-2-ил]-4H-1,2,4-triazol-3-ил}пиридин-2-ил)-4-[(метиламино)метил]-6-(1-метилциклопропил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она</p> | 448,2                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,83-8,80 (m, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,49-5,42 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,07 (d a, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,84-3,70 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,28-1,22 (m, 2H), 0,92-0,84 (m, 5H).</p> <p>estereoquímica absoluta desconocida*</p>                                                                                   |
| 185 (AD) |  <p>4-(aminometil)-2-[6-(4,5-dietil-4H-1,2,4-triazol-3-yl)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она</p>                | 447,3                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,69 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,40 (s a, 3H), 8,16 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,59 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 4,46-4,30 (m, 1H), 4,29-4,18 (m, 2H), 3,86-3,60 (m, 1H), 3,00 (q, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,57 (dd a, <i>J</i> = 1,8, 3,8 Hz, 1H), 2,16-1,96 (m, 3H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,47 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,40 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H), 1,21 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H).</p> |
| 186 (AD) |  <p>4-(aminometil)-2-[6-(5-etil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-yl)пиридин-2-ил]-6-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она</p>           | 461,3                   | <p>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,69 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,43 (s a, 3H), 8,15 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,54-4,48 (m, 2H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,24-4,16 (m, 2H), 3,66 (d a, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 2,98 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,13-1,96 (m, 3H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,40 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H), 1,21 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H), 0,98 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).</p>  |

| Ej. n.º                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Estructura/Nombre IUPAC                                                                                                                                                                                                                      | LCMS [M+H] <sup>+</sup> | RMN de <sup>1</sup> H (ppm); RMN de <sup>19</sup> F (ppm); rotación óptica; notas estereoquímicas                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 187 (AD)                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  <p>2-[6-(4-ciclobutil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-4-[(metilamino)metil]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-ilpiridin-1-ona</p> | 444,2                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,78-8,70 (m, 1H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,91-7,82 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,57 (quin, J = 9,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,50-2,42 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,40-1,32 (m, 2H), 0,95-0,87 (m, 2H). |
| 188 (AD)                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  <p>4-(aminometil)-2-[6-(4-ciclobutil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-(1-metilciclopropil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-ilpiridin-1-ona</p>       | 430,0                   | RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,51 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,62-2,39 (m, 4H), 1,95-1,79 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,38-1,33 (m, 2H), 0,92-0,87 (m, 2H).                |
| *El uso de or1 en una estructura y ξ para la estereoquímica en un nombre es para identificar los centros quirales que se han resuelto en enantiómeros, pero no se identifica el enantiómero específico; se dibuja una cuña negra o rayada en la estructura, pero podría ser el otro enantiómero. |                                                                                                                                                                                                                                              |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

### Ensayos biológicos y datos

#### Ensayo enzimático bioquímico de HPK1

- 5 La inhibición de la enzima HPK1 se midió utilizando un ensayo microfluídico de desplazamiento de movilidad ("mobility shift assay", MSA). Las reacciones se realizaron en volúmenes de 50 µl en placas de 96 pocillos, y contenían HPK1 recombinante humana de longitud completa 0,5 nM, péptido fosfoaceptor 3 µM, 5FAM-AKRRRLSSLRA-COOH (CPC Scientific, Sunnyvale, CA), compuesto de ensayo (diluciones seriadas en 3 veces de 11 dosis, DMSO al 2 % final) o DMSO solo, Tween-20 al 0,002 %, DTT 1 mM y MgCl<sub>2</sub> 2,5 mM en MOPS 50 mM (ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico), pH 7,8, tampón y se iniciaron mediante la adición de ATP 75 µM, tras una preincubación
- 10 de 20 minutos. Las reacciones se llevaron a cabo durante 60 min a 37 °C, se detuvieron mediante la adición de 50 µl de EDTA 0,015 M, pH 8, y se determinó el grado de las reacciones (-15-20 % de conversión sin inhibidor) tras la separación electroforética del sustrato peptídico marcado con fluorescencia y el producto fosforilado en un LabChip EZ Reader II (PerkinElmer, Inc., Waltham, MA).
- 15 La inhibición de HPK1 también se midió utilizando el procedimiento de fluorescencia potenciada por quelación ("chelation-enhanced fluorescence", CHEF) basado en fluorescencia (1), utilizando un sustrato de péptido fluorescente patentado, en el que un residuo de cisteína se alquila con un derivado basado en sulfonamido-oxina para producir un aminoácido denominado C-Sox (CSx). El ensayo se realizó de forma similar al descrito anteriormente para el procedimiento MSA, pero utilizando sustrato de péptido Ac-[CSx]HSLPRFN-amida 3 µM (también conocido como AQT0178 cuando se adquiere en AssayQuant Technologies Inc., Hopkinton, MA) y ATP 45 µM. Las velocidades
- 20 iniciales de reacción se determinaron siguiendo la fluorescencia del péptido (λ<sub>ex</sub> = 360 nm, λ<sub>em</sub> = 500 nm) a 30 °C durante 15 min en un lector de placas Tecan M1000 (Tecan Group Ltd., Männedorf, Zürich, Suiza). Los valores de la constante de inhibición (K<sub>i</sub>) se calcularon ajustando las velocidades iniciales basadas en el porcentaje de conversión (procedimiento MSA) o basadas en la fluorescencia (procedimiento CHEF) a la ecuación de Morrison (2) para la inhibición competitiva de unión estrecha utilizando el procedimiento de regresión no lineal y una K<sub>m</sub> de ATP medida

