

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 503**

51 Int. Cl.:

A01N 43/90 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2011 E 11787236 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016 EP 2575473**

54 Título: **Activadores de la guanilato-ciclasa soluble**

30 Prioridad:

27.05.2010 US 349065 P

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

23.03.2016

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**RAGHAVAN, SUBHAREKHA;
STELMACH, JOHN E.;
SMITH, CAMERON J.;
LI, HONG;
WHITEHEAD, ALAN;
WADDELL, SHERMAN T.;
CHEN, YI-HENG;
MIAO, SHOUWU;
ORNOSKI, OLGA A.;
GARFUNKLE, JOIE;
LIAO, XIBIN;
CHANG, JIANG;
HAN, XIAOQING;
GUO, JIAN;
GROEPER, JONATHAN A.;
BROCKUNIER, LINDA L.;
ROSAUER, KEITH y
PARMEE, EMMA R.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 564 503 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

Activadores de la guanilato-ciclasa soluble

5 **Antecedentes de la invención**

El GMP cíclico (GMPc) es un mensajero intracelular importante que desencadena una multitud de diferentes efectos a través de la modulación de proteína-cinasas, fosfodiesterasas y canales iónicos dependientes de GMPc. Son ejemplos la relajación de los músculos lisos, la inhibición de la activación de los trombocitos y la inhibición de la proliferación de células del músculo liso y de la adhesión de leucocitos. El GMPc es producido por guanilato-ciclasas en partículas y solubles como respuesta a varios estímulos extracelulares e intracelulares. En el caso de las guanilato ciclasas en partículas, la estimulación se efectúa esencialmente por mensajeros peptídicos, tales como el péptido natriurético atrial o el péptido natriurético cerebral. Las guanilato-ciclasas solubles ("GCs"), que son hemoproteínas heterodímeras citosólicas, en cambio, son reguladas esencialmente por una familia de factores de bajo peso molecular que se forman enzimáticamente. El estimulante más importante es el monóxido de nitrógeno ("NO") o una especie estrechamente relacionada. La función de otros factores tales como el monóxido de carbono o el radical hidroxilo todavía está, en buena medida, poco clara. La unión de NO al hemo con formación de un complejo hemo-nitrosilo pentacoordinado se propone como el mecanismo de la activación por NO. La liberación asociada de la histidina que está unida en el estado basal al hierro convierte a la enzima en la conformación activa.

Las guanilato-ciclasas solubles activas se componen de una subunidad α y una β cada una. Se han descrito varios subtipos de subunidades que difieren unos de otros con respecto a la secuencia, a la distribución tejido-específica y a la expresión en diferentes etapas de desarrollo. Los subtipos α_1 y β_1 se expresan principalmente en el cerebro y el pulmón, mientras que el β_2 se encuentra en particular en el hígado y el riñón. Se demostró que el subtipo α_2 está presente en el cerebro fetal humano. Las subunidades denominadas como α_3 y β_3 se aislaron de cerebro humano y son homólogas a α_1 y β_1 . Trabajos más recientes indican una subunidad α_2 que contiene un inserto en el dominio catalítico. Todas las subunidades muestran grandes homologías en la región del dominio catalítico. Las enzimas contienen presumiblemente un hemo por heterodímero, que está unido a través de β_1 -Cys-78 y/o β_1 -His-105 y es parte del centro regulador.

En condiciones patológicas, la formación de factores activadores de la guanilato-ciclasa puede reducirse, o su degradación puede promoverse debido a la mayor producción de radicales libres. La activación reducida de la GCs resultante conduce, a través de un debilitamiento de la respectiva respuesta celular mediada por GMPc, por ejemplo a un aumento de la presión arterial, a la activación plaquetaria o a una proliferación celular y adhesión celular aumentadas. Como consecuencia, da como resultado la formación de disfunción endotelial, aterosclerosis, hipertensión, angina de pecho estable o inestable, trombosis, infarto de miocardio, ictus o disfunción eréctil. La estimulación farmacológica de la GCs ofrece una posibilidad de normalizar la producción de GMPc y, por tanto, hace posible el tratamiento y/o la prevención de dichos trastornos.

Para la estimulación farmacológica de la GCs, se ha hecho uso de compuestos cuya actividad se basa en una liberación de NO intermedia, por ejemplo nitratos orgánicos. El inconveniente de este tratamiento es el desarrollo de tolerancia y una reducción de la actividad, y la dosificación mayor que se necesita debido a esto.

Diversos estimulantes de la GCs que no actúan a través de la liberación de NO se describieron por Vesely en una serie de publicaciones. Sin embargo, los compuestos, la mayor parte de las cuales son hormonas, hormonas vegetales, vitaminas o compuestos naturales tales como, por ejemplo, venenos de lagartos, predominantemente solo tienen efectos débiles sobre la formación de GMPc en lisados celulares. D. L. Vesely, *Eur. J. Clin. Invest.*, vol.15, 1985, p. 258; D. L. Vesely, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, vol. 88, 1979, p.1244. Una estimulación de guanilato-ciclasa sin hemo por la protoporfirina IX se demostró por Ignarro *et al.*, *Adv. Pharmacol.*, vol. 26, 1994, p. 35. Pettibone *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 116, 1985 p. 307, describieron una acción antihipertensiva del hexafluorofosfato de difenilyodonio y la atribuyeron a una estimulación de la GCs. De acuerdo con Yu *et al.*, *Brit. J. Pharmacol.*, vol. 114, 1995, p.1587, la isoliquiritigenina, que tiene una acción relajante en aortas aisladas de rata, también activa la GCs. Ko *et al.*, *Blood* vol. 84, 1994, p. 4226, Yu *et al.*, *Biochem. J.* vol. 306, 1995, p. 787 y Wu *et al.*, *Brit. J. Pharmacol.* vol. 116, 1995, p. 1973, demostraron una actividad estimulante de la GCs del 1-bencil-3-(5-hidroximetil-2-furil)indazol y demostraron una acción antiproliferativa e inhibidora de trombocitos. Se describen pirazoles y pirazoles condensados que muestran una actividad estimulante de la GCs en la Solicitud de Patente Europea N.º 908.456 y la Solicitud de Patente Alemana N.º 19.744.027.

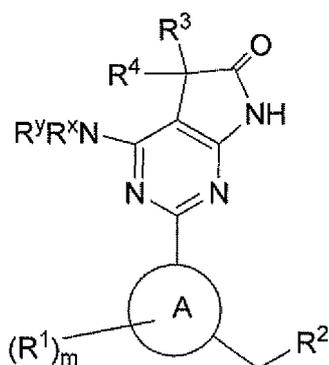
Se ha mencionado en la bibliografía una serie de N-arilamidas del ácido 2-sulfonilaminobenzoico, cuyo grupo N-arilo lleva un sustituyente tio. Estos compuestos en los que el grupo N-arilo generalmente lleva, como sustituyentes adicionales, grupos que son fácilmente oxidables tales como, por ejemplo, dos grupos hidroxilo que están en posición para uno con respecto al otro y que en el presente documento pueden considerarse como derivados de hidroquinona, son agentes auxiliares para la preparación de materiales fotográficos (véase, por ejemplo, *Chemical Abstracts* 119, 105757; 120, 41858; 123, 70224; o 126, 257007). La Publicación de Patente Británica N.º 876.526 (*Chemical Abstracts* 56, 15432e) desvela la N-(5-cloro-2-(4-clorofenilmercapto)-fenil)-amida del ácido 3,5-dicloro-2-metilsulfonilaminobenzoico que puede usarse para la protección de la lana frente a las polillas.

El documento US 6903 089 desvela derivados de pirazolopiridina estructuralmente distintos como activadores del GMPc.

5 Se ha descubierto ahora que los compuestos de la presente invención efectúan una fuerte activación de la guanilato-ciclasa y son, por tanto, adecuados para la terapia y la profilaxis de trastornos que se asocian a un nivel bajo de GMPc.

Sumario de la invención

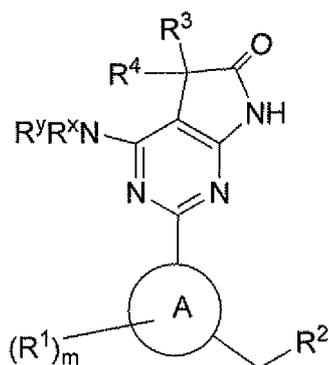
10 La presente invención se refiere a compuestos que activan la guanilato-ciclasa soluble y son compuestos farmacéuticamente activos valiosos para la terapia y la profilaxis de enfermedades, por ejemplo, para enfermedades cardiovasculares tales como la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión pulmonar, la angina de pecho, la diabetes, la insuficiencia cardíaca, la trombosis o la aterosclerosis. Los compuestos de Fórmula I



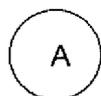
15 I son capaces de modular la producción del cuerpo monofosfato de guanosina cíclico ("GMPc") y generalmente son adecuados para la terapia y la profilaxis de enfermedades que se asocian a un equilibrio alterado de GMPc. La invención se refiere además a procesos para preparar compuestos de Fórmula I, a su uso para la terapia y la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente y para preparar productos farmacéuticos para este fin, y a preparaciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula I.

Descripción detallada de la invención y realizaciones preferidas

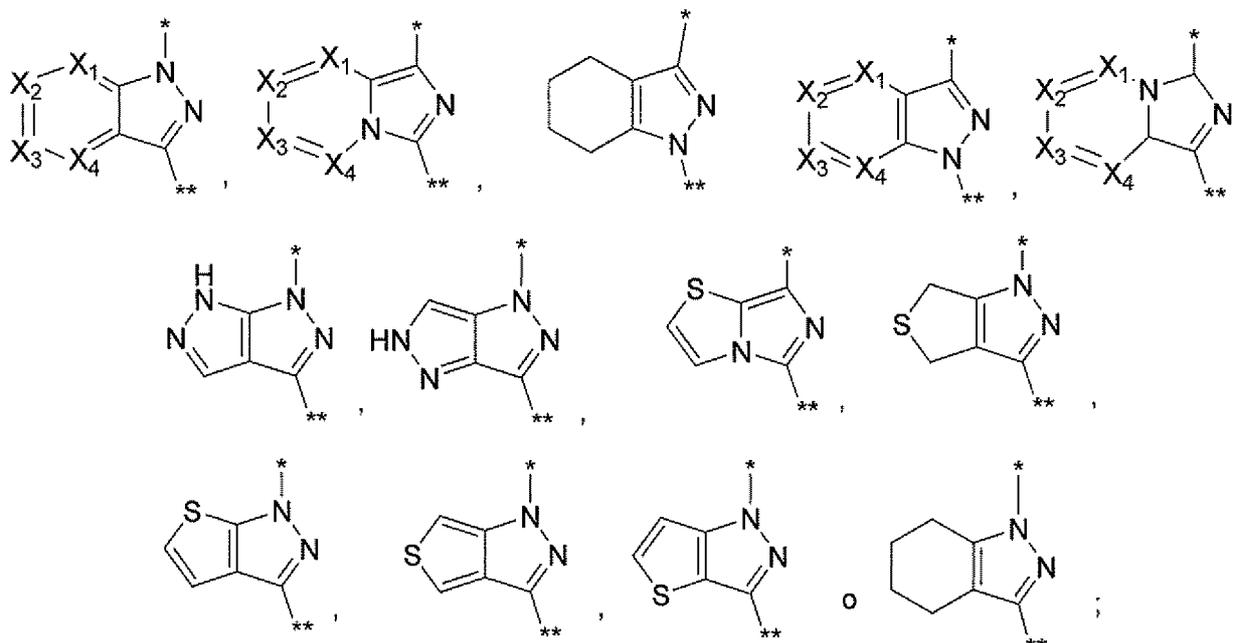
25 La invención se refiere a compuestos de Fórmula I que activan la guanilato-ciclasa soluble:



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



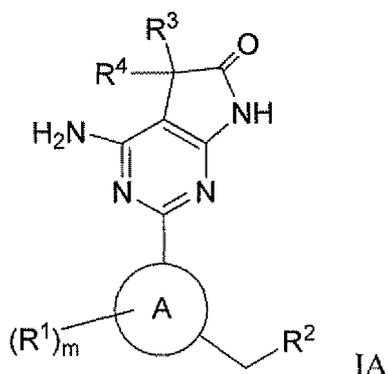
es un heteroarilo seleccionado entre



5

- donde * indica unión al anillo de pirimidinilo y ** indica unión al $-\text{CH}_2-\text{R}^2$ de la Fórmula estructural I;
- 10 Cada X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es independientemente N o CH, siempre que no más de dos de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 sean N;
- Cada R^x y R^y son independientemente H, cicloalquilo C_{3-10} o -alquilo C_1-C_6 ;
- Cada R^1 es independientemente -H, halo, OR, -alquilo C_1-C_6 , arilo, heterociclilo, heteroarilo, -cicloalquilo C_{3-10} , -CN, - $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ o - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, estando dichos arilo, heteroarilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, -alquilo C_1-C_6 , -OR, -CN y $-\text{CF}_3$;
- 15 R^2 es $-(\text{CR}^{d_2})_t$ -alquilo C_1-C_6 , -alqueno C_2-C_6 , -alquino C_2-C_6 , $-(\text{CR}^{d_2})_t\text{OR}$, $-(\text{CR}^{d_2})_t\text{SR}$, $-(\text{CR}^{d_2})_t\text{CF}_3$, $-(\text{CR}^{d_2})_t$ -cicloalquilo C_{3-10} , $-(\text{CR}^{d_2})_t$ -arilo, $-(\text{CR}^{d_2})_t$ -heterociclilo o $-(\text{CR}^{d_2})_t$ -heteroarilo, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, -alquilo C_1-C_6 , $-\text{CF}_3$, -CN o -OR;
- R^3 es $-(\text{CR}^{d_2})_t$ -arilo, $-(\text{CR}^{d_2})_t$ -heteroarilo, $-(\text{CR}^{d_2})_t$ -heterociclilo, $-(\text{CR}^{d_2})_t$ -cicloalquilo C_{3-10} , $-(\text{CR}^{d_2})_t\text{CN}$, $-(\text{CR}^{d_2})_t$ - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CR}^{d_2})_t$ - $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-(\text{CR}^{d_2})_t$ - $\text{C}(\text{S})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CR}^{d_2})_t$ - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-(\text{CR}^{d_2})_t$ - $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b$, $-(\text{CR}^{d_2})_t$ - $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-(\text{CR}^{d_2})_t$ - NR^aR^b o - OR^a , dichos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^5 ;
- 20 R^4 es -alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_{3-10} , halo o CF_3 ;
- R^5 es independientemente halo, OR, CN, $-(\text{CR}^{d_2})_t\text{CF}_3$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-(\text{CR}^{d_2})_t$ -cicloalquilo C_{3-10} o -alquilo C_1-C_6 , estando dichos alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo u OR;
- Cada R^6 es independientemente halo, -alquilo C_1-C_6 , OR, CN, CF_3 , arilo o heteroarilo, donde dichos alquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halo, alquilo C_1-C_6 o CF_3 ;
- Cada R es independientemente -H, -alquilo C_1-C_6 , $-\text{CF}_3$ o arilo;
- 30 Cada R^a y R^b son independientemente -H, -alquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, heterociclilo o $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -cicloalquilo C_{3-10} , en los que dichos alquilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^6 ;
- Opcionalmente, cuando R^a y R^b son -alquilo C_1-C_6 y están unidos al mismo átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden estar ciclados para formar un anillo de cicloalquilo C_3-C_6 ;
- 35 Cada R^c es independientemente -alquilo C_1-C_6 , $-\text{CF}_3$ o arilo;
- Cada R^d es independientemente H, halo, $-\text{CF}_3$ o -alquilo C_1-C_6 ;
- m es un número entero seleccionado entre 1, 2 o 3;
- p es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 o 2; y
- 40 t es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 o 4.

En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula I que tiene la Fórmula estructural IA:

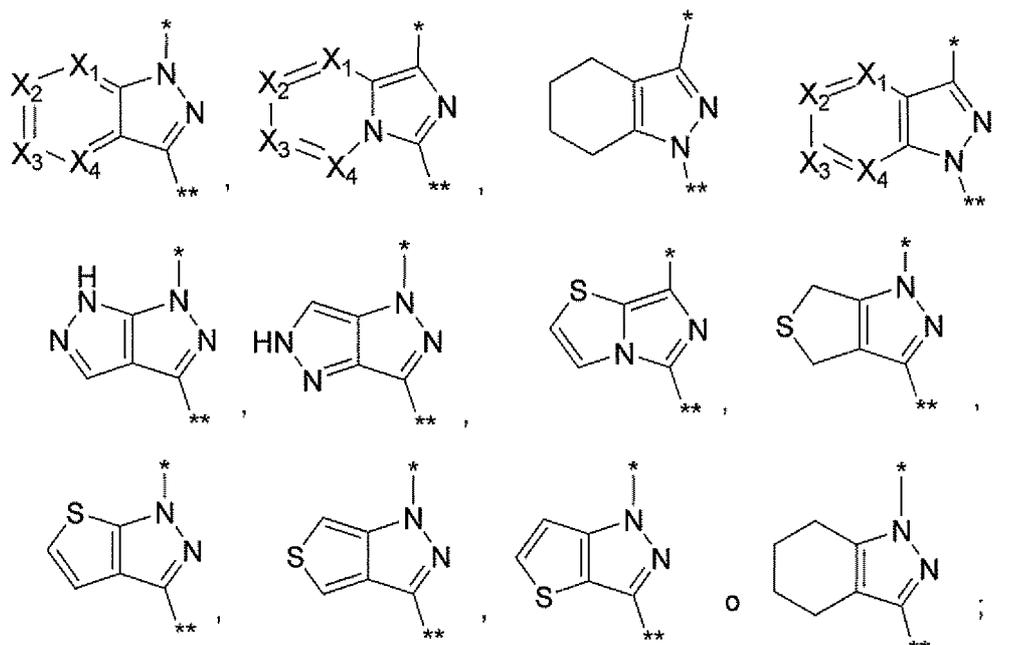


5 o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que



es un heteroarilo seleccionado entre

10



15

donde * indica unión al anillo de pirimidinilo y ** indica unión al $-\text{CH}_2-\text{R}^2$ de la Fórmula estructural I;
Cada X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es independientemente N o CH, siempre que no más de dos de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 sean N;

20 Cada R^a y R^b son independientemente -H, -alquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, heterociclilo o -cicloalquilo C_3-10 , en los que dichos alquilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^6 ;

opcionalmente, cuando R^a y R^b son -alquilo C_1-C_6 y están unidos al mismo átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden estar ciclados para formar un anillo de cicloalquilo C_3-C_6 ;

25 Cada R^c es independientemente -alquilo C_1-C_6 , $-\text{CF}_3$ o arilo;
Cada R^d es independientemente H, halo, $-\text{CF}_3$ o -alquilo C_1-C_6 ;

Cada R^1 es independientemente -H, halo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -cicloalquilo C_3-10 , $-\text{CN}$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, estando dichos arilo, heteroarilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, -alquilo C_1-C_6 , $-\text{OR}$, $-\text{CN}$ y $-\text{CF}_3$;

30 R^2 es -alquilo C_1-C_6 , -alquenoilo C_2-C_6 , -alquinoilo C_2-C_6 , $-(\text{CR}^d)_t\text{OR}$, $-(\text{CR}^d)_t\text{SR}$, $-(\text{CR}^d)_t\text{CF}_3$, $-(\text{CR}^d)_t$ -cicloalquilo C_3-10 , $-(\text{CR}^d)_t$ -arilo, $-(\text{CR}^d)_t$ -heterociclilo o $-(\text{CR}^d)_t$ -heteroarilo, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, -alquilo C_1-C_6 , $-\text{CF}_3$, -

CN o -OR;

R³ es arilo, heteroarilo, heterociclilo, CN, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -C(S)NR^aR^b, -C(O)OR^a, -NR^aC(O)NR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aR^b o -OR^a, dichos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados entre R⁵;

5 R⁴ es -alquilo C₁-C₆, halo o CF₃;

Cada R⁵ es independientemente halo, OR, CN, S(O)_pR^c o -alquilo C₁-C₆, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo u OR;

Cada R⁶ es independientemente halo, -alquilo C₁-C₆, OR, CN, CF₃, arilo o heteroarilo, donde dichos alquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halo, alquilo C₁-C₆ o CF₃;

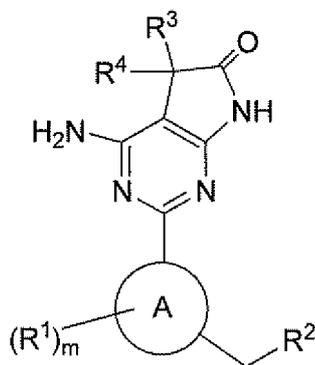
10 m es un número entero seleccionado entre 1, 2 o 3;

p es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 o 2; y

t es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 o 4.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I que tienen la Fórmula estructural IA:

15



IA

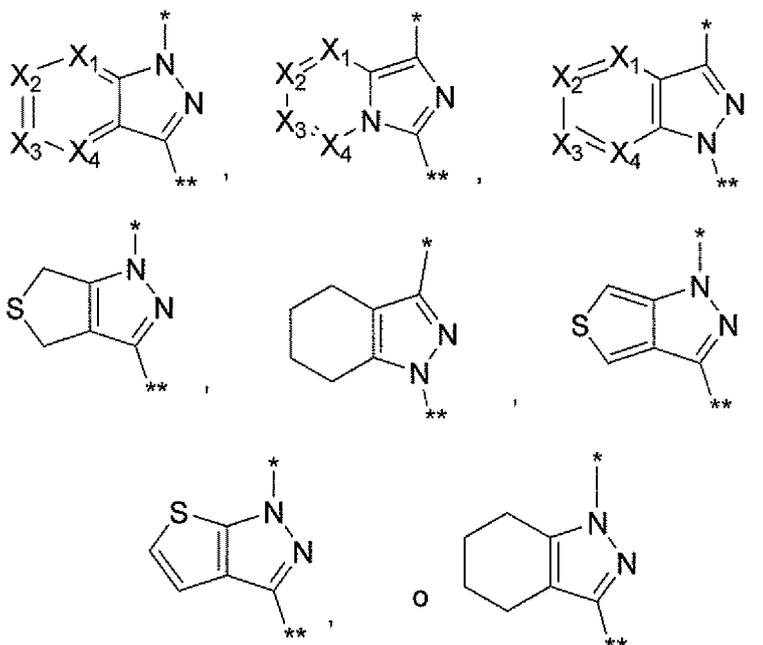
o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que

20



es un heteroarilo seleccionado entre

25



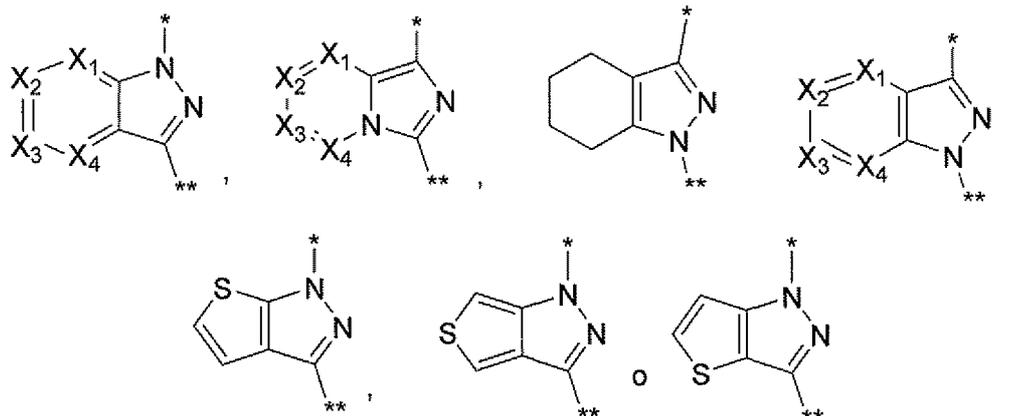
donde * indica unión al anillo de pirimidinilo y ** indica unión al -CH₂-R₂ de la Fórmula estructural I;
Cada X¹, X², X³ y X⁴ es independientemente N o CH, siempre que no más de dos de X¹, X², X³ y X⁴ sean N; y todos los otros sustituyentes y variables son como se han definido anteriormente en la Fórmula IA.

5 En otra realización de Fórmula I y IA,



es un heteroarilo seleccionado entre

10

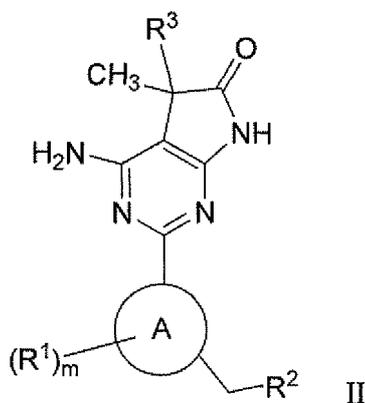


15 donde * indica unión al anillo de pirimidinilo y ** indica unión al -CH₂-R₂ de la Fórmula estructural I;
X¹, X², X³ y X⁴ se seleccionan independientemente entre N o CH, siempre que no más de uno de X¹, X², X³ y X⁴ sea N; y todos los otros sustituyentes son como se han definido anteriormente en la Fórmula IA.

20 En una realización de Fórmula I y IA, R³ es arilo, heteroarilo, heterociclilo, CN, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -C(O)OR^a o -OR^a, dichos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, OR, CN, S(O)_pR^c o -alquilo C₁-C₆, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo u OR; y todas las otras variables son como se han definido anteriormente en la Fórmula I.

25 En una realización de Fórmula I y IA, R⁴ es -alquilo C₁-C₆; y todas las otras variables son como se han definido anteriormente en la Fórmula IA.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I que tienen la Fórmula estructural II:



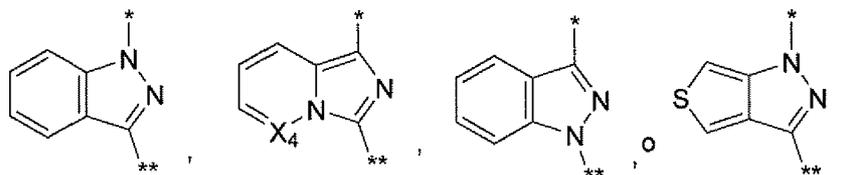
30

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

35



es un heteroarilo seleccionado entre



5

donde * indica unión al anillo de pirimidinilo y ** indica unión al $-\text{CH}_2-\text{R}^2$ de la Fórmula estructural II; X^4 es CH o N;

Cada R es independientemente -H, -alquilo C_1-C_6 , $-\text{CF}_3$ o arilo;

Cada R^a es independientemente -H o -alquilo C_1-C_6 ;

10 Cada R^b es independiente -H, -alquilo C_1-C_6 o -cicloalquilo C_3-10 , en los que dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^6 ;

Cada R^c es independientemente -alquilo C_1-C_6 , $-\text{CF}_3$ o arilo;

Cada R^d es independientemente H, halo, $-\text{CF}_3$ o -alquilo C_1-C_6 ;

15 Cada R^1 es independientemente -H, CN, halo o -alquilo C_1-C_6 , estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, -alquilo C_1-C_6 y $-\text{CF}_3$;

R^2 es -alquilo C_1-C_5 , $-(\text{CR}^d)_t\text{CF}_3$, $-(\text{CR}^d)_t$ -cicloalquilo C_3-10 o $-(\text{CR}^d)_t$ arilo, estando dichos alquilo, cicloalquilo y arilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, -alquilo C_1-C_6 y $-\text{CF}_3$;

R^3 es arilo, heteroarilo, heterociclilo, CN, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ o $-\text{OR}^a$, dichos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^5 ;

20 Cada R^5 es independientemente halo, OR, CN, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, o alquilo- C_1-C_6 , estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo u OR;

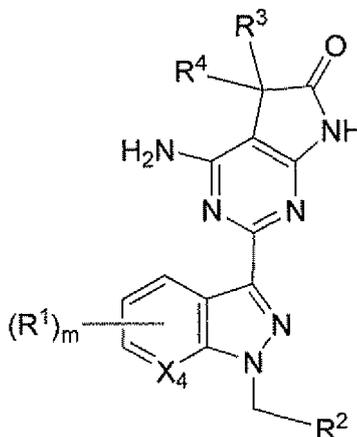
Cada R^6 es independientemente halo, -alquilo C_1-C_6 , OR, CN, CF_3 , arilo o heteroarilo, donde dichos alquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halo, alquilo C_1-C_6 o CF_3 ;

m es un número entero seleccionado entre 1, 2 o 3;

25 p es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 o 2; y

t es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 o 4.

En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I que tienen la Fórmula estructural III:



30

III

o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que

X^4 es CH o N;

35 Cada R es independientemente -H, -alquilo C_1-C_6 , $-\text{CF}_3$ o arilo;

Cada R^a es independientemente -H o -alquilo C_1-C_6

Cada R^b es independientemente -H, -alquilo C_1-C_6 , -cicloalquilo C_3-10 o heteroarilo, en los que dichos alquilo, cicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^6 ;

Cada R^c es independientemente -alquilo C_1-C_6 , $-\text{CF}_3$ o arilo;

40 Cada R^d es independientemente H, halo, $-\text{CF}_3$ o -alquilo C_1-C_6 ;

Cada R^1 es independientemente -H, OR, CN, halo o -alquilo C_1-C_6 , estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, -alquilo C_1-C_6 y $-\text{CF}_3$;

R² es -(CR^d)_t-alquilo C₁-C₆, -(CR^d)_tCF₃, -(CR^d)_t-cicloalquilo C₃₋₁₀ o -(CR^d)_tarilo, estando dichos alquilo, cicloalquilo y arilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, -alquilo C₁-C₆ y -CF₃;

R³ es arilo, heteroarilo, heterociclilo, CN, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -C(O)OR^a o -OR^a, dichos alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyente seleccionados entre R⁵;

5 R⁴ es -CH₃ o cicloalquilo C₃₋₁₀;

Cada R⁵ es independientemente halo, OR, CN, S(O)_pR^c o -alquilo C₁-C₆, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, -cicloalquilo C₃₋₁₀ u OR;

Cada R⁶ es independientemente halo, -alquilo C₁-C₆, OR, CN, CF₃, arilo o heteroarilo, donde dichos alquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halo, alquilo C₁-C₆ o CF₃;

10 m es un número entero seleccionado entre 1, 2 o 3;

p es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 o 2; y

t es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 o 4.

En otra realización, son compuestos de la invención

15

Ejemplo	NOMBRE IUPAC
1	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
2	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
3	4-amino-2-[5-cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
4	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
5	4-amino-2-[3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
6	4-amino-2-[5-cloro-3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
7	4-amino-2-[5-cloro-3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(piridin-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
8	4-amino-2-[5-cloro-3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(piridin-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
9	4-amino-2-[5-cloro-3-(2,3-difluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
10	4-amino-2-[5-cloro-3-(2,3-difluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(piridin-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
11	4-amino-2-[5-cloro-3-(2,3-difluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(piridin-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
12	4-amino-5-metil-5-fenil-2-[3-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
13	4-amino-2-[5-cloro-3-(2-feniletíl)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
14	4-amino-5-metil-5-fenil-2-[3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
15	4-amino-2-[5-fluoro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
16	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-1-il]-5-(4-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
17	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(piridin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

ES 2 564 503 T3

18	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(piridin-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
19	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(piridin-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
20	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(pirazin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
21	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
22	4-amino-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
23	4-amino-5-(2-fluorofenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
24	4-amino-5-(3-fluorofenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
25	4-amino-5-(4-fluorofenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
26	4-amino-2-[5-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
27	4-amino-2-[5-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-(2-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
28	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-(2-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
29	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-(3-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
30	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-(4-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
31	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-(3,5-difluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
32	4-amino-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
33	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-(4-clorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
34	4-amino-5-(4-bromofenil)-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
35	4-{4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonnitrilo
36	4-amino-5-(4-idroxiifenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
37	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
38	4-amino-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-(piridin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
39	4-amino-2-[5-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(piridin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
40	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(piridin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

ES 2 564 503 T3

41	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-(5-fluoropiridin-2-il)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
42	4-amino-5-(5-cloropiridin-2-il)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
43	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-(5-cloropiridin-2-il)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
44	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(pirazin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
45	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
46	4-amino-2-[5-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
47	4-amino-2-[5-cloro-3-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
48	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,5,5,5-heptafluoropentil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
49	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo
50	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo
51	4-amino-2-[5-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo
52	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo
53	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
54	4-amino-5-metil-5-fenil-2-[3-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-tieno[3,4-c]pirazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
55	4-amino-2-[3-(2,3-difluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
56	4-amino-5-metil-5-fenil-2-[3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
57	4-amino-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
58	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
59	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
60	4-amino-5-metil-5-fenil-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
61	4-amino-2-[1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
62	4-amino-2-[1-(etoximetil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
63	4-amino-5-metil-2-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-indazol-3-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

ES 2 564 503 T3

64	4-amino-2-{1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-1H-indazol-3-il}-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
65	4-amino-5-metil-5-fenil-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
66	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
67	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
68	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo
69	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
70	4-amino-2-[6-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
71	4-amino-2-[6-bromo-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
72	4-amino-5-(2-fluorofenil)-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ona
73	4-amino-2-[6-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
74	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
75	4-amino-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
76	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-(4-clorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
77	4-amino-5-(4-bromofenil)-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
78	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
79	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-(piridin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
80	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(piridin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
81	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(pirimidin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
82	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
83	4-amino-2-[6-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
84	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
85	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
86	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

ES 2 564 503 T3

87	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
88	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
89	4-amino-2-[5-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-N,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
90	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-N,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
91	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-N-etil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
92	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-N-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
93	4-amino-5-metil-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
94	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
95	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-N,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
96	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ona
97	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
98	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
99	4-amino-5-metil-5-fenil-2-[3-(2,3,6-trifluorobencil)-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ona
100	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
101	4-amino-5-(2-fluorofenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
102	4-amino-5-(3-fluorofenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
103	4-amino-5-(4-fluorofenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
104	4-amino-5-metil-5-fenil-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
105	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
106	4-amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
107	4-amino-5-metil-2-[7-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
108	4-amino-5-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
109	4-amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

ES 2 564 503 T3

110	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
111	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
112	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
113	4-amino-2-[3-(2-fluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
114	4-amino-2-[3-(2-fluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(piridin-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
115	4-amino-2-[6-cloro-3-(2-fluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
116	4-amino-2-[3-(2,3-difluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
117	4-amino-2-[3-(2,3-difluorobencil)-6-fluoroimidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
118	4-amino-2-[3-(2,3-difluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
119	4-amino-2-[3-(2,3-difluorobencil)-6-fluoroimidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
120	4-amino-2-[3-(2,3-difluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(pirazin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
121	4-amino-2-[3-(2,3-difluorobencil)-6-fluoroimidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(pirazin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
122	4-amino-5-metil-5-fenil-2-[3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
123	4-amino-2-[6-fluoro-3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
124	4-amino-2-[6-cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
125	4-amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
126	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
127	4-amino-5-metil-5-fenil-2-[3-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
128	4-amino-2-[6-fluoro-3-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
129	4-amino-2-[6-cloro-3-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
130	4-amino-2-[6-cloro-3-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,5-d]piridin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
131	4-amino-2-[6-cloro-3-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(piridin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
132	4-amino-2-[6-cloro-3-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(5-fluoropiridin-2-il)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

ES 2 564 503 T3

133	4-amino-2-[6-cloro-3-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(pirazin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
134	4-amino-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
135	4-amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
136	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
137	4-amino-5-(2-fluorofenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
138	4-amino-5-(3-fluorofenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
139	4-amino-5-(4-fluorofenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
140	4-amino-5-(3,5-difluorofenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
141	4-amino-5-(5-cloropiridin-2-il)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
142	4-amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(2-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
143	4-amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(3-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-on
144	4-amino-5-(3,5-difluorofenil)-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
145	4-amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(piridin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-a]pirimidin-6-ona
146	4-amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
147	4-amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo
148	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(2-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
149	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(3-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
150	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(3,5-difluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
151	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(4-clorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
152	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(piridin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
153	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(5-fluoropiridin-2-il)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
154	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(pirazin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
155	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

ES 2 564 503 T3

156	4-amino-2-[3-(2,3-difluorobencil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
157	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo
158	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo
159	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
160	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
161	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
162	4-amino-5-ciclopropil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
163	4-amino-5-ciclopropil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo
164	4-amino-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
165	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-N-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
166	(4-amino-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbamato de etilo
167	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
168	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
169	4-amino-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
170	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidin-2-il-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
171	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-[5-oxo-4-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
172	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-[4-(propan-2-il)-5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
173	4-amino-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
174	4-amino-5-[(ciclopropilmetil)amino]-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
175	{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}acetitrilo
176	4-amino-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
177	4-amino-2-(6-ciano-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
178	4-amino-N-ciclopropil-2-(6-metoxi-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

ES 2 564 503 T3

179	4-amino-N-ciclopropil-5-metil-2-(6-metil-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
180	4-amino-5-[1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
181	4-amino-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
182	4-amino-5-metil-6-oxo-N-(piridin-3-il)-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
183	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
184	4-amino-N-ciclopropil-5-metil-2-[6-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
185	4-amino-N-ciclopropil-2-[6-metoxi-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
186	5-metil-4-(metilamino)-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
187	N-ciclopropil-5-metil-4-(metilamino)-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
188	2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-4-(metilamino)-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
189	5-metil-4-(metilamino)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
190	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-8]piridin-3-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
191	4-amino-5-metil-2-[8-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-8]pirimidin-6-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
192	4-amino-2-[6-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
193	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
194	4-amino-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
195	4-amino-N-ciclopropil-2-[6-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
196	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-N-ciclobutil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
197	4-amino-5-metil-N-(1-metiletil)-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
198	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
199	4-amino-5-metil-5-[4-(1-metiletil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
200	4-amino-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
201	4,5-diamino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

ES 2 564 503 T3

202	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-[(ciclopropilmetil)amino]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
203	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
204	4-amino-5-metil-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
205	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
206	4-amino-5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
207	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
208	2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-N-ciclopropilacetamida
209	4-amino-5-metil-6-oxo-N-piridin-2-il-2-[1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
210	4-amino-5-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-oxo-2-[1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
211	4-amino-5-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
212	4-amino-5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
213	4-amino-5-metil-5-[5-(1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
214	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
215	4-amino-5-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-2-[1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
216	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
217	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
218	4-amino-5-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
219	4-amino-5-etinil-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
220	4-amino-2-[6-metoxi-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
221	4-amino-2-[6-ciano-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
222	4-amino-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
223	4-amino-N-ciclopropil-2-[6-ciclopropil-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
224	4-amino-N-ciclopropil-2-[6-ciclopropil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

ES 2 564 503 T3

225	4-amino-5-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
226	4-amino-5-metil-6-oxo-N-piridin-2-il-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
227	4-amino-5-metil-6-oxo-N-piridin-3-il-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
228	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
229	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
230	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-N-oxetan-3-il-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
231	4-amino-5-metil-N-oxetan-3-il-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
232	4-amino-5-metil-5-piridin-2-il-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
233	4-amino-5-metil-6-oxo-N-piridin-3-il-2-[1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
234	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
235	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N-(tetrahidrofuran-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
236	4-amino-5-metil-5-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
237	4-amino-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4-tetrafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
238	4-amino-N-ciclopropil-2-[1-(3,3-difluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
239	4-amino-5-metil-2-[6-metil-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-oxo-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
240	4-amino-N-ciclopropil-2-[1-(3,3-difluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
241	4-amino-5-etil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
242	4-amino-N,5-diciclopropil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
243	4-amino-5-ciclopentil-N-ciclopropil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
244	4-amino-5-(1-metiletil)-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
245	4-amino-N,5-diciclopropil-6-oxo-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
246	4-amino-N,5-diciclopropil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
247	4-amino-5-ciclopropil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

ES 2 564 503 T3

248	4-amino-2-[6-fluoro-3-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
249	4-amino-2-[6-cloro-3-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
250	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-1H-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
251	4-amino-H-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[7-(3,3,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
252	4-amino-H-ciclopropil-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
253	4-amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-6-oxo-H-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
254	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[7-(3,3,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
255	4-amino-5-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-2-[7-(3,3,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
256	4-amino-H-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[7-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
257	2-[6-cloro-1-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-A-ciclopropil-5-metil-4-(metilamino)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
258	2-[6-cloro-1-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-N,5-dimetil-4-(metilamino)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
259	N,5-dimetil-4-(metilamino)-5-oxo-2-[1-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
260	N-ciclopropil-5-metil-4-(metilamino)-6-oxo-2-[7-(3,3,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
261	5-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-4-(metilamino)-2-[1-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
262	N-5-diciclopropil-4-(metilamino)-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
263	N-ciclopropil-5-metil-4-(metilamino)-6-oxo-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
264	N-ciclopropil-5-metil-4-(metilamino)-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
265	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-N,N,5-trimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
266	4-amino-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[3-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
267	4-amino-2-[5-cloro-1-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
268	4-amino-2-[5-cloro-1-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
269	4-amino-2-[5-cloro-1-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
270	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización adicional, un compuesto de la presente invención es:

Ejemplo	Nombre IUPAC
2	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
26	4-amino-2-[5-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
58	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
59	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
70	4-amino-2-[6-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
105	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
136	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
159	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida
160	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]- <i>N</i> -ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida
162	4-amino-5-ciclopropil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida
168	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
169	4-amino-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[1-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
170	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5-pirimidin-2-il-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
173	4-amino-5-(1-etil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
180	4-amino-5-[1-(ciclopropilmetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
181	4-amino- <i>N</i> -ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida
182	4-amino-5-metil-6-oxo- <i>N</i> -(piridin-3-il)-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida
184	4-amino- <i>N</i> -ciclopropil-5-metil-2-[6-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida
185	4-amino- <i>N</i> -ciclopropil-2-[6-metoxi-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

En una realización adicional, un compuesto de la presente invención es:

EJEMPLO N.º	NOMBRE IUPAC
159	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>D</i>]pirimidin-5-carboxamida

160	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]- <i>N</i> -ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>D</i>]pirimidin-5-carboxamida
162	4-amino-5-ciclopropil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-5]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>D</i>]pirimidin-5-carboxamida
168	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>B</i>]piridin-3-il]-5-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>D</i>]pirimidin-6-ona
169	4-amino-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>B</i>]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>D</i>]pirimidin-6-ona
170	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>B</i>]piridin-3-il]-5-pirimidin-2-il-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>D</i>]pirimidin-6-ona
173	4-amino-5-(1-etil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>B</i>]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>D</i>]pirimidin-6-ona
180	4-amino-5-[1-(ciclopropilmetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>B</i>]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>D</i>]pirimidin-6-ona
181	4-amino- <i>N</i> -ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-5]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>D</i>]pirimidin-5-carboxamida
182	4-amino-5-metil-6-oxo- <i>N</i> -(piridin-3-il)-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>B</i>]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>D</i>]pirimidin-5-carboxamida
184	4-amino- <i>N</i> -ciclopropil-5-metil-2-[6-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>B</i>]piridin-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>D</i>]pirimidin-5-carboxamida
185	4-amino- <i>N</i> -ciclopropil-2-[6-metoxi-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>B</i>]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>D</i>]pirimidin-5-carboxamida

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

R¹ puede estar unido a cualquier átomo de carbono disponible en el anillo

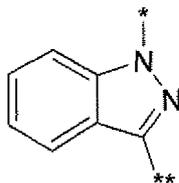
5



Un ejemplo de sustituciones R¹, con fines ilustrativos, incluye:

1) La estructura

10

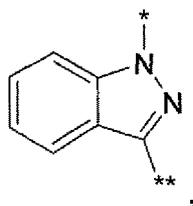


representa cuando



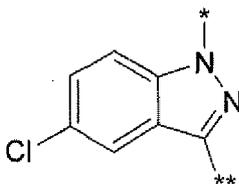
15

es



m es 1, 2 o 3 y R¹ es H;

5 2) La estructura



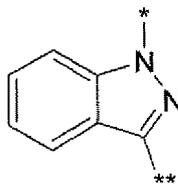
es un ejemplo de cuando

10



es

15



m es 1 y R¹ es Cl.

20 Como se usa en el presente documento excepto cuando se indique, se pretende que "alquilo" incluya grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. El término "cicloalquilo" significa carbociclos que no contienen heteroátomos. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decahidronaftilo y similares. En una realización, cicloalquilo es ciclopropilo. En toda la memoria descriptiva se usan abreviaturas utilizadas habitualmente para los grupos alquilo, por ejemplo, el metilo pueden estar representado por abreviaturas convencionales

25 incluyendo "Me" o CH₃ o un símbolo que es un enlace prolongado sin grupo terminal definido, por ejemplo, "ξ—", el etilo puede estar representado por "Et" o CH₂CH₃, el propilo puede estar representado por "Pr" o CH₂CH₂CH₃, el butilo puede estar representado por "Bu" o CH₂CH₂CH₂CH₃, etc. "Alquilo C₁₋₆" (o "alquilo C₁₋₆"), por ejemplo, significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, incluyendo todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Alquilo C₁₋₆ incluye todos los isómeros de hexilalquilo y pentilalquilo, así como

30 n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. "Alquilo C₁₋₄" significa n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. Si no se especifica ningún número, se pretenden 1-10 átomos de carbono para grupos alquilo lineales o ramificados. La frase "alquilo C₁₋₆, en el que el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1-3 átomos de flúor" se refiere a grupos alquilo que tienen 0, 1, 2 o 3 átomos de flúor unidos a uno o más átomos de carbono. El grupo "CF₃", por ejemplo, es un grupo metilo que tiene tres átomos de flúor unidos al mismo átomo de carbono.

35

"Alquenilo", a menos que se indique otra cosa, significa cadenas de carbono que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo y similares. El término "cicloalquenilo" significa carbociclos que no contienen heteroátomos que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono.

40

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado lineal, ramificado o cíclico, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Pueden estar presentes hasta tres triples enlaces carbono-carbono. Por tanto, "alquinilo C₂₋₆" significa un alquinilo, un radical que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

45 Los grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, 3-metilbutinilo y así sucesivamente. La porción lineal,

ramificada o cíclica del grupo alquinilo puede contener triples enlaces y puede estar sustituida si se indica un grupo alquinilo sustituido.

5 "Ariilo", a menos que se indique lo contrario, significa anillos aromáticos mono- y bicíclicos que contienen 6-12 átomos de carbono. Los ejemplos de ariilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indenilo y similares. "Ariilo" también incluye anillos monocíclicos condensados con un grupo ariilo. Los ejemplos incluyen tetrahidronaftilo, indanilo y similares. En una realización, el ariilo es fenilo.

10 "Heteroarilo", a menos que se indique lo contrario, significa un anillo o sistema de anillo aromático mono- o bicíclico que tiene de 5 a 10 átomos y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo-2(3H)-ona, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo y similares. Heteroarilo también incluye grupos heterocíclicos aromáticos condensados con heterociclos que no son aromáticos o son parcialmente aromáticos, y grupos heterocíclicos aromáticos condensados con anillos de cicloalquilo. Los ejemplos adicionales de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, indazolilo, tienopirazolilo, imidazopiridazinilo, pirazolopirazolilo, pirazolopiridinilo, imidazopiridinilo y imidazotiazolilo. Heteroarilo también incluye dichos grupos en forma cargada, por ejemplo, piridinio. En una realización, heteroarilo es imidazolilo, indazolilo, oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo-2(3H)-ona, pirimidinilo, piridinilo, pirazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo o tiazolilo.

20 "Heterociclilo", a menos que se indique lo contrario, significa un anillo saturado monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, en el que el punto de unión puede ser carbono o nitrógeno. Los ejemplos de "heterociclilo" incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, 2,3-dihidrofuro(2,3-b)piridilo, benzoxazinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo y similares. El término incluye también anillos monocíclicos parcialmente insaturados que no son aromáticos, tales como 2- o 4-piridonas unidas a través del nitrógeno o (1H,3H)-pirimidin-2,4-dionas N-sustituidas (uracilos N-sustituidos). Heterociclilo incluye, además, dichos restos en forma cargada, por ejemplo, piperidinio. En una realización, heterociclilo es oxetanilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo.

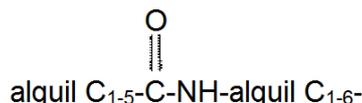
30 "Halógeno (o halo)", a menos que se indique lo contrario, incluye flúor (fluoro-), cloro (cloro-), bromo (bromo-) y yodo (yodo-). En una realización, halo es fluoro- (-F) o cloro- (-Cl).

A menos que se indique expresamente lo contrario, se permite la sustitución por un sustituyente nombrado en cualquier átomo de un anillo (por ejemplo, ariilo, un anillo heteroarilo o un anillo heterocíclico saturado) siempre que dicha sustitución del anillo esté permitido químicamente y dé como resultado un compuesto estable. Un compuesto "estable" es un compuesto que puede prepararse y aislarse y cuya estructura y propiedades permanecen o puede provocarse que permanezcan esencialmente sin cambios durante un período de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los fines descritos en el presente documento (por ejemplo, la administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

40 Por "oxo" se quiere decir el grupo funcional "=O", que es un átomo de oxígeno conectado a la molécula a través de un doble enlace, tal como, por ejemplo, (1) "C=(O)", es decir un grupo carbonilo; (2) "S=(O)", es decir, un grupo sulfóxido; y (3) "N=(O)", es decir, un grupo *N*-óxido, tal como piridil-*N*-óxido.

45 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R¹, R^a, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula I u otras Fórmulas genéricas del presente documento, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

50 Con la nomenclatura convencional usada en toda la presente divulgación, se describe primero la porción terminal de la cadena lateral señalada, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, un sustituyente alquilcarbonilamino C₁₋₅-alquilo C₁₋₆ es equivalente a



55 En la elección de los compuestos de la presente invención, un experto habitual en la técnica reconocerá que los diversos sustituyentes, es decir, R², R¹, etc., deben elegirse de conformidad con principios bien conocidos de conectividad y estabilidad de estructuras químicas.

60 Se considerará que el término "sustituido" incluye múltiples grados de sustitución por un sustituyente nombrado. Cuando se desvelan o se reivindican múltiples restos sustituyentes, el compuesto sustituido puede estar sustituido independientemente con uno o más de los restos sustituyentes desvelados o reivindicados, individualmente o pluralmente. Por independientemente sustituido, se quiere decir que los (dos o más) sustituyentes pueden ser

iguales o diferentes.

La referencia a los compuestos de Fórmula estructural I incluye los compuestos de otras Fórmulas estructurales genéricas que pertenecen al alcance de la Fórmula I, incluyendo, pero no limitadas a, las Fórmulas IA, II y III.

Los compuestos de Fórmula estructural I pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden, por tanto, presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoisoméricas y diastereoisómeros individuales. La presente invención tiene por objeto comprender todas las formas isoméricas de este tipo de los compuestos de Fórmula estructural I.

Los compuestos de Fórmula estructural I pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo o una mezcla de los mismos, o mediante cromatografía quiral usando una fase estacionaria ópticamente activa. La esteoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, en caso necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

Como alternativa, cualquier estereoisómero o isómero de un compuesto de Fórmula estructural general I puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración absoluta conocida.

Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse de manera que se aislen los enantiómeros individuales. La separación puede realizarse mediante métodos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereoisomérica, seguido de la separación de los diastereoisómeros individuales mediante métodos convencionales, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. La reacción de acoplamiento es, a menudo, la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro. Después, los derivados diastereoisoméricos pueden convertirse en los enantiómeros puros mediante la escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también puede separarse directamente mediante métodos cromatográficos utilizando fases estacionarias quirales, métodos que son bien conocidos en la técnica.

En cuanto a los compuestos de Fórmula I descritos en el presente documento que contienen dobles enlaces olefinicos, a menos que se especifique lo contrario, tienen por objeto incluir los isómeros geométricos tanto E como Z.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como tautómeros, que tienen diferentes puntos de unión del hidrógeno, acompañados por uno o más desplazamientos de doble enlace. Por ejemplo, una cetona y su forma enol son tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales así como las mezclas de los mismos están incluidos con los compuestos de Fórmula I de la presente invención.

En los compuestos de Fórmula I, los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o puede enriquecerse artificialmente uno o más de los átomos en un isótopo particular que tenga el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente invención tiene por objeto incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de Fórmula I. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen el protio (^1H) y el deuterio (^2H , también representado como D). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante que se encuentra en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como el aumento *in vivo* de la semivida o la reducción de las necesidades de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos isotópicamente enriquecidos de Fórmula estructural I pueden prepararse sin experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas para los expertos en la materia o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Esquemas y Ejemplos del presente documento usando reactivos y/o intermedios isotópicamente enriquecidos apropiados.

La presente invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula I. Los centros de asimetría que están presentes en los compuestos de Fórmula I pueden tener todos, independientemente unos de otros, la configuración S o la configuración R. La invención incluye todos los posibles enantiómeros y diastereoisómeros y las mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo las mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en todas las proporciones. Por tanto, los enantiómeros son un objeto de la invención en forma enantioméricamente pura, tanto como antípodos levógiros y como dextrógiros, en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones. En el caso de una isomería cis/trans, la invención incluye tanto la forma cis como la forma trans, así como las mezclas de estas formas en todas las proporciones. La preparación de estereoisómeros individuales puede realizarse, si se desea, mediante la separación de una mezcla mediante métodos habituales, por ejemplo mediante cromatografía o cristalización, mediante el uso de materiales de partida estereoquímicamente uniformes para la síntesis o mediante la síntesis estereoselectiva. Opcionalmente, puede realizarse una derivatización antes de una separación de estereoisómeros. La separación de una mezcla de

estereoisómeros puede realizarse en la etapa de los compuestos de Fórmula I o en la etapa de un intermedio durante las síntesis.

5 Se entenderá que, como se usan en el presente documento, las referencias a los compuestos de Fórmula estructural I tienen por objeto incluir también las sales farmacéuticamente aceptables y también las sales que no son farmacéuticamente aceptables cuando se usan como precursores de los compuestos libres o de sus sales farmacéuticamente aceptables o en otras manipulaciones de síntesis.

10 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo las bases inorgánicas u orgánicas y los ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales de los compuestos básicos incluidas dentro de la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refieren a sales atóxicas de los compuestos de la presente invención que se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales representativas de compuestos básicos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, ascorbato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, metanosulfonato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclato, tiocianato, tosilato, trietioduro, valerato y similares. Además, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, pero no se limitan a, las sales derivadas de bases inorgánicas incluyendo aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganeso, potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases atóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas cíclicas, dicitohexilaminas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

35 Además, en el caso de que un ácido carboxílico (-COOH) o un grupo alcohol estén presentes en los compuestos de la presente invención, pueden emplearse ésteres farmacéuticamente aceptables de derivados de ácido carboxílico, tales como metil-, etil- o pivaloiloximetil-, o acil-derivados de alcoholes, tales como O-acetilo, O-pivaloilo, O-benzoilo y O-aminoacilo. Se incluyen aquellos ésteres y grupos acilo conocidos en la técnica por modificar las características de solubilidad o de hidrólisis, para su uso como formulaciones de liberación sostenida o de profármacos.

40 Los solvatos, incluyendo, pero no limitados al solvato de acetato de etilo y, en particular, los hidratos de los compuestos de Fórmula estructural I están incluidos en la presente invención también.

45 Si los compuestos de Fórmula I contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, las sales internas o betaínas (zwitteriones). Las sales pueden obtenerse a partir de los compuestos de Fórmula I mediante métodos habituales que son conocidos para el experto en la materia, por ejemplo mediante la combinación con un ácido o una base orgánicos o inorgánicos en un disolvente o dispersante, o mediante el intercambio de aniones o el intercambio de cationes a partir de otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de Fórmula I que, debido a la baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales fisiológicamente aceptables. Se pretende que las expresiones "sal o sales fisiológicamente aceptables" y "sal o sales farmacéuticamente aceptables" tengan el mismo significado y se usen indistintamente en el presente documento.

55 Cuando sea apropiado, las siguientes realizaciones pueden aplicarse a las Fórmulas estructurales I, IA, II y/o III,

Como se ilustra por los ejemplos del presente documento,



60 representa un sistema de anillo de heteroarilo bicíclico de 8 o 9 miembros, compuesto de un anillo de 5 miembros condensado con un anillo de 5 o 6 miembros de manera que los anillos condensados comparten dos átomos adyacentes. En particular, el heteroarilo de 8 o 9 miembros se compone de un primer anillo que es un anillo de 5 miembros que contiene dos nitrógenos, condensado con un segundo anillo que contiene opcionalmente uno o más

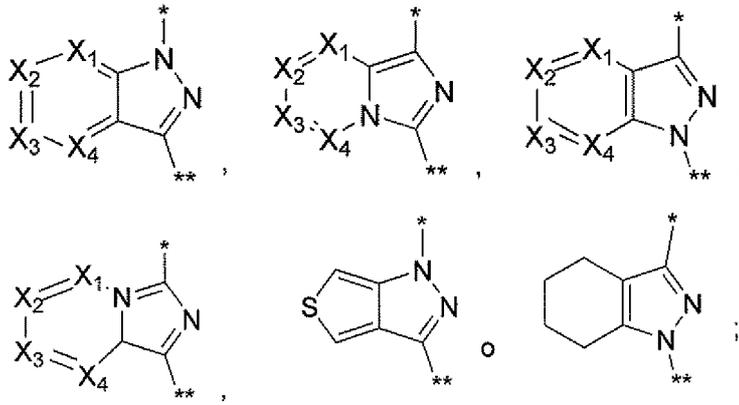
heteroátomos (N, O o S). Los dos nitrógenos del primer anillo pueden estar totalmente en el primer anillo, o uno de los dos nitrógenos puede estar compartido en un punto de condensación con el segundo anillo. El heteroarilo bicíclico de 8 o 9 miembros está unido al anillo de pirimidinilo y el grupo $-CH^2-R^2$ de fórmula estructural I, IA o II, a través del primer anillo y, más específicamente, a través de cada uno de los átomos del primer anillo que están adyacentes a cada uno de los dos átomos compartidos por ambos anillos en el heteroarilo bicíclico.

5

En una realización,



10
es

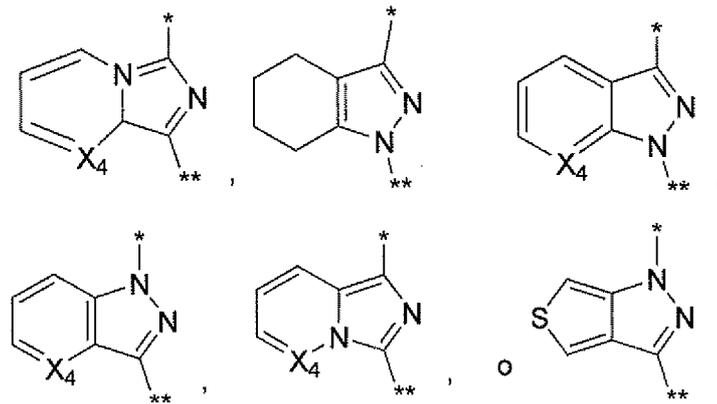


15

En otra realización,



20
es

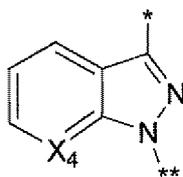


25

En otra realización,



30
es



Como se usa en el presente documento, * indica unión al anillo de pirimidinilo y ** indica unión al $-CH_2-R^2$ de Fórmula estructural I, IA o II.

5

En una realización, cada R^1 es independientemente H, halo, arilo, OR, CN, heteroarilo, -alquilo C_{1-6} o -cicloalquilo C_{3-10} , estando dichos arilo, heteroarilo, alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, -alquilo C_{1-6} , -OR, oxo y $-CF_3$. En una realización adicional, cada R^1 es independientemente H, halo o -alquilo C_{1-6} , en el que dicho -alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo o $-CF_3$. En otra realización, cada R^1 es independientemente H, halo, CN, OCH_3 o CH_3 .

10

15

En una realización, R^2 es $-(CR^{d_2})_t$ -alquilo C_{1-6} , $-(CR^{d_2})_tCF_3$, $-(CR^{d_2})_t$ -cicloalquilo C_{3-10} , $-(CR^{d_2})_t$ heteroarilo o $-(CR^{d_2})_t$ arilo, estando dichos alquilo, cicloalquilo, heteroarilo y arilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, -alquilo C_{1-6} y $-CF_3$. En otra realización, R^2 es -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-10} , arilo, heteroarilo o $-C(O)O$ alquilo, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, -alquilo C_{1-6} , $-CF_3$, -CN y -OR. En otra realización, R^2 es $-(CR^{d_2})_t$ -alquilo C_{1-6} o $-(CR^{d_2})_tCF_3$, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, -alquilo C_{1-6} y $-CF_3$. En otra realización, R^2 es -alquilo C_{1-6} o -arilo, estando dichos alquilo y arilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, -alquilo C_{1-6} y $-CF_3$. En otra realización, R^2 es $CH_2CF_2CF_3$, $CH_2CH_2CF_3$, $CH_2CF_2CHF_2$, CH_2CF_3 o CH_2CHF_2 . En una realización, R^2 es $CH_2CF_2CF_3$ o CH_2CF_3 .

20

25

En una realización, R^3 es arilo, heteroarilo, CN, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-C(O)OR^a$ o $-OR^a$, dichos alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados entre R^5 . En otra realización, R^3 es $-C(O)NR^aR^b$, arilo o heteroarilo, en el que dichos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, -alquilo C_{1-6} y $-CF_3$. En una realización, R^3 es heteroarilo, $-C(O)NR^aR^b$ o $-NR^aC(O)R^b$. En otra realización, R^3 es heteroarilo, donde dicho heteroarilo es oxadiazolilo, tiadiazolilo, dihidro-oxadiazolilo o triazolilo, o $-C(O)NR^aR^b$, donde R^a y R^b son independientemente -H, -alquilo C_{1-6} , heteroarilo o $-(CH_2)_{0-3}$ -cicloalquilo $-C_{3-10}$.

30

En una realización, R^4 es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-10} . En una realización adicional, R^4 es metilo. En una realización, R^4 es metilo o ciclopropilo.

35

En una realización, R^5 es halo, $-(CR^{d_2})_tCF_3$, $-(CR^{d_2})_t$ -cicloalquilo C_{3-10} o -alquilo C_{1-6} , estando dichos alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo u OR.

40

En una realización, m es 1 o 2. Más particularmente, m es 1 y R^1 es H, Cl o F. En una realización, t es 0, 1 o 2.

La presente invención también se refiere a procesos para la preparación de los compuestos de Fórmula I que se describen a continuación y por los que pueden obtenerse los compuestos de la invención.

45

Los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la invención efectúan un aumento de la concentración de GMPc a través de la activación de la guanilato-ciclasa soluble (GCs) y son, por tanto, agentes útiles para la terapia y la profilaxis de trastornos que se asocian a un nivel de GMPc bajo o disminuido o que son causados de este modo, o para cuya terapia o profilaxis es deseable un aumento del nivel de GMPc presente. La activación de la GCs por los compuestos de Fórmula I puede examinarse, por ejemplo, en el ensayo de actividad que se describe a continuación.

50

Se pretende que la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz (o eficaz)" y descripciones similares tales como "una cantidad eficaz para el tratamiento" signifiquen esa cantidad de un fármaco farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, animal o humano que buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico. Se pretende que la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz (o eficaz)" y descripciones similares tales como "una cantidad eficaz para el tratamiento" signifiquen esa cantidad de un fármaco farmacéutico que prevendrá o reducirá el riesgo de aparición del acontecimiento biológico o médico que se busca prevenir en un tejido, un sistema, animal o humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico. A modo de ejemplo, la dosificación que recibe un paciente puede seleccionarse para conseguir la reducción de la presión arterial deseada; la dosificación que recibe un paciente también puede ajustarse con el tiempo para alcanzar una presión arterial objetivo. La pauta de dosificación utilizando un compuesto de la presente invención se selecciona de acuerdo con diversos factores que incluyen el tipo, especie, edad, peso, sexo y estado médico del paciente; la gravedad de la afección que se tratar; la potencia del compuesto elegido para ser administrado; la vía de

60

administración; y la función renal y hepática del paciente. Un análisis de estos factores está dentro del ámbito de competencia del médico experto habitual en la materia con el fin de determinar la cantidad de dosificación terapéuticamente eficaz o profilácticamente eficaz necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección. Se entiende que una cantidad de dosificación diaria específica puede ser simultáneamente tanto una

5 cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo, para el tratamiento de la hipertensión, como una cantidad profilácticamente eficaz, por ejemplo, para la prevención del infarto de miocardio.

Son trastornos y afecciones patológicas que están asociados a un nivel bajo de GMPc o en los que se desea un aumento del nivel de GMPc y para cuya terapia y profilaxis es posible usar compuestos de Fórmula I, por ejemplo,

10 las enfermedades cardiovasculares, tales como la disfunción endotelial, disfunción diastólica, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, que incluye la hipertensión pulmonar arterial (HPA), angina de pecho estable e inestable, trombosis, reestenosis, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca o hipertonía pulmonar o, por ejemplo, disfunción eréctil, asma bronquial, insuficiencia renal crónica y diabetes. Los compuestos de Fórmula I pueden usarse de forma adicional en la terapia de la cirrosis hepática y también para

15 mejorar un rendimiento de la memoria o una capacidad de aprender limitados.

Los compuestos de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse a animales, preferentemente a mamíferos y, en particular, a seres humanos, como productos farmacéuticos por sí mismos, en mezclas con otros o en forma de preparaciones farmacéuticas. El término "paciente" incluye animales,

20 preferentemente mamíferos y especialmente seres humanos, que usan los presentes principios activos para la prevención o el tratamiento de una afección médica. La administración del medicamento al paciente incluye tanto la autoadministración como la administración al paciente por otra persona. El paciente puede necesitar, o desear, un tratamiento para una enfermedad o afección médica existente, o puede necesitar o desear un tratamiento profiláctico para prevenir o reducir el riesgo de aparición de dicha enfermedad o afección médica. Como se usa en el presente

25 documento, un paciente "que necesita" un tratamiento de una afección existente o un tratamiento profiláctico abarca tanto una determinación de la necesidad por un profesional médico, así como el deseo de un paciente de dicho tratamiento.

También son un objeto de la presente invención, por tanto, los compuestos de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como productos farmacéuticos, su uso para activar la guanilato ciclasa soluble, para normalizar un equilibrio alterado de GMPc y, en particular, su uso en la terapia y la profilaxis de los

30 síndromes mencionados anteriormente, así como su uso para preparar medicamentos para estos fines.

Se pretende que una cantidad terapéuticamente eficaz signifique esa cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, animal o humano que es buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico. Se pretende que una cantidad profilácticamente eficaz signifique esa cantidad de un fármaco farmacéutico que prevendrá o reducirá el riesgo de aparición del

35 acontecimiento biológico o médico que se busca evitar en un tejido, un sistema, animal o humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico. Se entiende que una cantidad de dosificación diaria específica puede ser simultáneamente tanto una cantidad terapéuticamente eficaz, por ejemplo, para el tratamiento de la hipertensión, como una cantidad profilácticamente eficaz, por ejemplo, para la prevención del infarto de

40 miocardio.

Además, son un objeto de la presente invención las preparaciones farmacéuticas (o las composiciones farmacéuticas) que comprenden como componente activo una dosis eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable habitual, es decir,

45 uno o más sustancias y/o aditivos de soporte farmacéuticamente aceptables.

Por tanto, son un objeto de la invención, por ejemplo, dicho compuesto y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como un producto farmacéutico, preparaciones farmacéuticas que comprenden como componente

50 activo una dosis eficaz de dicho compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable habitual, y los usos de dicho compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la terapia o la profilaxis de los síndromes mencionados anteriormente, así como su uso para preparar medicamentos para estos fines.

55

Los productos farmacéuticos de acuerdo con la invención pueden administrarse por vía oral, por ejemplo en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos lacados, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas, jarabes, emulsiones o suspensiones, o por vía rectal, por

60 ejemplo en forma de supositorios. La administración también puede realizarse por vía parenteral, por ejemplo por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa en forma de soluciones para inyección o infusión. Otras formas de administración adecuadas son, por ejemplo, la administración percutánea o tópica, por ejemplo, en forma de pomadas, tinturas, pulverizaciones o sistemas terapéuticos transdérmicos, o la administración por inhalación en forma de pulverizaciones nasales o mezclas en aerosol, o, por ejemplo, microcápsulas, implantes o varillas. La forma de administración preferida depende, por ejemplo, de la enfermedad que se trata y de su gravedad.

65

La cantidad de compuesto activo de Fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en las preparaciones farmacéuticas normalmente es de 0,2 a 200 mg, preferentemente de 1 a 200 mg, por dosis, pero dependiendo del tipo de preparación farmacéutica también puede ser mayor. Las preparaciones farmacéuticas por lo general comprenden del 0,5 al 90 por ciento en peso de los compuestos de Fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de las preparaciones farmacéuticas puede realizarse de una manera conocida en sí. Para este fin, uno o más compuestos de Fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con una o más sustancias de soporte y/o aditivos (o sustancias auxiliares) farmacéuticos sólidos o líquidos y, si se desea, en combinación con otros compuestos farmacéuticos activos que tienen acción terapéutica o profiláctica, se ponen en una forma de administración o forma de dosificación adecuada que después puede usarse como un producto farmacéutico en medicina humana o veterinaria.

Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos con azúcar y cápsulas de gelatina dura es posible usar, por ejemplo, lactosa, almidón, por ejemplo almidón de maíz o derivados de almidón, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Son vehículos para cápsulas de gelatina blanda y supositorios, por ejemplo, las grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o endurecidos, etc. Son vehículos adecuados para la preparación de soluciones, por ejemplo de soluciones para inyección, o de emulsiones o jarabes, por ejemplo, el agua, solución fisiológica de cloruro de sodio, alcoholes tales como etanol, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, manitol, aceites vegetales, etc. También es posible liofilizar los compuestos de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables y usar los liofilizados resultantes, por ejemplo, para preparar preparaciones para inyección o infusión. Son vehículos adecuados para microcápsulas, implantes o varillas, por ejemplo, los copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico.

Además de los compuestos activos y vehículos, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener aditivos habituales, por ejemplo cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, dispersantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tampón, disolventes, solubilizantes, agentes para conseguir un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes.

La dosificación del compuesto activo de Fórmula I y/o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se administra depende del caso individual y, como es habitual, debe adaptarse a las circunstancias individuales para conseguir un efecto óptimo. Por tanto, depende de la naturaleza y la gravedad del trastorno que se trata y también del sexo, edad, peso y sensibilidad individual del ser humano o animal que se trata, de la eficacia y duración de la acción de los compuestos utilizados, de si la terapia es aguda o crónica o profiláctica o de si se administran otros compuestos activos además de los compuestos de Fórmula I. En general, una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de 0,01 a 10 mg/kg, en particular de 0,3 a 5 mg/kg (en cada caso mg por kg de peso corporal) es apropiada para la administración a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg con el fin de obtener los resultados deseados. La dosis diaria puede administrarse en una dosis única o, en particular cuando se administran cantidades mayores, puede dividirse en varias dosis individuales, por ejemplo dos, tres o cuatro. En algunos casos, dependiendo de la respuesta individual, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria dada. Se prefiere una dosis diaria única.

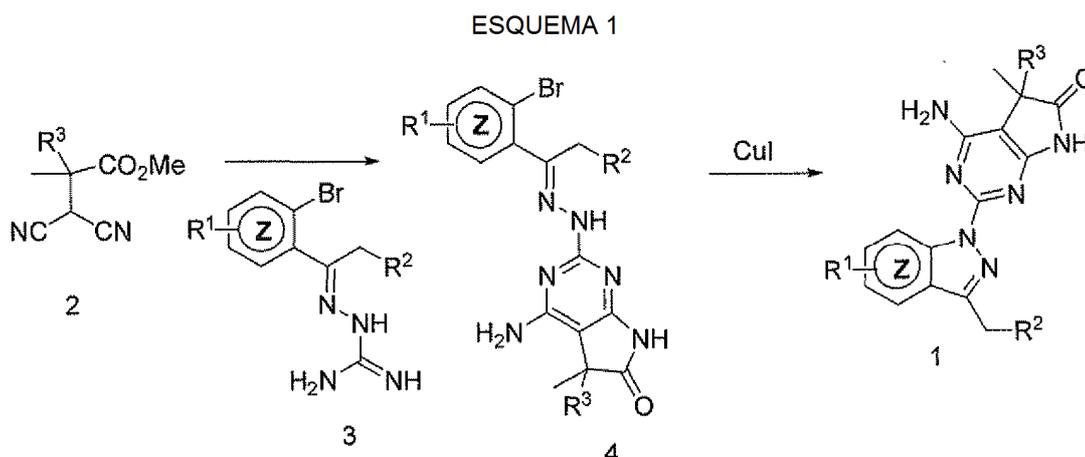
Los compuestos de Fórmula I activan la guanilato-ciclasa soluble. A causa de esta propiedad, aparte de su uso como compuestos farmacéuticamente activos en medicina humana y medicina veterinaria, también pueden emplearse como una herramienta científica o como una ayuda para investigaciones bioquímicas en las que se pretende un efecto de este tipo sobre la guanilato-ciclasa soluble y, también, con fines de diagnóstico, por ejemplo en el diagnóstico *in vitro* de muestras celulares o muestras tisulares. Los compuestos de Fórmula I y las sales de los mismos, además, pueden emplearse, como ya se ha mencionado anteriormente, como intermedios para la preparación de otros compuestos farmacéuticamente activos.

Pueden administrarse uno o más agentes farmacológicamente activos adicionales en combinación con un compuesto de Fórmula I. Se pretende que un principio (o principios) activo adicional signifique un agente (o agentes) farmacéuticamente activo que es activo en el cuerpo, incluyendo profármacos que se convierten en la forma farmacéuticamente activa después de la administración, que son diferentes del compuesto de Fórmula I, y también incluye el ácido libre, la base libre y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos principios activos adicionales. En general, cualquier principio o principios activos adicionales adecuados, incluyendo, pero no limitados a, agentes antihipertensivos, agentes antiateroscleróticos tales como un compuesto de modificación lipídica, agentes antidiabéticos y/o agentes antiobesidad pueden usarse en cualquier combinación con el compuesto de Fórmula I en una formulación de dosificación única (una combinación de fármacos de dosis fija) o pueden administrarse al paciente en una o más formulaciones de dosificación separadas lo que permite la administración simultánea o secuencial de los principios activos (la coadministración de los principios activos separados). Los ejemplos de principios activos adicionales que pueden emplearse incluyen pero no se limitan a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (por ejemplo, alacepril, benazepril, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril o trandolapril), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (por ejemplo, losartán es decir, COZAAR®, valsartán, candesartán, olmesartán, telmisartán y cualquiera de estos fármacos utilizado en combinación con hidroclorotiazida tal como HYZAAR®), los inhibidores de la endopeptidasa neutra (por ejemplo, tirofano y

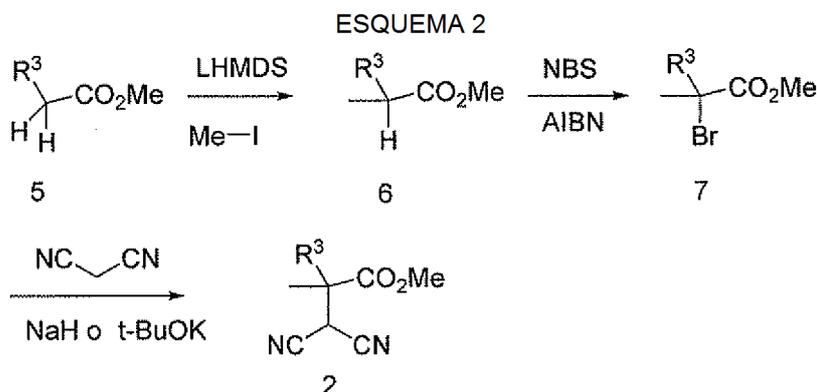
fosforamidón), los antagonistas de la aldosterona, los inhibidores de la aldosterona-sintasa, los inhibidores de la renina (por ejemplo, los derivados de urea de di y tripéptidos (Véase la Patente de los EE.UU. N.º 5.116.835), los aminoácidos y derivados (Patentes de los EE.UU. 5.095.119 y 5.104.869), las cadenas de aminoácidos unidas por enlaces no peptídicos (Patente de los EE.UU. 5.114.937), los derivados de di y tripéptidos (Patente de los EE.UU. 5.106.835), los peptidil amino dioles (Patentes de los EE.UU. 5.063.208 y 4.845.079) y los carbamatos de peptidil beta-aminoacil aminodiol (Patente de los EE.UU. 5.089.471); además, otros diversos análogos peptídicos como se desvelan en las siguientes Patentes de los EE.UU. 5.071.837; 5.064.965; 5.063.207; 5.036.054; 5.036.053; 5.034.512 y 4.894.437 y los inhibidores de la renina de molécula pequeña (incluyendo diol sulfonamidas y sulfinilos (Patente de los EE.UU. 5.098.924), los derivados de N-morfolino (Patente de los EE.UU. 5.055.466), los alcoholes N-heterocíclicos (Patente de los EE.UU. 4.885.292) y las pirrolimidazolonas (Patente de los EE.UU. 5.075.451); también, los derivados de pepstatinas (Patente de los EE.UU. 4.980.283) y los derivados clorados y fluorados de péptidos que contienen estatona (Patente de los EE.UU. 5.066.643), enalkirén, RO 42-5892, A 65317, CP 80794, ES 1005, ES 8891, SQ 34017, aliskirén (hemifumarato de 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-5-amino-4-hidroxi-2,7-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]-octanamida), SPP600, SPP630 y SPP635), los antagonistas del receptor de endotelina, los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (por ejemplo, sildenafil, vardenafilo y tadalafil), los vasodilatadores, los bloqueantes de los canales de calcio (por ejemplo, amlodipino, nifedipino, verapamilo, diltiazem, galopamilo, niludipino, nimodipino, nicardipino), los activadores de los canales de potasio (por ejemplo, nicorandilo, pinacidilo, cromakalim, minoxidilo, aprilkalim, loprazolam), los diuréticos (por ejemplo, hidroclorotiazida), los simpaticolíticos, los fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos (por ejemplo, propranolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol o tartrato de metoprolol), los fármacos bloqueantes alfa-adrenérgicos (por ejemplo, doxazosina, prazosina o alfa metildopa), los agonistas alfa-adrenérgicos centrales, los vasodilatadores periféricos (por ejemplo, hidralazina), los agentes reductores de lípidos (por ejemplo, inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como simvastatina y lovastatina que se comercializan como ZOCOR® y MEVACOR® en forma de profármaco de lactona y actúan como inhibidores después de la administración, y las sales farmacéuticamente aceptables de inhibidores de la HMG-CoA reductasa de dihidroxiácido de anillo abierto tales como atorvastatina (en particular la sal de calcio comercializada como LIPITOR®), rosuvastatina (en particular la sal de calcio comercializada como CRESTOR®), pravastatina (en particular la sal de sodio comercializada como PRAVACHOL®) y la fluvastatina (en particular la sal de sodio comercializada como LESCOL®); un inhibidor de la absorción del colesterol tal como ezetimiba (ZETIA®) y ezetimiba en combinación con cualesquier otros agentes reductores de lípidos tales como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa mencionados anteriormente y en particular con simvastatina (VYTORIN®) o con atorvastatina de calcio; la niacina en formas de liberación inmediata o de liberación controlada, y en particular la niacina en combinación con un antagonista de la PD tal como laropiprant (TREDAPTIVE®) y/o con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; los agonistas de los receptores de la niacina, tales como acipimox y acifrán, así como los agonistas parciales de los receptores de la niacina; los agentes que alteran el metabolismo incluyendo los agentes sensibilizadores a la insulina y los compuestos relacionados (por ejemplo, muraglitazar, glipizida, metformina, rosiglitazona) o con otros fármacos beneficiosos para la prevención o el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente incluyendo el nitroprusiato y el diazóxido, las formas de ácido libre, base libre y sales farmacéuticamente aceptables de los principios activos anteriores cuando sea químicamente posible.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la invención pueda entenderse con todo detalle. A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida están disponibles en el mercado. No deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

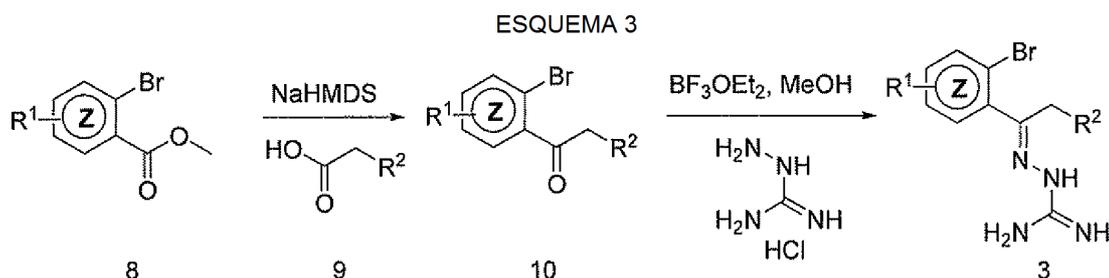
En una realización de la presente invención, los compuestos con la estructura **1** pueden prepararse mediante la secuencia representada en el Esquema 1. La estructura de anillo **Z** representa un anillo de arilo, heterociclilo o heteroarilo de cinco o seis miembros. La reacción del compuesto **2** con la aminoguanidinhidrazona **3** en un disolvente alcohólico tal como MeOH, n-BuOH o t-BuOH y una base tal como NaOMe, NaOEt, t-BuOK, K₂CO₃ o NaHCO₃ a 90 °C hasta 150 °C proporciona la pirimidinhidrazona **4**. La reacción también puede realizarse en ausencia de una base. De forma adicional, la reacción también puede realizarse sobre el correspondiente éster de etilo o propilo del compuesto **2**. El compuesto **1** se prepara mediante el tratamiento de la pirimidinhidrazona **4** con CuI y un ligando tal como trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina o N,N'-dimetiletildiamina en un disolvente tal como DMF, DMA o NMP a temperatura ambiente hasta 160 °C. La reacción también puede realizarse en ausencia de un ligando. La ciclación mediada por cobre de hidrazonas para formar indazoles también puede realizarse usando las condiciones descritas por Liu, R. *et al. Synthetic Communications* 2008, 32 (2), 249. Además del bromuro **4**, la ciclación mediada por cobre que se muestra en el Esquema 1 también puede realizarse sobre el correspondiente cloruro o yoduro.