experimentalmente (29  $\mu\text{M}$  en MSA y 19  $\mu\text{M}$  en CHEF, respectivamente). Los estudios cinéticos y cristalográficos demostraron que los inhibidores son competitivos con el ATP. La proteína de HPK1 se produjo internamente y se preactivó mediante autofosforilación de la enzima con MgATP, tal como se describe en la sección "Producción de HPK1 recombinante autofosforilada de longitud completa".

## 5 Ensayos celulares

Ensayo de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo de fosfo-SLP-76 (Ser376)

### Ensayo de fluorescencia (HTRF)

- Se sembraron células Jurkat a 90 000 células/pocillo en 90  $\mu\text{l}$  de medio de crecimiento RPMI1640 que contenía FBS al 10 % y se incubaron a 37 °C con un 5 % de  $\text{CO}_2$  durante la noche. Al día siguiente, los compuestos se diluyeron en serie a partir de una dosis máxima de 10 mM para obtener una curva de dilución triple de 11 puntos en DMSO. En una fase intermedia, los compuestos se diluyeron 1:100 en los medios de crecimiento antes de diluirlos 1:10 en las células para obtener una concentración final de 10  $\mu\text{M}$  a 0,1 nM en DMSO al 0,1%. Tras 30 minutos de pretratamiento con compuestos, las células se estimularon utilizando 200  $\mu\text{g/ml}$  de anti-CD3 complejo con F(ab)2 (clon UCH1) durante 15 min a 37 °C con un 5 % de  $\text{CO}_2$ . La estimulación se interrumpió con PBS helado y las células se recogieron por centrifugación antes de la lisis en tampón de lisis Cisbio (Cisbio, Bedford, MA). Los lisados se transfirieron a placas blancas de bajo volumen que contenían anticuerpos anti-fosfo-SLP-76-criptato más anti-fosfo-SLP-76-d2 HTRF y se incubaron durante la noche a temperatura ambiente protegidos de la luz según el protocolo del fabricante (Cisbio, Bedford, MA). La HTRF se midió en un Perkin Elmer Envision y los valores CI50 se calcularon mediante el ajuste de la curva de concentración-respuesta utilizando análisis de regresión no lineal de cuatro parámetros.
- Los datos de actividad biológica para compuestos seleccionados en los ensayos de desplazamiento de movilidad HPK1 y los ensayos de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo ("Homogeneous Time Resolved Fluorescence", HTRF) de fosfo-SLP-76 (Ser376) se proporcionan en la tabla 2 como CI<sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ).

Tabla 2

| Ejemplo | Ensayo de la enzima HPK1_Ki ( $\mu\text{M}$ ) | Número de ejecuciones ("n") | Ensayo SLP76_CI <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) | Número de ejecuciones ("n") |
|---------|-----------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------|
| 1       | 0,00015                                       | 6                           | 0,112                                           | 11                          |
| 2       | 0,00028                                       | 3                           | 0,086                                           | 5                           |
| 3       | 0,00077                                       | 1                           | -                                               | -                           |
| 4       | 0,00039                                       | 3                           | 0,106                                           | 4                           |
| 5       | 0,00039                                       | 1                           | 0,186                                           | 2                           |
| 6       | 0,00013                                       | 1                           | 0,039                                           | 3                           |
| 7       | 0,00146                                       | 1                           | 0,73                                            | 2                           |
| 8       | 0,00025                                       | 1                           | 0,089                                           | 3                           |
| 9       | 0,00027                                       | 2                           | 0,088                                           | 3                           |
| 10      | 0,00026                                       | 2                           | 0,0976                                          | 2                           |
| 11      | 0,00009                                       | 3                           | 0,159                                           | 3                           |
| 12      | 0,0002                                        | 2                           | 0,155                                           | 3                           |
| 13      | <0,00008                                      | 5                           | 0,085                                           | 4                           |
| 14      | 0,00017                                       | 2                           | 0,102                                           | 3                           |

# ES 2 958 948 T3

| Ejemplo | Ensayo de la enzima<br>HPK1_Ki (μM) | Número de<br>ejecuciones ("n") | Ensayo<br>SLP76_CI <sub>50</sub> (μM) | Número de<br>ejecuciones ("n") |
|---------|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| 15      | <0,00007                            | 2                              | 0,134                                 | 3                              |
| 16      | 0,00056                             | 2                              | 0,358                                 | 2                              |
| 17      | <0,00005                            | 7                              | 0,07                                  | 5                              |
| 18      | <0,00005                            | 3                              | 0,101                                 | 3                              |
| 19      | 0,0069                              | 2                              | >10                                   | 1                              |
| 20      | 0,0028                              | 2                              | 0,158                                 | 4                              |
| 21      | 0,00062                             | 2                              | 0,245                                 | 3                              |
| 22      | 0,0004                              | 1                              | 0,105                                 | 2                              |
| 23      | 0,14                                | 1                              | -                                     | -                              |
| 24      | 0,00072                             | 2                              | 0,488                                 | 1                              |
| 25      | 0,001                               | 1                              | -                                     | -                              |
| 26      | 0,0009                              | 2                              | 0,439                                 | 4                              |
| 27      | 0,00019                             | 1                              | -                                     | -                              |
| 28      | 0,00041                             | 4                              | 0,119                                 | 5                              |
| 29      | 0,0032                              | 2                              | 0,396                                 | 3                              |
| 30      | 0,0021                              | 3                              | 0,573                                 | 1                              |
| 31      | 0,00066                             | 1                              | -                                     | -                              |
| 32      | 0,00034                             | 2                              | 0,21                                  | 3                              |
| 33      | 0,00028                             | 2                              | 0,134                                 | 2                              |
| 34      | 0,00132                             | 1                              | 0,379                                 | 2                              |
| 35      | 0,00012                             | 1                              | 0,183                                 | 3                              |
| 36      | 0,0051                              | 1                              | 1,11                                  | 2                              |
| 37      | 0,0015                              | 1                              | 0,487                                 | 2                              |
| 38      | 0,00038                             | 2                              | 0,147                                 | 5                              |
| 39      | 0,0018                              | 2                              | 0,672                                 | 1                              |
| 40      | 0,00081                             | 3                              | 0,137                                 | 2                              |
| 41      | 0,0046                              | 1                              | 0,315                                 | 1                              |

| Ejemplo | Ensayo de la enzima<br>HPK1_Ki ( $\mu\text{M}$ ) | Número de<br>ejecuciones ("n") | Ensayo<br>SLP76_Cl <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) | Número de<br>ejecuciones ("n") |
|---------|--------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|
| 42      | 0,00033                                          | 2                              | 0,192                                              | 1                              |
| 43      | 0,00192                                          | 3                              | 0,561                                              | 1                              |
| 44      | 0,0004                                           | 1                              | 0,244                                              | 1                              |
| 45      | 0,00017                                          | 1                              | 0,173                                              | 5                              |
| 46      | 0,00014                                          | 1                              | 0,094                                              | 4                              |
| 47      | 0,0071                                           | 1                              | 1,52                                               | 2                              |
| 48      | 0,00014                                          | 1                              | 0,094                                              | 4                              |
| 49      | 0,00146                                          | 1                              | 0,73                                               | 2                              |
| 50      | 0,00014                                          | 1                              | 0,094                                              | 4                              |
| 51      | 0,0071                                           | 1                              | 1,52                                               | 2                              |
| 52      | 0,0899                                           | 1                              | -                                                  | -                              |
| 53      | 0,00061                                          | 3                              | 0,489                                              | 1                              |

Los datos de actividad biológica en los ensayos de desplazamiento de movilidad de HPK1 y los ensayos de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) de fosfo-SLP-76 (Ser376) se proporcionan en la tabla 3 para los ejemplos 55 a 68.

5

Tabla 3

| Ejemplo | Ensayo de la enzima<br>HPK1_Ki ( $\mu\text{M}$ ) | Número de<br>ejecuciones ("n") | Ensayo<br>SLP76_Cl <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) | Número de<br>ejecuciones ("n") |
|---------|--------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|
| 55      | <0,00006                                         | 2                              | 0,034                                              | 3                              |
| 56      | 0,00034                                          | 1                              | 0,139                                              | 3                              |
| 57      | 0,00021                                          | 2                              | 0,074                                              | 4                              |
| 58      | 0,00016                                          | 1                              | 0,103                                              | 1                              |
| 59      | 0,00019                                          | 1                              | 0,059                                              | 2                              |
| 60      | 0,00017                                          | 2                              | 0,070                                              | 2                              |
| 61      | 0,00018                                          | 2                              | 0,088                                              | 4                              |
| 62      | 0,00009                                          | 1                              | 0,042                                              | 2                              |
| 63      | <0,00009                                         | 2                              | 0,087                                              | 4                              |
| 64      | <0,00017                                         | 10                             | 0,091                                              | 11                             |

| Ejemplo | Ensayo de la enzima<br>HPK1_Ki ( $\mu\text{M}$ ) | Número de<br>ejecuciones ("n") | Ensayo<br>SLP76_Cl <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) | Número de<br>ejecuciones ("n") |
|---------|--------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|
| 65      | 0,00035                                          | 1                              | 0,114                                              | 2                              |
| 66      | 0,00052                                          | 1                              | 0,108                                              | 2                              |
| 67      | 0,00129                                          | 1                              | ND                                                 | NA                             |
| 68      | <0,00007                                         | 3                              | 0,05                                               | 2                              |

En las tablas 3 a 5, ND significa no determinado, y NA significa no aplicable en la columna del número de ejecuciones.