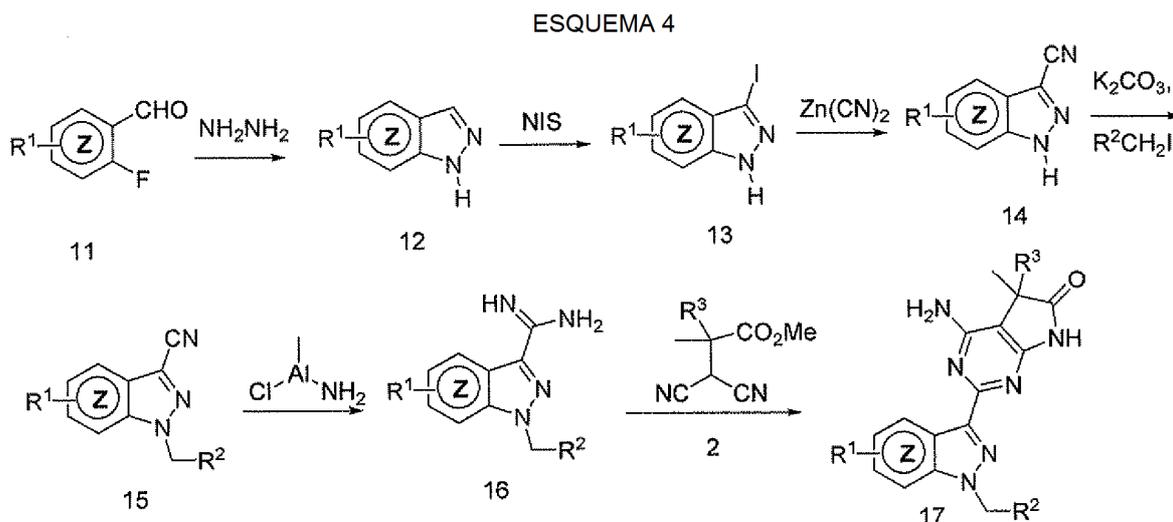
La preparación del compuesto 2 se esboza en el Esquema 2. La desprotonación del éster 5 usando una base tal como LiHMDS, NaHMDS, NaH o LDA en un disolvente tal como THF o DMF, seguida del tratamiento con yoduro de metilo proporciona el éster 6. Los ésteres 5 y 6 pueden prepararse a partir del ácido carboxílico correspondiente mediante el tratamiento con trimetilsilildiazometano o metanol con ácido sulfúrico catalítico. Los ésteres 5 y 6 pueden prepararse mediante la alfa arilación/heteroarilación de ésteres como se describe por Buchwald, S. L. *et al. Organic Letters* 2009, 11 (8), 1773; o por Shen, H. C. *et al. Organic Letters* 2006, 8 (7), 1447. Los compuestos 5 y 6, donde R³ es un heterociclo de anillo de 5 miembros, pueden prepararse usando métodos familiares para los expertos en la materia. Por ejemplo, el compuesto 5, donde R³ es un grupo 2-metil-1,3-oxazol-4-ilo, pueden prepararse mediante la condensación de cloroacetoacetato de metilo y acetamida. El compuesto 6, donde R³ es un grupo 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il, puede prepararse a partir de metil malonato de dimetilo usando el procedimiento descrito por Du, W. *et al., Tetrahedron Letters* 2006, 47 (25), 4271. El compuesto 6, donde R³ es un grupo 5-metil-1,3-oxazol-2-il, puede prepararse a partir de metil malonato de dimetilo usando el procedimiento descrito por Hashmi, A. S. K. *et al. Organic Letters* 2004, 6 (23), 4391. En otro ejemplo, el compuesto 6, donde R³ es un grupo 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il, puede prepararse mediante la reacción de 2-metilcianoacetato de metilo con hidroxilamina y anhídrido acético. El compuesto 7 se prepara tratando el compuesto 6 con un reactivo de bromación tal como NBS y AIBN en un disolvente tal como tetracloruro de carbono a temperaturas de reflujo. Como alternativa, el compuesto 7 puede prepararse mediante la reacción con NBS y perclorato de magnesio en un disolvente de acetonitrilo a temperatura ambiente como se describe por Yang, D. *et al. Journal of Organic Chemistry* 2002, 67 (21), 7429. El compuesto 7 también puede prepararse mediante el tratamiento del compuesto 6 con una base tal como hidruro de sodio seguido del tratamiento con NBS. El compuesto 2 se obtiene a partir de 7 mediante la reacción con malononitrilo y una base tal como hidruro de sodio, t-BuOK, K₂CO₃ o DBU en un disolvente tal como THF o DMF a temperatura ambiente hasta 100 °C. La secuencia de síntesis se representa en el Esquema 2 también puede usarse para preparar el correspondiente éster de etilo o propilo del compuesto 2.



La preparación de la aminoguanidinhidrazona 3 se esboza en el Esquema 3. La formación del dianión de ácido carboxílico 9 con una base tal como NaHMDS seguida del tratamiento con el éster 8 proporciona la cetona 10. La cetona 10 puede prepararse usando numerosos métodos familiares para los expertos en la materia. El compuesto 3 se prepara mediante el tratamiento de la cetona 10 con clorhidrato de aminoguanidina y eterato de trifluoruro de boro en un disolvente alcohólico tal como metanol a 100 °C.

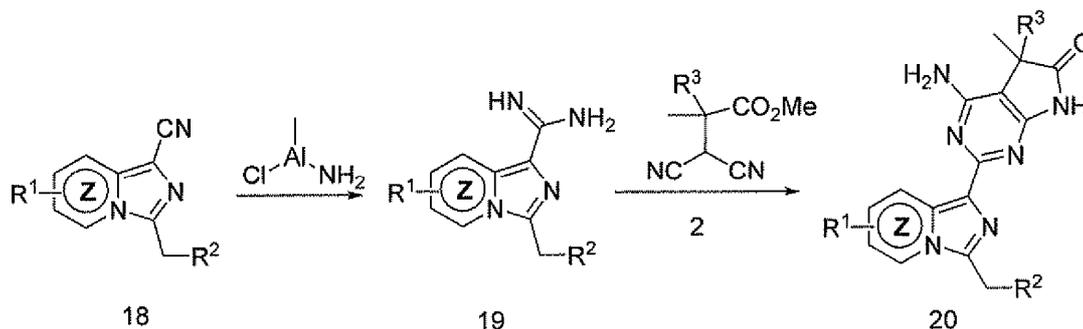


En una realización de la presente invención, los compuestos con la estructura **17** se preparan como se esboza en el Esquema 4. La reacción del fluoroaldehído **11** con hidrazina a 100 °C en un disolvente tal como DMA proporciona el indazol **12**. Como alternativa, el indazol **12** puede prepararse a partir de una 2-metilnilina usando el procedimiento descrito por Ruchardt, C. *et al. Synthesis* 1972, 7, 375. El tratamiento de **12** con un reactivo de yodación tal como NIS en un disolvente tal como DCM o acetonitrilo a temperatura ambiente hasta 100 °C proporciona el compuesto **13**. La reacción de **13** con cianuro de zinc en presencia de un catalizador tal como Pd₂(dba)₃ y DPPF en un disolvente tal como DMA a 120 °C proporciona el compuesto **14**. La alquilación de **14** con el haluro R²CH₂I usando una base tal como carbonato de cesio, hidruro de sodio o K₂CO₃ en un disolvente tal como DMF, DMA o acetonitrilo a temperatura ambiente hasta 100 °C proporciona el compuesto **15**. La conversión del nitrilo **15** en la amidina **16** puede lograrse con un reactivo tal como amino(cloro)metilaluminio, preparado a partir de trimetilaluminio y cloruro de amonio, en un disolvente apolar tal como tolueno a 100 °C como se describe por Garigipati, R. S. *et al. Tetrahedron Letters* 1990, 31 (14), 1969. La reacción también puede realizarse sobre el correspondiente éster metílico del compuesto **15**. El compuesto **16** puede convertirse en el compuesto **17** como se describe en el Esquema 1 (compuesto **3 a 4**).



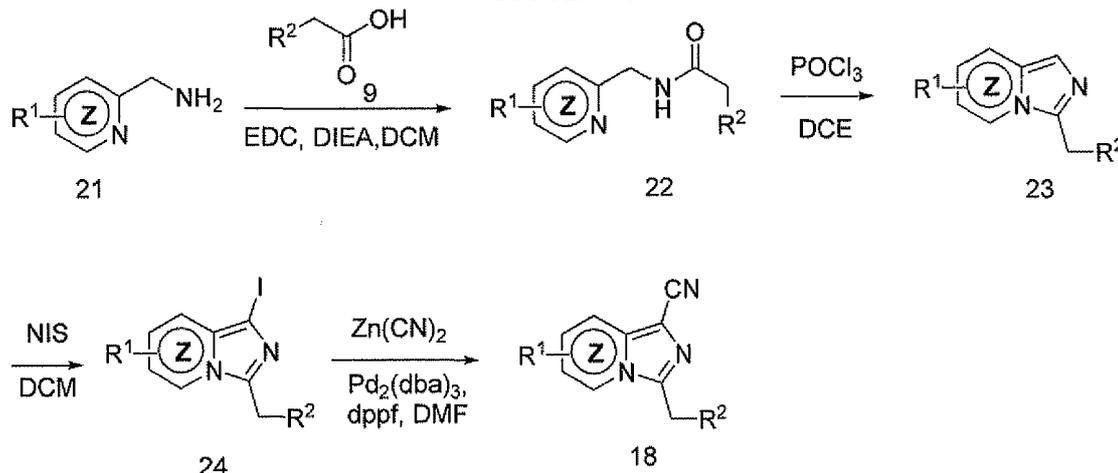
En una realización de la presente invención, los compuestos con estructura **20** pueden prepararse mediante la secuencia representada en el Esquema 5. La conversión del nitrilo **18** en la amidina **19** puede lograrse usando las condiciones descritas para la conversión del compuesto **15** en el **16** en el Esquema 4. La reacción de la amidina **19** con el compuesto **2** como se describe en el Esquema 1 (compuesto **3 a 4**) proporciona **20**.

ESQUEMA 5



El Esquema 6 esboza la preparación del intermedio nitrilo **18**. El compuesto aminometilo **21** puede acoplarse con el ácido carboxílico **9** y un reactivo de acoplamiento tal como EDC y una base orgánica tal como DIEA o TEA en un disolvente como DCM para proporcionar la amida **22**. Esta puede convertirse en la imidazopiridina **23** con oxicloriguro de fósforo en un disolvente clorado tal como DCE en condiciones de reflujo. La yodación de **23** para proporcionar **24** puede lograrse con NIS en disolventes como DCM o acetonitrilo a temperatura ambiente o en condiciones de reflujo. El nitrilo **18** puede prepararse mediante el tratamiento del yoduro **24** con cianuro de cinc en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd(PPh₃)₄ o Pd₂(dba)₃ y un ligando tal como dppf en un disolvente polar tal como DMF.

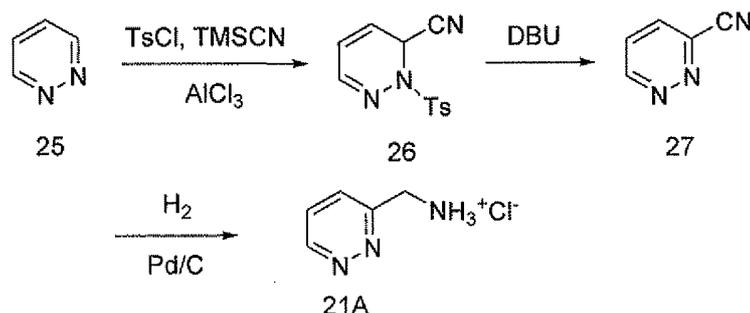
ESQUEMA 6



10

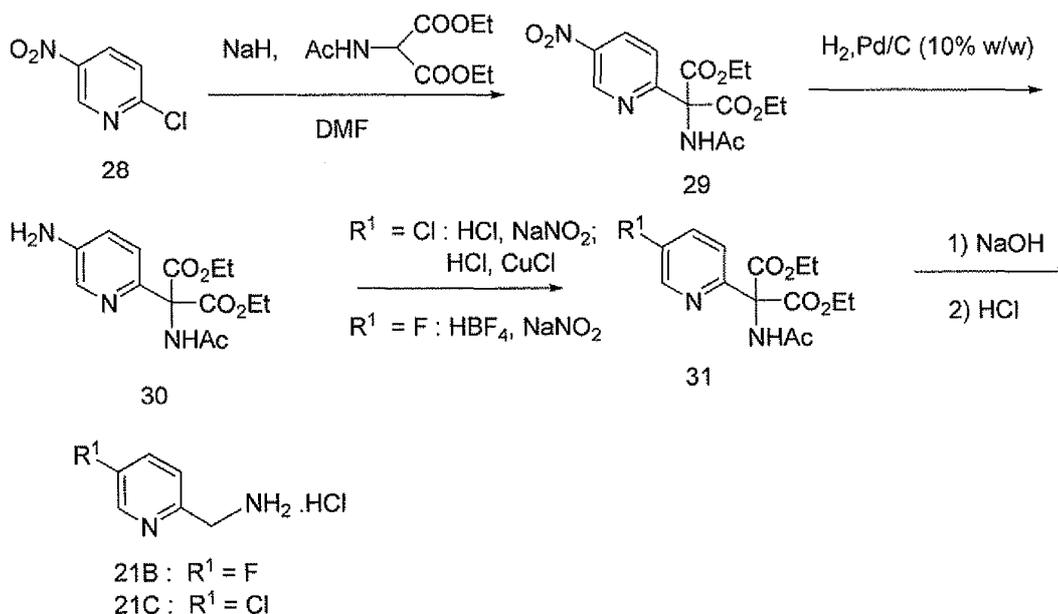
El compuesto aminometilo **21** puede prepararse usando métodos familiares para los expertos en la materia. Un ejemplo específico para la preparación del compuesto **21A** se esboza en el Esquema 7. La piridazina **25** puede convertirse en 2-cianopiridazina **27** usando la química descrita por Dostal, W. y Heinisch, G. *Heterocycles* 1986, 793. La reducción del nitrilo **27** puede lograrse en condiciones de hidrogenación a alta presión usando un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono en un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol y un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico para proporcionar el clorhidrato de 2-aminometilpiridazina **21A**.

ESQUEMA 7



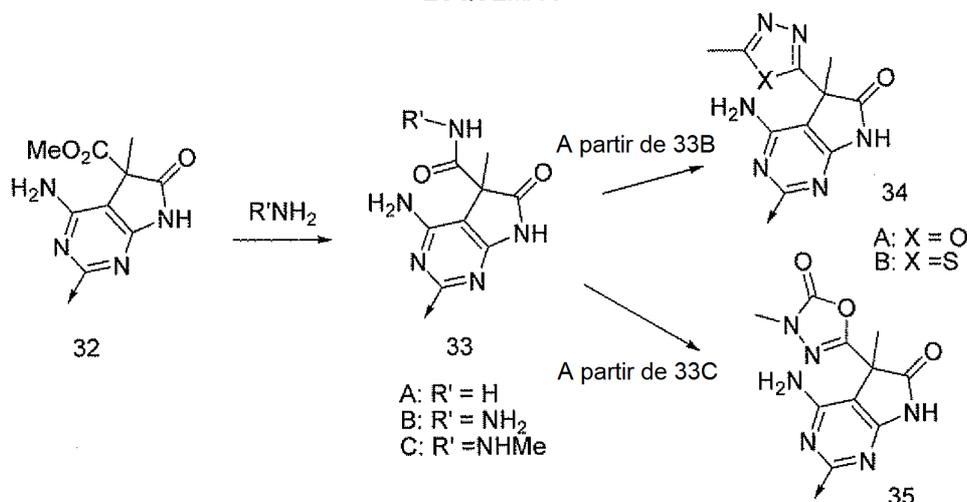
Los compuestos de aminometilo **21B** y **21C** pueden prepararse como se esboza en el Esquema 8. La adición de acetamidomalonato de dietilo a 2-cloro-5-nitropiridina proporciona el compuesto **29**. La reducción de **29** con hidrógeno y paladio sobre carbono proporciona la amina **30**. La reacción de Sandmeyer de **30** usando las condiciones indicadas proporciona la halo (cloro o fluoro) piridina **31**. La saponificación de **31** con una base seguida de tratamiento con ácido clorhídrico proporciona compuestos de aminometilo **21B** y **21C**.

ESQUEMA 8



Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando métodos familiares para los expertos en la materia. Uno método de este tipo es la reducción de la estructura de anillo **Z** de los compuestos **1**, **17** y **20** en los correspondientes compuestos tetrahidro o dihidro usando hidrógeno y un catalizador tal como paladio o platino. Esta reducción también puede realizarse usando un agente reductor tal como trietilsilano y un ácido tal como TFA. Los compuestos **1**, **17** y **20** que portan un sustituyente halógeno pueden convertirse en el cianuro correspondiente como se describe en el Esquema 4 (compuesto **13** en **14**), o en un hidroxilo como se describe por Buchwald, S. L. *et al. Journal of the American Chemical Society* 2006, 128 (33), 10694, o en otro halógeno como se describe por Arvela, R. K. *et al. Synlett* 2003, 8, 1145. Los sustituyentes halógeno de los compuestos **1**, **17** y **20** pueden convertirse en sustituyentes arilo o heteroarilo mediante un acoplamiento de Suzuki usando las condiciones descritas por Buchwald, S. L. *et al. Journal of the American Chemical Society* 2007, 129 (11), 3358. Los compuestos **1**, **17** y **20**, donde R^3 es un éster (representado como la estructura **32** en el Esquema 9), pueden convertirse en un R^3 heterociclo de anillo de 5 miembros usando los métodos mencionados para los compuestos **5** y **6** en el Esquema 2. Se resumen métodos adicionales para esta conversión en el Esquema 9. El éster **32** puede convertirse en la amida **33** mediante el tratamiento con aminas tales como amoníaco, hidrazina o metilhidrazina en un disolvente alcohólico tal como metanol a temperatura ambiente hasta 50 °C. La acilación de **33B** con N-acetilimidazol proporciona un intermedio acilhidrazina que puede convertirse en **34A** mediante el tratamiento con cloruro de tionilo o en **34B** mediante el tratamiento con reactivo de Lawesson. El compuesto **35** se prepara haciendo reaccionar **33C** con carbonildiimidazol.

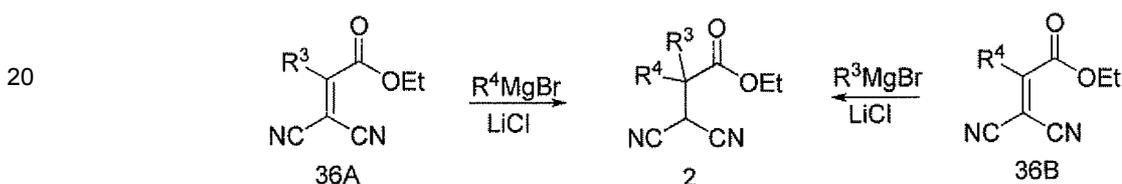
ESQUEMA 9



Los compuestos de la presente invención poseen un centro asimétrico en el carbono que porta el sustituyente R³ que puede estar en la configuración R o S. Estos isómeros enantioméricos pueden separarse o resolverse usando métodos familiares para los expertos en la materia. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden resolverse en los isómeros puros usando cromatografía SFC quiral. Como alternativa, el compuesto **2** puede resolverse usando un método tal como cromatografía SFC quiral. El uso del compuesto enantioméricamente puro **2**, como se describe en los Esquemas 1, 4 y 5, proporciona los productos **1**, **17** y **20** enantioméricamente puros. A menos que se indique lo contrario, los ejemplos de la presente invención son isómeros enantioméricamente puros (R o S). Los datos se proporcionan para el isómero más activo.

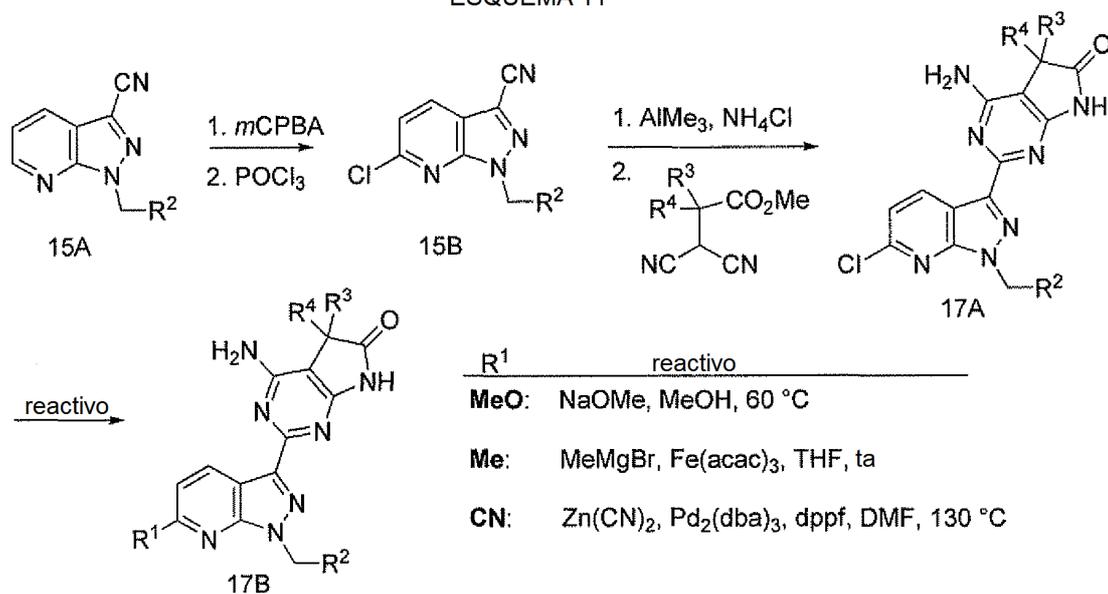
Además de los métodos descritos en el Esquema 2, el compuesto **2** (representado como el éster etílico) también puede prepararse como se muestra en el Esquema 10. La reacción de bromuro de alquil o aril magnesio con el dicianopropenoato **36A** (o **36B**) y cloruro de litio en un disolvente tal como THF proporciona el compuesto **2**. Los haluros de cicloalquil, heteroaril y alquil magnesio también son reactivos adecuados para esta reacción. El compuesto **36A** (R³ es CO₂Et) puede prepararse usando el procedimiento descrito por Sentman *et al. J. Org. Chem.* 1982, 47, 4577. El compuesto **36B** (R⁴ es Me) puede prepararse usando el procedimiento descrito por Hagiware *et al. Synthesis* 1974, 9, 669.

ESQUEMA 10



El sustituyente R¹, si no está presente en el material de partida (por ejemplo el compuesto **11** en el Esquema 4), puede incorporarse en un intermedio tardío usando métodos familiares para los expertos en la materia. Por ejemplo, el compuesto **14** (R¹ es H) puede convertirse en un bromuro (R¹ es Br) mediante la reacción con bromo y ácido sulfúrico. Otro método se representa en el Esquema 11. El tratamiento del compuesto **15A** con *m*CPBA en disolvente de ácido acético a 75 °C proporciona el *N*-óxido que después se hace reaccionar con oxiclorigo de fósforo a 75 °C para proporcionar el compuesto **15B**. El compuesto **15B** puede convertirse en **17A** usando los procedimientos descritos en el Esquema 4. El sustituyente cloro del compuesto **17A** puede convertirse en diversos grupos usando métodos familiares para los expertos en la materia. Por ejemplo, el sustituyente cloro puede convertirse en los sustituyentes metoxi, metilo y ciano usando las condiciones que se resumen en el Esquema 11 (compuesto **17B**).

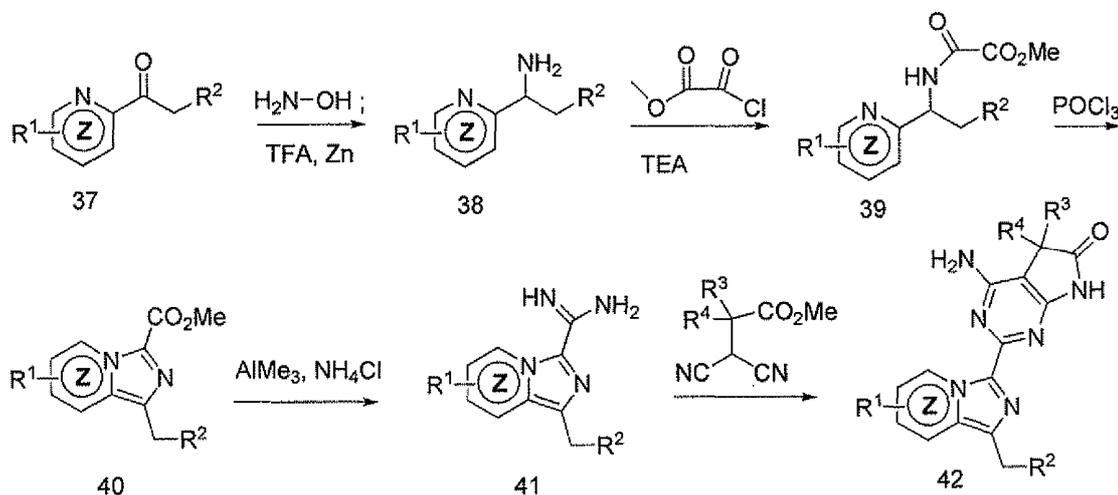
ESQUEMA 11



En una realización de la presente invención, los compuestos con estructura 42 pueden prepararse como se representa en el Esquema 12. La reacción de la cetona 37 con hidroxilamina proporciona una oxima que se reduce posteriormente con cinc para proporcionar el compuesto de amina 38. El compuesto de cetona 37 puede prepararse usando numerosos métodos familiares para los expertos en la materia. El tratamiento del compuesto 38 con cloruro de metiloxalilo proporciona el compuesto 39. La ciclación del compuesto 39 en el compuesto 40 puede lograrse con oxicloruro de fósforo a 120 °C. La conversión del compuesto 40 en el compuesto 42 se logra usando los métodos tratados en el Esquema 4.

10

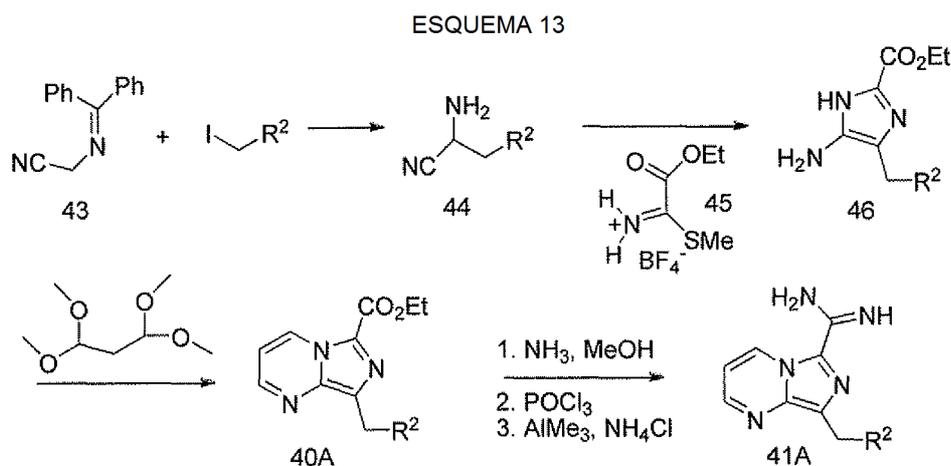
ESQUEMA 12



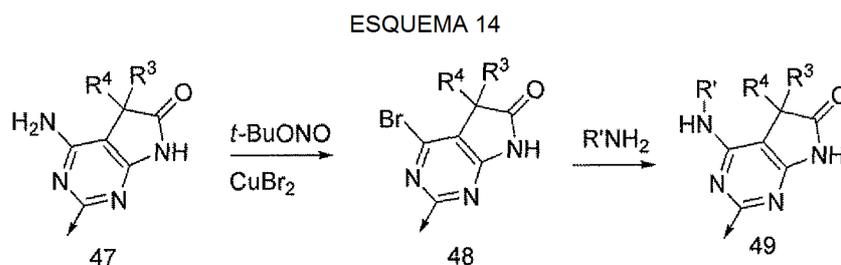
La preparación del compuesto 41A se esboza en el Esquema 13. La alquilación del compuesto 43 usando una base tal como hidróxido de potasio y un catalizador de transferencia de fase tal como cloruro de benciltriethylamonio en disolvente de diclorometano proporciona el compuesto de aminonitrilo 44. La reacción del compuesto 44 con el compuesto 45 en un disolvente tal como 1,4-dioxano a temperatura ambiente proporciona el compuesto 46. El compuesto 45 puede prepararse mediante la metilación de tiooxamato de etilo con tetrafluoroborato de trimetiloxonio. La conversión del compuesto 46 en el compuesto 40A se consigue mediante el calentamiento con 1,1,3,3-tetrametoxipropano a 160 °C en un disolvente alcohólico tal como etanol. El compuesto 40A después se convierte en la amidina 41A usando la secuencia de tres etapas representa en el Esquema 13.

15

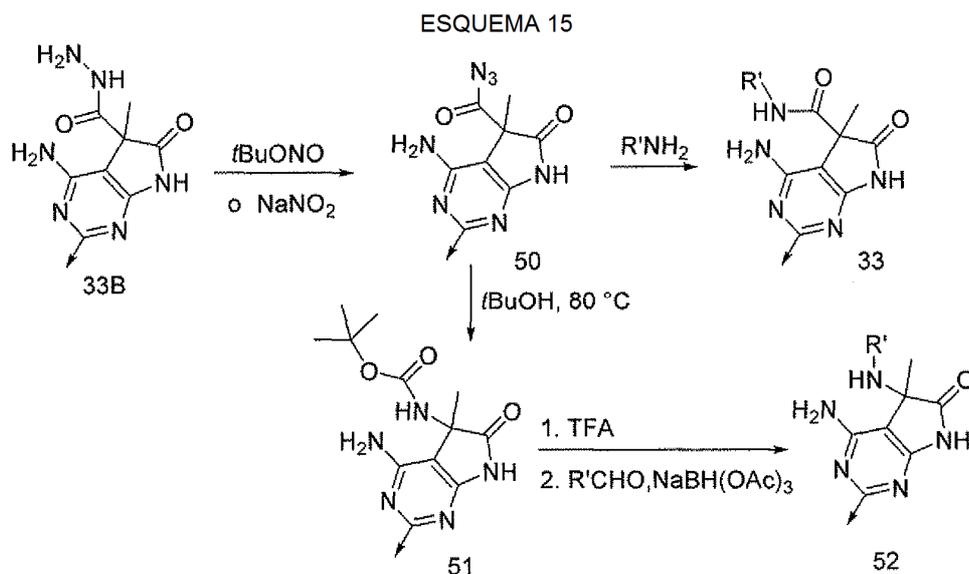
20



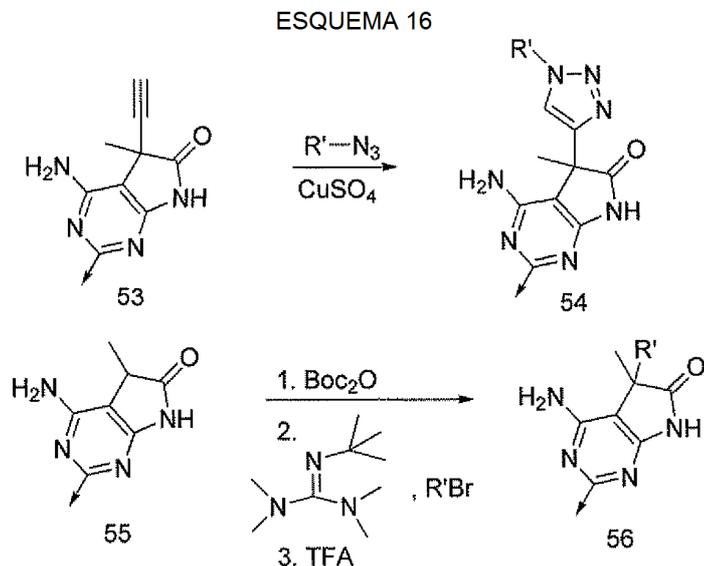
- 5 Los compuestos que poseen un sustituyente alquilaminopirimidina (es decir, el compuesto 49) puede prepararse como se esboza en el Esquema 14. La reacción del compuesto 47 con nitrito de *tert*-butilo y bromuro de cobre (II) a 65 °C en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano proporciona el bromuro 48. Éste puede hacerse reaccionar después con aminas a temperatura elevada (50 °C a 150 °C) para proporcionar el compuesto 49.



- 10 El éster 32 del Esquema 9 puede convertirse en la alquilamida 33 simplemente mediante el calentamiento con una amina. Pueden prepararse aril y heteroaril amidas mediante el tratamiento del compuesto 32 con una amina y un reactivo tal como *i*-PrMgCl, *i*-PrMgCl con LiCl o AlMe₃. Como alternativa, pueden prepararse amidas a partir de la acilhidrazida 33B como se representa en el Esquema 15. El tratamiento de 33B con nitrito de sodio o un nitrito de alquilo tal como nitrito de *tert*-butilo proporciona la acilazida 50. Ésta puede hacerse reaccionar con una alquil, aril o heteroaril amina a temperatura ambiente para proporcionar la amida 33. Como alternativa, la acilazida 50 se somete al reordenamiento de Curtius a temperatura elevada para proporcionar un isocianato que después puede reaccionar con una amina para proporcionar una urea o un alcohol tal como *tert*-butanol para proporcionar el carbamato 51 como se representa en el Esquema 15. Después, el carbamato 51 puede tratarse con un ácido tal como ácido trifluoroacético para proporcionar la amina primaria que después puede usarse en diversas reacciones, tales como un acoplamiento con un ácido carboxílico o una aminación reductora para proporcionar el compuesto 52, como el representado en el Esquema 15.
- 15
- 20



La amida **33A** del Esquema 9 puede convertirse en varios sustituyentes usando métodos familiares para los expertos en la materia. Además de los métodos representados en el Esquema 9, el compuesto **33A** puede convertirse en el nitrilo correspondiente mediante el tratamiento con un reactivo tal como oxiclورو de fósforo. Como alternativa, la amida **33A** puede hacerse reaccionar con el reactivo de Lawesson para formar una tioamida que después puede convertirse en varios heterociclos, tales como 1,3-tiazol. Un 1,2,3-triazol puede prepararse mediante la reacción catalizada por cobre del alquino **53** y una azida como se representa en el Esquema 16. Como alternativa, el compuesto **56** puede prepararse mediante la alquilación de la lactama monosustituída **55** como se representa en el Esquema 16.



Por todos los esquemas y ejemplos de síntesis, se usan abreviaturas con los siguientes significados a menos que se indique lo contrario:

ac, ac. = Acuoso	AIBN = 2,2'-azobisisobutironitrilo
Ar = arilo	AuCl_3 = tricloruro de oro
Ac = acetato	Bn = bencilo
BF_3OEt_2 = dietil eterato de trifluoruro de boro	$t\text{-BuOK}$ = <i>terc</i> -butóxido de potasio
Bu = butilo, <i>t</i> -Bu = <i>terc</i> -butilo	$t\text{-Boc}_2\text{O}$ = dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
$t\text{-BuONO}$ = nitrito de <i>terc</i> -butilo	conc, conc. = concentrado
CP= ciclopropilo	DBU = 1,8-diazabicyclo[4.3.0]undec-7-eno
dppf = 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno	dba = dibencilidenacetona
DCE = 1,2-dicloroetano	DCM = diclorometano

DIEA = diisopropiletilamina	DME = 1,2-dimetoxietano
DMA, DMAC = dimetilacetamida	DMF = <i>N,N</i> -dimetilformamida
DMAP = 4-dimetilaminopiridina	DMSO = dimetilsulfóxido
Et = etilo	EDC = clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EtOAc = acetato de etilo	EtOH = etanol
Eq. = equivalente o equivalentes	Fe(acac) ₃ = acetilacetato de hierro (III)
HOAc = ácido acético	HPLC = cromatografía líquida de alta presión
h = horas	HMPA = hexametilfosforamida
iPr = isopropilo	iPA = alcohol isopropílico
IPA, i-PrOH = isopropanol	LDA = diisopropilamida de litio
LAH = hidruro de aluminio y litio	LiHMDS, LHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio
Me = metilo	MeOH = metanol
min, min. = minuto	pf = punto de fusión
mCPBA = ácido 3-cloroperoxisbenzoico	NMP = <i>N</i> -metilpirrolidona
NaHMDS = bis(trimetilsilil)amida de sodio	NBS = <i>N</i> -bromosuccinimida
NIS = <i>N</i> -yodosuccinimida	RMN = resonancia magnética nuclear
PDA = matriz de fotodiodos	Pd/C = paladio sobre carbono activado
Pd ₂ (dba) ₃ = tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)	Ph = fenilo
Pd(PPh ₃) ₄ = tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)	Pr = propilo
iPrMgCl = cloruro de isopropilmagnesio	kPa = kilopascales
Tr = tiempo de retención	PTFE = politetrafluoroetileno
TA = temperatura ambiente	sat. = saturado
SFC = cromatografía de fluidos supercríticos	TEA = trietilamina
TFA = ácido trifluoroacético	THF = tetrahidrofurano
TLC = cromatografía en capa fina	prep TLC = cromatografía en capa fina preparativa
TMSCN = cianuro de trimetilsililo	TsCl = cloruro de 4-toluenosulfonilo

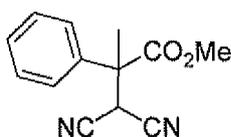
Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar con todo detalle la presente invención, y no deben interpretarse como limitantes del alcance de ninguna manera. A menos que se indique lo contrario:

- 5 1) Todas las operaciones se realizaron a temperatura normal o ambiente (TA), es decir, a una temperatura en el intervalo de 18-25 °C;
- 2) Las reacciones se realizan generalmente usando disolventes anhidros disponibles en el mercado en una atmósfera inerte, ya sea nitrógeno o argón;
- 3) Las reacciones de microondas se realizaron usando un sistema Biotage Initiator™ o CEM Explorer®;
- 10 4) La evaporación del disolvente se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida (4,5-30°mmHg) con una temperatura del baño de hasta 50 °C;
- 5) El curso de las reacciones se siguió mediante cromatografía en capa fina (TLC) y/o cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en tándem seguida de espectroscopía de masas (EM) con electronebulización, denominada en el presente documento CLEM y cualesquier tiempos de reacción se proporcionan solo para ilustración;
- 15 6) La estructura de todos los compuestos finales se aseguró mediante al menos una de las técnicas siguientes: EM o espectrometría de resonancia magnética nuclear de protones (RMN ¹H), y la pureza se aseguró mediante al menos una de las siguientes técnicas: TLC o HPLC;
- 7) Los espectros de RMN ¹H se registraron ya sea en una Unidad Varian o un Instrumento Varian Inova a 400, 20 500 o 600 MHz usando el disolvente indicado; cuando se enumeran, los datos de RMN están en forma de valores delta para los protones de diagnóstico principales, proporcionados en partes por millón (ppm) relativos a los picos de disolvente residual (multiplicidad y número de hidrógenos); las abreviaturas convencionales utilizadas para la forma de la señal son: s. singlete; d. doblete (aparente); t. triplete (aparente); m. multiplete; a. ancho; etc.;
- 25 8) Los datos de EM se registraron en una unidad Waters Micromass, en interfaz con un instrumento de HPLC Hewlett-Packard (Agilent 1100) y que funciona en el software MassLynx/OpenLynx; se usó ionización por electronebulización con detección de iones positivos (EN+) o negativos (EN-); y detección de diodos en serie.
- 9) La purificación de los compuestos mediante HPLC preparativa de fase inversa se realizó en un sistema Gilson usando una columna C18 YMC-Pack Pro (d.i. de 150 × 20°mm) eluyendo a 20 ml/min con un gradiente de agua/acetonitrilo (TFA al 0,1 %) (normalmente de acetonitrilo al 5 % a acetonitrilo al 95 %) o en un sistema 30 Shimadzu usando una columna Sunfire Prep C18 OBD 5°µM (d.i. de 100 × 30°mm) eluyendo a 50 ml/min con un gradiente de agua/acetonitrilo (TFA al 0,1 %);
- 10) La purificación de los compuestos mediante cromatografía en capa fina preparativa (PTLC) se realizó sobre placas de vidrio de 20 × 20°cm recubiertas con gel de sílice, disponibles en el mercado de Analtech; o E. Merck.
- 35 11) La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó en una columna de gel de sílice de vidrio usando Kieselgel 60, 0,063-0,200°mm (SiO₂), o en un sistema de cartucho de SiO₂ Biotage usando los sistemas Biotage Horizon y Biotage SP-1; o un cartucho de SiO₂ Teledyne Isco usando el sistema de CombiFlashRf;
- 12) Los símbolos químicos tienen sus significados habituales, y también se han usado las siguientes

abreviaturas: h (horas), min (minutos), v (volumen), p (peso), p.e. (punto de ebullición), p.f. (punto de fusión), L (litro o litros), ml (mililitros), g (gramo o gramos), mg (miligramo o miligramos), mol (moles), mmol (milimoles), eq o equiv (equivalentes o equivalentes), CI50 (concentración molar que da como resultado el 50 % de la máxima inhibición posible), CE50 (concentración molar que da como resultado el 50 % de la máxima eficacia posible), μM (micromolar), nM (nanomolar), aprox (aproximadamente).

INTERMEDIO 1

3,3-DICIANO-2-METIL-2-FENILPROPANOATO DE METILO

Etapa A: 2-fenilpropanoato de metilo

Se añadió trimetilsilildiazometano (2,0 M en hexanos, 40 ml, 80°mmol) gota a gota a una solución de ácido 2-fenilpropiónico racémico (10,0 g, 66,6°mmol) en benceno (100 ml) y metanol (20 ml) enfriado en un baño de hielo. Después de que la adición fuera completa, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la solución se concentró para proporcionar el producto indicado. $m/z = 165,1$ (M+H).

Etapa B: 2-bromo-2-fenilpropanoato de metilo

Una solución de tetracloruro de carbono (150 ml) del intermedio de la Etapa A (10,39 g, 66,6°mmol), N-bromosuccinimida (14,22 g, 80°mmol) y AIBN (0,547 g, 3,33°mmol) se calentó a reflujo. Después de 4 horas la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto indicado. RMN ^1H (500 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ 7,59-7,53 (m, 2H); 7,37-7,30 (m, 3H); 3,80 (s, 3H); 2,31 (s, 3H).

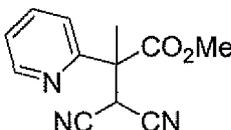
Etapa C: 3,3-diciano-2-metil-2-fenilpropanoato de metilo

Se añadieron malononitrilo (4,29 g, 65°mmoles) y *t*-butóxido de potasio (7,29 g, 65°mmol) a una solución de THF (100 ml) que contenía el intermedio de la Etapa B (15,8 g, 65°mmol). Después, la solución de reacción se colocó en un baño de aceite a 85 °C durante 4 horas. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto racémico indicado. RMN ^1H (500 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$): δ 7,44-7,42 (m, 3H); 7,38-7,36 (m, 2H); 4,50 (s, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,00 (s 3H). El material racémico se resolvió en un instrumento preparativo Berger SFC II usando una columna ChiralPak AD-H, de D.I. de 250 × 30 mm y un eluyente de SFC de CO_2 /metanol.

INTERMEDIO 2

3,3-DICIANO-2-METIL-2-(PIRIDIN-2-IL)PROPANOATO DE METILO

5

Etapa A: 2-(piridin-2-il)propanoato de metilo

10 Se añadió 2-piridilacetato de metilo (6,81 ml, 50°mmol) gota a gota a LHMS (1,0 M en THF, 50 ml) y THF (65 ml) se enfrió a 0 °C. Después de 30 minutos se añadió yodometano (3,97 g, 63,5°mmol) a la solución. Después de agitarse durante 1 hora a 0 °C, la solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto indicado. RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d): δ 8,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H); 7,66 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H); 7,18 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H); 3,96 (c, J = 7,2 Hz, 1H); 3,69 (s, 3H); 1,56 (d, J = 7,2 Hz, 3H). *m/z* = 166,5 (M+H).

15

Etapa B: 2-bromo-2-(piridin-2-il)propanoato de metilo

20 Se añadió perclorato de magnesio (0,46 g, 2,08°mmol) a una solución de acetonitrilo (18 ml) que contenía el intermedio de la Etapa a (1,04 g, 6,30°mmol). Después de agitarse durante 5 minutos se añadió N-bromosuccinimida (1,35 g, 7,55°mmol) y la solución de reacción se agitó durante la noche. Después, la solución se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ ac. 1 N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto indicado. RMN ¹H (400 MHz, CH₃CN-d₃): δ 8,48 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 7,85-7,76 (m, 2H); 7,32-7,26 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 2,24 (s, 3H). *m/z* = 244,4 (M+H).

25

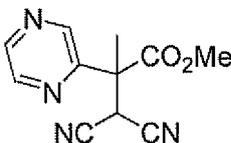
Etapa C: 3,3-diciano-2-metil-2-(piridin-2-il)propanoato de metilo

30 Se añadió una solución en DMF (7 ml) de malononitrilo (0,413 g, 6,24°mmol) a una suspensión de NaH (0,252 g, 6,30°mmol, 60 %) en DMF (9 ml) enfriada a 0 °C. Después de 10 minutos se añadió una solución en DMF (7 ml) del intermedio de la Etapa B (1,438 g, 5,89°mmol). Después, la solución de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, la solución se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto indicado. RMN ¹H (400 MHz, CHCl₃-d): δ 8,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 7,79 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,32 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H); 5,25 (s, 1H); 3,77 (s, 3H); 2,01 (s, 3H). *m/z* = 230,2 (M+H). El material racémico se resolvió en un instrumento preparativo Berger SFC II usando una columna ChiralCel IA-H, de D.I. de 250 × 30 mm y un eluyente de SFC de CO₂/metanol/MeCN.

35

INTERMEDIO 3

40 3,3-DICIANO-2-METIL-2-(PIRAZIN-2-IL)PROPANOATO DE METILO

Etapa A: 2-(pirazin-2-il)propanoato de terc-butilo

45

Una solución de NaHMDS (1 M en tolueno, 349 ml, 349°mmol) se añadió durante 5 minutos a una solución de tolueno (200 ml) que contenía cloropirazina (20 g, 175°mmol) y propionato de *t*-butilo (22,73 g, 175°mmol) enfriada a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 2 horas y después a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, la reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto indicado. *m/z* = 209,3 (M+H).

50

Etapa B: 2-(pirazin-2-il)propanoato de metilo

55 Se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) a una solución en DCM (100 ml) del intermedio de la Etapa A (30,1 g, 144°mmol). Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente el disolvente se concentró para proporcionar 18 g de un aceite de color rojo. *m/z* = 153,2 (M+H). A este aceite se le añadieron 50 ml de MeOH, 200 ml de benceno y trimetilsililidiazometano (2,0 M en hexanos, 60 ml, 120°mmol). Después de agitarse durante 10

minutos la reacción se inactivó con ácido trifluoroacético. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto indicado. $m/z = 167,1$ (M+H).

5 Etapa C: 2-bromo-2-(pirazin-2-il)propanoato de metilo

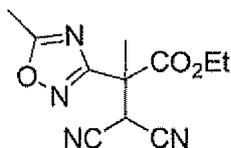
Una solución de tetracloruro de carbono (150 ml) que contenía el intermedio de la Etapa B (18 g, 108°mmol), N-bromosuccinimida (26,6 g, 150°mmol) y AIBN (0,5 g) se calentó a reflujo durante la noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto indicado. $m/z = 245,1$ (M+H).

Etapa D: 3,3-diciano-2-metil-2-(pirazin-2-il)propanoato de metilo

15 Una solución en DMF (15 ml) de hidruro de sodio (0,38 g, 9,4°mmol, 60 %) se añadió a malononitrilo (0,62 g, 9,4°mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C. Después de 10 minutos se añadió el intermedio de la Etapa C (2,1 g, 8,6°mmol). Después de agitarse durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto indicado. RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 8,85 (1H, s), 8,65 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,58 (1H, s), 5,12 (1H, s), 3,81 (3H, s), 2,09 (3H, s). $m/z = 231,0$ (M+H).

INTERMEDIO 4

25 3,3-DICIANO-2-METIL-2-(5-METIL-1,2,4-OXADIAZOL-3-IL)PROPANOATO DE ETILO



Etapa A: (3Z)-3-amino-3-(hidroxiimino)-2-metilpropanoato de etilo

30 Se disolvieron 2-metilcianoacetato de etilo (5 g, 39°mmol) e hidroxilamina (2,6 g, 39°mmol) en 50 ml de MeOH. La solución se calentó a 50 °C durante la noche. Después, la solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto indicado. RMN ¹H δ (ppm) (DMSO-d₆): 9,05 (1H, s), 5,40 (2H, s), 4,06 (2H, dd, J = 12,8, 7,0 Hz), 3,15 (1H, m), 1,24 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz). $m/z = 161,1$ (M+H).

35 Etapa B: 2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de etilo

Se añadió anhídrido acético (4,6 ml, 49°mmol) a una solución en piridina (50 ml) del intermedio de la Etapa A (2,6 g, 16,2°mmol). La solución se calentó a reflujo durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante la noche. Después, la solución se concentró para retirar la mayor parte de la piridina. La solución concentrada se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto indicado. RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 4,19 (2H, dd, J = 7,2, 3,6 Hz), 3,94 (1H, m, J = 7,3 Hz), 2,58 (3H, s), 1,60 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz). $m/z = 185,1$ (M+H).

45 Etapa C: 2-bromo-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de etilo

Una solución de tetracloruro de carbono (30 ml) que contenía el intermedio de la Etapa B (1,9 g, 10,3°mmol), N-bromosuccinimida (3,56 g, 20°mmol) y AIBN (0,1 g) se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto indicado. $m/z = 263,0$ (M+H).

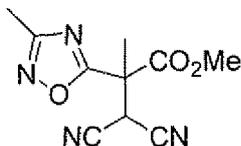
Etapa D: 3,3-diciano-2-metil-2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)propanoato de etilo

55 Se añadió DBU (2,56 ml, 8,1°mmol) gota a gota a una solución en THF (20 ml) de malononitrilo (1,12 g, 17°mmol) a -78 °C y el intermedio de la Etapa C (1,49 g, 5,66°mmol). La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto indicado. RMN ¹H δ (ppm) (CHCl₃-d): 4,79 (1H, s), 4,30 (2H, dd, J = 7,1, 2,6 Hz), 2,64 (3H, s), 2,02 (3H, s), 1,31-1,25 (3H, m).

INTERMEDIO 5

3,3-DICIANO-2-METIL-2-(3-METIL-1,2,4-OXADIAZOL-5-IL)PROPANOATO DE METILO

5

Etapa A: 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de metilo

10 A un recipiente a presión con tapa a rosca se le añadieron oxima de acetamida (0,900 g, 12,2°mmol) y metil malonato de dimetilo (3,55 g, 24,3°mmol) y la mezcla resultante se calentó a 140 °C durante 4 horas. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto indicado (aceite incoloro). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 4,09 (1H, c, J = 7,4 Hz), 3,76 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,79 (3H, d, J = 7,4 Hz). *m/z* = 171 (M+H).

15 Etapa B: 2-bromo-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de metilo

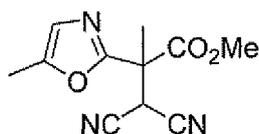
20 El intermedio de la Etapa A (0,765 g, 4,50°mmol), NBS (0,960 g, 5,39°mmol) y AIBN (0,037 g, 0,225°mmol) en 20 ml de CCl₄ se calentaron a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto indicado (aceite de color amarillo pálido). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 3,89 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,39 (3H, s). *m/z* = 249 (M+H).

Etapa C: 3,3-diciano-2-metil-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoato de metilo

25 A NaH (0,525 g, 13,1°mmol, 60 %) en 10 ml de DMF a 0 °C se le añadió gota a gota malononitrilo (0,867 g, 13,1°mmol) en 10 ml de DMF. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió el intermedio de la Etapa C (2,970 g, 11,92°mmol) en 5 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas. Después, la solución se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto indicado (aceite incoloro). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 4,83 (1H, s), 3,91 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,10 (3H, s).

INTERMEDIO 6

35 3,3-DICIANO-2-METIL-2-(5-METIL-1,3-OXAZOL-2-IL)PROPANOATO DE METILO

Etapa A: 2-metil-3-oxo-3-(prop-2-in-1-ilamino)propanoato de metilo

40 A un recipiente a presión con tapa a rosca se le añadieron propargilamina (3,05 g, 55,4°mmol) y metil malonato de dimetilo (8,10 g, 55,4°mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante la noche. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto indicado (sólido de color blanco). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6,82 (1H, s), 4,16-4,05 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,38 (1H, c, J = 7,3 Hz), 2,29-2,26 (1H, m), 1,51 (3H, d, J = 7,5 Hz).

Etapa B: 2-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)propanoato de metilo

50 Al intermedio de la Etapa A (1,46 g, 8,63°mmol) en 20 ml de CH₃CN a temperatura ambiente se le añadió una solución de AuCl₃ (0,262 g, 0,863°mmol) en 5 ml de CH₃CN. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 14 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto indicado (aceite de color amarillo pálido). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6,78 (1H, s), 4,07 (1H, c, J = 7,4 Hz), 3,79 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,67 (3H, d, J = 7,5 Hz).

55 Etapa C: 2-bromo-2-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)propanoato de metilo

Una mezcla del intermedio de la Etapa B (0,322 g, 1,903°mmol), NBS (0,373 g, 2,09°mmol) y AIBN (0,016 g, 0,095°mmol) en 15 ml de CCl₄ se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se

filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar una mezcla 7:1 del producto indicado y 2-bromo-2-[4-(bromometil)-1,3-oxazol-2-il]propanoato de metilo (aceite de color amarillo pálido). La mezcla se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

5

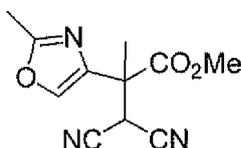
Etapa D: 3,3-diciano-2-metil-2-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)propanoato de metilo

A NaH (60 %, 0,085 g, 2,1^ommol) en 5 ml de DMF a 0 °C, se le añadió gota a gota malononitrilo (0,141 g, 2,13^ommol) en 3 ml de DMF. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 15 minutos, se le añadió el intermedio de la Etapa C en 5 ml de DMF. Después de agitarse durante la noche la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. La solución se extrajo con EtOAc, se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto indicado (un aceite de color amarillo pálido). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 6,82 (1H, s), 4,86 (1H, s), 3,87 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,05 (3H, s).

15

INTERMEDIO 7

3,3-DICIANO-2-METIL-2-(2-METIL-1,3-OXAZOL-4-IL)PROPANOATO DE METILO



20

Etapa A: (2-metil-1,3-oxazol-4-il)acetato de metilo

Una mezcla de acetamida (1,312 g, 22,21^ommol) y cloroacetoacetato de metilo en 20 ml de 1,4-dioxano y 20 ml de tolueno se calentó a 120 °C durante 4 horas. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto indicado (un aceite de color amarillo pálido). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,58 (1H, s), 3,78 (3H, s), 3,64 (2H, s), 2,51 (3H, s).

25

Etapa B: 2-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)propanoato de metilo

30

Al intermedio de la Etapa A (1,35 g, 8,71^ommol) y HMPA (6,24 g, 34,8^ommol) en 10 ml de THF a -78 °C se le añadió gota a gota una solución de LDA (2,0 M, 5,22 ml, 10,5^ommol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y se le añadió gota a gota MeI (1,48 g, 10,45^ommol). La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto indicado (aceite de color amarillo). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,48 (1H, s), 3,77 (3H, s), 3,76 (1H, c, J = 7,5 Hz), 2,49 (3H, s), 1,55 (3H, d, J = 7,5 Hz).

35

Etapa C: 2-bromo-2-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)propanoato de metilo

40

Una mezcla del intermedio de la Etapa B (2,336 g, 13,81^ommol), NBS (2,458 g, 13,81^ommol) y AIBN (0,113 g, 0,690^ommol) en 50 ml de CCl₄ se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto indicado (aceite de color amarillo). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,72 (1H, s), 3,89 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,29 (3H, s).

45

Etapa D: 3,3-diciano-2-metil-2-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)propanoato de metilo

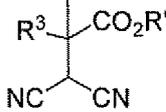
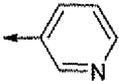
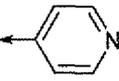
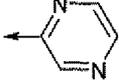
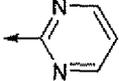
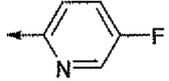
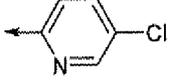
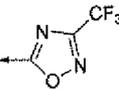
A NaH (60 %, 0,293 g, 7,32^ommol) en 10 ml de DMF a temperatura ambiente se le añadió gota a gota malononitrilo (0,483 g, 7,32^ommol) en 5 ml de DMF. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió el intermedio de la Etapa C (1,82 g, 7,32^ommol) en 10 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y después se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto indicado (un aceite de color amarillo pálido). RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,66 (1H, s), 4,88 (1H, s), 3,87 (3H, s), 2,49 (3H, s), 1,92 (3H, s). *m/z* = 234 (M+H).

55

Usando esencialmente los mismos procedimientos descritos en los intermedios 1 a 7, se hicieron los siguientes compuestos de la Tabla 1.

60

Tabla 1

			
INTERMEDIO	R ³	R ¹	m/z (M+H)
8	2-F Ph	Me	247,1
9	3-F Ph	Me	no ionizado
10	4-F Ph	Me	247,2
11	3,5-di-F Ph	Me	265,0
12	4-Cl Ph	Me	no ionizado
13	4-Br Ph	Me	307,1
14	4-MeSO ₂ Ph	Me	307,2
15		Et	244,2
16		Et	244,2
17		Me	231,2
18		Et	245,1
19		Me	248,0
20		Me	263,9
21	CO ₂ Me	Me	no ionizado
22	CO ₂ Et	Et	no ionizado
23		Me	no ionizado
24	H	Et	no ionizado

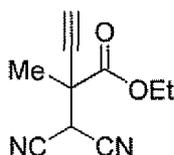
Intermedio	Datos
11	RMN ¹ H (500 MHz, CHCl ₃ -d): δ 7,46-7,40 (m, 1H); 7,17-7,07 (m, 3H); 4,49 (s, 1H); 3,82 (s, 3H); 2,00 (s, 3H).
12	RMN ¹ H (400 MHz, CH ₃ CN-d ₃): δ 7,49-7,45 (m, 2H); 7,40-7,35 (m, 2H); 4,76 (s, 1H); 3,76 (s, 3H); 1,90 (s, 3H).
13	RMN ¹ H (500 MHz, CH ₃ CN-d ₃): δ 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 4,80 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 1,93 (s, 3H).
21	RMN ¹ H (500 MHz, CHCl ₃ -d): δ 4,58 (s, 1H); 3,92 (s, 3H); 1,87 (s, 3H).

22	RMN ¹ H (500 MHz, CHCl ₃ -d): δ 4,55 (1H, s), 4,41-4,28 (4H, m), 1,83 (3H, s), 1,35 (6H, t, J = 7,15 Hz).
23	RMN ¹ H (500 MHz, CHCl ₃ -d): δ 4,84 (1H, s), 3,95 (3H, s), 2,18 (3H, s).

INTERMEDIO 25

2-(DICIANOMETIL)-2-METILBUT-3-INOATO DE ETILO

5

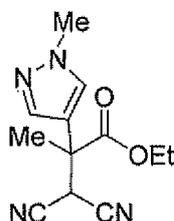


A un matraz que contenía LiCl anhidro (25,8 mg, 0,609°mmol) en THF (1 ml) se le añadió una solución de bromuro de etinilmagnesio (1,3 ml, 0,640°mmol, 0,5 M en THF). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 min. Después, la solución resultante se añadió gota a gota a una solución en THF (22,5 ml) de 3,3-diciano-2-metilprop-2-enoato de etilo (0,609 ml, 0,609°mmol, solución 1 M en benceno) se enfrió a -10 a -20 °C. Se preparó 3,3-diciano-2-metilprop-2-enoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito por Hagiware *et. al. Synthesis* 1974, 9, 669. La reacción se agitó durante 10 min en el baño de enfriamiento después se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y después se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc proporcionó el producto del título en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CHCl₃-d): δ 4,34 (c, J = 7,17 Hz, 2H); 4,31 (s, 1H); 2,66 (s, 1H); 1,80 (s, 3H); 1,35 (t, J = 7,14 Hz, 3H).

INTERMEDIO 26

20

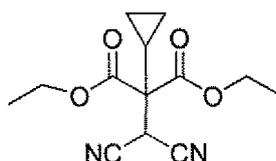
3,3-DICIANO-2-METIL-2-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)PROPANOATO DE ETILO



Se añadió complejo de LiCl de cloruro de isopropilmagnesio (1627 µl, 2,115°mmol, 1,3 M en THF) a una solución en THF de 4-yodopirazol (400 mg, 1,923°mmol) enfriado a -30 °C. La reacción se agitó durante ~ 2 horas manteniendo la temperatura entre -20 y -30 °C. Después de dos horas, se añadió 3,3-diciano-2-metilprop-2-enoato de etilo (1442 µl, 1,442°mmol, solución 1 M en benceno) rápidamente y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante cinco minutos. Después, la reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo entre EtOAc. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró *al vacío*. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc proporcionó el producto del título en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CHCl₃-d): δ 7,44 (s, 1H); 7,42 (s, 1H); 4,44 (s, 1H); 4,28-4,19 (m, 2H); 3,86 (s, 3H); 1,84 (s, 3H); 1,25 (t, J = 7,12 Hz, 3H).

INTERMEDIO 27

CICLOPROPIL(DICIANOMETIL)PROPANODIOATO DE DIETILO



40

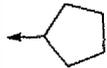
Una solución en THF (45,0 ml) de (dicianometiliden)propanodioato de dietilo (4,50 ml, 4,50°mmol, solución 1 M en benceno) se enfrió a 0 °C y se añadieron bromuro de ciclopropilmagnesio (9,00 ml, 4,50°mmol) y cloruro de litio (0,191 g, 4,50°mmol). Se preparó (dicianometiliden)propanodioato de dietilo de manera análoga al procedimiento de Sentman *et. al. J. Org. Chem.* 1982, 47, 4577. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y después se calentó a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 2 h adicionales. La reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó

45

con NH₄Cl acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *al vacío*. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc proporcionó el producto indicado en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CHCl₃-d): δ 4,41 (s, 1H); 4,38-4,26 (m, 4H); 1,52-1,45 (m, 1H); 1,33 (t, J = 7,14 Hz, 6H); 0,86-0,79 (m, 2H); 0,71-0,66 (m, 2H).

5 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Intermedio 27, se hicieron los siguientes compuestos de la Tabla 1A.

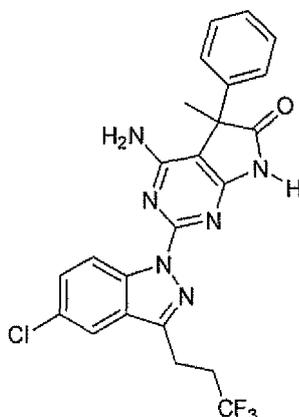
Tabla 1A

INTERMEDIO	R ⁴	Datos
28	Et	RMN ¹ H (500 MHz, CHCl ₃ -d): δ 4,53-4,39 (m, 1H); 4,36-4,26 (m, 4H); 2,26 (q, J = 7,52 Hz, 2H); 1,31 (t, J = 7,15 Hz, 6H); 1,05 (t, J = 7,51 Hz, 3H).
29	<i>i</i> Pr	RMN ¹ H (500 MHz, CHCl ₃ -d): δ 4,44 (s, 1H); 4,36 (q, J = 7,15 Hz, 4H); 2,79-2,68 (m, 1H); 1,38-1,31 (m, 6H); 1,15 (d, 6H).
30		RMN ¹ H (500 MHz, CHCl ₃ -d): δ 4,40-4,26 (m, 5H); 2,72-2,61 (m, 1H); 1,86-1,92 (m, 2H); 1,77-1,50 (m, 6H); 1,36-1,30 (m, 6H).

10 EJEMPLO 1

4-AMINO-2-[5-CLORO-3-(3,3,3-TRIFLUOROPROPIL)-1H-INDAZOL-1-IL]-5-METIL-5-FENIL-5,7-DIHI-DRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA

15



Etapa A: 1-(2-bromo-5-clorofenil)4,4,4-trifluorobutan-1-ona

20 Una solución en THF de bis(trimetilsilil)amida de sodio (1,0 M, 194 ml, 194^ommol) se añadió gota a gota a una solución en THF (400 ml) a -78 °C que contenía 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo (16,10 g, 64,5^ommol) y ácido 4,4,4-trifluorobutírico (9,17 g, 64,5^ommol). Después de agitarse durante 15 minutos a -78 °C, la solución se calentó a 0 °C y se agitó durante 2 horas adicionales. La reacción se inactivó con un exceso de HCl acuoso 1 N (aproximadamente 400 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró para retirar la mayor parte del THF. Después, la solución se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ 1 N (dos veces) y salmuera. La fase orgánica se secó después sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto indicado (sólido). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,33 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H); 3,22 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 2,68-2,56 (m, 2H).

30 Etapa B: (2E)-2-[1-(2-bromo-5-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutiliden]hidracincarboximidoamida

A un recipiente a presión con tapa a rosca se le añadió el intermedio de la Etapa A (3,22 g, 10,2^ommol), clorhidrato de aminoguanidina (1,69 g, 15,3^ommol), metanol (25 ml) y dietil eterato de trifluoruro de boro (2,6 ml, 20,4^ommol). La solución de reacción se calentó a 100 °C durante 70 minutos. La solución se concentró y el residuo se repartió entre

35

EtOAc y NaOH acuoso 1 N. La fase orgánica se lavó dos veces con NaOH acuoso 1 N y salmuera (1 vez). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto indicado en forma de una mezcla de isómeros *E,Z* de hidrazona. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,24-7,17 (m, 1H); 7,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 2,68-2,51 (m, 4H). *m/z* = 371 (M+H).

5 Etapa C: 4-amino-2-[(2E)-2-[1-(2-bromo-5-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutiliden]hidrazinil]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

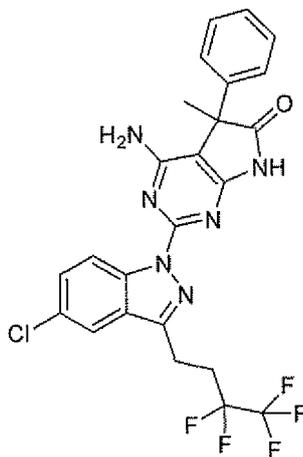
10 Una solución en metanol (4 ml) del intermedio de la Etapa B (50 mg, 0,135^ommol), el Intermedio racémico 1 (61,4^ommol, 0,269^ommol) y bicarbonato de sodio (11,3 mg, 0,135^ommol) se calentó a 135 °C durante 40 minutos en un microondas. La solución se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto indicado que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* = 567,2 (M+H).

15 Etapa D: 4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

20 Una solución en DMF (3 ml) del intermedio de la Etapa C en bruto (77 mg, 0,135^ommol), yoduro de cobre (I) (25,7 mg, 0,135^ommol) y N,N'-dimetiletildiamina (14,3 mg, 0,162^ommol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa de NH₄OH al 10 % (2 veces), agua (3 veces) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa usando un gradiente de agua/acetonitrilo (con TFA al 0,1 %). El material aislado se convirtió en la base libre mediante la suspensión en EtOAc, el lavado con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 veces) y salmuera. La solución se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto indicado en forma de una mezcla racémica. Los enantiómeros se separaron en una columna Chiralpak IB usando EtOH al 7 %/heptano como eluyente para proporcionar el compuesto indicado. Los datos se proporcionan para el enantiómero que eluye más rápido RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 11,23 (1H, s), 8,86 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 9,0, 2,1 Hz), 7,37-7,25 (5H, m), 6,75 (2H, s), 3,30-3,20 (2H, m), 2,88-2,76 (2H, m), 1,79 (3H, s). *m/z* = 487,1 (M+H).

EJEMPLO 2

35 4-AMINO-2-[5-CLORO-3-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-INDAZOL-1-IL]-5-METIL-5-FENIL-5,7-DIHI-DRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA



40 Etapa A: ácido 4,4,5,5,5-pentafluoropentanoico

45 A una solución acuosa de pentafluoropentanol (1 M, 1,0 g, 5,61^ommol) se le añadió sulfato de hidrógeno tetraetilamonio (10,21 mg, 0,045^ommol). La solución se calentó a 70 °C y se añadió una solución acuosa de monohidrato de permanganato de sodio (1,5 M, 1,257 g, 7,86^ommol) durante 20 minutos. La reacción se agitó a 70 °C durante 4 horas adicionales. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ (tierra de diatomeas). La torta del filtro se lavó con agua caliente (10 ml). La solución acuosa se acidificó a un pH = 1 con ácido sulfúrico concentrado (200 ul) y se extrajo con éter metil terc-butílico (10 ml, 3 veces). Las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. RMN ¹H (500 MHz, CH₃CN-*d*₃): δ 2,59 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 2,49-2,39 (m, 3H).

50

Etapa B: 1-(2-bromo-5-clorofenil)-4,4,5,5,5-pentafluoropentan-1-ona

Una solución en THF de bis(trimetilsilil)amida de sodio (1,0 M, 10 ml, 10°mmol) se añadió gota a gota a una solución en THF (20 ml) a -78 °C que contenía 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo (0,836 g, 3,35°mmol) y ácido 3,3,4,4,4-pentafluoropentanoico (0,644 g, 3,35°mmol, intermedio de la Etapa A). Después de agitarse durante 15 minutos a -78 °C, la solución se calentó a 0 °C y se agitó durante 2 horas adicionales. La reacción se inactivó con un exceso de HCl acuoso 1 N (aproximadamente 20 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró para retirar la mayor parte del THF. Después, la solución se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHO₃ 1 N (dos veces) y salmuera. La fase orgánica se secó después sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto indicado (líquido). RMN ¹H (500 MHz, CH₃CN-d₃): δ 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,40 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H); 3,23 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,61-2,50 (m, 2H). *m/z* = 365,1 (M+H).

Etapa C: (2E)-2-[1-(2-bromo-5-clorofenil)-4,4,5,5,5-pentafluoropentiliden]hidracincarboximidamida

A un recipiente a presión con tapa a rosca se le añadió el intermedio de la Etapa B (0,450 g, 1,2°mmol), clorhidrato de aminoguanidina (0,456 g, 6,2°mmol), metanol (20 ml) y dietil eterato de trifluoruro de boro (0,94 ml, 7,4°mmol). La solución de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas. La solución se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y NaOH acuoso 1 N. La fase orgánica se lavó dos veces con NaOH acuoso 1 N y salmuera (1 vez). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto indicado en forma de una mezcla de isómeros *E,Z* de hidrazona. RMN ¹H (500 MHz, CH₃ OH-d₄): δ 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,26-7,23 (m, 1H); 7,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 2,74 (s, 2H); 2,56 (s, 2H). *m/z* = 421,2 (M+H).

Etapa D: 4-amino-2-[(2E)-2-[1-(2-bromo-5-clorofenil)-4,4,5,5,5-pentafluoropentiliden]hidrazinilo]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-ona

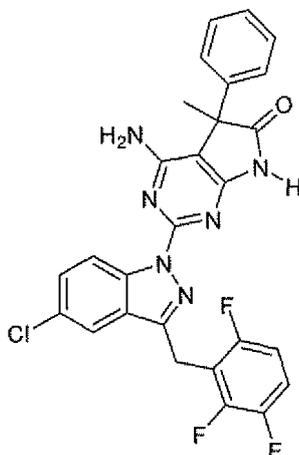
Una solución en metanol (2 ml) del intermedio de la Etapa C (50 mg, 0,12°mmol), Intermedio 1 (54 mg, 0,24°mmol, enantiómero de elución más lenta) y NaHCO₃ (10 mg, 0,12°mmol) se calentó a 135 °C durante 40 minutos en un microondas. El metanol se concentró y el residuo se recogió en EtOAc. La solución se lavó con agua (2 veces), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro para proporcionar el compuesto indicado que se usó sin purificación en el siguiente etapa. *m/z* = 617,2 (M+H).

Etapa E: 4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-ona

Una solución en DMF (2 ml) de los intermedios de la Etapa D en bruto (73 mg, 0,12°mmol), yoduro de cobre (I) (23 mg, 0,12°mmol) y N,N'-dimetilaminociclohexano (17 mg, 0,12°mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción en DMF se filtró y se purificó mediante HPLC en fase inversa usando un gradiente de agua/acetonitrilo (con TFA al 0,1 %) para obtener el compuesto indicado RMN ¹H (500 MHz, CH₃CN-d₃): δ 9,17 (s, 1H); 8,83-8,78 (m, 1H); 7,84 (d, J = 3,7 Hz, 1H); 7,54-7,49 (m, 1H); 7,38-7,28 (m, 5H); 5,38 (s, 2H); 3,31-3,26 (m, 2H); 2,73-2,66 (m, 2H); 1,82 (s, 3H). *m/z* = 537,2 (M+H).

EJEMPLO 3

4-AMINO-2-[5-CLORO-3-(2,3,6-TRIFLUOROBENCIL)-1H-INDAZOL-1-IL]-5-METIL-5-FENIL-5,7-DIHI-DRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA



Etapa A: 1-(2-bromo-5-clorofenil)-2-(2,3,6-trifluorofenil)etanona

A una solución de ácido 2,3,6-trifluorofenilacético (5 g, 26,3^ommol) y 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo en THF anhidro (53 ml) enfriada a -78 °C se le añadió lentamente NaHMDS (110 ml, 65,7^ommol, 0,6 M). Después, la reacción se calentó a 0 °C. Después de agitarse durante 30 minutos la reacción se inactivó mediante la adición de HCl acuoso 1 N (100 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para retirar los disolventes orgánicos en exceso. La solución se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 veces), agua y salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el producto indicado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 7,66-7,61 (m, 2H); 7,40 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H); 7,25 (m, 1H); 6,98 (m, 1H); 4,34 (s, 2H).

Etapa B: (2Z)-2-[1-(2-bromo-5-clorofenil)-2-(2,3,6-trifluorofenil)etiliden]hidracincarboximidamida

A un recipiente a presión con tapa a rosca se le añadió el intermedio de la Etapa A (800 mg, 2,20^ommol), clorhidrato de aminoguanidina (280 mg, 2,53^ommol), metanol (20 ml) y dietil eterato de trifluoruro de boro (0,63 ml, 4,95^ommol). Después de agitarse a 100 °C durante 1 hora, se añadieron dietil eterato de trifluoruro de boro (1 ml) y clorhidrato de aminoguanidina (200 mg) y la solución de reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas. La solución se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y NaOH acuoso 1 N. La fase orgánica se lavó con NaOH acuoso 1 N (2 veces), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después, la solución se filtró y se concentró para proporcionar el producto indicado. *m/z* = 419 (M+H).

Etapa C: 4-amino-2-[(2Z)-2-[1-(2-bromo-5-clorofenil)-2-(2,3,6-trifluorofenil)etilidene]hidrazinil]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

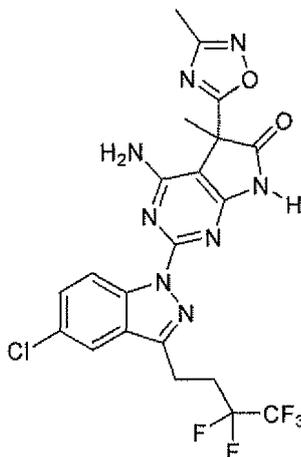
Una solución en metanol (5 ml) del intermedio de la Etapa B (100 mg, 0,24^ommol), Intermedio 1 (109 mg, 0,48^ommol, enantiómero de elución más lenta) y bicarbonato de sodio (20 mg, 0,24^ommol) se calentó a 135 °C durante 40 minutos en un microondas. La solución se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto indicado que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* = 615,1 (M+H).

Etapa D: 4-amino-2-[5-cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

Una solución en DMF (5 ml) del intermedio de la Etapa C en bruto (aproximadamente 0,24^ommol), yoduro de cobre (I) (45,3 mg, 0,24^ommol) y N,N'-dimetiletilendiamina (25,2 mg, 0,29^ommol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa de NH₄OH al 10 % (2 veces), agua (2 veces), HCl 0,5 N (1 vez) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa usando MeOH al 5 %/CHCl₃ como eluyente. El material aislado se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto indicado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 11,19 (1H, s), 8,86 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,55-7,43 (2H, m), 7,34-7,24 (5H, m), 7,20 (1H, t, J = 9,7 Hz), 6,74 (2H, s), 4,46 (2H, s), 1,77 (3H, s). *m/z* = 535,4 (M+H).

EXAMPLE 4

4-AMINO-2-[5-CLORO-3-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-INDAZOL-1-IL]-5-METIL-5-(3-METIL-1,2,4-OXADIAZOL-5-IL)-5,7-DIHI-DRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA



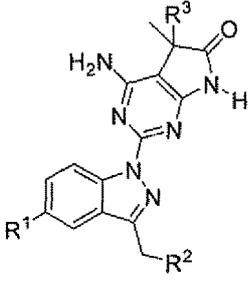
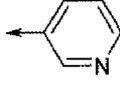
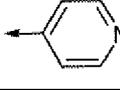
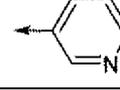
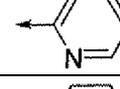
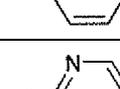
50

El compuesto indicado se preparó a partir del intermedio de la Etapa C del Ejemplo 2 y el Intermedio 5 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. El compuesto racémico se resolvió mediante cromatografía SFC quiral usando una columna OJ. Se proporcionan datos para el compuesto isómero más activo (que eluye más lentamente). RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 11,68 (1H, s), 8,83 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 9,0, 2,0 Hz), 7,15 (2H, s), 3,32-3,29 (2H, m), 2,84-2,72 (2H, m), 2,33 (3H, s), 1,88 (3H, s). m/z = 543 (M+H).

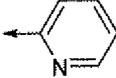
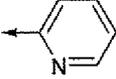
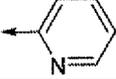
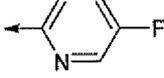
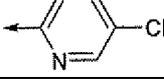
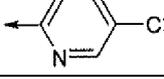
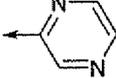
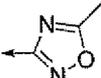
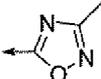
Usando esencialmente los mismos procedimientos descritos en los Ejemplos 1 a 4, se hicieron los siguientes compuestos de la Tabla 2 y la Tabla 3.

10

Tabla 2

				
EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	m/z (M+H)
5	H	2-F Ph	Ph	465,4
6	Cl	2-F Ph	Ph	499,3
7	Cl	2-F Ph		500,4
8	Cl	2-F Ph		500,4
9	Cl	2,3-diF Ph	Ph	517,3
10	Cl	2,3-diF Ph		518,4
11	Cl	2,3-diF Ph		518,4
12	H	2,3,6-triF Ph	Ph	501,3
13	Cl	CH ₂ Ph	Ph	495,4
14	H	CH ₂ CF ₃	Ph	453,4
15	F	CH ₂ CF ₃	Ph	471,3
16	Cl	CH ₂ CF ₃	4-F Ph	505,3
17	Cl	CH ₂ CF ₃		488,3
18	Cl	CH ₂ CF ₃		488,3
19	Cl	CH ₂ CF ₃		488,3
20	Cl	CH ₂ CF ₃		489,3

ES 2 564 503 T3

21	Cl	CH(CH ₃)CF ₃	Ph	501,2
22	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	Ph	503,2
23	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	2-F Ph	521,2
24	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	3-Ph	521,2
25	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	4-F Ph	521,2
26	F	CH ₂ CF ₂ CF ₃	Ph	521,3
27	F	CH ₂ CF ₂ CF ₃	2-F Ph	539,2
28	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃	2-F Ph	555,2
29	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃	3-F Ph	555,2
30	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃	4-F Ph	555,3
31	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃	3,5-diF Ph	573,2
32	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	4-Cl Ph	537,3
33	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃	4-Cl Ph	571,1
34	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃	4-Br Ph	615,1
35	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃	4-CN Ph	562,2
36	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	4-OH Ph	519,3
37	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃	4-MeSO ₂ Ph	615,2
38	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		540,3
39	F	CH ₂ CF ₂ CF ₃		522,3
40	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃		538,3
41	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃		556,2
42	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		538,2
43	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃		572,1
44	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃		539,2
45	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃		543
46	F	CH ₂ CF ₂ CF ₃		527
47	Cl	CH ₂ CH ₂ CF ₂ CF ₃	Ph	550,9
48	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₂ CF ₃	Ph	587,3
49	Cl	CH ₂ CF ₃	CO ₂ Me	469,2

50	Cl	CH ₂ CF ₃	CO ₂ Et	483,2
51	F	CH ₂ CF ₂ CF ₃	CO ₂ Me	503,2
52	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃	CO ₂ Me	519,1

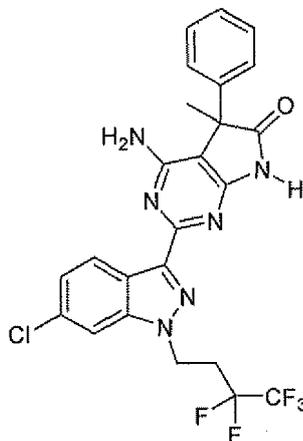
Tabla 3

EJEMPLO	A	R ²	m/z (M+H)
53		CH ₂ CF ₃	493,2
54		2,3,6-tri-F Ph	507,2
55		2,3-diF Ph	484,4
56		CH ₂ CF ₃	454,4
57		CH ₂ CF ₂ CF ₃	504,3

EJEMPLO 58

4-AMINO-2-[6-CLORO-1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-INDAZOL-3-IL]-5-METIL-5-FENIL-5,7-DIHI-DRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA

5

Etapa A: 6-cloro-1H-indazol

- 10 Se añadió anhídrido acético (10,0 ml, 106°mmol) gota a gota a una solución de benceno (110 ml) que contenía 5-cloro-2-metilanilina (5,0 g, 35,3°mmol) y acetato de potasio (3,8 g, 38,7°mmol) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos la mezcla de reacción, que había formado una suspensión espesa de color blanco, se calentó a 80 °C. Se añadió nitrito de *terc*-butilo (6,99 ml, 90 %, 53,0°mmol) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a 80 °C durante la noche. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió
- 15 en MeOH y se agitó durante 10 minutos. La solución se concentró y al residuo se le añadió MeOH (175 ml), THF (30 ml), agua (60 ml) y monohidrato de hidróxido de litio (8 g, 195°mmol). Después, la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y NaOH ac 0,5 M. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto indicado. El material se utilizó en
- 20 la etapa B sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CH₃CN-d₃): δ 11,20 (s ancho, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,75-7,70 (m, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,13 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H). *m/z* = 153,0 (M+H).

Etapa A alternativa: 6-cloro-1H-indazol

- 25 Una solución de DMA (250 ml) que contenía 4-cloro-2-fluorobenzaldehído (50 g, 315°mmol) y monohidrato de hidrazina (230 ml, 4,730°mmol) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, la solución se agitó a 100 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción, que era una suspensión espesa de color blanco, se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el producto indicado.

30

Etapa B: 6-cloro-3-yodo-1H-indazol

- Una solución de acetonitrilo (250 ml) que contenía el intermedio de la Etapa A (6,14 g, 40,2°mmol) y NIS (9,33 g, 41,4 mmol) se calentó a 60 °C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a un volumen de aproximadamente 70 ml. Después, la reacción se diluyó con agua (aproximadamente 400 ml). La suspensión se agitó durante 10 minutos y después se filtró. El sólido se secó al aire sobre el filtro para proporcionar el producto indicado. El material se usó en la Etapa C sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CH₃ CN-d₃): δ 1,52 (s ancho, 1H); 7,62 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,21 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H). *m/z* = 279,0 (M+H).