Los datos de actividad biológica en los ensayos de desplazamiento de movilidad de HPK1 y los ensayos de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) de fosfo-SLP-76 (Ser376) se proporcionan en la tabla 4 para los ejemplos de la tabla 1A.

5

Tabla 4

| Ejemplo | Ensayo de la enzima<br>HPK1_Ki ( $\mu\text{M}$ ) | Número de<br>ejecuciones ("n") | Ensayo<br>SLP76_Cl <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) | Número de<br>ejecuciones ("n") |
|---------|--------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|
| 69      | 0,00053                                          | 1                              | 0,248                                              | 3                              |
| 70      | 0,00016                                          | 1                              | 0,062                                              | 2                              |
| 71      | 0,00018                                          | 2                              | 0,040                                              | 4                              |
| 72      | 0,00448                                          | 1                              | 1,02                                               | 2                              |
| 73      | 0,00022                                          | 1                              | 0,061                                              | 3                              |
| 74      | 0,00006                                          | 1                              | 0,077                                              | 2                              |
| 75      | 0,00052                                          | 1                              | 0,118                                              | 2                              |
| 76      | 0,00064                                          | 1                              | 0,583                                              | 1                              |
| 77      | 0,00068                                          | 1                              | ND                                                 | NA                             |
| 78      | 0,00073                                          | 1                              | 0,307                                              | 1                              |
| 79      | <0,00005                                         | 1                              | 0,048                                              | 2                              |
| 80      | 0,00016                                          | 1                              | 0,184                                              | 2                              |
| 81      | 0,00058                                          | 1                              | 0,406                                              | 1                              |
| 82      | 0,00012                                          | 1                              | 0,095                                              | 2                              |
| 83      | 0,0352                                           | 1                              | 6,64                                               | 1                              |
| 84      | 0,00014                                          | 1                              | 0,138                                              | 2                              |
| 85      | 0,00111                                          | 1                              | 0,345                                              | 2                              |

# ES 2 958 948 T3

| Ejemplo | Ensayo de la enzima<br>HPK1_Ki (μM) | Número de<br>ejecuciones ("n") | Ensayo<br>SLP76_CI <sub>50</sub> (μM) | Número de<br>ejecuciones ("n") |
|---------|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| 86      | 0,00304                             | 1                              | 0,652                                 | 2                              |
| 87      | 0,00144                             | 1                              | 0,299                                 | 2                              |
| 88      | 0,00252                             | 1                              | 2,682                                 | 2                              |
| 89      | <0,00008                            | 3                              | 0,054                                 | 3                              |
| 90      | 0,00146                             | 1                              | 0,694                                 | 1                              |
| 91      | 0,00033                             | 1                              | 0,257                                 | 2                              |
| 92      | 0,00043                             | 1                              | 0,226                                 | 2                              |
| 93      | 0,00042                             | 1                              | 0,713                                 | 1                              |
| 94      | 0,00034                             | 1                              | 0,280                                 | 1                              |
| 95      | 0,00051                             | 1                              | 0,168                                 | 1                              |
| 96      | 0,00040                             | 1                              | 0,142                                 | 1                              |
| 97      | 0,00034                             | 1                              | 0,186                                 | 2                              |
| 98      | 0,00096                             | 1                              | 0,514                                 | 1                              |
| 99      | 0,00083                             | 1                              | ND                                    | NA                             |
| 100     | <0,00005                            | 1                              | 0,034                                 | 3                              |
| 101     | 0,00094                             | 1                              | 0,217                                 | 1                              |
| 102     | 0,00029                             | 1                              | 0,074                                 | 2                              |
| 103     | 0,00115                             | 1                              | 0,199                                 | 1                              |
| 104     | 0,00013                             | 2                              | 0,051                                 | 1                              |
| 105     | 0,00021                             | 1                              | 0,064                                 | 3                              |
| 106     | 0,00026                             | 2                              | 0,083                                 | 2                              |
| 107     | 0,00004                             | 1                              | 0,022                                 | 2                              |
| 108     | 0,00370                             | 1                              | 0,583                                 | 1                              |
| 109     | 0,00006                             | 1                              | 0,012                                 | 1                              |
| 110     | 0,00032                             | 1                              | 0,086                                 | 2                              |
| 111     | 0,00101                             | 1                              | 0,147                                 | 1                              |
| 112     | 0,00149                             | 1                              | 0,431                                 | 1                              |