40

Etapa C: 6-cloro-1H-indazol-3-carbonitrilo

- Una solución de DMA (48 ml) que contenía el intermedio de la Etapa B (4,0 g, 14,36°mmol), polvo de cinc (113 mg, 1,72°mmol), cianuro de cinc (1,01 g, 8,86°mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (318 mg, 0,58°mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (263 mg, 0,29°mmol) se calentó a 120 °C durante 45 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y HCl ac 0,5 M. La fase orgánica se lavó dos veces con HCl acuoso 0,5 M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto indicado. RMN ¹H (400 MHz, CH₃ CN-d₃): δ 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,77 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,36 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H). *m/z* = 178,1 (M+H).

50

Etapa D: 6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-carbonitrilo

Una solución de acetonitrilo (450 ml) que contenía el intermedio de la Etapa C (30 g, 169^ommol), carbonato de potasio (116,6 g, 844^ommol) y 1,1,1,2,2-pentafluoro-4-yodobutano (97,2 g, 354,7^ommol) se calentó a reflujo durante 36 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se concentró y el material en bruto se filtró a través de un lecho de gel de sílice usando EtOAc al 10 %/heptanos como eluyente. El material aislado se recrystalizó posteriormente en heptanos para proporcionar el producto indicado. RMN ¹H (400 MHz, CH₃ CN-d₃): δ 7,87-7,80 (m, 2H); 7,40 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H); 4,77 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,95-2,78 (m, 2H). *m/z* = 324,1 (M+H).

Etapa E: 6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-carboximidamida

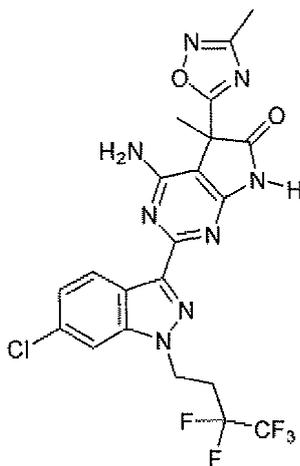
Se añadió trimetilaluminio (2,0 M en tolueno, 23,17 ml, 46,3^ommol) gota a gota a una suspensión de cloruro de amonio (2,49 g, 46,5^ommol) en 69 ml de tolueno enfriada a 0 °C. Después, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, se añadió esta solución al intermedio de la Etapa D (3,0 g, 9,27^ommol) y después se calentó a 110 °C durante 6 horas. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente en gel de sílice (aproximadamente 150 ml) y metanol (aproximadamente 250 ml). Después de agitarse durante 1,5 horas, la suspensión se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto indicado que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CH₃ CN-d₃): picos seleccionados δ 8,26 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,24 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H); 4,67 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 3,01-2,78 (m, 2H) *m/z* = 341,1 (M+H).

Etapa F: 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

A un tubo a presión con tapa a rosca se le añadió el intermedio de la Etapa E (230 mg, 0,675^ommol), Intermedio 1 (208 mg, 0,911^ommol, enantiómero de elución más lenta), bicarbonato de sodio (68,1 mg, 0,814^ommol) y *t*-butanol (12 ml). La solución de reacción se calentó a 140 °C durante 75 minutos, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y NaOH ac 1 N. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto indicado. RMN ¹H (400 MHz, CH₃CN-d₃): δ 8,87 (s, 1H); 8,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,39-7,29 (m, 5H); 7,27 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H); 5,22 (s, 2H); 4,77 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 2,91-2,77 (m, 2H); 1,82 (s, 3H). *m/z* = 537,2 (M+H).

EJEMPLO 59

4-AMINO-2-[6-CLORO-1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-INDAZOL-3-IL]-5-METIL-5-(3-METIL-1,2,4-OXADIAZOL-5-IL)-5,7-DIHIDRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA

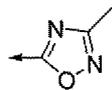
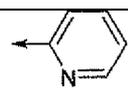
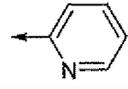
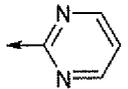


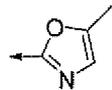
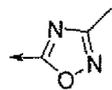
El compuesto indicado se preparó a partir del intermedio de la Etapa E del Ejemplo 58 y el Intermedio 5 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 58. El material racémico se resolvió mediante cromatografía SFC quiral para proporcionar el compuesto indicado. Se proporcionan datos para el isómero más activo (que eluye más lentamente usando una columna OJ). RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 11,56 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,06 (1H, s), 7,30 (1H, dd, J = 8,7, 1,7 Hz), 6,95 (2H, s), 4,85 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,97-2,88 (2H, m), 2,34 (3H, s), 1,90 (3H, s), *m/z* = 543 (M+H).

Usando esencialmente los mismos procedimientos descritos en los Ejemplos 58 y 59, se hicieron los siguientes compuestos de la Tabla 4. Se proporcionan datos para el enantiómero más activo, excepto para el Ejemplo 68 que

es racémico.

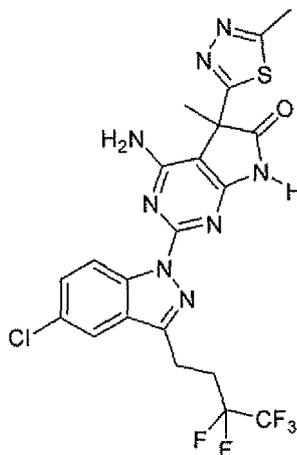
Tabla 4

EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	m/z (M+H)
				
60	H	CF ₃	Ph	439,2
61	H	CH ₂ OCH ₃	Ph	415,2
62	H	OCH ₂ CH ₃	Ph	415,2
63	H	CF ₂ CF ₃	Ph	489,2
64	H		Ph	447,2
65	H	CH ₂ CF ₃	Ph	453,3
66	Cl	CH ₂ CF ₃	Ph	487,3
67	Cl	CH ₂ CF ₃		493
68	Cl	CH ₂ CF ₃	CO ₂ Me	469,2
69	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	Ph	503,3
70	F	CH ₂ CF ₂ CF ₃	Ph	521,2
71	Br	CH ₂ CF ₂ CF ₃	Ph	581,3
72	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	2-F Ph	520,7
73	F	CH ₂ CF ₂ CF ₃	2-F Ph	538,7
74	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃	2-F Ph	555,2
75	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	4-Cl Ph	537,3
76	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃	4-Cl Ph	571,2
77	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃	4-Br Ph	615,0
78	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃	4-MeSO ₂ Ph	615,2
79	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		504,14
80	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃		538,3
81	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃		539,2

82	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃		542
83	F	CH ₂ CF ₂ CF ₃		527
84				504, 2

EJEMPLO 85

- 5 4-AMINO-2-[5-CLORO-3-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-INDAZOL-1-IL]-5-METIL-5-(5-METIL-1,3,4-TIADIAZOL-2-IL)-5,7-DIHIDRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA



- 10 Etapa A: 4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbohidrazida

A una solución en metanol (0,5 ml) del Ejemplo 52 (255 mg, 0,491^ommol) en un vial con tapa a rosca se le añadieron hidrazina anhidra (5 ml, 159^ommol) y agua (0,1 ml, 0,55^ommol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 2 horas, después se enfrió y se concentró al vacío. El exceso de hidracina se retiró azeotrópicamente mediante el tratamiento con MeOH y finalmente DCM para proporcionar el producto indicado que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* = 519,1 (M+H).

- 20 Etapa B: N'-acetil-4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbohidrazida

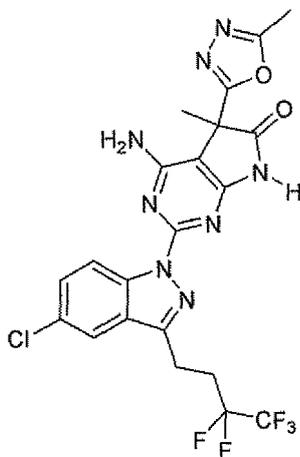
A una solución en THF (3 ml) del intermedio de la Etapa A (100 mg, 0,193^ommol) se le añadió 1-acetilimidazol (85 mg, 0,771^ommol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas después se purificó mediante TLC preparativa usando MeOH al 10 %/NH₄OH al 1 %/DCM como eluyente para proporcionar el producto indicado. *m/z* = 561,1 (M+H).

Etapa C: 4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

5 A una solución en tolueno (1 ml) del intermedio de la Etapa B (41,3 mg, 0,074^ommol) en un vial de tapón de rosca se le añadió reactivo de Lawesson (29,8 mg, 0,074^ommol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 1,5 horas, después se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa usando MeOH al 5 %/NH₄OH al 0,5 %/DCM como eluyente para proporcionar el compuesto indicado. RMN ¹H (500 MHz, CH₃CN-d₃): δ 9,51 (s, 1H); 8,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,55 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H); 6,34 (s, 2H); 3,37-3,31 (m, 2H); 2,87-2,63 (m, 5H); 1,90 (s, 3H). *m/z* = 559,1 (M+H).

EJEMPLO 86

15 4-AMINO-2-[5-CLORO-3-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-INDAZOL-1-IL]-5-METIL-5-(5-METIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)-5,7-DIHIDRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA



20 Al intermedio de la Etapa B del Ejemplo 85 (50 mg, 0,089^ommol) se le añadió cloruro de tionilo (0,1 ml, 1,37^ommol) y la mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 1,5 horas. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 0,5 N (3 veces) y salmuera (1 vez). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa usando MeOH al 5 %/NH₄OH al 0,5 %/DCM como eluyente para proporcionar el compuesto indicado. RMN ¹H (500 MHz, CH₃CN-d₃): δ 9,43 (s, 1H); 8,79 (t, J = 9,0 Hz, 1H); 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 5,81 (s, 2H); 3,32 (m, 2H); 2,76 (m, 2H); 2,49 (s, 3H); 1,92 (s, 3H). *m/z* = 543,2 (M+H).

Usando esencialmente los mismos procedimientos descritos en los Ejemplos anteriores 85 y 86, se hicieron los siguientes compuestos de la Tabla 5 y la Tabla 6.

30

Tabla 5

EJEMPLO	R ¹	R ³	<i>m/z</i> (M+H)
87	H	CONH ₂	470,3
88	Cl	CONH ₂	504,1

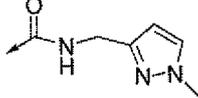
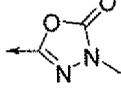
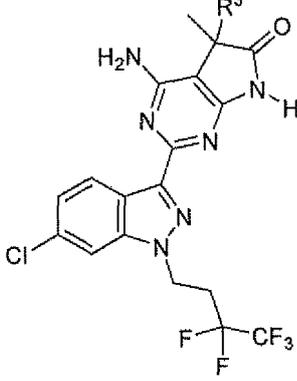
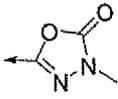
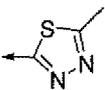
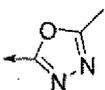
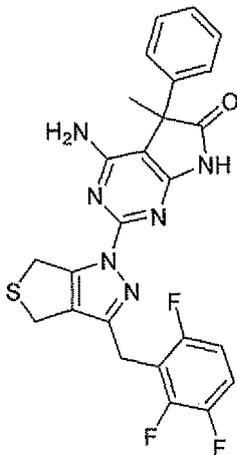
89	F	CONHMe	502,2
90	Cl	CONHMe	518,1
91	Cl	CONHEt	532,2
92	Cl		598,1
93	H		525,2
94	H		545,1

Tabla 6

		
EJEMPLO	R ³	m/z (M+H)
96		559,2
97		559,2
98		543,2

EJEMPLO 99

4-AMINO-5-METIL-5-FENIL-2-[3-(2,3,6-TRIFLUOROBENCIL)-4,6-DIHI-DRO-1H-TIENO[3,4-C]PIRAZOL-1-IL]-5,7-DIHI-DRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA



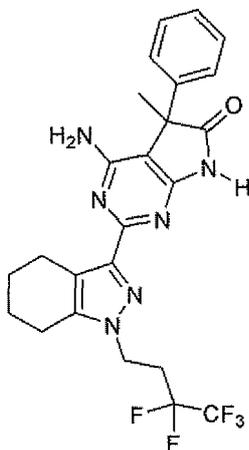
5

En un tubo de tapa a rosca se añadieron el Ejemplo 54 (15 mg, 0,03^ommol, racémico), 1,2-dicloroetano (1 ml), trietilsilano (0,7 ml) y TFA (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 3 horas. Después, la solución de reacción se concentró y se repartió entre EtOAc y NaOH ac 1 N. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El producto en bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa usando un gradiente de agua/acetonitrilo (con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto indicado. RMN ¹H (400 MHz, CH₃CN-d₃): δ 9,16 (s, 1H); 7,37-7,27 (m, 5H); 7,25-7,15 (m, 1H); 6,99-6,92 (m, 1H); 5,31 (s, 2H); 4,32 (t, J = 3,1 Hz, 2H); 3,99 (s, 2H); 3,63 (t, J = 3,1 Hz, 2H); 1,77 (s, 3H). *m/z* = 509,2 (M+H).

10

15 EJEMPLO 100

4-AMINO-5-METIL-2-[1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-4,5,6,7-TETRAHI-DRO-1H-INDAZOL-3-IL]-5-FENIL-5,7-DIHI-DRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA



20

A un recipiente de reacción de 15 ml se le añadieron el Ejemplo 69 (13,1 mg, 0,026^ommol), 5 ml de MeOH/ácido acético 4/1 y 20 mg de hidróxido de paladio al 20 % en peso sobre carbón activado. La mezcla resultante se calentó a 65 °C a 275,79 kPa durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un disco de filtro PTFE y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa usando un gradiente de agua/acetonitrilo (con TFA al 0,1 %). El material aislado se convirtió en la base libre mediante la suspensión en DCM y el lavado con solución saturada de NaHCO₃ (2 veces) y salmuera (1 vez). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto indicado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,95 (s, 1H); 7,38-7,24 (m, 5H); 6,25 (s, 2H); 4,33 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 2,87-2,72 (m, 4H); 2,66 (t, J = 6,3 Hz, 2H); 1,82-1,73 (m, 5H); 1,68 (d, J = 7,5 Hz, 2H). *m/z* = 507 (M+H).

25

30

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 100, se hicieron los siguientes compuestos de la Tabla 7.

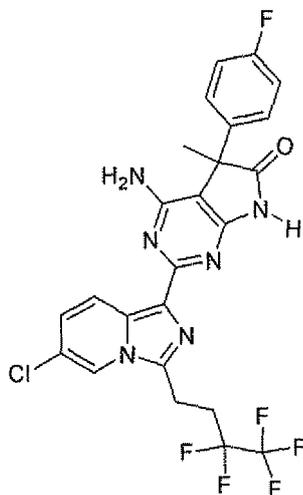
Tabla 7

EJEMPLO	A	R ²	R ³	m/z (M+H)
101		CH ₂ CF ₂ CF ₃	2-F Ph	525,2
102		CH ₂ CF ₂ CF ₃	3-F Ph	525,2
103		CH ₂ CF ₂ CF ₃	4-F Ph	525,2
104		CH ₂ CF ₃	Ph	457,3

EJEMPLO 105

5

4-AMINO-2-[6-CLORO-3-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)IMIDAZO[1,5-4]PIRIDIN-1-IL]-5-(4-FLUOROFENIL)-5-METIL-5,7-DIHIDRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA



10

Etapa A: (acetilamino)(5-nitropiridin-2-il)propanodioato de dietilo

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (46 g, 1 mol, dispersión en aceite al 50 %) en dimetilformamida (500 ml, destilada en óxido de calcio) se le añadió lentamente una solución de acetamidomalonato de dietilo (217 g, 1 mol) en dimetilformamida (1200 ml). Después de la reacción inicial, la suspensión se calentó a 45 °C durante 1,5 horas y después se añadió 2-cloro-5-nitropiridina (159 g, 1 mol) en DMF (800 ml). La mezcla se volvió de color marrón oscuro durante la adición de la 2-cloro-5-nitropiridina. La mezcla se agitó a 45 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con 1000 ml de ácido clorhídrico (0,2 N) y después se extrajo con diclorometano (1200 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y el disolvente se evaporó para proporcionar un aceite de color marrón oscuro. El aceite se cargó en seco en gel de sílice y se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice rellena en seco. La columna se eluyó con éter de petróleo-acetato de etilo (8:1 y después 5:1). Las fracciones que contenían el compuesto indicado se combinaron y se concentraron para proporcionar un sólido de color amarillo pálido. P.f. 82-83 °C.

Etapa B: (acetilamino)(5-aminopiridin-2-il)propanodioato de dietilo

Una mezcla del intermedio de la Etapa A (115 g, 0,33 mol) y 2,5 g de catalizador Pd/C (10 %) en 200 ml de metanol se hidrogenó a 413,69 kPa durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite™ (tierra de diatomeas) y el filtrado se concentró para proporcionar (5-amino-2-piridil)acetamidomalonato de dietilo en forma de un sólido de color blanco. P.f.: 154-155 °C.

Etapa C: (acetilamino)(5-cloropiridin-2-il)propanodioato de dietilo

Una solución de (5-amino-2-piridil)acetamidomalonato de dietilo (55 g, 0,17 mol, Etapa B) en 200 ml de ácido clorhídrico 3,5 N se enfrió a -10 °C y después se trató gota a gota con una solución de nitrito de sodio (12,2 g, 0,17 mol) en 50 ml de agua. Cuando la adición fue completa, la mezcla de reacción se agitó por debajo de 5 °C durante 2 horas y después se añadió a una solución de cloruro cúprico (69 g, 0,51 mol) en 200 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se diluyó con 300 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El disolvente se evaporó para proporcionar un sólido de color verde oscuro. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:5) para proporcionar el compuesto indicado en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.f.: 89-90 °C.

Etapa D: 1-(5-cloropiridin-2-il)metanamina

Se disolvió (5-cloro-2-piridil)acetamidomalonato de dietilo (70 g, 0,21 mol, Etapa C) en etanol al 95 % (200 ml). A la solución agitada (2 °C) se le añadió solución de hidróxido de sodio (105 ml, 8 N). Después de 2 horas, la mezcla se enfrió a 5 °C y se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico (6 N, ~ 40 ml). El etanol se evaporó a presión reducida para proporcionar una mezcla que contenía un poco de sólido. La mezcla se trató con ácido clorhídrico (5 N, 150 ml) y se calentó a 80 °C durante 4 horas y después se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución de hidróxido de sodio (4 N) lentamente a la mezcla para ajustar el pH 10. La mezcla se extrajo con DCM (200 ml, 4 veces), las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto indicado en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Etapa E: clorhidrato de 1-(5-cloropiridin-2-il)metanamina

El compuesto 2-(aminometil)-5-cloropiridina (18 g, 0,13 mol, de la Etapa D) se disolvió en diclorometano (50 ml) y se añadió solución de metanol clorhídrico (5 M, 50 ml). Después de agitarse durante varios minutos un sólido de color blanco comenzó a precipitar. La mezcla se agitó durante 1 h a 0-5 °C y el sólido se recogió mediante filtración y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar un poco de sólido de color blanquecino. El sólido combinado se lavó con una pequeña cantidad de DCM frío. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto indicado en forma de la sal clorhídrica. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,70 (s, 3H), 8,62 (s, 1H), 8,0 (dd, J = 2,5, 6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,15 (m, 2H).

Etapa F: N-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-4,4,5,5,5-pentafluoropentanamida

A una solución de ácido 4,4,5,5,5-pentafluoropentanoico (6,44 g, 33,5 mmol) y el intermedio de la Etapa E (5,0 g, 27,9 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió EDC (7,49 g, 39,1 mmol) seguido de DIEA (24,4 ml, 140 mmol). Después de agitarse la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (2 veces). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite incoloro. *m/z* = 316,8 (M+H).

Etapa G: 6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazof[1,5-a]piridina

A una solución del intermedio de la Etapa F (7,1 g, 22,42 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml) se le añadió oxiclورو de fósforo (10,45 ml, 112 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción

se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido y después se extrajo con acetato de etilo (3 veces). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar un sólido de color amarillo claro. $m/z = 298,9$ (M+H).

Etapa H: 6-cloro-1-yodo-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridina

A una solución del intermedio de la Etapa G (3,64 g, 12,19 $^{\circ}$ mmol) en DCM anhidro (50 ml) se le añadió NIS (5,48 g, 24,4 $^{\circ}$ mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se lavó con tiosulfato de sodio saturado (2 veces). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar un sólido de color blanco brillante. $m/z = 424,7$ (M+H).

Etapa I: 6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridina-1-carbonitrilo

A una solución del intermedio de la Etapa H (4,32 g, 10,18 $^{\circ}$ mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron cianuro de cinc (2,39 g, 20,35 $^{\circ}$ mmol), Pd₂dba₃ (0,47 g, 0,51 $^{\circ}$ mmol), DPPF (0,564 g, 1,02 $^{\circ}$ mmol) y agua (2,5 ml). La solución resultante se calentó a 120 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con solución de NH₄OH al 15 % (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. $m/z = 323,9$ (M+H).

Etapa J: 6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-carboximidamida

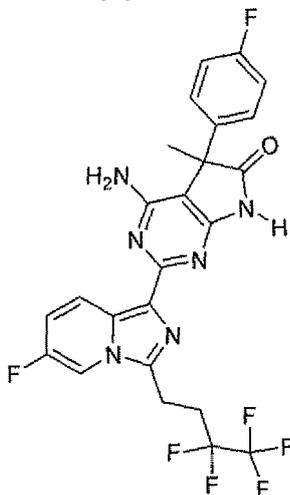
Se añadió trimetilaluminio (2,0 M en tolueno, 10 ml, 20 $^{\circ}$ mmol) a cloruro de amonio (1,07 g, 20 $^{\circ}$ mmol) suspendido en tolueno (30 ml) a 0 °C. Después, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para proporcionar una solución de amino(cloro)metilaluminio 0,5 M en tolueno. Al intermedio de la Etapa I (2 g, 6,33 $^{\circ}$ mmol) en tolueno (1 ml) se le añadió amino(cloro)metilaluminio (40 ml de solución 0,5 M en tolueno, 20 $^{\circ}$ mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con gel de sílice y metanol-cloroformo 1:1 (50 ml). La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice (1 ") y se lavó con metanol. El filtrado se concentró. El residuo se suspendió en agua y se extrajo con IPA al 30 %/CHCl₃ (3 veces). La capa orgánica se concentró al vacío para producir un sólido de color marrón. $m/z = 340,8$ (M+H).

Etapa K: 4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

Una solución de *tert*-butanol (3 ml) que contenía el intermedio de la Etapa J (200 mg, 0,587 $^{\circ}$ mmol), Intermedio 10 (173 mg, 0,704 $^{\circ}$ mmol) y *tert*-butóxido de potasio (40 mg, 0,35 $^{\circ}$ mmol) se calentó a 110 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 40 minutos. La reacción se purificó mediante HPLC en fase inversa usando agua/acetronitrilo (TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto indicado. RMN ¹H δ (ppm) (500 MHz, DMSO-d₆): 11,04 (1H, s), 8,68 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,28 (2H, dd, J = 8,5, 5,4 Hz), 7,16 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,04 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,42 (2H, s), 3,34-3,29 (2H, m, solapamiento con DMSO), 2,84 (2H, m), 1,76 (3H, s). $m/z = 555,1$ (M+H).

EJEMPLO 106

4-AMINO-2-[6-FLUORO-3-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)IMIDAZO[1,5-A]PIRIDIN-1-IL]-5-(4-FLUOROFENIL)-5-METIL-5,7-DIHIDRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA



5

Etapa A: (acetilamino)(5-fluoropiridin-2-il)propanodioato de dietilo

Una solución agitada del intermedio de la Etapa B, Ejemplo 105 (80 g, 0,25 mol) en 200 ml de HBF₄ acuoso al 48 % se enfrió a -5 °C. La solución de nitrito de sodio (20,7 g, 0,3 mol) en 50 ml de agua se añadió gota a gota y se mantuvo la mezcla de reacción por debajo de 0 °C. Después de la adición, la solución se agitó durante 1 hora adicional por debajo de 0 °C y después durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (100 ml, 3 veces) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo marrón. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo/EtOAc (5:1 a 3:1) para proporcionar el compuesto indicado en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa B: 1-(5-fluoropiridin-2-il)metanamina

A una solución de (5-fluoro-2-piridil)acetamidomalonato de dietilo de la Etapa A (70 g, 0,21 mol) en 200 ml de etanol al 95 % se le añadió una solución de hidróxido de sodio (105 ml, 8 N). Después de calentarse a reflujo durante 2 horas, la mezcla se enfrió a 5 °C y se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico (6 N, ~ 40 ml). El etanol de la solución se evaporó para proporcionar una mezcla que contenía un poco de sólido y después se añadieron 150 ml de ácido clorhídrico (5 N). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas y después se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución de hidróxido de sodio (4 N) lentamente a la mezcla para ajustar el pH a 10. La mezcla se extrajo con DCM (200 ml, 4 veces) y después las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto indicado en forma de un aceite de color amarillo pálido que se descompuso en contacto prolongado con el aire. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,42 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 1,79 (m, 2H). *m/z* = 127 (M+H).

Etapa C: clorhidrato de 1-(5-fluoropiridin-2-il)metanamina

El compuesto 2-(aminometil)-5-fluoropiridina de la Etapa B (18 g, 0,14 mol) se disolvió en diclorometano (50 ml) y se añadió solución de metanol clorhídrico (5 M, 50 ml). Después de agitarse durante varios minutos un sólido de color blanco comenzó a precipitar. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0-5 °C y el sólido se recogió mediante filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar un sólido de color blanquecino. El combinado sólido se lavó con una pequeña cantidad de DCM frío. El producto se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto indicado en forma de la sal de diclorhidrato. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,70 (3H, s), 8,62 (1H, s), 7,8 (1H, m), 7,64 (1H, m), 4,13 (2H, m). *m/z* = 127 (M+H).

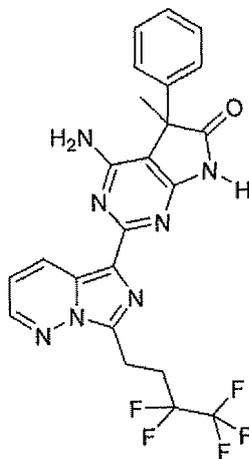
Etapa D: 4-amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona

El compuesto indicado se preparó a partir del intermedio de amidina derivado de la Etapa C y el Intermedio 10 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 105. RMN ¹H δ (ppm) (500 MHz, DMSO-d₆): 11,01 (1H, s), 8,74 (1H, dd, J = 10,0, 5,8 Hz), 8,62 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,29 (2H, dd, J = 8,5, 5,4 Hz), 7,18-7,11 (3H, m), 6,39 (2H, s), 3,34-3,29 (2H, m, solapamiento con DMSO), 2,86-2,83 (2H, m), 1,76 (3H, s). EM *m/z* = 539,1 (M+H).

EJEMPLO 107

4-AMINO-5-METIL-2-[7-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)IMIDAZO[1,5-B]PIRIDAZIN-5-IL]-5-FENIL-5,7-DIHIDRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA

5

Etapa A: 2-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2,3-dihidropiridazin-3-carbonitrilo

- 10 A una solución de piridazina (3,63 ml, 49,9^ommol) en DCM (60 ml) se le añadió cianuro de trimetilsililo (11,99 ml, 90^ommol) y cloruro de aluminio (20 mg, 0,150^ommol). Después de agitarse la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió una solución de cloruro de *para*-toluenosulfonylo (16,38 ml, 86^ommol) en DCM (100 ml) gota a gota mediante un embudo de adición durante 30 minutos. La solución de color naranja claro resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un sólido de color marrón claro. A este material se le añadió EtOH (100 ml). Se formó un precipitado de color blanco que se filtró a través de un embudo sinterizado. El precipitado se lavó con etanol y se recogió. *m/z* = 262 (M+H).

Etapa B: piridazin-3-carbonitrilo

- 20 A una solución del intermedio de la Etapa A (10 g, 38,3^ommol) en THF anhidro (90 ml) se le añadió DBU (7,21 ml, 47,8^ommol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición de solución de cloruro de amonio saturado (40 ml). La mezcla resultante se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo varias veces (hasta que la capa acuosa no tuviera ningún producto). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/hexanos para proporcionar un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,4 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,7 (m, 1H). *m/z* = 106 (M+H).

Etapa C: clorhidrato de 1-(piridazin-3-il)metanamina

- 30 A una solución del intermedio de la Etapa B (5,96 g, 56,7^ommol) en MeOH (35 ml) se le añadió HCl 6 N (20,89 ml, 125^ommol) seguido de Pd/C (0,905 g, 8,51^ommol). La mezcla de reacción se mantuvo en un agitador Parr durante 2 horas a 275,79 kPa de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ (tierra de diatomeas) y se lavó con 600 ml de MeOH y el filtrado se concentró. El residuo se destiló azeotrópicamente varias veces con tolueno. Se obtuvo un sólido de color marrón oscuro. *m/z* = 110 (M+H).

Etapa D: 4-amino-5-metil-2-[7-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona

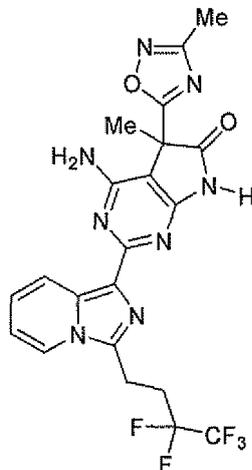
- 40 El compuesto indicado se preparó a partir del intermedio de amidina derivado de la Etapa C y el Intermedio 1 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 105. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,02 (1H, s), 9,02 (1H, dd, J = 9,2, 1,7 Hz), 8,44 (1H, dd, J = 1,7, 4,1 Hz), 7,84 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,33-7,26 (4H, m), 6,98 (1H, m), 6,4 (2H, s ancho), 3,34-3,29 (2H, m, solapamiento con DMSO), 2,86-2,83 (2H, m), 1,76 (3H, s). *m/z* = 503,9 (M+H).

45

EJEMPLO 108

4-AMINO-5-METIL-5-(3-METIL-1,2,4-OXADIAZOL-5-IL)-2-[3-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)IMIDAZO[1,5-A]PIRIDIN-1-IL]-5,7-DIHI-DRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA

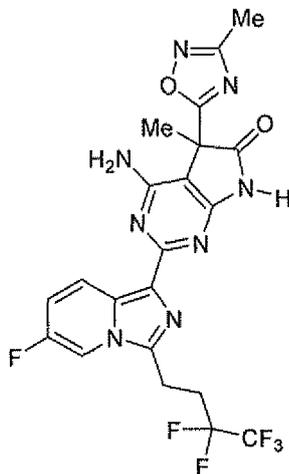
5



El compuesto indicado se preparó a partir del intermedio de amidina derivado de 2-(aminometil)piridina y el Intermedio 5 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 105. El material racémico se resolvió mediante HPLC preparativa usando una columna OD-H para proporcionar el compuesto indicado (isómero rápido). RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 11,40 (1H, s), 8,66 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,36 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 9,2, 6,4 Hz), 6,86 (1H, t, J = 6,7 Hz), 6,67 (2H, s), 3,35-3,32 (2H, m, solapamiento con DMSO), 2,93-3,86 (3H, m), 2,32 (3H, s), 1,86 (3H, s). *m/z* = 509 (M+H).

15 EJEMPLO 109

4-AMINO-2-[6-FLUORO-3-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)IMIDAZO[1,5-A]PIRIDIN-1-IL]-5-METIL-5-(3-METIL-1,2,4-OXADIAZOL-5-IL)-5,7-DIHI-DRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA



20

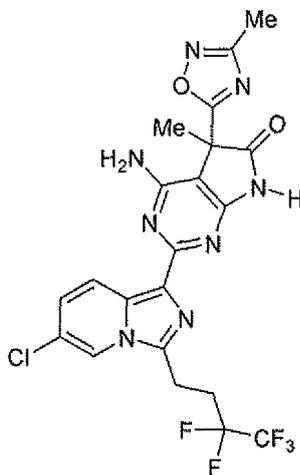
El compuesto indicado se preparó a partir del derivado de amidina de la Etapa C del Ejemplo 106 y el Intermedio 5 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 105. El material racémico se resolvió mediante HPLC preparativa usando una columna AD-H para proporcionar el compuesto indicado (isómero rápido). RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 11,44 (1H, s), 8,72 (1H, dd, J = 10,0, 5,4 Hz), 8,64 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,18-7,14 (1H, m), 6,73 (2H, s), 3,32-3,29 (2H, m, solapamiento con DMSO), 2,92-2,81 (2H, m), 2,32 (3H, s), 1,86 (3H, s). *m/z* = 527 (M+H).

25

EJEMPLO 110

4-AMINO-2-[6-CLORO-3-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)IMIDAZO[1,5-A]PIRIDIN-1-IL]-5-METIL-5-(3-METIL-1,2,4-OXADIAZOL-5-IL)-5,7-DIHIDRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA

5



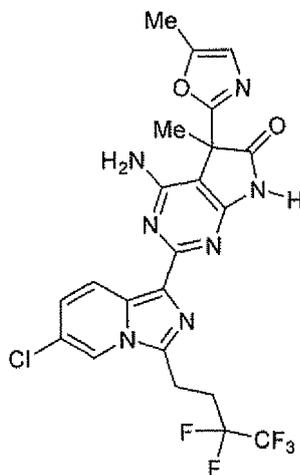
El compuesto indicado se preparó a partir del derivado de amidina de la Etapa J del Ejemplo 105 y el Intermedio 5 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 105. El material racémico se resolvió mediante SFC preparativa usando una columna OJ para proporcionar el compuesto indicado (isómero lento). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 11,47 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,10 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,77 (2H, s), 3,38-3,32 (2H, m, solapamiento con DMSO), 2,93-2,83 (2H, m), 2,34 (3H, s), 1,88 (3H, s). m/z = 543 (M+H).

10

EJEMPLO 111

15

4-AMINO-2-[6-CLORO-3-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)IMIDAZO[1,5-A]PIRIDIN-1-IL]-5-METIL-5-(5-METIL-1,3-OXAZOL-2-IL)-5,7-DIHIDRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA



20

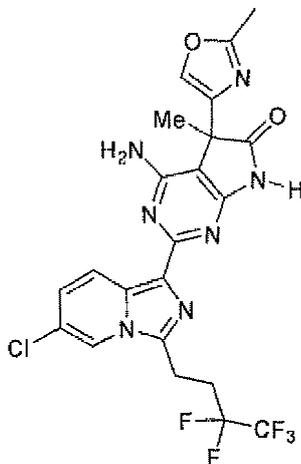
El compuesto indicado se preparó a partir del derivado de amidina de la Etapa J del Ejemplo 105 y el Intermedio 6 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 105. El material racémico se resolvió mediante SFC usando una columna OD para proporcionar el compuesto indicado (isómero rápido). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 11,25 (1H, s), 8,68 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,82 (1H, s), 6,45 (2H, s), 3,34-3,30 (2H, m, solapamiento con DMSO), 2,92-2,82 (2H, m), 2,26 (3H, s), 1,79 (3H, s). m/z = 542 (M+H).

25

EJEMPLO 112

4-AMINO-2-[6-CLORO-3-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)IMIDAZO[1,5-A]PIRIDIN-1-IL]-5-METIL-5-(2-METIL-1,3-OXAZOL-4-IL)-5,7-DIHI-DRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA

5

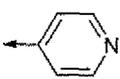
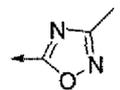
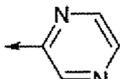


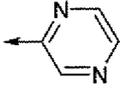
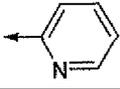
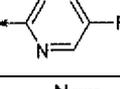
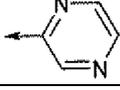
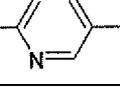
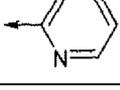
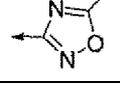
El compuesto indicado se preparó a partir del derivado de amidina de la Etapa J del Ejemplo 105 y el Intermedio 7 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 105. El material racémico se resolvió mediante SFC preparativa usando una columna AD para proporcionar el compuesto indicado (isómero rápido). RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 11,10 (1H, s), 8,67 (2H, t, J = 4,2 Hz), 7,86 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 9,9 Hz), 6,46 (2H, s), 3,34-3,29 (2H, m, solapamiento con DMSO), 2,92-2,84 (2H, m), 2,36 (3H, s), 1,64 (3H, s). *m/z* = 542 (M+H).

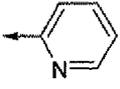
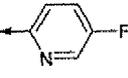
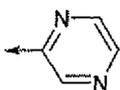
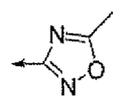
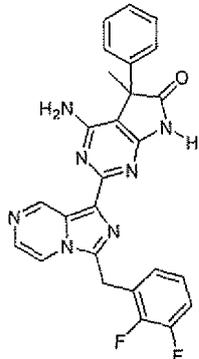
Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en los Ejemplos 105 a 112, se hicieron los siguientes compuestos de la Tabla 8.

15

Tabla 8

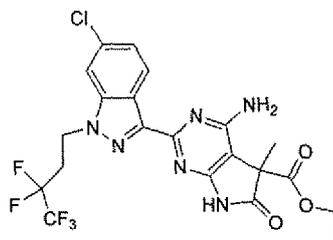
EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	<i>m/z</i> (M+H)
113	H	2-F Ph	Ph	465,1
114	H	2-F Ph		466,0
115	Cl	2-F Ph		505
116	H	2,3-diF Ph	Ph	483,0
117	F	2,3-diF Ph	Ph	501
118	H	2,3-diF Ph	4-F Ph	501,2
119	F	2,3-diF Ph	4-F Ph	519,2
120	H	2,3-diF Ph		485

121	F	2,3-diF Ph		502,9
122	H	2,3,6-triF Ph	Ph	501,1
123	F	2,3,6-triF Ph	Ph	519
124	Cl	2,3,6-triF Ph	Ph	535
125	F	CH ₂ CF ₃	Ph	470,8
126	Cl	CH ₂ CF ₃	Ph	486,8
127	H	CH ₂ CH ₂ CF ₃	Ph	467,3
128	F	CH ₂ CH ₂ CF ₃	Ph	485,1
129	Cl	CH ₂ CH ₂ CF ₃	Ph	500,7
130	Cl	CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-F Ph	518,9
131	Cl	CH ₂ CH ₂ CF ₃		502
132	Cl	CH ₂ CH ₂ CF ₃		520
133	Cl	CH ₂ CH ₂ CF ₃		503
134	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	Ph	502,8
135	F	CH ₂ CF ₂ CF ₃	Ph	520,9
136	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃	Ph	536,9
137	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	2-F Ph	521,1
138	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	3-F Ph	521
139	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	4-Ph	521,0
140	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃	3,5-diF Ph	539
141	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		538,0
142	F	CH ₂ CF ₂ CF ₃	2-F Ph	539,1
143	F	CH ₂ CF ₂ CF ₃	3-Ph	539,1
144	F	CH ₂ CF ₂ CF ₃	3,5-diF Ph	557,1
145	F	CH ₂ CF ₂ CF ₃		522,1
146	F	CH ₂ CF ₂ CF ₃		527,1
147	F	CH ₂ CF ₂ CF ₃	C ₀ ₂ Et	517,1
148	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃	2-F Ph	555
149	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃	3-F Ph	555
150	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃	3,5-diF Ph	573
151	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃	4-Cl Ph	570,9

152	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃		538
153	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃		556
154	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃		538,9
155	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃		543,1
156				484,3

EJEMPLO 157

5 4-AMINO-2-[6-CLORO-1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-INDAZOL-3-IL]-5-METIL-6-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-CARBOXILATO DE ETILO



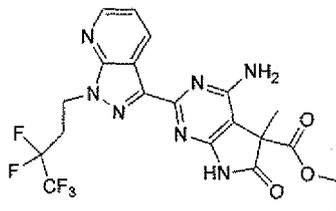
10 Se disolvieron 6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-carboximidamida, como se describe en la Etapa E del Ejemplo 58, (13,5 g, 39,6 mmol), bicarbonato de potasio (7,93 g, 79 mmol) y el Intermedio 22 (10,38 g, 43,6 mmol) en 2-propanol (150 ml) y se calentaron a 80 °C durante un total de 7 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción, que ahora era una suspensión, se filtró. El producto filtrado se lavó con agua y se secó al vacío con un barrido de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título. El producto racémico puede resolverse mediante cromatografía SFC quiral usando una columna Chiralcel OJ o Chiralpak AD. RMN ¹H (400 MHz, CH₃CN-d₃): δ 8,64 (d, J = 8,73 Hz, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,26 (dd, J = 8,72, 1,73 Hz, 1H); 5,62 (s, 2H); 4,76 (t, J = 7,11 Hz, 2H); 4,17 (c, J = 7,10 Hz, 2H); 2,93-2,73 (m, 2H); 1,66 (s, 3H); 1,17 (t, J = 7,11 Hz, 3H). m/z = 533,1 (M+H).

15

EJEMPLO 158

4-AMINO-5-METIL-6-OXO-2-[1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL]-6,7-DIHI-DRO-5H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-CARBOXILATO DE ETILO

5

Etapa A: 1H-pirazolo[3,4-b]piridina

- 10 Una solución de 2-cloropiridina-3-carbaldehído (20 g, 141mmol) y monohidrato de hidrazina (al 60 % en agua, 113 g, 2,1 mol) en 140 ml de agua se calentó a 100 °C durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 200 ml de EtOAc. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color naranja claro que se cristalizó en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CH₃CN-d₃): δ 11,56 (s, 1H); 8,51 (dd, J = 4,52, 1,56 Hz, 1H); 8,17 (dd, J = 8,05, 1,58 Hz, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,17 (dd, J = 8,05, 4,51 Hz, 1H).

Etapa B: 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

- 20 Una solución del intermedio de la Etapa A anterior (14,3 g, 120°mmol) y N-yodosuccinimida (28,4 g, 126mmol) en acetonitrilo (210 ml) se calentó a 75 °C. Después de 17 horas, se añadió N-yodosuccinimida (5,4 g, 24°mmol) y la solución de reacción se agitó a 75°C durante 1,5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La suspensión se concentró al vacío para retirar la mayor parte del acetonitrilo. El sólido se recogió, se lavó con agua y se secó al vacío con un barrido de nitrógeno durante 17 horas para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CH₃CN-d₃): δ 11,85 (s, 1H); 8,55 (dd, J = 4,53, 1,53 Hz, 1H); 7,87 (dd, J = 8,11, 1,53 Hz, 1H); 7,24 (dd, J = 8,11, 4,51 Hz, 1H). m/z = 246,1 (M+H).

Etapa C: 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo

- 30 Una solución de DMF (180 ml) que contenía el intermedio de la Etapa B anterior (24,1 g, 98°mmol), cianuro de cinc (6,93 g, 59,0°mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (4,36 g, 7,87°mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (3,60 g, 3,93°mmol) se calentó a 120 °C durante 1,5 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. El producto precipitado se recogió y se secó al vacío con un barrido de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CH₃CN-d₃): δ 12,42 (s, 1H); 8,67 (dd, J = 4,48, 1,53 Hz, 1H); 8,29 (dd, J = 8,22, 1,53 Hz, 1H); 7,40 (dd, J = 8,23, 4,48 Hz, 1H).

Etapa D: 1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazol[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo

- 40 Una solución de acetonitrilo (150 ml) que contenía el intermedio de la Etapa C anterior (10,5 g, 43,7°mmol), carbonato de potasio (30,2 g, 219°mmol) y 1,1,1,2,2-pentafluoro-4-yodobutano (23,95 g, 87°mmol) se calentó a 75 °C durante 48 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con agua, salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CH₃CN-d₃): δ 8,71 (dd, J = 4,47, 1,51 Hz, 1H); 8,31 (dd, J = 8,22, 1,52 Hz, 1H); 7,44 (dd, J = 8,24, 4,48 Hz, 1H); 4,92 (t, J = 6,98 Hz, 3H); 3,00-2,82 (m, 2H). m/z = 291,0 (M+H).

Etapa E: 1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida

- 50 Se añadió trimetilaluminio (2,0 M en tolueno, 60 ml, 120°mmol) gota a gota a una suspensión de cloruro de amonio (6,42 g, 120°mmol) en 180 ml de tolueno enfriado a 0 °C. Después, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después, esta solución (0,5 M, 146 ml, 72,9 mmol) se añadió al intermedio de la Etapa D anterior (4,6 g, 15,9°mmol) y después se calentaron a 110 °C durante 2,5 horas. La solución se enfrió después a la temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente en gel de sílice (70 g) y metanol (750 ml). Después de agitarse durante la noche la suspensión se filtró y el sólido filtrado se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z = 308,2 (M+H).

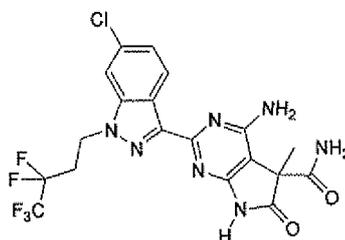
55

Etapa F: 4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo

- Una solución de *t*-butanol (40 ml) que contenía el intermedio de la Etapa E anterior (1,6 g, 5,21^ommol), bicarbonato de potasio (1,4 g, 10,4^ommol) e Intermedio 22 (1,43 g, 6,0^ommol) se calentó a 85 °C durante 5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con agua y después con salmuera y se secó sobre MgSO₄. La solución se filtró, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CH₃CN-d₃): δ 9,15 (s, 1H); 8,97 (d, J = 8,14 Hz, 1H); 8,59 (d, J = 4,20 Hz, 1H); 7,31 (dd, J = 7,97, 4,52 Hz, 1H); 5,64 (s, 2H); 4,91 (t, J = 7,15 Hz, 2H); 4,17 (c, J = 7,16 Hz, 2H); 2,97-2,81 (m, 2H); 1,66 (s, 3H); 1,71 (t, J = 7,2 Hz, 3H). *m/z* = 500,1 (M+H).

EJEMPLO 159

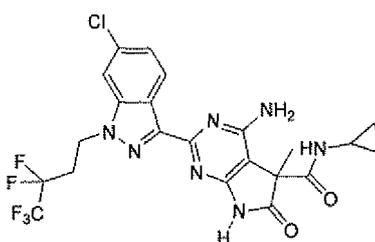
- 15 4-AMINO-2-[6-CLORO-1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-INDAZOL-3-IL]-5-METIL-6-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA



- 20 Se añadió amoníaco (2,0 M en MeOH, 11 ml, 22^ommol) a 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo, preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 157, (150 mg, 0,289^ommol, enantiómero único de la separación por SFC en una columna Chiralpak AD). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 16 horas. La solución de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa usando MeOH al 5 % en DCM (con NH₄OH al 0,5 %) como eluyente para proporcionar el compuesto indicado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 8,02 (d, J = 1,4 Hz, 1H); 7,45 (s a, 1H); 7,27 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H); 7,19 (s a, 1H); 6,79 (s a, 2H); 4,82 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 2,95-2,85 (m, 2H); 1,56 (s, 3H). *m/z* = 504,1 (M+H).

EJEMPLO 160

- 30 4-AMINO-2-[6-CLORO-1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-INDAZOL-3-IL]-N-CICLOPROPIL-5-METIL-6-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA



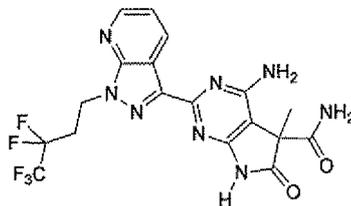
- 35 Se añadieron ciclopropilamina (486 mg, 8,52^ommol) y 0,5 ml de metanol anhidro a 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo, preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 157 (34 mg, 0,066^ommol, enantiómero único de la separación por SFC en una columna Chiralpak AD). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 16 horas. Después, la solución de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa usando MeOH al 5 % en DCM (con NH₄OH al 0,5 %) como eluyente para proporcionar el producto indicado. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,22 (s a, 1H); 8,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,64 (d, J = 3,9 Hz, 1H); 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,78 (s a, 2H); 4,84 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 2,97-2,87 (m, 2H); 2,70-2,64 (m, 1H); 1,57 (s, 3H); 0,64-0,59 (m, 2H); 0,52-0,45 (m, 2H). *m/z* = 544,1 (M+H).

45

EJEMPLO 161

4-AMINO-5-METIL-6-OXO-2-[1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL]-6,7-DIHI-DRO-5H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA

5



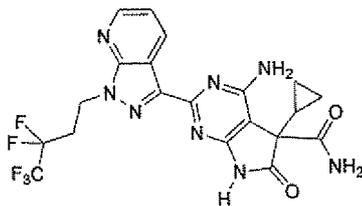
Una solución 2 M de amoníaco en MeOH (28,6 ml, 57,3°mmol) se añadió a 4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo, preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 158, (220 mg, 0,441°mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH (con NH₄OH al 0,5 %). La separación quiral mediante SFC usando una columna Chiralpak AD proporciona los dos enantiómeros del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,27 (1H, s), 9,02 (1H, dd, J = 8,06, 1,62 Hz), 8,64 (1H, dd, J = 4,50, 1,63 Hz), 7,45 (1H, s), 7,38 (1H, dd, J = 8,07, 4,49 Hz), 7,19 (1H, s), 6,82 (2H, s), 4,88 (2H, t, J = 6,80 Hz), 3,04-2,90 (2H, m), 1,57 (3H, s). *m/z* = 471,1 (M+H).

10

15

EJEMPLO 162

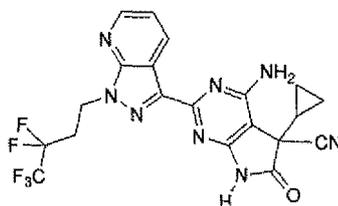
20 4-AMINO-5-CICLOPROPIL-6-OXO-2-[1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL]-6,7-DIHI-DRO-5H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA



25 El compuesto del título se preparó a partir del intermedio 27 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 161. RMN ¹H (500 MHz, CH₃OH-d₄): δ 9,00 (dd, J = 8,08, 1,64 Hz, 1H); 8,60 (dd, J = 4,54, 1,63 Hz, 1H); 7,34 (dd, J = 8,09, 4,52 Hz, 1H); 4,94 (t, J = 7,30 Hz, 3H); 3,03-2,89 (m, 3H); 1,83-1,75 (m, 1H); 0,65-0,53 (m, 4H). *m/z* = 497,0 (M+H).

30 EJEMPLO 163

4-AMINO-5-CICLOPROPIL-6-OXO-2-[1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL]-6,7-DIHI-DRO-5H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-CARBONITRILLO



35

Se recogió 4-amino-5-ciclopropil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida, como se describe en el Ejemplo 162, (565 mg, 1,201°mmol) en piridina (6 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Después, se añadió oxiclورو de fósforo (0,896 ml, 9,61°mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, el disolvente de piridina se concentró al vacío y el residuo se recogió en EtOAc. Después, la mezcla se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto del título. La separación quiral mediante SFC proporcionó los dos enantiómeros del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,07 (1H, d, J = 8,07 Hz), 8,69 (1H, d, J = 4,42 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,08, 4,48 Hz), 7,16 (2H, s), 4,93 (2H, t, J = 6,82 Hz), 3,08-2,95 (2H, m), 1,80-1,73 (1H, m), 0,93-0,88 (1H, m), 0,65 (2H, d, J = 8,31 Hz), 0,55-0,48 (1H, m). *m/z* = 479,1 (M+H).

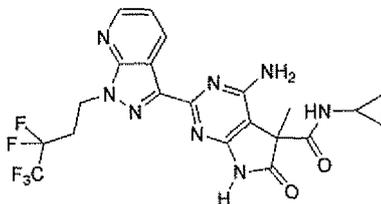
40

45

EJEMPLO 164

4-AMINO-*N*-CICLOPROPIL-5-METIL-6-OXO-2-[1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1*H*-PIRAZOLO[3,4-*b*]PIRIDIN-3-IL]-6,7-DIHIDRO-5*H*-PIRROLO[2,3-*d*]PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA

5

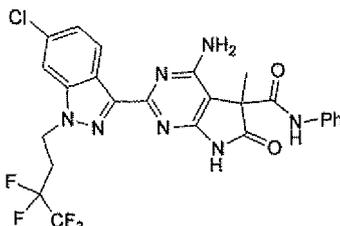


Se añadió ciclopropilamina (10,71 ml, 155°mmol) a 4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxilato de etilo, preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 158, (594 mg, 1,189°mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc. La separación quiral usando SFC en una columna Chiralpak AD-H proporcionó los dos enantiómeros del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,02 (1H, d, J = 8,09 Hz), 8,63 (1H, d, J = 4,45 Hz), 7,63 (1H, d, J = 4,01 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,08, 4,48 Hz), 6,75 (2H, s), 4,87 (2H, t, J = 6,77 Hz), 3,03-2,90 (2H, m), 2,68-2,62 (1H, m), 1,56 (3H, s), 0,63-0,54 (2H, m), 0,51-0,44 (2H, m). *m/z* = 511,2 (M+H).

15

EJEMPLO 165

20 4-AMINO-2-[6-CLORO-1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1*H*-INDAZOL-3-IL]-5-METIL-6-OXO-*N*-FENIL-6,7-DIHIDRO-5*H*-PIRROLO[2,3-*d*]PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA



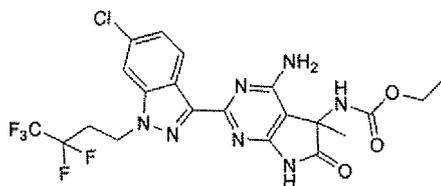
25 Se añadió trimetilaluminio (2,0 M en tolueno, 1,2 ml, 2,4°mmol) a una solución en tolueno (8 ml) de anilina (248 mg, 2,66°mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxilato de etilo sólido, como se describe en el Ejemplo 157, (250 mg, 0,469°mmol). La solución de reacción se agitó a 50 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron tartrato de potasio sodio (0,5 M acuoso, 25 ml) y EtOAc (25 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 veces) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto indicado. La separación quiral usando SFC en una columna Chiralpak AD-H proporcionó los dos enantiómeros del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CH₃CN-*d*₃): δ 9,19 (s, 1H); 8,55 (d, J = 8,69 Hz, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,55 (d, J = 8,01 Hz, 2H); 7,32 (t, J = 7,77 Hz, 2H); 7,20-7,10 (m, 2H); 6,45 (s, 2H); 4,72 (t, J = 7,10 Hz, 2H); 2,85-2,69 (m, 2H); 1,79 (s, 3H). *m/z* = 580,2 (M+H).

30

35

EJEMPLO 166

40 (4-AMINO-2-(6-CLORO-1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1*H*-INDAZOL-3-IL)-5-METIL-6-OXO-6,7-DIHIDRO-5*H*-PIRROLO[2,3-*d*]PIRIMIDIN-5-IL) CARBAMATO DE ETILO



45

Etapa A: 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carbohidrazida

Una solución en metanol (9,5 ml) de 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxilato de etilo, como se describe en el Ejemplo 157, (1,02 g, 1,91^ommol) e hidrazina (3,13 g, 96^ommol) se calentaron a 50 °C. Después de 1,5 horas la solución se concentró al vacío. La mezcla de reacción en bruto se disolvió en metanol y se concentró al vacío de nuevo. El material restante se liofilizó en agua y acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. $m/z = 519,0$ (M+H).

Etapa B: 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carbonilazida

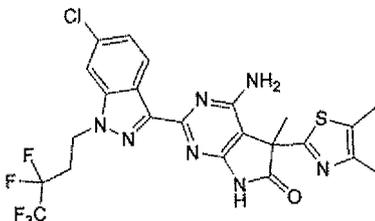
Se añadió nitrito de *t*-butilo (0,34 ml, 2,89^ommol) gota a gota a una solución de THF (3,5 ml) que contenía el intermedio de la Etapa A anterior (300 mg, 0,578 mmol) y TFA (50 ml, 0,636^ommol) enfriado a 0 °C. Después de 50 min la solución se concentró cuidadosamente al vacío (temperatura <30 °C) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido que se usó sin purificación adicional. $m/z = 502,0$ (M-N₂+H).

Etapa C: (4-amino-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1*H*-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)carbamato de etilo

La acilazida de la Etapa B anterior (37,1 mg, 0,070^ommol) se disolvió en etanol (2 ml, 34,3^ommol) y se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc. La separación quiral usando SFC en una columna Chiralpak AD proporcionó los dos enantiómeros del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,60 (d, J = 4 Hz, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,23 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 4,79 (t, J = 2,4 Hz, 2H); 4,03 (m, 2H); 2,93 (m, 2H); 1,61 (s, 3H); 1,21 (m, 3H). $m/z = 548,0$ (M+H).

EJEMPLO 167

4-AMINO-2-[6-CLORO-1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1*H*-INDAZOL-3-IL]-5-(4,5-DIMETIL-1,3-TIAZOL-2-IL)-5-METIL-5,7-DIHI-DRO-6*H*-PIRROLO[2,3-*D*]PIRIMIDIN-6-ONA



Etapa A: 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxioamida

A una solución de 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxamida, como se describe en el Ejemplo 159, (220 mg, 0,437^ommol) en tolueno (6 ml), se le añadió reactivo de Lawesson (265 mg, 0,655^ommol). Se añadió acetonitrilo como codisolvente para disolver el material de partida. La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante la noche. Después, el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto del título. RMN ¹H (500 MHz, CH₃OH-*d*₄): δ 8,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 4,94-4,85 (m, 2H); 3,07-2,91 (m, 2H); 1,91 (s, 3H). $m/z = 519,9$ (M+H).

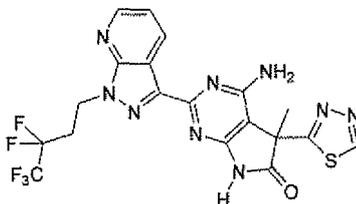
Etapa B: 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-5-metil-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona

A una solución del intermedio de la Etapa A anterior (11 mg, 0,021^ommol) en etanol (423 ml), se le añadió 3-bromo-2-butanona (32,0 mg, 0,212^ommol). La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Después, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa usando hexanos/EtOAc (1/1) como eluyente para proporcionar el compuesto indicado. La separación quiral usando SFC en una columna Chiralpak AD proporcionó los dos enantiómeros del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CH₃OH-*d*₄): δ 8,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 4,92-4,82 (m, 2H); 3,08-2,88 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 1,94 (s, 3H). $m/z = 572,0$ (M+H).

EJEMPLO 168

4-AMINO-5-METIL-2-[1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL]-5-(1,3,4-TIADIAZOL-2-IL)-5,7-DIHIDRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA

5



Etapa A: 4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbohidrazida

10

Se añadió hidrazina (2 ml, 63,7°mmol) a 4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo, preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 158, (400 mg, 0,761°mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 30 min. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El exceso de hidrazina se retiró azeotrópicamente mediante tratamiento con acetonitrilo (4 ml, 3 veces). El producto se liofilizó en agua/acetonitrilo durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $m/z = 486,01$ (M+H).

15

Etapa B: 4-amino-N'-formil-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbohidrazida

20

Se añadió ácido fórmico (3 ml, 78°mmol) a una solución en acetonitrilo (3 ml) del intermedio de la Etapa A (200 mg, 0,371°mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1,5 horas en un vial de tapón de rosca. La mezcla se enfrió, se concentró al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc. Después, la solución se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $m/z = 513,97$ (M+H).

25

Etapa C: 4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-5-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

30

Se añadió reactivo de Lawesson (133 mg, 0,328°mmol) a una solución en tolueno (5 ml) del intermedio de la Etapa B (170 mg, 0,298°mmol). Se añadió THF (0,5 ml) para mejorar la solubilidad y la reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora en un vial de tapón de rosca. Después, la reacción se enfrió y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto del título. La separación quiral usando SFC en una columna Chiralcel OD proporcionó los dos enantiómeros del compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD): δ 9,45 (s, 1H); 9,04 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H); 8,60 (dd, J = 4,2, 1,2 Hz, 1H); 7,36 (dd, J = 7,8, 4,2 Hz, 1H); 4,94 (t, J = 8,4 Hz, 2H); 4,56 (s a, 2H), 3,01-2,92 (m, 2H); 1,98 (s, 3H). $m/z = 511,95$ (M+H).

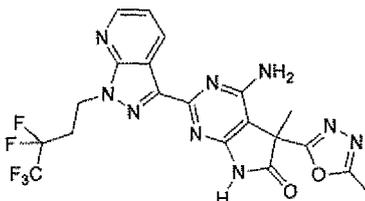
35

40

EJEMPLO 169

4-AMINO-5-METIL-5-(5-METIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)-2-[1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL]-5,7-DIHIDRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA

45



Etapa A: N'-acetil-4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbohidrazida

50

A una solución en THF (7 ml) del intermedio de la Etapa A del Ejemplo 168 se le añadió (325 mg, 0,67°mmol) 1-acetilimidazol (369 mg, 3,35°mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH (con

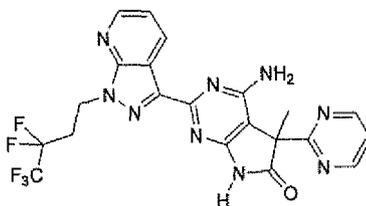
NH₄OH al 0,5 %) para proporcionar el producto del título. $m/z = 528,0$ (M+H).

Etapa B: 4-amino-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

5 Al intermedio de la Etapa A (144 mg, 0,273 mmol) se le añadieron aproximadamente 15 ml de ácido polifosfórico y la resultante mezcla se calentó a 125 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla en agitación de solución acuosa tampón a pH 7 (100 ml) y EtOAc (100 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se basificó mediante la adición de K₂CO₃ sólido en porciones y se extrajo una vez más con EtOAc. Los extractos orgánicos
10 combinados se lavaron secuencialmente con solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto del título. La separación quiral usando SFC en una columna OD-H proporcionó los dos enantiómeros del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,48 (1H, s), 9,02 (1H, dd, J = 8,07, 1,57 Hz), 8,64 (1H, dd, J = 4,50, 1,58 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,08, 4,49 Hz), 6,90 (2H, s), 4,89 (3H, t, J = 6,81 Hz), 3,04-2,91 (3H, m), 1,85 (4H, s). $m/z = - 510,1$ (M+H).

EJEMPLO 170

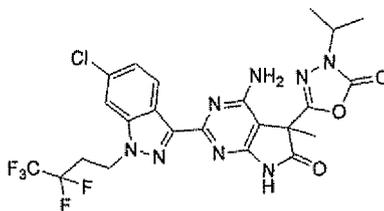
20 4-AMINO-5-METIL-2-[1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL]-5-PIRIMIDIN-2-IL-5,7-DIHIDRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA



25 Una solución en MeOH (2 ml) del Intermedio 18 (50 mg, 0,163°mmol), enantiómero único de la separación por SFC quiral), bicarbonato de sodio (14 mg, 0,163°mmol) y 1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida, como se describe en la Etapa E del Ejemplo 158 (52 mg, 0,212°mmol) se calentó en un reactor de microondas a 135 °C durante 45 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el MeOH se retiró a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La solución se filtró, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH (con NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,27 (1H, s), 8,99 (1H, d, J = 8,06 Hz), 8,81 (2H, d, J = 4,88 Hz), 8,63 (1H, d, J = 4,48 Hz), 7,46 (1H, t, J = 4,89 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,06, 4,51 Hz), 6,45 (2H, s), 4,87 (2H, t, J = 6,81 Hz), 3,03-2,91 (2H, m), 1,84 (3H, s). $m/z = 506,2$ (M+H).

35 EJEMPLO 171

4-AMINO-2-[6-CLORO-1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-INDAZOL-3-IL]-5-METIL-5-[5-OXO-4-(PROPAN-2-IL)-4,5-DIHIDRO-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL]-5,7-DIHIDRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA



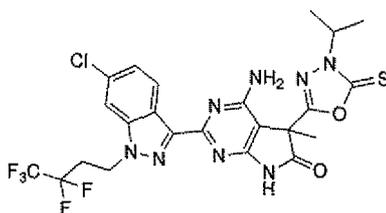
Etapa A: 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

45 Se agitaron 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbohidrazida, como se describe en la Etapa A del Ejemplo 166 (1,150 mg, 2,217°mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (603 mg, 3,71 mmol) en 15 ml de CH₂Cl₂ durante 8 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (15 ml) a la reacción y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto del título. RMN ¹H (500 MHz, CD₃COCD₃) δ 1,72 (s, 3H) 2,76 (m, 2H); 4,6 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 6,87 (a, 2H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,43 (s, 1H); 8,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 11,2 (s, 1H). $m/z = 544,99$ (M+H).

Etapa B: 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-[5-oxo-4-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

Al intermedio de la Etapa A anterior (120 mg, 0,22°mmol) y carbonato de potasio finamente pulverizado (36,9 mg, 0,264°mmol) en DMF (3 ml), se les añadió 2-yodopropano (35,9 mg, 0,21°mmol) y la reacción se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. Después, se añadieron agua (4 ml) y acetato de etilo (15 ml) a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar el compuesto indicado en forma de un sólido de color blanco. La separación quiral usando SFC en una columna Chiralcel OJ proporcionó los dos enantiómeros del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 3H); 1,77 (s, 3H); 2,84 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 4,36 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 4,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 5,34 (s, 2H); 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,49 (s, 1H); 8,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H). *m/z* = 587,13 (M+H).

EJEMPLO 172

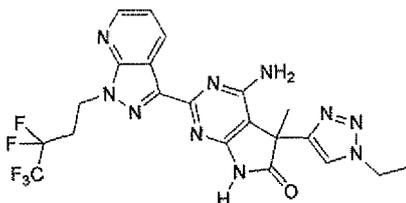
4-AMINO-2-[6-CLORO-1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-INDAZOL-3-IL]-5-METIL-5-[4-(PROPAN-2-IL)-5-TIOXO-4,5-DIHI-DRO-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL]-5,7-DIHI-DRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONAEtapa A: 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

Se añadió tiosfeno (264 mg, 2,23°mmol) a una solución en DCM (6 ml), THF (4 ml) de 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbohidrazida, como se describe en la Etapa A del Ejemplo 166 (1,050 mg, 2,03°mmol) a -78 °C. Después, la solución se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Después, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃COCD₃) δ 2,037 (s, 3H); 3,12 (m, 2H); 4,95 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 7,08 (a, 2H); 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,94 (s, 1H); 8,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H). *m/z* = 561 (M+H).

Etapa B: 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-[4-(propan-2-il)-5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

El compuesto indicado se preparó a partir del intermedio de la Etapa A anterior, de acuerdo con el procedimiento descrito en la Fase B del Ejemplo 171. La separación quiral usando SFC en una columna Chiralpak AD proporcionó los dos enantiómeros del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,91 (s, 3H); 2,61 (m, 2H); 3,85 (m, 1H); 4,61 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 5,08 (s, 2H); 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,36 (s, 1H); 8,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H). *m/z* = 603,03 (M+H).

EJEMPLO 173

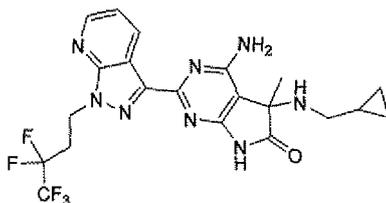
4-AMINO-5-(1-ETIL-1H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL)-5-METIL-2-[1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL]-5,7-DIHI-DRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA

Se preparó etilazida mediante la adición de yodoetano (59,1 µl, 0,731°mmol) y azida de sodio (43,2 mg, 0,665°mmol) a DMF (2,8 ml, 0,08 M) en un vial de 4 ml envuelto en papel de aluminio. Después de agitarse durante 12 horas, se añadió 4-amino-5-etil-5-metil-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona a la solución en DMF de etilazida (Ejemplo 219) (52,7 mg, 0,266°mmol) seguida rápidamente de la adición de sulfato de cobre (II) (14,14 mg, 0,089°mmol), ascorbato de sodio (53 mg, 0,27°mmol) y agua (1,5 ml). La reacción se agitó a 40 °C durante 24 h. La reacción se repartió entre EtOAc y solución de cloruro de amonio acuoso

al 5 %. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc proporcionó el producto indicado en forma de un sólido de color blanco. La separación quiral usando SFC en una columna Chiralpak IC proporcionó los dos enantiómeros del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CHCl₃-d): δ 8,92 (s, 1H); 8,85 (d, J = 8,09 Hz, 1H); 8,58 (d, J = 4,37 Hz, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,21 (dd, J = 8,05, 4,50 Hz, 1H); 6,85-6,18 (m, 2H); 4,96 (t, J = 7,72 Hz, 2H); 4,39 (c, J = 7,38 Hz, 2H); 2,90-2,76 (m, 2H); 1,87 (s, 3H); 1,56 (t, J = 7,40 Hz, 3H). *m/z* = 523,1 (M+H).

EJEMPLO 174

4-AMINO-5-[(CICLOPROPILMETIL)AMINO]-5-METIL-2-[1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL]-5,7-DIHIDRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA



Etapas A: {4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó usando 4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbohidrazida, como se describe en la Etapa A del Ejemplo 168 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 166 (sustituyendo etanol por *t*-butanol). *m/z* = 543,2 (M+H).

Etapas B: 4,5-diamino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona

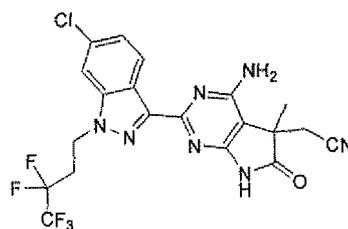
El intermedio de la Etapa A (111 mg, 0,205^ommol) se disolvió en DCM (2,0 ml) y ácido trifluoroacético (0,39 ml, 5,12^ommol). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH ac. 1 N (dos veces) y salmuera. Después, la solución se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de MeOH/EtOAc para proporcionar el producto indicado. *m/z* = 443,1 (M+H).

Etapas C: 4-amino-5-[(ciclopropilmetil)amino]-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona

Al intermedio de la Etapa B (20 mg, 0,045^ommol) en MeOH (45,2 μl) y DCM (45,2 μl) se les añadió ciclopropanocarbaldehído (3,17 mg, 0,045^ommol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (28,7 mg, 0,136^ommol). La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se inactivó con NaHCO₃ acuoso. La solución se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CHCl₃-d): δ 9,20 (s, 1H); 8,77 (d, J = 8,07 Hz, 1H); 8,56 (dd, J = 4,53, 1,58 Hz, 1H); 7,13 (dd, J = 8,08, 4,50 Hz, 1H); 5,55 (s, 2H); 4,95-4,88 (m, 3H); 2,88-2,74 (m, 2H); 2,27 (dd, J = 11,46, 6,00 Hz, 1H); 2,20-1,94 (m, 1H); 1,54 (s, 3H); 0,87-0,80 (m, 1H); 0,48-0,37 (m, 2H); 0,05-0,00 (m, 2H). *m/z* = 497,1 (M+H).

EJEMPLO 175

{4-AMINO-2-[6-CLORO-1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-INDAZOL-3-IL]-5-METIL-6-OXO-6,7-DIHIDRO-5H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL}ACETONITRILLO



Etapa A: 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

5 El compuesto indicado se preparó a partir del intermedio 24 y el intermedio de la Etapa E del Ejemplo 58 usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 157. $m/z = 461,1$ (M+H).

Etapa B: 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-5,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de *tert*-butilo

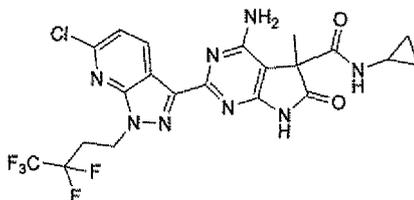
10 A una solución del intermedio de la Etapa A anterior (219 mg, 0,475°mmol) en THF a temperatura ambiente se le añadió DMAP (58,1 mg, 0,475°mmol), seguido de la adición gota a gota de dicarbonato de di-*tert*-butilo (110 μ l, 0,475°mmol) en forma de una solución en THF. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se añadió NH₄Cl acuoso saturado y la reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. $m/z = 559,14$ (MH).

Etapa C: (4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}acetronitrilo

20 A una solución del intermedio de la Etapa B anterior (102 mg, 0,182°mmol) agitada en THF (3566 μ l) se le añadió 2-*tert*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (34,2 μ l, 0,182°mmol) seguida de 2-bromoacetronitrilo (19,02 μ l, 0,273°mmol). Después de agitarse durante 5 minutos a temperatura ambiente, se añadió NH₄Cl acuoso saturado. Después, la reacción mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se recogió en DCM (1 ml) y se añadió TFA (280 μ l, 3,64°mmol). Después de 3 horas la reacción se inactivó con NaHCO₃ ac y se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. La separación quiral usando SFC proporcionó los dos enantiómeros del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CHCl₃-d): δ 8,45 (d, J = 8,72 Hz, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,18 (dd, J = 8,75, 1,62 Hz, 1H); 5,48 (s, 2H); 4,71 (t, J = 7,69 Hz, 2H); 2,99 (d, J = 16,98 Hz, 1H); 2,81-2,68 (m, 2H); 2,67 (d, J = 16,98 Hz, 1H); 1,68 (s, 3H). $m/z = 500,0$ (M+H).

EJEMPLO 176

35 4-AMINO-2-(6-CLORO-1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL)-N-CICLOPROPIL-5-METIL-6-OXO-6,7-DIHDRO-5H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA

Etapa A: 7-óxido de 3-ciano-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazol[3,4-b]piridina

40 Se agitaron 1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo, como se describe en la Etapa D del Ejemplo 158 (1,818 g, 6,26°mmol) y ácido 3-cloroperbenzoico (7,1 g, 31,68°mmol, 77 %) en ácido acético (20 ml) a 75 °C durante 6 horas. Después, la reacción se evaporó a presión reducida para retirar el ácido acético. Al residuo se le añadió una mezcla de acetato de hexanoetil (2/1, 200 ml en total) y se ajustó el pH a 7,0 ~ 7,5 con K₂CO₃ ac a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con hexano/acetato de etilo (2/1; 60 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando eluyente de hexanos/acetato de etilo para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 2,86 (m, 2H); 5,44 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 7,31 (t, J = 8,2 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,38 (d, J = 5,1 Hz, 1H). $m/z = 307,02$ (M+H).

Etapa B: 6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo

55 Al intermedio de la Etapa A anterior (225 mg, 0,735°mmol) se le añadió POCl₃ (2,8 g, 18,3°mmol) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 9 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar el POCl₃. Al residuo se le añadió hexano/acetato de etilo (2/1, 50 ml) y el pH se ajustó a 7,5 ~ 8,0 con K₂CO₃ acuoso a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con hexano/acetato de etilo (2/1, 20 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando eluyente de hexano/acetato de etilo para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 2,86 (m, 2H); 4,90 (t, J = 8,4 Hz, 2H); 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H). $m/z = 325,04$ (M+H).

Etapa C: 6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida

El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la Etapa B anterior usando el procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 158. $m/z = 341,94$ (M+H).

5 Etapa D: 4-amino-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo

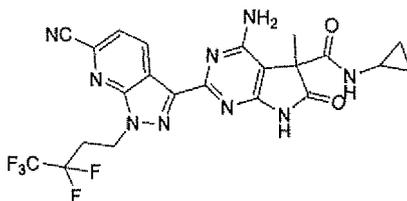
10 El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la Etapa C anterior y el Intermedio 22 usando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo 158. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H); 1,79 (s, 3H); 2,84 (m, 2H); 4,27 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 4,93 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 5,50 (s, 2H); 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,80 (a, 1H). $m/z = 534,08$ (M+H).

15 Etapa E: 4-amino-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

20 El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la Etapa D anterior de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 160. La separación quiral usando SFC en una columna Chiralcel OD proporcionó los dos enantiómeros del compuesto del título. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,58 (m, 2H); 0,84 (m, 2H); 1,80 (s, 3H); 2,77 (m, 1H); 2,86 (m, 2H); 4,91 (m, 2H); 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,29 (s, 1H); 8,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 9,31 (a, 1H). $m/z = 545,15$ (M+H).

EJEMPLO 177

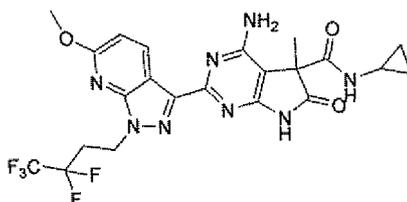
25 4-AMINO-2-(6-CIANO-1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL)-N-CICLOPROPIL-5-METIL-6-OXO-6,7-DIHDRO-5H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA



30 Una solución de DMF (4 ml) que contenía 4-amino-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida, como se describe en el Ejemplo 176, (149 mg, 0,273 $^{\circ}$ mmol), cianuro de cinc (19,3 mg, 0,164 $^{\circ}$ mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (15,16 mg, 0,027 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (12,52 mg, 0,014 mmol) se desgasificó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a 130 $^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se enfrió y se añadieron acetato de etilo (30 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml, 3 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar el producto indicado. La separación quiral usando SFC en una columna Chiralcel OD proporcionó los dos enantiómeros del compuesto del título. RMN ^1H (500 MHz, CD_3COCD_3): δ 0,56 (m, 2H); 0,71 (m, 2H); 1,73 (s, 3H); 2,77 (m, 1H); 3,06 (m, 2H); 5,02 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 7,00 (a, 2H); 7,52 (a, 1H); 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 9,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H). $m/z = 536,1$ (M+H).

EJEMPLO 178

45 4-AMINO-N-CICLOPROPIL-2-(6-METOXI-1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL)-5-METIL-6-OXO-6,7-DIHDRO-5H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA

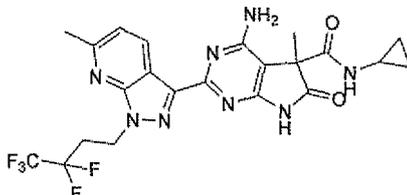


50 Una solución en metanol (1,5 ml, anhidro) que contenía 4-amino-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida, como se describe en el Ejemplo 176, (62 mg, 0,114 $^{\circ}$ mmol) y metóxido de sodio (0,21 ml, 0,91 $^{\circ}$ mmol, al 25 % en metanol) se agitó durante 10 horas a 60 $^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se enfrió y se ajustó a pH 7,0 con HCl ac. 2 N a 0 $^{\circ}\text{C}$. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar el producto indicado. La separación quiral

usando SFC en una columna Chiralcel OJ proporcionó los dos enantiómeros del compuesto del título. RMN ^1H (500 MHz, CD_3COCD_3): δ 0,61 (m, 2H); 0,77 (m, 2H); 1,83 (s, 3H); 2,85 (m, 1H); 3,04 (m, 2H); 4,05 (s, 3H); 4,88 (m, 2H); 6,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,72 (a, 1H); 7,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 9,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H). $m/z = 541,21$ (M+H).

5 EJEMPLO 179

4-AMINO-N-CICLOPROPIL-5-METIL-2-(6-METIL-1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL)-6-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA

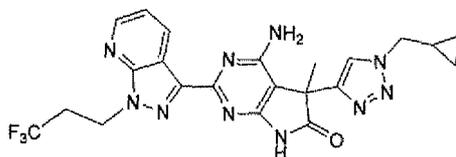


10

Se añadió bromuro de metilmagnesio (0,42 ml, 0,584 $^\circ$ mmol, 1,4 M en THF) a una solución de THF (1,2 ml) y NMP (0,3 ml) que contenía 4-amino-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida, como se describe en el Ejemplo 176, (53 mg, 0,097 $^\circ$ mmol) y acetilacetato de hierro (III) (34,4 mg, 0,097 $^\circ$ mmol). Después de agitarse a ta durante 30 min la mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con HCl 1 N a 0 $^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite $^\text{TM}$ (tierra de diatomeas) y el filtrado se lavó con acetato de etilo (30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida. el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el producto indicado. La separación quiral usando SFC en una columna Chiralcel OJ proporcionó los dos enantiómeros del compuesto del título. RMN ^1H (500 MHz, CD_3COCD_3): δ 0,58 (m, 2H); 0,73 (m, 2H); 1,78 (s, 3H); 2,68 (s, 3H), 2,80 (m, 1H); 3,10 (m, 2H); 4,94 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H); 7,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,52 (a, 1H); 7,79 (a, 1H); 8,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H). $m/z = 525,17$ (M+H).

25 EJEMPLO 180

4-AMINO-5-[1-(CICLOPROPILMETIL)-1H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL]-5-METIL-2-[1-(3,3,3-TRIFLUOROPROPIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL]-5,7-DIHI-DRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA



30

EtapA A: 1-(3,3,3-tifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo

Se combinaron 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo, como se describe en la etapa C del Ejemplo 158 (30 g, 208 $^\circ$ mmol), 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (44,5 ml, 416 $^\circ$ mmol) y carbonato de potasio (95 g, 687 $^\circ$ mmol) en un matraz con acetonitrilo (300 ml) y se agitaron a 40 $^\circ\text{C}$. Después de 5 h, la reacción se enfrió a ta y se añadieron EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron. El disolvente se retiró a presión reducida y el material se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,77 (d, $J = 4,50$ Hz, 1H); 8,46 (d, $J = 8,23$ Hz, 1H); 7,51 (dd, $J = 8,22, 4,47$ Hz, 1H); 4,86 (t, $J = 6,66$ Hz, 2H); 3,10-2,98 (m, 2H). $m/z = 241,1$ (M+H).

40

EtapA B: 1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida

Al intermedio de la Etapa A anterior (44,4 g, 185 $^\circ$ mmol) en MeOH (16 ml) a ta se le añadió metóxido de sodio (13,98 g, 259 $^\circ$ mmol). Después de agitarse durante 3 horas, se añadieron ácido acético (42,3 ml, 739 $^\circ$ mmol) y cloruro de amonio (12,85 g, 240 $^\circ$ mmol) a la reacción. La suspensión resultante se calentó a 65 $^\circ\text{C}$ y se agitó durante 4 horas. La reacción se enfrió después a ta y se inactivó con EtOAc y NaHCO_3 acuoso saturado. La capa acuosa se separó y se extrajo de nuevo con EtOAc (4 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera al 20 % y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. Se añadió EtOAc y el producto precipitado se filtró y se lavó con éter metil *tert*-butílico. El sólido se secó a temperatura ambiente en un horno de vacío durante la noche y el material se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (500 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8,74 (d, $J = 4,57$ Hz, 1H); 8,52 (d, $J = 8,32$ Hz, 1H); 7,51 (dd, $J = 8,31, 4,44$ Hz, 1H); 4,96 (t, $J = 6,91$ Hz, 3H); 3,08-2,97 (m, 2H). $m/z = 258,3$ (M+H).

50

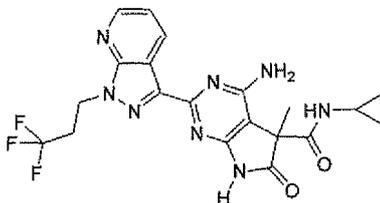
Etapa C: 4-amino-5-etinil-5-metil-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

5 El intermedio de la Etapa B anterior (750 mg, 2,92^ommol), el Intermedio 25 (555 mg, 2,92^ommol) y bicarbonato de potasio (613 mg, 6,12^ommol) se combinaron en un matraz seguido de la adición de *t*-BuOH (7,3 ml). La reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y se secó (sulfato de sodio). La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CHCl₃-d): δ 8,85 (d, J = 7,91 Hz, 1H); 8,60 (d, J = 4,48 Hz, 1H); 7,26 (s, 1H); 5,18 (s, 2H); 4,92 (t, J = 7,59 Hz, 2H); 2,96-2,84 (m, 2H); 2,51 (s, 1H); 1,78 (s, 3H). *m/z* = 402,1 (M+H).