# ES 2 958 948 T3

| Ejemplo | Ensayo de la enzima<br>HPK1_Ki (μM) | Número de<br>ejecuciones ("n") | Ensayo<br>SLP76_CI <sub>50</sub> (μM) | Número de<br>ejecuciones ("n") |
|---------|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| 113     | 0,00022                             | 2                              | 0,083                                 | 1                              |
| 114     | 0,00012                             | 2                              | 0,037                                 | 2                              |
| 115     | <0,00009                            | 3                              | 0,021                                 | 2                              |
| 116     | 0,00104                             | 2                              | 0,381                                 | 1                              |
| 117     | 0,00046                             | 1                              | 0,089                                 | 2                              |
| 118     | 0,00089                             | 1                              | 0,149                                 | 1                              |
| 119     | 0,00052                             | 1                              | 0,104                                 | 2                              |
| 120     | <0,00009                            | 2                              | 0,056                                 | 1                              |
| 121     | 0,00009                             | 1                              | 0,062                                 | 3                              |
| 122     | 0,00041                             | 1                              | 0,070                                 | 1                              |
| 123     | 0,00103                             | 1                              | 0,273                                 | 1                              |
| 124     | 0,00150                             | 1                              | 0,375                                 | 1                              |
| 125     | 0,00010                             | 2                              | 0,050                                 | 2                              |
| 126     | 0,00080                             | 1                              | 0,114                                 | 2                              |
| 127     | 0,00152                             | 2                              | 0,435                                 | 1                              |
| 128     | 0,00063                             | 1                              | 0,874                                 | 1                              |
| 129     | 0,00031                             | 1                              | 0,093                                 | 1                              |
| 130     | 0,00078                             | 1                              | 0,201                                 | 1                              |
| 131     | 0,00011                             | 1                              | 0,057                                 | 2                              |
| 132     | 0,00020                             | 1                              | 0,067                                 | 1                              |
| 133     | 0,00028                             | 2                              | 0,232                                 | 1                              |
| 134     | 0,00047                             | 1                              | 0,053                                 | 2                              |
| 135     | 0,00080                             | 1                              | >10                                   | 1                              |
| 136     | 0,00073                             | 2                              | 0,106                                 | 1                              |
| 137     | 0,00028                             | 1                              | 0,076                                 | 2                              |
| 138     | 0,00009                             | 1                              | >10                                   | 1                              |
| 139     | 0,00046                             | 1                              | 0,266                                 | 1                              |

| Ejemplo | Ensayo de la enzima<br>HPK1_Ki ( $\mu\text{M}$ ) | Número de<br>ejecuciones ("n") | Ensayo<br>SLP76_Cl <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) | Número de<br>ejecuciones ("n") |
|---------|--------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|
| 140     | 0,00207                                          | 1                              | 0,464                                              | 1                              |
| 141     | 0,00074                                          | 1                              | 0,122                                              | 2                              |
| 142     | 0,00052                                          | 1                              | 0,239                                              | 1                              |
| 143     | 0,00009                                          | 1                              | 0,028                                              | 3                              |
| 144     | <0,00005                                         | 1                              | 0,015                                              | 3                              |
| 145     | 0,00047                                          | 1                              | 0,061                                              | 2                              |
| 146     | 0,00091                                          | 1                              | 0,106                                              | 2                              |

Los datos de actividad biológica en los ensayos de desplazamiento de movilidad de HPK1 y los ensayos de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) de fosfo-SLP-76 (Ser376) se proporcionan en la tabla 5 para los ejemplos de la tabla 1B.

5

Tabla 5

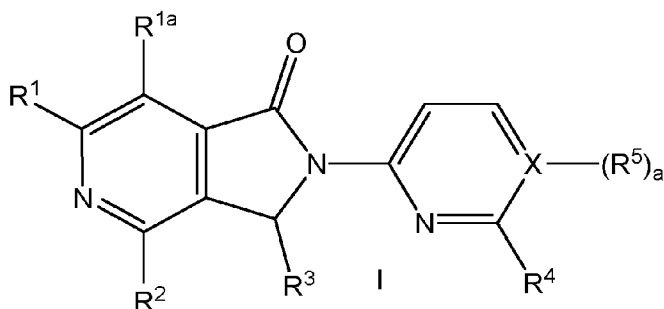
| Ejemplo | Ensayo de la enzima<br>HPK1_Ki ( $\mu\text{M}$ ) | Número de<br>ejecuciones ("n") | Ensayo<br>SLP76_Cl <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) | Número de<br>ejecuciones ("n") |
|---------|--------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|
| 150     | 0,00006                                          | 1                              | 0,033                                              | 1                              |
| 151     | 0,0001                                           | 1                              | 0,014                                              | 1                              |
| 152     | 0,00012                                          | 1                              | 0,046                                              | 1                              |
| 153     | 0,00014                                          | 1                              | 0,065                                              | 1                              |
| 154     | 0,00015                                          | 1                              | 0,151                                              | 1                              |
| 155     | 0,00016                                          | 1                              | 0,055                                              | 1                              |
| 156     | 0,00019                                          | 1                              | 0,104                                              | 1                              |
| 157     | 0,00023                                          | 1                              | 0,085                                              | 1                              |
| 158     | 0,00038                                          | 1                              | 0,083                                              | 1                              |
| 159     | 0,00045                                          | 1                              | 0,112                                              | 1                              |
| 160     | 0,00048                                          | 1                              | 0,272                                              | 1                              |
| 161     | 0,00068                                          | 1                              | 0,217                                              | 1                              |
| 162     | 0,00076                                          | 1                              | 0,136                                              | 1                              |
| 163     | 0,00088                                          | 1                              | 0,196                                              | 1                              |
| 164     | 0,0001                                           | 1                              | 0,065                                              | 2                              |

# ES 2 958 948 T3

| Ejemplo | Ensayo de la enzima<br>HPK1_Ki (μM) | Número de<br>ejecuciones ("n") | Ensayo<br>SLP76_CI <sub>50</sub> (μM) | Número de<br>ejecuciones ("n") |
|---------|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| 165     | 0,00028                             | 1                              | 0,114                                 | 2                              |
| 166     | 0,0005                              | 1                              | 0,104                                 | 1                              |
| 167     | 0,0007                              | 1                              | 0,391                                 | 1                              |
| 168     | 0,00076                             | 1                              | 0,3                                   | 1                              |
| 169     | 0,00095                             | 1                              | 0,179                                 | 1                              |
| 170     | 0,00036                             | 1                              | 0,264                                 | 1                              |
| 171     | 0,00034                             | 1                              | 0,18                                  | 1                              |
| 172     | 0,00055                             | 1                              | 0,085                                 | 2                              |
| 173     | 0,00006                             | 1                              | 0,043                                 | 1                              |
| 174     | 0,00037                             | 1                              | 0,207                                 | 1                              |
| 175     | 0,00094                             | 1                              | 0,185                                 | 1                              |
| 176     | 0,00022                             | 2                              | 0,64                                  | 1                              |
| 177     | 0,00026                             | 1                              | 0,152                                 | 1                              |
| 178     | 0,00017                             | 2                              | ND                                    | NA                             |
| 179     | 0,00047                             | 2                              | ND                                    | NA                             |
| 180     | 0,02509                             | 1                              | ND                                    | NA                             |
| 181     | 0,00013                             | 1                              | ND                                    | NA                             |
| 182     | 0,00037                             | 1                              | ND                                    | NA                             |
| 183     | 0,00035                             | 1                              | ND                                    | NA                             |
| 184     | 0,00115                             | 1                              | ND                                    | NA                             |
| 185     | 0,00079                             | 1                              | 0,136                                 | 2                              |
| 186     | 0,00191                             | 2                              | ND                                    | NA                             |
| 187     | 0,026                               | 1                              | ND                                    | NA                             |
| 188     | 0,041                               | 1                              | ND                                    | NA                             |

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en los que dichos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

10  $R^6$  y  $R^7$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano e hidroxilo, o  $R^6$  y  $R^7$  tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 8 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dichos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

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

$R^2$  es:

20 i)  $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$ , en el que m es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 o 3, y  $R^8$  y  $R^9$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ciano e hidroxilo, o  $R^8$  y  $R^9$  tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

30 ii) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), ciano e hidroxilo, en el que  $R^6$  y  $R^7$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

35 iii) un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en el que dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en los que dichos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

X es carbono o nitrógeno;

40  $R^4$  es un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) o un heteroarilo (de 5 a 10 miembros), en los que dichos heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) y heteroarilo (de 5 a 10 miembros) están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y  $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en los que dichos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y en el que n es un número

entero seleccionado entre 0, 1 o 2 y en el que  $R^{10}$  y  $R^{11}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo( $C_1-C_6$ ), en el que dicho alquilo( $C_1-C_6$ ) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo;

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

a es un número entero seleccionado entre 0 o 1, siempre que cuando X sea nitrógeno, a es 0.

2. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  es - $N(R^6)(R^7)$ , y  $R^6$  y  $R^7$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo( $C_1-C_6$ ), en el que dicho alquilo( $C_1-C_6$ ) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos.

10 3. El compuesto según la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^6$  y  $R^7$  son cada uno metilo.

15 4. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  es - $N(R^6)(R^7)$  y  $R^6$  y  $R^7$  tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 8 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), haloalquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ) y haloalcoxi( $C_1-C_6$ ).

5. El compuesto según la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  es azetidino opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), haloalquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ) y haloalcoxi( $C_1-C_6$ ).

20 6. El compuesto según la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  es pirrolidinilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), haloalquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ) y haloalcoxi( $C_1-C_6$ ).

7. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  es un cicloalquilo( $C_3-C_6$ ), en el que dicho cicloalquilo( $C_3-C_6$ ) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo( $C_1-C_6$ ) y alcoxi( $C_1-C_6$ ).

25 8. El compuesto según la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho cicloalquilo( $C_3-C_6$ ) es ciclopropilo.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^3$  es hidrógeno.