Etapa D: 4-amino-5-[1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

15 A (bromometil)ciclopropano (150 mg, 0,822^ommol) en DMF (2492 μl) se le añadió azida de sodio (50,2 mg, 0,772^ommol) en un vial de 4 ml envuelto en papel de aluminio. La solución se dejó en agitación durante 16 horas a TA. A la solución de azida se le añadieron agua (1,5 ml), el intermedio de la Etapa C (100 mg, 0,249^ommol), sulfato de cobre (II) (15,91 mg, 0,100^ommol) y ascorbato de sodio (49,4 mg, 0,249^ommol). La solución se calentó a 40 °C y se agitó durante 24 h adicionales. Después, la reacción se filtró a través de un lecho de Celite™ (tierra de diatomeas) y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. La separación quiral usando SFC proporcionó los dos enantiómeros del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, CHCl₂-d): δ 8,86 (dd, J = 8,05, 1,59 Hz, 1H); 8,58 (dd, J = 4,52, 1,57 Hz, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,22 (dd, J = 8,08, 4,50 Hz, 1H); 4,90 (dd, J = 9,19, 6,28 Hz, 2H); 4,25-4,13 (m, 2H); 2,95-2,83 (m, 2H); 1,88 (s, 3H); 1,33-1,24 (m, 1H); 0,73-0,68 (m, 2H); 0,45-0,41 (m, 2H). *m/z* = 499,1 (M+H).

EJEMPLO 181

4-AMINO-N-CICLOPROPIL-5-METIL-6-OXO-2-[1-(3,3,3-TRIFLUOROPROPIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL]-6,7-DIHI-DRO-5H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDAEtapa A: 4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo

40 El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida, como se describe en la Etapa B del Ejemplo 180 usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 158. *m/z* = 450,1 (M+H).

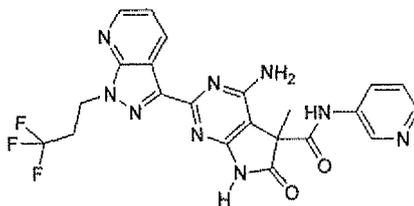
Etapa B: 4-amino-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

45 Al intermedio de la Etapa A anterior (165 mg, 0,367^ommol) se le añadió ciclopropilamina (3,31 ml, 47,7^ommol) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH (con NH₄OH al 0,5 %). La separación quiral usando SFC en una columna Chiralcel OJ-H proporcionó los dos enantiómeros del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,23 (1H, s), 9,02 (1H, dd, J = 8,08, 1,55 Hz), 8,62 (1H, dd, J = 4,50, 1,57 Hz), 7,64 (1H, d, J = 4,05 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,08, 4,49 Hz), 6,76 (2H, s), 4,81 (2H, t, J = 6,60 Hz), 3,06-2,94 (2H, m), 2,67-2,60 (1H, m), 1,55 (3H, s), 0,62-0,53 (2H, m), 0,50-0,41 (2H, m). *m/z* = 461,3 (M+H).

EJEMPLO 182

4-AMINO-5-METIL-6-OXO-N-(PIRIDIN-3-IL)-2-[1-(3,3,3-TRIFLUOROPROPIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL]-6,7-DIHI-DRO-5H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA

5



Etapa A: 4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbohidrazida

10

El compuesto del título se preparó a partir de 4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo, como se describe en la Etapa A del Ejemplo 181 usando el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 168. $m/z = 436,1$ (M+H).

15

Etapa B: 4-amino-5-metil-6-oxo-N-(piridin-3-il)-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]imidin-5-carboxamida

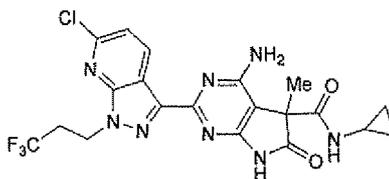
A una solución en THF (2 ml) del intermedio de la Etapa A (227 mg, 0,521^ommol) a 0 °C se le añadió ácido trifluoroacético (0,044 ml, 0,574^ommol) y nitrito de *terc*-butilo (0,186 ml, 1,564^ommol). Después de agitarse a 0 °C durante 30 minutos, la mezcla se concentró al vacío, asegurando que la temperatura se mantenía por debajo de 40 °C. El residuo se suspendió en acetonitrilo (3 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió 3-aminopiridina (245 mg, 2,61^ommol) en una porción. La mezcla resultante se calentó a 40 °C durante una hora y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y se suspendió en EtOAc y se lavó secuencialmente con agua (4 veces), solución de cloruro de amonio acuoso saturado (2 veces) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH (con NH₄OH al 0,5 %) proporcionó el compuesto del título. La separación quiral usando SFC en una columna Chiralpak IC proporcionó los dos enantiómeros del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,53 (1H, s), 9,05 (1H, dd, J = 8,08, 1,58 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2,48 Hz), 8,63 (1H, dd, J = 4,47, 1,58 Hz), 8,28 (1H, d, J = 4,69 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,47 Hz), 7,36 (2H, ddd, J = 21,65, 8,21, 4,57 Hz), 6,86 (2H, s), 4,85-4,77 (2H, m), 3,06-2,95 (2H, m), 1,72 (3H, s). $m/z = 498,2$ (M+H).

30

EJEMPLO 183

AMINO-2-[6-CLORO-1-(3,3,3-TRIFLUOROPROPIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL]-N-CICLOPROPIL-5-METIL-6-OXO-6,7-DIHI-DRO-5H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA

35



Etapa A: 7-óxido de 1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo

40

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo, como se describe en la Etapa A del Ejemplo 180 de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 176. $m/z = 257,0$ (M+H).

Etapa B: 6-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la Etapa A anterior de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 176. $m/z = 275,0$ (M+H).

Etapa C: 6-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida

El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la Etapa B anterior de acuerdo con el procedimiento descrito para la Etapa E del Ejemplo 158. $m/z = 292,2$ (M+H).

Etapa D: 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo

5 El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la Etapa C anterior de acuerdo con el procedimiento descrito para la Etapa F del Ejemplo 158. $m/z = 484,0$ (M+H).

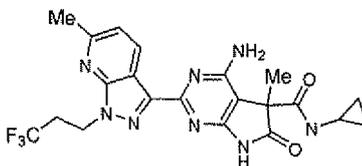
Etapa E: 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N-cvclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

10 El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la Etapa D anterior de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 160. RMN ^1H (500 MHz, CD_3COCD_3): δ 8,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,50 (a, 1H); 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,08 (a, 2H); 4,88 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,10 (m, 2H); 2,80 (m, 1H); 1,75 (s, 3H); 0,72 (m, 2H) 0,56 (m, 2H). $M/z = 495,0$ (M+H).

15 EJEMPLO 184

4-AMINO-N-CICLOPROPIL-5-METIL-2-[6-METIL-1-(3,3,3-TRIFLUOROPROPIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL]-6-OXO-6,7-DIHIIDRO-5H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA

20



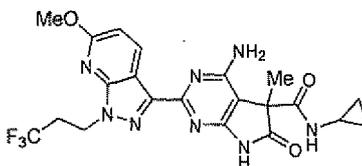
25 Se añadió bromuro de metil magnesio (2,08 ml, 2,91 $^\circ$ mmol, 1,4 M en THF) a 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,3 trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-carboxamida, como se describe en el Ejemplo 183, (240 mg, 0,485 $^\circ$ mmol) y acetilacetato de hierro (III) (171 mg, 0,485 $^\circ$ mmol) en THF (2,8 ml) y NMP (0,7 ml). Después, la solución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7,0 con HCl 1 N a 0 $^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite $^\text{TM}$ (tierra de diatomeas) y el filtrado se lavó con EtOAc (30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida, el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. La separación quiral usando SFC proporcionó los dos enantiómeros del compuesto del título. RMN ^1H (500 MHz, CD_3COCD_3): δ 8,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,53 (a, 1H); 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,10 (a, 1H); 4,89 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,06 (m, 2H); 2,79 (m, 1H); 2,67 (s, 3H); 1,73 (s, 3H); 0,72 (m, 2H); 0,56 (m, 2H). $m/z = 475,1$ (M+H).

35 EJEMPLO 185

35

4-AMINO-N-CICLOPROPIL-2-[6-METOXI-1-(3,3,3-TRIFLUOROPROPIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL]-5-METIL-6-OXO-6,7-DIHIIDRO-5H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA

40

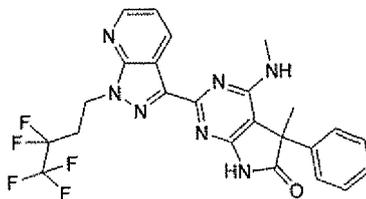


45 El compuesto del título se preparó a partir de 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida, como se describe en el Ejemplo 183, de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 178. RMN ^1H (500 MHz, CD_3COCD_3): δ 8,80 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,65 (a, 1H); 6,96 (a, 2H); 6,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 4,80 (m, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,02 (m, 2H); 2,78 (m, 1H); 1,70 (s, 3H); 0,72 (m, 2H); 0,54 (m, 2H). $m/z = 491,0$ (M+H).

EJEMPLO 186

5-METIL-4-(METILAMINO)-2-[1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL]-5-FENIL-5,7-DIHIDRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA

5



Etapa A: 4-bromo-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-ona

10

Se mezclaron 4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-ona (Ejemplo 84) (294 mg, 0,584^ommol), nitrito de *terc*-butilo (0,104 ml, 0,876^ommol), bromuro de cobre (II) (157 mg, 0,701^ommol) y 1,2-dicloroetano (10 ml), en un tubo cerrado herméticamente y se calentaron a 65 °C durante 5 h. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa separada se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el producto del título, en forma de un sólido. *m/z* = 567,1 (M+H).

15

Etapa B: -metil-4-(metilamino)-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-6-ona

20

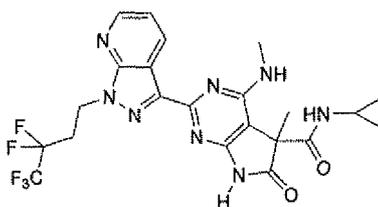
El intermedio de la Etapa A anterior (100 mg, 0,176^ommol), metilamina (0,881 ml, 1,763^ommo, 2 M en THF) y THF (2 ml) se cerraron herméticamente en un tubo de microondas y se sometieron a irradiación de microondas a 140 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre salmuera y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el producto del título, en forma de un sólido. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,01 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H); 8,6 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 1H); 7,39-7,32 (m, 5H); 7,32-7,27 (m, 1H); 4,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H); 3,07 (s, 3H); 3,05-2,91 (m, 2H); 1,88 (s, 3H). *m/z* = 518,1 (M+H).

25

30 EJEMPLO 187

N-CICLOPROPIL-5-METIL-4-(METILAMINO)-6-OXO-2-[1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL]-6,7-DIHIDRO-5H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-CARBOXAMIDA

35



Etapa A: 4-bromo-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo

40

Se mezclaron 4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo, preparado mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 158, (615 mg, 1,231^ommol), nitrito de *terc*-butilo (0,220 ml, 1,847^ommol), bromuro de cobre (II) (330 mg, 1,478^ommol) y 1,2-dicloroetano (20 ml) en un tubo cerrado herméticamente y se calentaron a 65 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. La fase acuosa separada se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar el producto del título, en forma de un sólido. *m/z* = 563,1 (M+H).

45

Etapa B: 15-metil-4-(metilamino)-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo

50

El intermedio de la Etapa A anterior (190 mg, 0,337^ommol), metilamina (2 M en THF) (0,843 ml, 1,687^ommol) y THF (2 ml) se cerraron herméticamente en un tubo de microondas y se sometieron a irradiación de microondas a 150 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre salmuera y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se

secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido oscuro. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar el producto del título, en forma de un sólido. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11,35 (s, 1H); 8,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 8,64-8,62 (m, 1H); 7,39 (dd, $J = 8,1, 4,5$ Hz, 1H); 6,61 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H); 4,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H); 4,12-4,07 (m, 2H); 3,04-2,90 (m, 5H); 1,61 (s, 3H); 1,09 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). $m/z = 514,1$ (M+H).

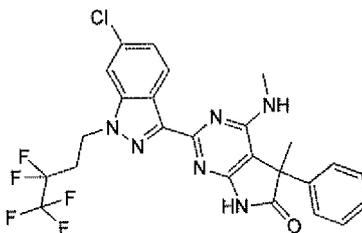
Etapa C: *N*-ciclopropil-5-metil-4-(metilamino)-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxamida

- 10 El intermedio de la Etapa B anterior (65 mg, 0,127 $^\circ$ mmol) y ciclopropilamina (0,088 ml, 1,266 $^\circ$ mmol) en MeOH (1 ml) se cerraron herméticamente en un tubo de microondas y se calentaron a 80 $^\circ\text{C}$ durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto resultante se repartió entre salmuera y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar el compuesto del título. La separación quiral usando SFC en una columna
- 15 Chiralpak AD proporcionó los dos enantiómeros del compuesto del título. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 8,97 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz, 1H); 8,60 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 1H); 7,35 (dd, $J = 8,1, 4,5$ Hz, 1H); 4,93 (t, $J = 1,4$ Hz, 2H); 3,18 (s, 3H); 3,02-2,89 (m, 2H); 2,69 (tt, $J = 7,2, 3,9$ Hz, 1H); 1,69 (s, 3H); 0,78-0,69 (m, 2H); 0,58-0,49 (m, 2H). $m/z = 525,1$ (M+H).

20 EJEMPLO 188

2-[6-CLORO-1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1*H*-INDAZOL-3-IL]-5-METIL-4-(METILAMINO)-5-FENIL-5,7-DIHIDRO-6*H*-PIRROLO[2,3-*D*]PIRIMIDIN-6-ONA

25



Etapa A: 4-bromo-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona

- 30 Se mezclaron 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona, como se describe en el Ejemplo 58, (450 mg, 0,838 $^\circ$ mmol), nitrito de *tert*-butilo (0,199 ml, 1,676 $^\circ$ mmol), bromuro de cobre (II) (225 mg, 1,006 $^\circ$ mmol) y 1,2-dicloroetano (8,5 ml) en un tubo cerrado herméticamente y se calentaron a 65 $^\circ\text{C}$ durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar una
- 35 mezcla de color oscuro. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar el producto del título, en forma de un sólido. $m/z = 599,9$ (M+H).

Etapa B: 2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-4-(metilamino)-5-fenil-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona

40

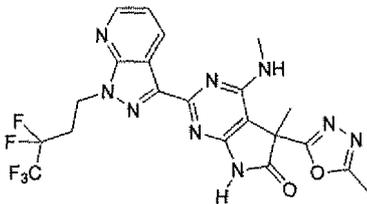
El intermedio de la Etapa A anterior (35 mg, 0,058 $^\circ$ mmol), metilamina (0,058 ml, 0,117 $^\circ$ mmol, 2 M en THF) y THF (0,5 ml) se agitaron en un tubo cerrado herméticamente a 50 $^\circ\text{C}$ durante 1,5 h, después a 65 $^\circ\text{C}$ durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas a 150 $^\circ\text{C}$ durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre salmuera y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al

45 vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa para producir el producto indicado, en forma de un sólido. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 8,64 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,77 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 7,38-7,31 (m, 4H); 7,32-7,28 (m, 2H); 4,82 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,07 (s, 3H); 3,00-2,88 (m, 2H); 1,88 (s, 3H). $m/z = 551,0$ (M+H).

EJEMPLO 189

5-METIL-4-(METILAMINO)-5-(5-METIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)-2-[1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL]-5,7-DIHIDRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA

5



Etapa A: 4-bromo-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-ona

10

A una solución en 1,2-dicloroetano (3 ml) de 4-amino-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-ona, como se describe en el Ejemplo 169, (144 mg, 0,283^ommol) en un vial con tapón de rosca se le añadieron CuBr₂ (126 mg, 0,565^ommol) y nitrito de *tert*-butilo (0,067 ml, 0,565^ommol). El vial se purgó con nitrógeno, se tapó y se calentó a 65 °C durante 45 minutos. Se añadió una cantidad adicional de CuBr₂ (126 mg, 0,565^ommol) y nitrito de *tert*-butilo (0,067 ml, 0,565^ommol) y la solución de reacción se calentó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM y se lavó con una solución de ácido etilendiaminotetracético acuoso 0,1 M. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante TLC preparativa usando MeOH al 5 % en DCM (con NH₄OH al 0,5 %) como eluyente proporcionó el compuesto del título. *m/z* = 574,0 (M+H).

15

20

Etapa B: 5-metil-4-(metilamino)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-ona

25

A una solución en THF (9 ml) del intermedio de la Etapa A anterior (116 mg, 0,202^ommol) se le añadió una solución en metanol de metilamina 2 M (0,809 ml, 1,619^ommol) y la mezcla resultante se calentó a 140 °C en irradiación de microondas durante 1 hora. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH (con 0,5 % NH₄OH) proporcionó el compuesto del título. La separación quiral usando SFC en una columna Chiralcel OD proporcionó los dos enantiómeros del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,52 (1H, s), 8,90-8,86 (1H, m), 8,66 -8,64 (1H, m), 7,42 (1H, dd, J = 8,08, 4,49 Hz), 6,77 (1H, d, J = 5,11 Hz), 4,90 (2H, t, J = 6,81 Hz), 3,05-2,92 (5H, m), 1,86 (3H, s). RMN ¹H δ (ppm) (DMSO-*d*₆ con adición de D₂O): 8,86 (1H, d, J = 8,14 Hz), 8,60 (1H, d, J = 4,35 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,09, 4,54 Hz), 4,88 (2H, t, J = 6,46 Hz), 2,99-2,85 (5H, m), 2,45 (3H, s), 1,81 (3H, s). *m/z* = 524,1 (M+H).

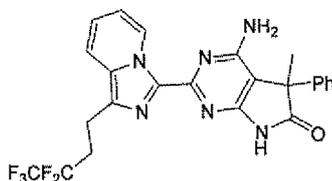
30

35

EJEMPLO 190

4-AMINO-5-METIL-2-[1-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)IMIDAZO[1,5-A]PIRIDIN-3-IL]-5-FENIL-5,7-DIHIDRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA

40



Etapa A: 4,4,5,5,5-pentafluoro-N-metoxi-N-metilpentanamida

45

Se añadió trietilamina (1,082 ml, 7,81^ommol) a una solución agitada de ácido 4,4,5,5,5-pentafluoropentanoico (1,00 g, 5,21^ommol), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0,559 g, 5,73^ommol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,998 g, 5,21^ommol) en DCM seco (5,35 ml) a 25 °C en atmósfera de N₂. La reacción se agitó a 25 °C durante la noche. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (60 ml) y se lavó consecutivamente con HCl ac. 1 N (2 veces), NaHCO₃ acuoso saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado, en forma de un líquido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CHCl₃-*d*): δ 3,72 (s, 3H); 3,21 (s, 3H); 2,74 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 2,51-2,37 (m, 2H). *m/z* = 236,2 (M+H).

50

Etapa B: 4,4,5,5,5-pentafluoro-1-(piridin-2-il)pentan-1-ona

Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF) (1,960 ml, 3,92°mmol) a una solución agitada de 2-bromopiridina (0,392 ml, 4,11°mmol) en THF seco (3,73 ml) a 25 °C en atmósfera de N₂. Después de 2 h a 25 °C se añadió una solución de 4,4,5,5,5-pentafluoro-*N*-metoxi-*N*-metilpentanamida (0,8781 g, 3,73°mmol) en THF seco (1,866 ml) a través de una cánula y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante la noche. Se generaron otros 0,2 eq. de reactivo de Grignard mediante el mismo procedimiento que anteriormente y se añadieron a la reacción a través de una cánula y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl ac saturado y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto. Éste se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto deseado, en forma de un aceite. RMN ¹H (500 MHz, CHCl₃-d) δ 8,69 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,85 (dt, J = 9,1, 3,7 Hz, 1H); 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 3,56 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 2,56-2,50 (m, 2H). *m/z* = 254,0 (M+H).

Etapa C: 4,4,5,5,5-pentafluoro-1-(piridin-2-il) pentan-1-amina

Se añadió hidroxilamina (0,216 ml, 3,53°mmol) a una solución de 4,4,5,5,5-pentafluoro-1-(piridin-2-il)pentan-1-ona (0,894 g, 3,53°mmol) en MeOH (10,87 ml) y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 5 h. Se añadió otro 1 eq. de hidroxilamina y la reacción se agitó durante la noche. Se añadieron otros 2 eq de hidroxilamina y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se diluyó con EtOAc y la fase orgánica resultante se lavó con agua y salmuera, después se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar la oxima en bruto, en forma de un sólido incoloro. Éste se volvió a disolver en TFA (6,52 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió cinc (1,155 g, 17,66°mmol) en una porción. Después de 3 horas a 0 °C la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo y NaOH ac 5 N. El pH se ajustó a pH 10. La mezcla se extrajo con DCM (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto de amina deseado. *m/z* = 255,1 (M+H).

Etapa D: Oxo{[4,4,5,5,5 -pentafluoro-1-(piridin-2-il) pentil]amino}acetato de metilo

Se añadieron trietilamina (0,607 ml, 4,38°mmol) y cloruro de metil oxalilo (0,322 ml, 3,50°mmol) secuencialmente a una solución de 4,4,5,5, 5-pentafluoro-1-(piridin-2-il)pentan-1-amina (0,7424 g, 2,92°mmol) en DCM seco (10,82 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. Éste se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto deseado, en forma de un aceite incoloro. *m/z* = 341,0 (M+H).

Etapa E: 1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo

Se añadió cloruro de fosforilo (1,428 ml, 15,36°mmol) a una solución agitada del intermedio de la Etapa D (0,6534 g, 1,920°mmol) en ClCH₂CH₂Cl seco (14,44 ml). La solución resultante se calentó a 120 °C durante la noche. Se añadieron otros 8 eq. de POCl₃ y la reacción se calentó a 120 °C durante 2 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La reacción se diluyó con agua y EtOAc y se basificó mediante la adición cuidadosa de NaHCO₃ acuoso saturado hasta que no se observó más efervescencia. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 veces). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. Éste se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto deseado, en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CHCl₃-d) δ 9,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,08 (dd, J = 9,0, 6,6 Hz, 1H); 6,96-6,90 (m, 1H); 4,03 (s, 3H); 3,25-3,19 (m, 2H); 2,66-2,52 (m, 2H). *m/z* = 323,0 (M+H).

Etapa F: 1-(3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-3-carboximidamida

Una solución del intermedio de la Etapa E (0,5277 g, 1,638°mmol) en tolueno seco (19,97 ml) se añadió gota a gota a través de una cánula a una solución agitada de amino(cloro)metil aluminio (0,5 M en tolueno, 28,7 ml, 14,33°mmol) a 107 °C. La mezcla se calentó a 107 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron gel de sílice y MeOH y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite™ (tierra de diatomeas), se lavó minuciosamente con NH₃ 2 M en MeOH y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. Una mezcla del producto en bruto y NH₃ 7 N en MeOH (20 ml) se calentó en un vial de tapón de rosca cerrado herméticamente a 85 °C durante 6 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un eluyente de MeOH/DCM/hexanos para proporcionar el producto deseado, en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 9,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 6,89-6,84 (m, 1H); 6,74 (t, J = 6,9 Hz, 1H); 3,18-3,4 (m, 2H); 2,65-2,51 (m, 2H). *m/z* = 307,1 (M+H).

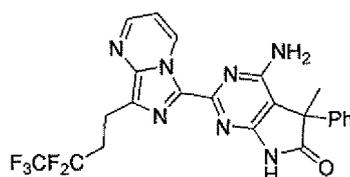
Etapa G: 4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]pirimidin-3-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la Etapa F y el Intermedio 1 (enantiómero único) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 58.

RMN ¹H (500 MHz, CH₃OH-d₄): δ 9,95 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 7,37-7,32 (m, 4H); 7,32-7,26 (m, 1H); 6,99 (dd, J = 9,1, 6,4 Hz, 1H); 6,85 (t, J = 6,9 Hz, 1H); 3,33-3,29 (m, 2H); 2,73-2,59 (m, 2H); 1,87 (s, 3H). *m/z* = 503,1 (M+H).

10 EJEMPLO 191

4-AMINO-5-METIL-2-[8-(3,3,4,4,4-PENTAFLUOROBUTIL)IMIDAZO[1,5-A]PIRIMIDIN-6-IL]-5-FENIL-5,7-DIHDRO-6H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-6-ONA



15

Etapa A: 2-amino-5,5,6,6,6-pentafluorohexanonitrilo

Una solución de 1,1,1,2,2-pentafluoro-4-yodobutano (2,00 g, 7,30°mmol) en CH₂Cl₂ (5,99 ml), hidróxido de potasio (acuoso 11 N) (11,95 ml, 131°mmol) y cloruro de benciltriethylamonio (0,166 g, 0,730°mmol) se añadieron a una solución agitada de *N*-(difenilmetileno)aminoacetronitrilo (1,608 g, 7,30°mmol) en DCM (6 ml) a 25 °C. La mezcla de dos fases resultante se agitó a 25 °C durante 4 días. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se mezcló con Et₂O (72 ml) y HCl ac 1 N (72 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La capa acuosa se separó y se alcalinizó con solución acuosa de NaOH 5 N y el aceite resultante se recogió en DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado, en forma de un aceite. RMN ¹H (500 MHz, CHCl₃-d) δ 3,75 (s a, 1H); 2,41-2,17 (m, 2H); 2,11-1,97 (m, 2H); 1,50 (s a, 2H). *m/z* = 203,2 (M+H).

20

25

Etapa B: tetrafluoroborato de 2-etoxi-1-(metilsulfanil)-2-oxoetaniminio

Se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (0,833 g, 5,63°mmol) a una solución agitada solución de tiooxamato de etilo (0,50 g, 3,75°mmol) en DCM seco (19,97 ml) a -5 °C en atmósfera de N₂. La reacción se cerró herméticamente y se mantuvo a -20 °C en el congelador durante la noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante de color naranja se llevó a la siguiente etapa tal cual. *m/z* = 148,2 (M+H).

30

35

Etapa C: 5-amino-4-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

Una solución de 2-amino-5,5,6,6,6-pentafluorohexanonitrilo (0,5722 g, 2,83°mmol) y tetrafluoroborato de 2-etoxi-1-(metilsulfanil)-2-oxoetaniminio (0,808 g, 3,45°mmol) en 1,4-dioxano seco (5,2 ml) se agitó a 25 °C en atmósfera de N₂ durante 6 días. La solución se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH para proporcionar el producto deseado, en forma de un aceite de color naranja. RMN ¹H (500 MHz, CHCl₃-d) δ 4,36 (c, J = 7,1 Hz, 2H); 2,85 (s a, 2H); 2,41-2,16 (m, 3H); 2,11-1,94 (m, 1H); 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H). *m/z* = 302,2 (M+H).

40

Etapa D: 8-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo

Una solución del intermedio de la Etapa C (0,4356 g, 1,446°mmol) y 1,1,3,3-tetrametoxipropano (1,572 ml, 9,54°mmol) en EtOH seco (11,39 ml) se calentó mediante irradiación de microondas a 160 °C durante 6 h. Se añadieron otros 3,3 eq de 1,1,3,3-tetrametoxipropano y la reacción se sometió a irradiación de microondas a 160 °C durante 6 h. Se añadieron otros 3,3 eq de 1,1,3,3-tetrametoxipropano y la reacción se sometió a irradiación de microondas a 160 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el producto deseado, en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CHCl₃-d) δ 9,48 (dd, J = 1,77, 0,4 Hz, 1H); 8,38 (dd, J = 3,8, 1,8 Hz, 1H); 6,91 (dd, J = 7,3, 3,8 Hz, 1H); 4,53 (c, J = 7,1 Hz, 2H); 3,41-3,35 (m, 2H); 2,70-2,56 (m, 2H); 1,48 (t, J = 7,1 Hz, 3H). *m/z* = 337,9 (M+H).

50

55

Etapa E: 8-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida

Una solución del intermedio de la Etapa D (0,3684 g, 1,092°mmol) y amoníaco (11,70 ml, 82°mmol, 7 N en MeOH) se calentó a 50 °C en atmósfera de N₂ en un vial de tapón de rosca durante 24 h. La mezcla de reacción se

60

concentró al vacío para retirar el exceso de amina para proporcionar el producto deseado, en forma de un sólido de color amarillo. $m/z = 309$. (M+H).

Etapa F: 8-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo

5 Una solución del intermedio de la Etapa E en cloruro de fosforilo (9,43 ml, 101°mmol) se calentó a 105 °C durante 30 min. La mayor parte del cloruro de fosforilo se retiró al vacío. El producto en bruto se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc. La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 veces). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado, en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (600 MHz, CHCl₃-d) δ 8,47 (dd, J = 7,1, 1,6 Hz, 1H); 8,41 (dd, J = 3,8, 1,7 Hz, 1H); 6,98 (dd, J = 7,1, 3,8 Hz, 1H); 3,35-3,31 (m, 2H); 2,68-2,57 (m, 2H). $m/z = 291,1$ (M+H).

Etapa G: 8-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]pirimidin-6-carboximidamida

15 Una solución de amino(cloro)metilaluminio (0,5 M en tolueno, 18,13 ml, 9,06°mmol) se añadió rápidamente a una solución agitada del intermedio de la Etapa F (0,3006 g, 1,036°mmol) en tolueno (12,63 ml) y la mezcla se calentó a 107 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió MeOH y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite™ (tierra de diatomeas), se lavó a minuciosamente con NH₃ 2 M en MeOH y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. Éste se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de DCM/MeOH (NH₃ 2 N en MeOH) para proporcionar el producto deseado, en forma de un sólido de color amarillo. $m/z = 308,0$ (M+H).

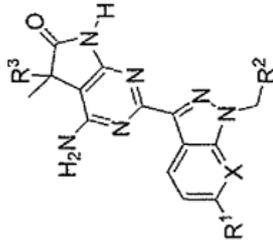
Etapa H: 4-amino-5-metil-2-[8-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]pirimidin-6-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona

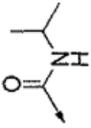
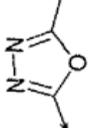
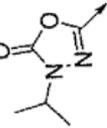
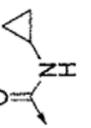
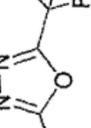
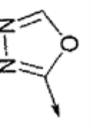
25 El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la Etapa G y el Intermedio 1 (enantiómero único) como se describe en el Ejemplo 58. RMN ¹H (500 MHz, CH₃OH-d₄) δ 10,16 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 8,28 (d, J = 3,5 Hz, 1H); 7,37-7,33 (m, 4H); 7,29 (t, J = 4,9 Hz, 1H); 6,90 (dd, J = 7,4, 3,7 Hz, 1H); 3,37-3,31 (m, 2H); 2,77-2,63 (m, 2H); 1,87 (s, 3H). $m/z = 503,9$ (M+H).

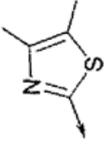
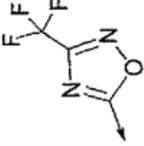
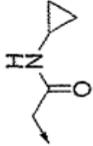
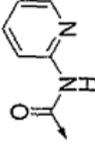
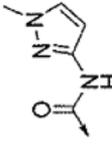
30 Usando esencialmente los mismos procedimientos descritos en los ejemplos anteriores, se hicieron los siguientes compuestos de la Tabla 13.

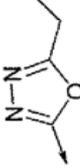
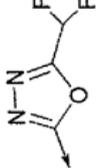
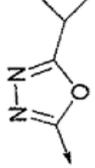
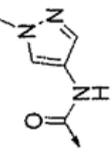
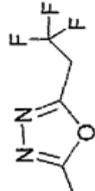
Tabla 9

EJEMPLO	IUPAC	X	R ¹	R ²	R ³	m/z (M+H)
192	4-amino-2-[6-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-yl]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-dipirimidin-5-carboxamida	CH	F	CH ₂ CF ₂ CF ₃		488,0
193	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-yl]-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-dipirimidin-5-carboxamida	CH	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		470,1
194	4-amino-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-yl]-indazol-3-yl]-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-dipirimidin-5-carboxamida	CH	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		510,2
195	4-amino-N-ciclopropil-2-[6-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-yl]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-dipirimidin-5-carboxamida	CH	F	CH ₂ CF ₂ CF ₃		528,1
196	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-yl]-N-ciclobutil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-dipirimidin-5-carboxamida	CH	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃		558,2

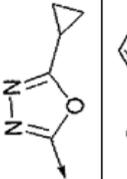
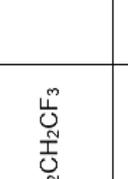
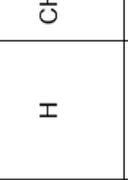
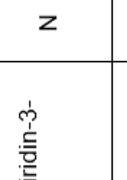
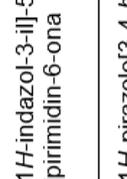
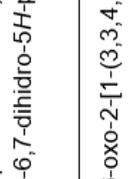


197	4-amino-5-metil- <i>N</i> -(1-metiletil)-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida	N	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		513,2
198	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona	CH	Cl	CH ₂ CF ₃		493,2
199	4-amino-5-metil-5-[4-(1-metiletil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona	N	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		554
200	4-amino- <i>N</i> -ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida	N	H	CH ₂ OCF ₃		477,4
201	4,5-diamino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metil-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona	CH	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃	NH ₂	474,0 M-H
202	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-[ciclopropilmetil]amino]-5-metil-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona	CH	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃		530,1
203	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona	N	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		564,2
204	4-amino-5-metil-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona	N	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		496,2

205	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbotioamida	N	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		487,1
206	4-amino-5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	N	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		539,1
207	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	N	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		564
208	2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-5,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-N-ciclopropilacetamida	CH	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃		558,1
209	4-amino-5-metil-6-oxo-N-piridin-2-il-2-[1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	N	H	CH ₂ OCF ₃		514,4
210	4-amino-5-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-oxi-2-[1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	N	H	CH ₂ OCF ₃		517,4

211	4-amino-5-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona	N	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		524,1
212	4-amino-5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona	N	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		546,2
213	4-amino-5-metil-5-[5-(1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona	N	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		538,1
214	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida	N	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃		505
215	4-amino-5-metil- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-5-oxo-2-[1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida	N	H	CH ₂ OCF ₃		517,2
216	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona	N	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		578,0

217	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	CH	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃		584,9
218	4-amino-5-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	N	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		551,4
219	4-amino-5-etinil-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	N	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		452,1
220	4-amino-2-[6-metoxi-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	N	MeO	CH ₂ CF ₂ CF ₃		501,2
221	4-amino-2-[6-ciano-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	N	CN	CH ₂ CF ₃		486
222	4-amino-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	N	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		475,1
223	4-amino-N-ciclopropil-2-[6-ciclopropil-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	N		CH ₂ CF ₂ CF ₃		551
224	4-amino-N-ciclopropil-2-[6-ciclopropil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	N		CH ₂ CF ₃		501

225	4-amino-5-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	N	H	CH ₂ CH ₂ CF ₃		500
226	4-amino-5-metil-6-oxo-N-piridin-2-il-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	N	H	CH ₂ CH ₂ CF ₃		512,2
227	4-amino-5-metil-6-oxo-N-piridin-3-il-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	N	H	CH ₂ CH ₂ CF ₃		512,2
228	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	N	H	CH ₂ CH ₂ CF ₃		435
229	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	CH	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃		541,0
230	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-N-oxetan-3-il-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	N	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃		561,03
231	4-amino-5-metil-N-oxetan-3-il-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	N	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		527
232	4-amino-5-metil-5-piridin-2-il-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	N	H	CH ₂ CF ₃		455,08

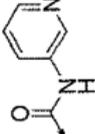
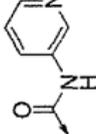
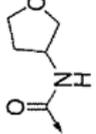
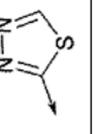
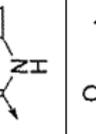
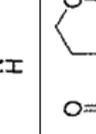
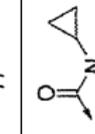
233	4-amino-5-metil-6-oxo- <i>N</i> -piridin-3-il-2-[(1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida	N	H	CH ₂ OOCF ₃		514,3
234	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]- <i>N</i> -piridin-3-il-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida	N	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		548,2
235	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-3-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida	N	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		541,1
236	4-amino-5-metil-5-(1,3,4-tiazol-2-il)-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona	N	H	CH ₂ CH ₂ CF ₃		476,1
237	4-amino- <i>N</i> -ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4-tetrafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida	N	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		493,2
238	4-amino- <i>N</i> -ciclopropil-2-[1-(3,3-difluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida	N	H	CH ₂ CHF ₂		443,3
239	4-amino-5-metil-2-[6-metil-1-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6-oxo- <i>N</i> -(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida	N	Me	CH ₂ CF ₂ CF ₃		569,1
240	4-amino- <i>N</i> -ciclopropil-2-[1-(3,3-difluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida	N	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		457,0

Tabla 10

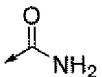
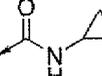
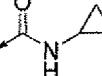
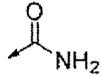
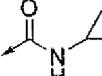
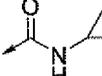
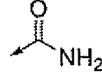
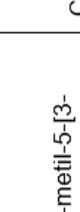
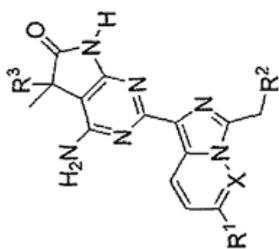
					
EJEMPLO	IUPAC	R ²	R ³	R ⁴	<i>m/z</i> (M+H)
241	4-amino-5-etil-6-oxi-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida	CH ₂ CF ₂ CF ₃		Et	485,1
242	4-amino- <i>N</i> ,5-diciclopropil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida	CH ₂ CF ₂ CF ₃			537,1
243	4-amino-5-ciclopentil- <i>N</i> -ciclopropil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida	CH ₂ CF ₂ CF ₃			565,1
244	4-amino-5-(1-metiletil)-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida	CH ₂ CF ₂ CF ₃		iPr	499,1
245	4-amino- <i>N</i> ,5-diciclopropil-6-oxo-2-[1-(3,3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida	CH ₂ CF ₃			487,0
246	4-amino- <i>N</i> ,5-diciclopropil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida	CH ₂ CH ₂ CF ₃			501,1
247	4-amino-5-ciclopropil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida	CH ₂ CH ₂ CF ₃			461,1

Tabla 11

EJEMPLO	IUPAC	X	R ¹	R ²	R ³	m/z (M+H)
248	4-amino-2-[6-fluoro-3-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-ona	CH	F	CH ₂ CH ₂ CF ₃		545
249	4-amino-2-[6-cloro-3-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6-ona	CH	Cl	CH ₂ CH ₂ CF ₃		507,1
250	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-H-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	CH	Cl	CH ₂ CF ₂ CF ₃		544
251	4-amino-H-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[7-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	N	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		511,4
252	4-amino-H-ciclopropil-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida	CH	F	CH ₂ CF ₂ CF ₃		528,4



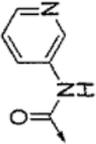
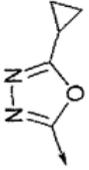
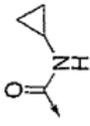
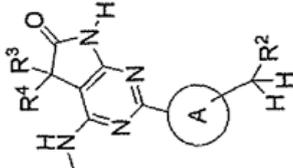
253	4-amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-6-oxo- <i>H</i> -piridin-3-il-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida	CH	F	CH ₂ CF ₂ CF ₃		565
254	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[7-(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)imidazo[1,5- <i>b</i>]piridazin-5-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida	N	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		471,3
255	4-amino-5-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-2-[7-(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)imidazo[1,5- <i>b</i>]piridazin-5-il]-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona	N	H	CH ₂ CF ₂ CF ₃		536,4
256	4-amino- <i>H</i> -ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[7-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,5- <i>b</i>]piridazin-5-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida	N	H	CH ₂ CF ₃		461,3

Tabla 12

EJEMPLO	IUPAC	A	R ²	R ³	R ⁴	m/z (M+H)
257	2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-N-ciclopropil-5-metil-4-(metilamino)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida		CH ₂ CF ₂ CF ₃		Me	558,1
258	2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-imidazol-3-il]-N,5-dimetil-4-(metilamino)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida		CH ₂ CF ₂ CF ₃		Me	532,1
259	N,5-dimetil-4-(metilamino)-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida		CH ₂ CF ₂ CF ₃		Me	499,2
260	N-ciclopropil-5-metil-4-(metilamino)-6-oxo-2-[7-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida		CH ₂ CF ₂ CF ₃		Me	525,3
261	5-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-4-(metilamino)-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona		CH ₂ CF ₂ CF ₃		Me	550,1



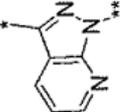
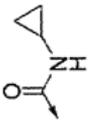
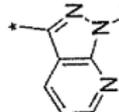
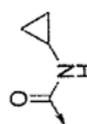
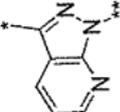
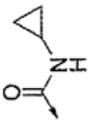
262	<i>N</i> ,5-diciclopropil-4-(metilamino)-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida		CH ₂ CF ₂ CF ₃			551,1
263	<i>N</i> -ciclopropil-5-metil-4-(metilamino)-6-oxo-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida		CH ₂ CF ₃		Me	475,1
264	<i>N</i> -ciclopropil-5-metil-4-(metilamino)-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida		CH ₂ CH ₂ CF ₃		Me	489,2

Tabla 13

EJEMPLO	IUPAC	A	R ³	m/z (M+H)
265	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -indazol-1- <i>il</i>]- <i>N,N</i> ,5-trimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida			532,1
266	4-amino- <i>N</i> -ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-1- <i>il</i>]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida			511,2
267	4-amino-2-[5-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3- <i>il</i>]- <i>N</i> -ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida			544,2
268	4-amino-2-[5-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3- <i>il</i>]- <i>N</i> -ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida			545,3
269	4-amino-2-[5-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3- <i>il</i>]-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2- <i>il</i>)-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-ona			544,3
270	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5- <i>a</i>]piridin-3- <i>il</i>]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida			470,0

Ejemplo	Datos
208	RMN ¹ H (500 MHz, CH ₃ OH- <i>d</i> ₄): δ 8,64 (d, J = 8,69 Hz, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,25 (d, J = 8,70 Hz, 1H); 4,80 (t, J = 7,11 Hz, 2H); 4,63 (s, 1H); 3,01-2,84 (m, 4H); 2,77 (d, J = 15,29 Hz, 1H); 2,47 (s, 1H); 1,45 (s, 3H); 0,60 (s, 2H); 0,43-0,38 (m, 1H); 0,30-0,25 (m, 1H).
214	RMN ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆): δ 9,01 (d, J = 8,29 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 8,37 Hz, 1H); 4,96-4,90 (m, 2H); 3,12-2,98 (m, 2H); 1,78 (s, 3H).
224	RMN ¹ H (500 MHz, Acetona- <i>d</i> ₆): δ 8,77 (d, J = 8,24 Hz, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,22 (d, J = 8,25 Hz, 1H); 7,06 (s, 2H); 4,87-4,76 (m, 2H); 3,06-2,94 (m, 2H); 2,80-2,73 (m, 1H); 2,29-2,22 (m, 1H); 1,72 (s, 3H); 1,17-1,13 (m, 2H); 1,08-1,03 (m, 2H); 0,75-0,65 (m, 2H); 0,58-0,48 (m, 2H).
229	RMN ¹ H (500 MHz, CHCl ₃ - <i>d</i>): δ 8,33 (d, J = 8,68 Hz, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,36-7,33 (m, 2H); 6,98 (d, J = 8,72 Hz, 1H); 5,00 (s, 2H); 4,64-4,55 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,77-2,63 (m, 2H); 1,77 (s, 3H).