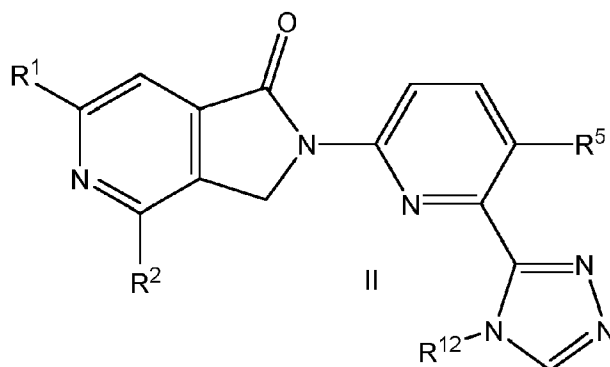
30 10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^4$  es un heteroarilo (de 5 a 6 miembros) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, - $N(R^{10})(R^{11})$ , alquilo( $C_1-C_6$ ), haloalquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi( $C_1-C_6$ ) y  $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo( $C_3-C_6$ ), en el que n es un número entero seleccionado de 0, 1 o 2; y en el que  $R^{10}$  y  $R^{11}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo( $C_1-C_6$ ), en el que dicho alquilo( $C_1-C_6$ ) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que  
35 consiste en halógeno e hidroxilo.

11. El compuesto según la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el heteroarilo (de 5 a 6 miembros) es 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo o pirazolilo.

12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es carbono, a es 1 y  $R^5$  es hidrógeno o halógeno.

40 13. El compuesto según la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^5$  es halógeno y el halógeno es fluoro.

14. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula II



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 8 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>2</sup> es:

i) un -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en el que m es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 o 3, y R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo, o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

ii) un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en el que dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que n es un número entero 0 o 1.

15. El compuesto según la reivindicación 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos.

16. El compuesto según la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno metilo.

17. El compuesto según la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es hidrógeno y el otro es metilo.

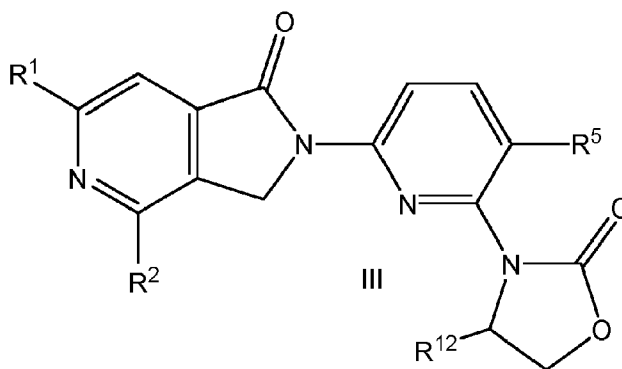
18. El compuesto según la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es metilo y el otro es etilo.

19. El compuesto según la reivindicación 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 8 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

20. El compuesto según la reivindicación 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es azetidinio opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

5 21. El compuesto según la reivindicación 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es pirrolidinilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

22. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula III



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

10 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

15 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 8 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

20 R<sup>2</sup> es:

25 i) un -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en el que m es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 o 3, y R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo, o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o

30 ii) un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros), en el que dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

R<sup>12</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que n es un número entero 0 o 1.

35 23. El compuesto según la reivindicación 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>), y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos.

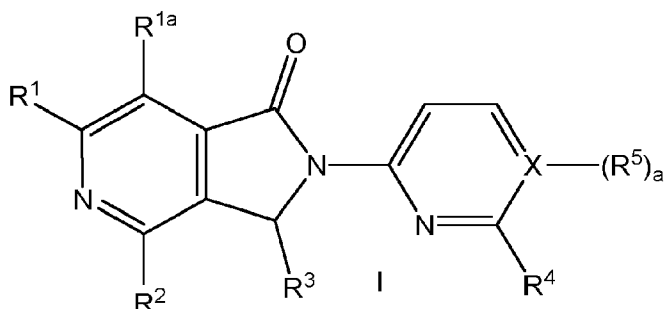
40 24. El compuesto según la reivindicación 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 8 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

25. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^2$  es  $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$ , m es 1 y uno de  $R^8$  y  $R^9$  es hidrógeno y el otro es metilo.

26. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^{12}$  es alquilo( $C_1-C_6$ ) seleccionado del grupo que consiste en etilo, propilo, isopropilo, butilo y terc-butilo.

27. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^{12}$  es haloalquilo( $C_1-C_6$ ) seleccionado del grupo que consiste en fluorometilo, fluoroetilo, difluorometilo, difluoroetilo, trifluorometilo, trifluorobutanilo y trifluoropentano.

28. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), haloalquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi( $C_1-C_6$ ),  $-N(R^6)(R^7)$  y cicloalquilo( $C_3-C_6$ ), en los que dichos alquilo( $C_1-C_6$ ), haloalquilo( $C_1-C_6$ ) y cicloalquilo( $C_3-C_6$ ) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo( $C_1-C_6$ ) y alcoxi( $C_1-C_6$ );

$R^6$  y  $R^7$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo( $C_1-C_6$ ), en el que dicho alquilo( $C_1-C_6$ ) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi( $C_1-C_6$ ), ciano e hidroxilo, o  $R^6$  y  $R^7$  tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 8 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), haloalquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ) y haloalcoxi( $C_1-C_6$ ), en los que dichos alquilo( $C_1-C_6$ ) y haloalquilo( $C_1-C_6$ ) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo( $C_1-C_6$ ) y alcoxi( $C_1-C_6$ );

$R^{1a}$  es H;

$R^2$  es  $CH_2N(R^8)(R^9)$ , en el que  $R^8$  y  $R^9$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo( $C_1-C_6$ ), en el que dicho alquilo( $C_1-C_6$ ) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi( $C_1-C_6$ ), ciano e hidroxilo, o  $R^8$  y  $R^9$  tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo( $C_1-C_6$ ), haloalquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ) y haloalcoxi( $C_1-C_6$ ), en los que dichos alquilo( $C_1-C_6$ ) y haloalquilo( $C_1-C_6$ ) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano y alcoxi( $C_1-C_6$ ); y

$R^3$  es H;

X es carbono;

$R^5$  es hidrógeno;

a es 1; y

$R^4$  es un heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) o un heteroarilo (de 5 a 10 miembros), en los que dichos heterocicloalquilo (de 4 a 6 miembros) y heteroarilo (de 5 a 10 miembros) están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, hidroxilo,  $-N(R^{10})(R^{11})$ , alquilo( $C_1-C_6$ ), haloalquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi( $C_1-C_6$ ) y  $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo( $C_3-C_6$ ), en los que dichos alquilo( $C_1-C_6$ ) y haloalquilo( $C_1-C_6$ ) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano y alcoxi( $C_1-C_6$ ), y en el que n es un número entero seleccionado entre 0, 1 o 2 y en el que  $R^{10}$  y  $R^{11}$  se seleccionan cada uno independientemente del

grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo.

29. El compuesto de la reivindicación 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

5 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub>, -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con un CH<sub>3</sub>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo (de 4 a 5 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes CH<sub>3</sub>;

10 R<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en el que R<sup>8</sup> es hidrógeno y R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y CH<sub>3</sub>; y

15 R<sup>4</sup> es un heterocicloalquilo (de 5 miembros) o un heteroarilo (de 5 miembros), en el que dicho heterocicloalquilo (de 5 miembros) es 1,3-oxazolidin-3-ilo y dicho heteroarilo (de 5 miembros) es 1H-pirazolilo o triazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) y -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo.

30. El compuesto de la reivindicación 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub>, -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con un CH<sub>3</sub>;

20 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo (de 4 a 5 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en el que R<sup>8</sup> es hidrógeno y R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y CH<sub>3</sub>; y

25 R<sup>4</sup> es un heterocicloalquilo (de 5 miembros) o un heteroarilo (de 5 miembros), en el que dicho heterocicloalquilo (de 5 miembros) es 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, opcionalmente sustituido con 1 CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub> o CF<sub>3</sub>, y dicho heteroarilo (de 5 miembros) es 1H-pirazolilo o triazolilo, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) y -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo.

30 31. El compuesto de la reivindicación 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) y cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>), en el que dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) está opcionalmente sustituido con un CH<sub>3</sub>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o

35 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo (de 4 a 5 miembros) que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CH<sub>3</sub> o halo(C<sub>1</sub>)alquilo;

R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y CH<sub>3</sub>; y

40 R<sup>4</sup> es un heterocicloalquilo (de 5 miembros) o un heteroarilo (de 5 miembros), en el que dicho heterocicloalquilo (de 5 miembros) es 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado del grupo que consiste en CH<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>- y CH<sub>2</sub>F, y dicho heteroarilo (de 5 miembros) es imidazolilo, 1H-pirazolilo, tiadiazolilo o triazolilo, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -cicloalquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>), en el que dicho alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) está opcionalmente sustituido con un hidroxilo.

45

32. El compuesto de la reivindicación 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R<sup>1</sup> es -N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>);

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman pirrolidin-1-ilo, opcionalmente sustituido con 1 a 2 CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>), en el que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y CH<sub>3</sub>; y

5 R<sup>4</sup> es triazol-3-ilo, sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>- y CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

33. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

10 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona;

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

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

15 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona; y

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

20 34. El compuesto de la reivindicación 33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona.

35. El compuesto de la reivindicación 33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es 4-[(metilamino)metil]-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2-[6-(4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona.

25 36. El compuesto de la reivindicación 33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es 4-[(metilamino)metil]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona

30 37. El compuesto de la reivindicación 33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es 4-[(metilamino)metil]-6-[metil(propan-2-il)amino]-2-[6-(5-metil-4-propil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona.

38. El compuesto de la reivindicación 33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es 4-(aminometil)-2-[6-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il]-6-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-1-ona.

35 39. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

41. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero.

40 42. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 41, en el que el crecimiento celular anómalo es un cáncer.

43. Una combinación de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente terapéutico antineoplásico adicional o un agente paliativo.