233	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ 11,43 (s, 1H), 9,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,62 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,84 (s a, 2H), 4,88 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,6 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H).
241	RMN ¹ H (500 MHz, CH ₃ OH-d ₄): δ 8,99 (d, J = 7,92 Hz, 1H); 8,58 (s, 1H); 7,43-7,20 (m, 1H); 4,93 (t, J = 7,26 Hz, 2H); 3,01-2,88 (m, 2H); 2,43-2,35 (m, 1H); 2,29-2,22 (m, 1H); 0,81 (t, J = 7,33 Hz, 3H).
244	RMN ¹ H (500 MHz, CH ₃ OH-d ₄): δ 9,04 (dd, J = 8,08, 1,66 Hz, 1H); 8,62 (dd, J = 4,54, 1,64 Hz, 1H); 7,36 (dd, J = 8,10, 4,51 Hz, 1H); 4,95 (t, J = 7,25 Hz, 3H); 3,03-2,90 (m, 3H); 2,88-2,81 (m, 1H); 1,18 (d, J = 6,72 Hz, 3H); 0,91 (d, J = 6,89 Hz, 3H).
245	RMN ¹ H (500 MHz, CHCl ₃ -d): δ 8,77 (1H, d, J = 8,06 Hz), 8,55 (1H, d, J = 4,47 Hz), 7,70-7,68 (1H, m), 7,14 (1H, dd, J = 8,06, 4,50 Hz), 6,28 (2H, s), 4,92-4,78 (2H, m), 2,92-2,79 (2H, m), 2,76-2,69 (1H, m), 1,69-1,61 (1H, m), 0,83-0,66 (3H, m), 0,60-0,43 (5H, m).
262	RMN ¹ H (500 MHz), CHCl ₃ -d): δ 8,93 (1H, dd, J = 8,04, 1,59 Hz), 8,61 (1H, dd, J = 4,52, 1,57 Hz), 8,28-8,23 (1H, m), 7,77 (1H, d, J = 3,29 Hz), 5,03-4,84 (2H, m), 3,22 (3H, d, J = 4,73 Hz), 2,90-2,77 (2H, m), 2,76-2,70 (1H, m), 1,69-1,61 (1H, m), 0,85-0,74 (2H, m), 0,65-0,46 (6H, m),

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Ensayo funcional de GCs basado en células (Ensayo CASA)

5

Justificación

La GCs es una enzima que contiene un grupo hemo que convierte el GTP en el segundo mensajero GMPc. Los aumentos en los niveles de GMPc afectan a varios procesos fisiológicos, incluyendo la vasodilatación a través de múltiples vías corriente abajo. La velocidad a la que la GCs cataliza la formación de GMPc se incrementa en gran medida por el NO y por activadores y estimuladores independientes del NO recientemente descubiertos. Los activadores hemo-dependientes (HDA) preferentemente activan la GCs que contiene un grupo hemo ferroso. Para determinar el efecto de los activadores de la GCs sobre la actividad enzimática, se desarrolló el ensayo CASA para controlar la generación de GMPc en una estirpe celular que expresa de forma estable la proteína GCs heterodimérica.

15

Métodos

Se generó una estirpe celular CHO-K1 que expresa de forma estable el heterodímero GCs α1/β1 usando un protocolo de transfección convencional. Las células CHO-K1 se transfectoron con plásmidos pIREShyghsGCα1 y pIRESneo-hsGCβ1 simultáneamente usando el reactivo FUGENE. Se seleccionaron clones que expresan de forma estable las dos subunidades con higromicina y neomicina durante ~ 2 semanas. Se eligió el clon n.º 7 para el ensayo y se denominó CHO-K1/sGC. Las células CHO-K1/sGC se mantuvieron en medio F-K12 que contenía suero bovino fetal (FBS) inactivado por calor al 10 %, penicilina/estreptomicina 100 µg/ml, higromicina 0,5 mg/ml y G418 0,25 mg/ml. El día del ensayo, las células se recogieron en tampón de ensayo EBSS (EAB) que contenía MgCl₂ 5 mM, HEPES 10 mM (ácido 4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-etanosulfónico) y BSA al 0,05 % (albúmina sérica bovina) y la densidad celular se ajustó a 2 × 10⁶/ml con EAB. Se añadió IBMX (3-isobutil-1-metilxantín, 0,5 mM) para inhibir la degradación del GMPc. Los compuestos se diluyeron a partir de soluciones madre en DMSO y se añadieron al ensayo a una concentración final de DMSO del 1 %. Las células se incubaron con los compuestos en presencia y ausencia de 10⁶ µM de 1H-(1,2,4)oxadiazolo(4,3-a)quinoxalin-1-ona (ODQ) durante 1 hora a 37 °C. Al final del periodo de incubación, la reacción se finalizó y las células se lisaron. El nivel de GMPc intracelular se determinó usando un kit de ensayo basado en HTRF (CisBio, 62GM2PEC), que detecta el desplazamiento de un GMPc marcado con fluorescencia de su anticuerpo específico. La cantidad de GMPc se representó frente a la concentración del compuesto en el software PRISM y el PI y el número de veces de inducción máximo sobre el DMSO control se derivaron de la representación.

35

Los compuestos de la presente invención tenían puntos de inflexión (PI) menores o iguales a 10⁶ µM y un número de veces de inducción máximo sobre el DMSO control de al menos 4 veces en el ensayo basado en células descrito anteriormente (sin incubación con ODQ), y más en particular, menores o iguales a aproximadamente 200 nM/iguales o mayores de aproximadamente 20 veces. Los compuestos preferidos tenían un PI menor o igual a aproximadamente 100 nM y un número de veces de inducción máximo sobre el DMSO control de al menos 50 veces.

40

Se proporcionan los resultados de los ensayos basados en células (sin incubación con ODQ) para los siguientes compuestos representativos.

45

Los datos se enumeran como puntos de inflexión (PI) y el número de veces de inducción máximo sobre el DMSO control:

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	IP (nM)	Número de veces de inducción máximo sobre el DMSO control
2	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona	114	133
26	4-amino-2-[5-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona	212	156
58	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona	50	225
9	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona	143	187
70	4-amino-2-[6-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona	46	126
105	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(4-fluorophenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona	258	150
136	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona	139	52

5 Eficacia a corto plazo en ratas espontáneamente hipertensas (SHR, del inglés spontaneously hypertensive rats)

A ratas espontáneamente hipertensas (SHR, machos, Charles River) se les implantó el dispositivo de telemetría DSI TA11PA-C40 (Data Sciences, Inc., St. Paul, MN) con anestesia con isoflurano o ketamina/metomidina. El catéter de la unidad de telemetría se insertó en la aorta descendente por la arteria femoral y el dispositivo de telemetría se implantó subcutáneamente en el área del flanco izquierdo. A los animales se les permitió recuperarse de la cirugía durante 14 días antes del inicio de los estudios. La presión arterial, la frecuencia cardíaca y las señales de actividad de las ratas conscientes con libertad de movimientos se registraron continuamente durante 30 segundos cada 10 minutos. El día antes de la administración del compuesto, se administró una dosis oral única de vehículo (transcutol al 10 %/Cremophor al 20 %/agua al 70 %) a todos los animales para establecer los datos de control del período basal. La eficacia en la disminución de la presión arterial del compuesto (vía oral) o del vehículo se evaluó después de una única sonda oral. Los datos se recogieron como promedios de cada hora y los cambios en la presión arterial se calcularon restando los datos de control del período basal cada hora. Los animales se mantuvieron con una dieta normal con un ciclo de luz oscuridad de 12 horas.

Se proporcionan las disminuciones máximas de la presión arterial sistólica (PAS) en SHR a una dosis por vía oral particular (mpk = miligramos por kilogramo) para los siguientes compuestos representativos.

Categoría A = PAS en SHR <25°mmHg

Categoría B = PAS en SHR 25-40°mmHg

25 Categoría C = PAS en SHR >40°mmHg

Número de ejemplo	Dosis por vía oral mpk	Categoría
159	0,3	B
160	0,3	C
161	0,3	B
162	0,3	B
163	0,3	C
164	0,3	C
165	0,3	B
166	0,3	A
167	0,3	B
168	0,3	A
169	0,3	c

ES 2 564 503 T3

170	1	c
171	0,3	c
172	0,3	A
173	0,3	c
174	0,3	B
175	0,3	B
176	0,1	c
178	0,1	A
179	0,1	B
180	0,3	A
181	0,3	B
182	1	B
183	0,3	c
184	0,3	A
185	1,0	c
186	0,3	B
187	0,3	B
188	0,3	B
189	0,3	c
190	0,3	B
191	0,3	B
192	0,3	B
193	0,3	c
194	0,3	c
195	0,3	c
196	0,3	B
197	0,3	B
198	0,3	B
199	0,3	B
200	0,3	c
201	0,3	A
202	0,3	c
203	0,3	c
204	0,3	B
205	1	c
206	0,3	c
207	0,3	c
208	1	A
209	1	B
210	0,3	B

ES 2 564 503 T3

211	0,3	c
212	0,1	B
213	0,3	c
214	0,1	A
215	0,3	B
216	0,1	A
217	0,3	c
218	1	c
219	0,3	c
220	1	B
221	1	c
222	0,3	c
223	0,3	B
224	1	B
225	0,3	c
226	0,3	B
227	0,3	B
228	0,3	A
229	1	c
230	0,1	A
231	0,3	c
232	0,3	B
233	0,3	B
234	0,3	c
235	0,3	B
236	0,3	B
237	0,1	B
238	0,3	B
239	0,3	A
241	1	B
242	0,3	B
243	1	B
244	0,3	c
245	0,3	c
246	0,3	c
247	1	c
248	0,3	B
249	1	A
250	1	c
251	0,3	c

ES 2 564 503 T3

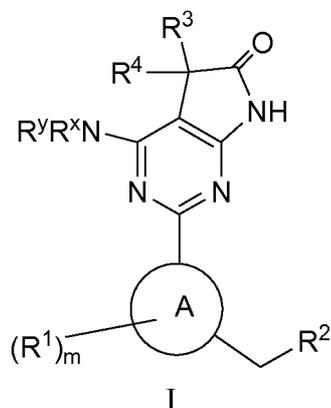
252	0,3	B
253	0,3	A
254	1	B
255	0,3	B
256	0,3	B
257	0,3	A
258	0,3	A
259	0,3	A
260	0,3	B
261	0,3	c
262	0,3	A
263	0,3	A
264	0,3	B
265	1	c
266	0,3	c
267	0,3	B
268	0,1	B
269	0,3	c
270	0,3	A

Datos de descenso de PA para los compuestos preferidos

Número de ejemplo	Dosis mpk	Máxima reducción de PAS mmHg
159	0,3	38 ± 6
160	0,3	77 ± 10
162	0,3	26 ± 7
168	0,3	19 ± 9
169	0,3	52 ± 5
170	1,0	65 ± 13
173	0,3	66 ± 6
180	0,3	18 ± 5
181	0,3	49 ± 2
182	1,0	46 ± 11
184	0,3	19 ± 5
185	1,0	43 ± 7

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural I:



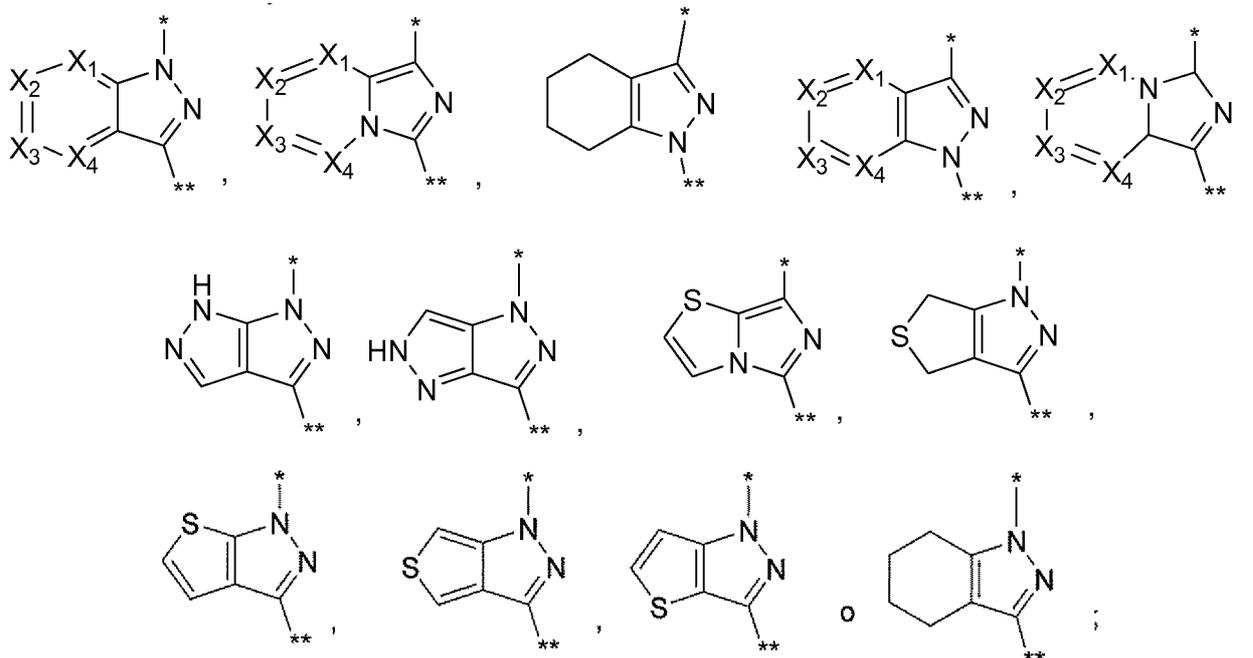
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que



10

es un heteroarilo seleccionado entre



15

20 donde * indica unión al anillo de pirimidinilo y ** indica unión al -CH₂-R² de la fórmula estructural I;
 Cada X¹, X², X³ y X⁴ es independientemente N o CH, siempre que no más de dos de X¹, X², X³ y X⁴ sean N;
 Cada R^x y R^y son independientemente H, cicloalquilo C₃₋₁₀ o -alquilo C₁₋₆;
 Cada R¹ es independientemente -H, halo, OR, -alquilo C₁₋₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -cicloalquilo C₃₋₁₀, -CN,
 -NR^aC(O)R^b o -C(O)NR^aR^b, estando dichos arilo, heteroarilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno a tres
 25 sustituyentes seleccionados entre halo, -alquilo C₁₋₆, -OR, -CN y -CF₃;
 R² es -(CR^d)_t-alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquino C₂₋₆, -(CR^d)_tOR, -(CR^d)_tSR, -(CR^d)_tCF₃,
 -(CR^d)_t-cicloalquilo C₃₋₁₀, -(CR^d)_t-arilo, -(CR^d)_t-heterociclilo o -(CR^d)_t-heteroarilo, estando dichos alquilo,
 cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados
 entre halo, -alquilo C₁₋₆, -CF₃, -CN u -OR;
 R³ es -(CR^d)_t-arilo, -(CR^d)_t-heteroarilo, -(CR^d)_t-heterociclilo, -(CR^d)_t-cicloalquilo C₃₋₁₀, -(CR^d)_tCN,
 30 -(CR^d)_t-C(O)NR^aR^b, -(CR^d)_t-NR^aC(O)R^b, -(CR^d)_t-C(S)NR^aR^b, -(CR^d)_t-C(O)OR^a, -(CR^d)_t-NR^aC(O)NR^b, -(CR^d)_t-

NR^aC(O)OR^a, -(CR^{d2})_t-NR^aR^b o -OR^a, dichos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados entre R⁵;

R⁴ es -alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, halo o CF₃;

Cada R⁵ es independientemente halo, OR, CN, -(CR^{d2})_tCF₃, S(O)_pR^c, -(CR^{d2})_tcicloalquilo C₃₋₁₀ o -alquilo C₁₋₆, estando dichos alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo u OR;

Cada R⁶ es independientemente halo, -alquilo C₁₋₆, OR, CN, CF₃, arilo o heteroarilo, donde dichos alquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halo, alquilo C₁₋₆ o CF₃;

Cada R es independientemente -H, -alquilo C₁₋₆, -CF₃ o arilo;

Cada R^a y R^b son independientemente -H, -alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo o -(CH₂)₀₋₃-cicloalquilo C₃₋₁₀, en los que dichos alquilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R⁶;

opcionalmente, cuando R^a y R^b son -alquilo C₁₋₆ y están unidos al mismo átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden estar ciclados para formar un anillo de cicloalquilo C₃₋₆;

Cada R^c es independientemente -alquilo C₁₋₆, -CF₃ o arilo;

Cada R^d es independientemente H, halo, -CF₃ o -alquilo C₁₋₆;

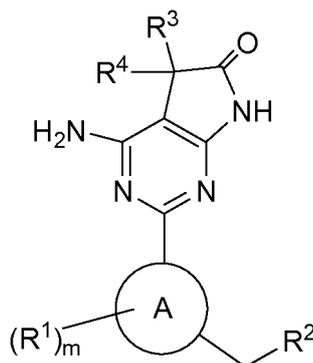
m es un número entero seleccionado entre 1, 2 o 3;

p es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 o 2; y

t es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 o 4, o el compuesto:

4-amino-5-etinil-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula estructural IA:

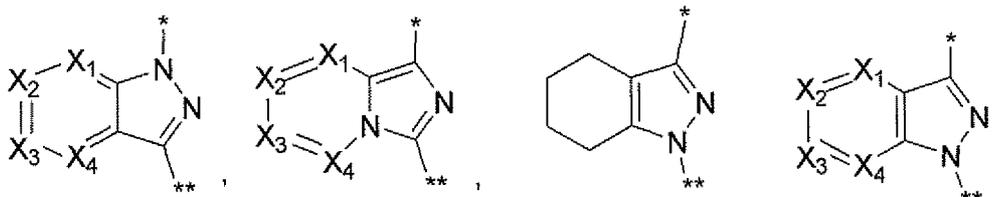


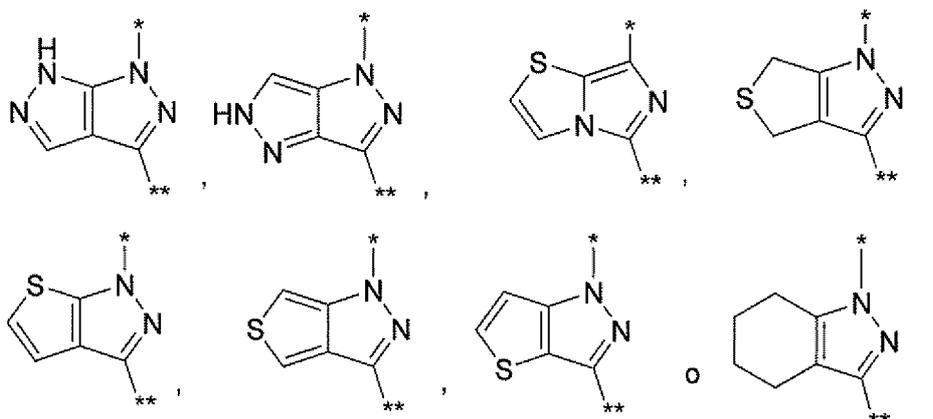
IA

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que



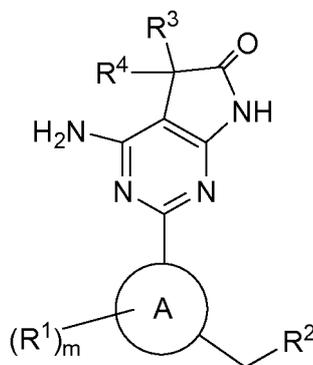
es un heteroarilo seleccionado entre





- 5 donde * indica unión al anillo de pirimidinilo y ** indica unión al $-\text{CH}_2\text{-R}^2$ de la fórmula estructural I;
 Cada X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es independientemente m, N o CH, siempre que no más de dos de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 sean N;
 Cada R es independientemente -H, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{CF}_3$ o arilo;
 Cada R^a y R^b son independientemente -H, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, heteroarilo, heterociclilo o -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-10}$, en los
 10 que dichos alquilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres
 sustituyentes seleccionados entre R^6 ;
 opcionalmente, cuando R^a y R^b son -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y están unidos al mismo átomo de nitrógeno, R^a y R^b pueden estar
 ciclados para formar un anillo de cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$;
 Cada R^c es independientemente -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{CF}_3$ o arilo;
 Cada R^d es independientemente H, halo, $-\text{CF}_3$ o -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;
 15 Cada R^1 es independientemente -H, halo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-10}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ o
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, estando dichos arilo, heteroarilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes
 seleccionados entre halo, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{OR}$, $-\text{CN}$ y $-\text{CF}_3$;
 R^2 es -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, -alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, -alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, $-(\text{CR}^d)_t\text{OR}$, $-(\text{CR}^d)_t\text{SR}$, $-(\text{CR}^d)_t\text{CF}_3$, $-(\text{CR}^d)_t$ -
 20 cicloalquilo $\text{C}_3\text{-10}$, $-(\text{CR}^d)_t$ -arilo, $-(\text{CR}^d)_t$ -heterociclilo o $-(\text{CR}^d)_t$ -heteroarilo, estando dichos alquilo, cicloalquilo, arilo,
 heterociclilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, -alquilo
 $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ o $-\text{OR}$;
 R^3 es arilo, heteroarilo, heterociclilo, CN, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b$, -
 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ o $-\text{OR}^a$, dichos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de uno a
 tres sustituyentes seleccionados entre R^5 ;
 25 R^4 es -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, halo o CF_3 ;
 Cada R^5 es independientemente halo, OR, CN, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ o -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, estando dicho alquilo opcionalmente
 sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo u OR;
 Cada R^6 es independientemente halo, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, OR, CN, CF_3 , arilo o heteroarilo, donde dichos alquilo, arilo o
 heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o CF_3 ;
 30 m es un número entero seleccionado entre 1, 2 o 3;
 p es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 o 2; y
 t es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 o 4.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula estructural IA:
 35

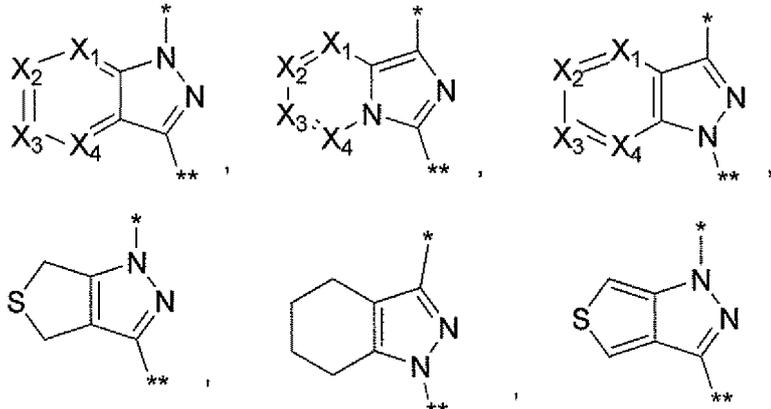


IA

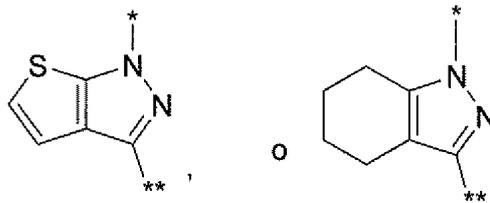
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que



5 es un heteroarilo seleccionado entre



10



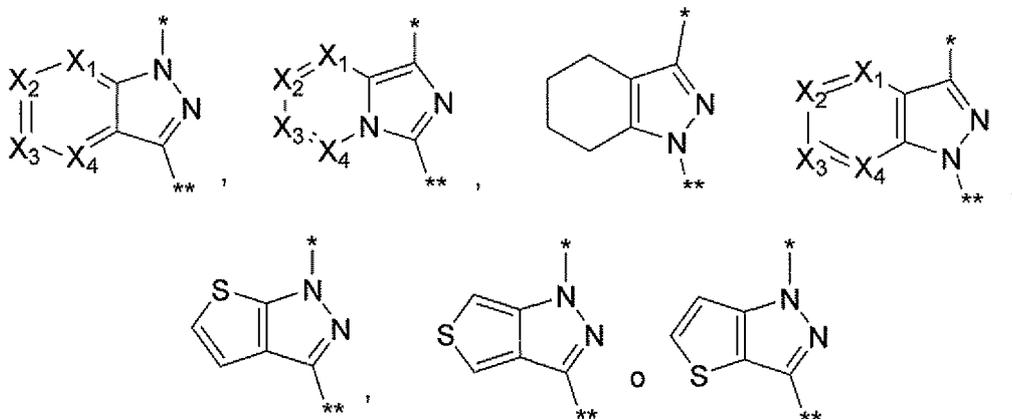
donde * indica unión al anillo de pirimidinilo y ** indica unión al $-CH_2-R^2$ de la Fórmula estructural I; Cada X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es independientemente N o CH, siempre que no más de dos de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 sean N.

15

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que



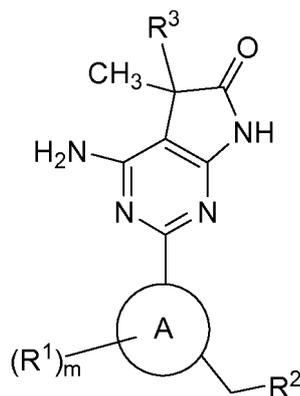
20 es un heteroarilo seleccionado entre



25

donde * indica unión al anillo de pirimidinilo y ** indica unión al $-CH_2-R^2$ de la Fórmula estructural I; X^1 , X^2 , X^3 y X^4 se seleccionan independientemente entre N o CH, siempre que no más de uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 sea N; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ es arilo, heteroarilo, heterociclilo, CN, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -C(O)OR^a o -OR^a, dichos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, OR, CN, S(O)_pR^c o -alquilo C₁-C₆, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo u OR;
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁴ es -alquilo C₁-C₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula estructural II:

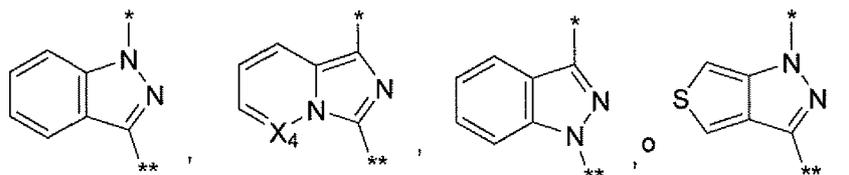


II

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



es un heteroarilo seleccionado entre

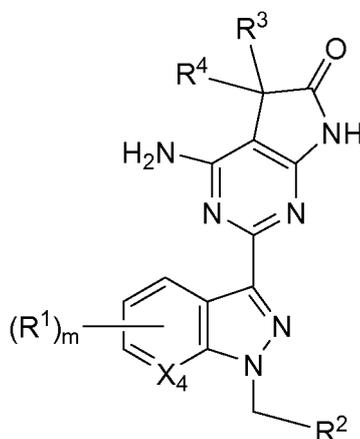


donde * indica unión al anillo de pirimidinilo y ** indica unión al -CH₂-R² de la fórmula estructural II; X⁴ es CH o N;

- Cada R es independientemente -H, -alquilo C₁-C₆, -CF₃ o arilo;
- Cada R^a es independientemente -H o -alquilo C₁-C₆;
- Cada R^b es independientemente -H, -alquilo C₁-C₆ o -cicloalquilo C₃-₁₀, en los que dichos alquilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R⁶;
- Cada R^c es independientemente -alquilo C₁-C₆, -CF₃ o arilo;
- Cada R^d es independientemente H, halo, -CF₃ o -alquilo C₁-C₆;
- Cada R¹ es independientemente -H, CN, halo o -alquilo C₁-C₆, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, -alquilo C₁-C₆ y -CF₃;
- R² es -alquilo C₁-C₆, -(CR^d)_iCF₃, -(CR^d)_i-cicloalquilo C₃-₁₀ o -(CR^d)_iarilo, estando dichos alquilo, cicloalquilo y arilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, -alquilo C₁-C₆ y -CF₃;
- R³ es arilo, heteroarilo, heterociclilo, CN, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -C(O)OR^a o -OR^a, dichos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados entre R⁵;
- Cada R⁵ es independientemente halo, OR, CN, S(O)_pR^c o -alquilo C₁-C₆, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo u OR;
- Cada R⁶ es independientemente halo, -alquilo C₁-C₆, OR, CN, CF₃, arilo o heteroarilo, donde dichos alquilo, arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halo, alquilo C₁-C₆ o CF₃;

m es un número entero seleccionado entre 1, 2 o 3;
 p es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 o 2; y
 t es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 o 4.

5 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula estructural III:



III

- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 en la que
 X⁴ es CH o N;
 Cada R es independientemente -H, -alquilo C₁-C₆, -CF₃ o arilo;
 Cada R^a es independientemente -H o -alquilo C₁-C₆
 Cada R^b es independientemente -H, -alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃₋₁₀ o heteroarilo, en los que dicho alquilo,
 15 cicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre R⁶;
 Cada R^c es independientemente -alquilo C₁-C₆, -CF₃ o arilo;
 Cada R^d es independientemente H, halo, -CF₃ o -alquilo C₁-C₆;
 Cada R¹ es independientemente -H, OR, CN, halo o -alquilo C₁-C₆, estando dicho alquilo opcionalmente sustituido
 con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, -alquilo C₁-C₆ y -CF₃;
 20 R² es -(CR^d)_t-alquilo C₁-C₆, -(CR^d)_tCF₃, -(CR^d)_t-cicloalquilo C₃₋₁₀ o -(CR^d)_tarilo, estando dichos alquilo, cicloalquilo
 y arilo opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, -alquilo C₁-C₆ y -CF₃;
 R³ es arilo, heteroarilo, heterociclilo, CN, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -C(O)OR^a o -OR^a, dichos alquilo, arilo,
 heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyente seleccionados entre R⁵;
 R⁴ es -CH₃ o cicloalquilo C₃₋₁₀;
 25 Cada R⁵ es independientemente halo, OR, CN, S(O)_pR^c o -alquilo C₁-C₆, estando dicho alquilo opcionalmente
 sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, -cicloalquilo C₃₋₁₀ u OR;
 Cada R⁶ es independientemente halo, -alquilo C₁-C₆, OR, CN, CF₃, arilo o heteroarilo, donde dichos alquilo, arilo o
 heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halo, alquilo C₁-C₆ o CF₃;
 m es un número entero seleccionado entre 1, 2 o 3;
 30 p es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 o 2; y
 t es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 o 4.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

Ejemplo	NOMBRE IUPAC
1	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
2	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
3	4-amino-2-[5-cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
4	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -indazol-1-il]-5-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona

ES 2 564 503 T3

5	4-amino-2-[3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
6	4-amino-2-[5-cloro-3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
7	4-amino-2-[5-cloro-3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(piridin-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
8	4-amino-2-[5-cloro-3-(2-fluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(piridin-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
9	4-amino-2-[5-cloro-3-(2,3-difluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
10	4-amino-2-[5-cloro-3-(2,3-difluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(piridin-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
11	4-amino-2-[5-cloro-3-(2,3-difluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(piridin-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
12	4-amino-5-metil-5-fenil-2-[3-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
13	4-amino-2-[5-cloro-3-(2-fenilettil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
14	4-amino-5-metil-5-fenil-2-[3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
15	4-amino-2-[5-fluoro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
16	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-1-il]-5-(4-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
17	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(piridin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
18	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(piridin-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
19	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(piridin-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
20	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(pirazin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
21	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
22	4-amino-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
23	4-amino-5-(2-fluorofenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
24	4-amino-5-(3-fluorofenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
25	4-amino-5-(4-fluorofenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
26	4-amino-2-[5-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
27	4-amino-2-[5-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-(2-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

ES 2 564 503 T3

28	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-(2-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
29	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-(3-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
30	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-(4-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
31	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-(3,5-difluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
32	4-amino-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
33	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-(4-clorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
34	4-amino-5-(4-bromofenil)-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
35	4-{4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzonitrilo
36	4-amino-5-(4-hidroxifenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
37	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
38	4-amino-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-(piridin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
39	4-amino-2-[5-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(piridin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
40	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(piridin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
41	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-(5-fluoropiridin-2-il)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
42	4-amino-5-(5-cloropiridin-2-il)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
43	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-(5-cloropiridin-2-il)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
44	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(pirazin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
45	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
46	4-amino-2-[5-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
47	4-amino-2-[5-cloro-3-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
48	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,5,5,5-heptafluoropentil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
49	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo
50	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo

ES 2 564 503 T3

51	4-amino-2-[5-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo
52	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo
53	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
54	4-amino-5-metil-5-fenil-2-[3-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-tieno[3,4-c]pirazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
55	4-amino-2-[3-(2,3-difluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
56	4-amino-5-metil-5-fenil-2-[3-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
57	4-amino-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
58	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
59	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
60	4-amino-5-metil-5-fenil-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
61	4-amino-2-[1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
62	4-amino-2-[1-(etoximetil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
63	4-amino-5-metil-2-[1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-1H-indazol-3-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
64	4-amino-2-[1-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
65	4-amino-5-metil-5-fenil-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
66	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
67	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
68	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de metilo
69	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
70	4-amino-2-[6-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
71	4-amino-2-[6-bromo-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
72	4-amino-5-(2-fluorofenil)-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
73	4-amino-2-[6-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

ES 2 564 503 T3

74	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
75	4-amino-5-(4-clorofenil)-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
76	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-(4-clorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
77	4-amino-5-(4-bromofenil)-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
78	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-6-ona
79	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-(piridin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
80	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(piridin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
81	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(pirimidin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
82	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
83	4-amino-2-[6-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
84	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-3-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
85	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
86	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
87	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
88	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
89	4-amino-2-[5-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-N,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
90	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-N,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
91	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-N-etil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
92	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-N-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
93	4-amino-5-metil-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
94	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
95	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-N,5-dimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
96	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ona

ES 2 564 503 T3

97	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
98	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
99	4-amino-5-metil-5-fenil-2-[3-(2,3,6-trifluorobencil)-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ona
100	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
101	4-amino-5-(2-fluorofenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
102	4-amino-5-(3-fluorofenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
103	4-amino-5-(4-fluorofenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
104	4-amino-5-metil-5-fenil-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
105	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
106	4-amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
107	4-amino-5-metil-2-[7-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
108	4-amino-5-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
109	4-amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
110	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
111	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
112	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
113	4-amino-2-[3-(2-fluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
114	4-amino-2-[3-(2-fluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(piridin-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
115	4-amino-2-[6-cloro-3-(2-fluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
116	4-amino-2-[3-(2,3-difluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
117	4-amino-2-[3-(2,3-difluorobencil)-6-fluoroimidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
118	4-amino-2-[3-(2,3-difluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
119	4-amino-2-[3-(2,3-difluorobencil)-6-fluoroimidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

ES 2 564 503 T3

120	4-amino-2-[3-(2,3-difluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(pirazin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
121	4-amino-2-[3-(2,3-difluorobencil)-6-fluoroimidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(pirazin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
122	4-amino-5-metil-5-fenil-2-[3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
123	4-amino-2-[6-fluoro-3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
124	4-amino-2-[6-cloro-3-(2,3,6-trifluorobencil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
125	4-amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
126	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
127	4-amino-5-metil-5-fenil-2-[3-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
128	4-amino-2-[6-fluoro-3-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
129	4-amino-2-[6-cloro-3-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
130	4-amino-2-[6-cloro-3-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,5-d]piridin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
131	4-amino-2-[6-cloro-3-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(piridin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
132	4-amino-2-[6-cloro-3-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(5-fluoropiridin-2-il)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
133	4-amino-2-[6-cloro-3-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(pirazin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
134	4-amino-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
135	4-amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
136	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
137	4-amino-5-(2-fluorofenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
138	4-amino-5-(3-fluorofenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
139	4-amino-5-(4-fluorofenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
140	4-amino-5-(3,5-difluorofenil)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
141	4-amino-5-(5-cloropiridin-2-il)-5-metil-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
142	4-amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(2-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

ES 2 564 503 T3

143	4-amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(3-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-on
144	4-amino-5-(3,5-difluorofenil)-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
145	4-amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(piridin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-a]pirimidin-6-ona
146	4-amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
147	4-amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo
148	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(2-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
149	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(3-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
150	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(3,5-difluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
151	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(4-clorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
152	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(piridin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
153	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(5-fluoropiridin-2-il)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
154	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(pirazin-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
155	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
156	4-amino-2-[3-(2,3-difluorobencil)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
157	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo
158	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo
159	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
160	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
161	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
162	4-amino-5-ciclopropil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
163	4-amino-5-ciclopropil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo
164	4-amino-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
165	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-N-fenil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

ES 2 564 503 T3

166	(4-amino-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)carbamato de etilo
167	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
168	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
169	4-amino-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
170	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidin-2-il-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
171	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-[5-oxo-4-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
172	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-[4-(propan-2-il)-5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
173	4-amino-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
174	4-amino-5-[(ciclopropilmetil)amino]-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
175	{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}acetoniitrilo
176	4-amino-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
177	4-amino-2-(6-ciano-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
178	4-amino-N-ciclopropil-2-(6-metoxi-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
179	4-amino-N-ciclopropil-5-metil-2-(6-metil-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
180	4-amino-5-[1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
181	4-amino-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
182	4-amino-5-metil-6-oxo-N-(piridin-3-il)-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
183	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
184	4-amino-N-ciclopropil-5-metil-2-[6-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
185	4-amino-N-ciclopropil-2-[6-metoxi-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
186	5-metil-4-(metilamino)-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
187	N-ciclopropil-5-metil-4-(metilamino)-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
188	2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-4-(metilamino)-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

ES 2 564 503 T3

189	5-metil-4-(metilamino)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
190	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
191	4-amino-5-metil-2-[8-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]pirimidin-6-il]-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
192	4-amino-2-[6-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
193	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
194	4-amino-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
195	4-amino-N-ciclopropil-2-[6-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
196	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-N-ciclobutil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
197	4-amino-5-metil-N-(1-metiletil)-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
198	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
199	4-amino-5-metil-5-[4-(1-metiletil)-5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
200	4-amino-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
201	4,5-diamino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
202	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-[(ciclopropilmetil)amino]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
203	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
204	4-amino-5-metil-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
205	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbotioamida
206	4-amino-5-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
207	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
208	2-[4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-N-ciclopropilacetamida
209	4-amino-5-metil-6-oxo-N-piridin-2-il-2-[1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
210	4-amino-5-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-oxo-2-[1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
211	4-amino-5-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

212	4-amino-5-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
213	4-amino-5-metil-5-[5-(1-metiletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
214	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
215	4-amino-5-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-2-[1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
216	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-[5-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
217	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
218	4-amino-5-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
219	4-amino-5-etinil-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
220	4-amino-2-[6-metoxi-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
221	4-amino-2-[6-ciano-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
222	4-amino-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
223	4-amino-N-ciclopropil-2-[6-ciclopropil-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
224	4-amino-N-ciclopropil-2-[6-ciclopropil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
225	4-amino-5-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
226	4-amino-5-metil-6-oxo-N-piridin-2-il-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
227	4-amino-5-metil-6-oxo-N-piridin-3-il-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
228	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
229	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
230	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-N-oxetan-3-il-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
231	4-amino-5-metil-N-oxetan-3-il-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
232	4-amino-5-metil-5-piridin-2-il-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
233	4-amino-5-metil-6-oxo-N-piridin-3-il-2-[1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
234	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

235	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N-(tetrahidrofuran-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
236	4-amino-5-metil-5-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
237	4-amino-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4-tetrafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
238	4-amino-N-ciclopropil-2-[1-(3,3-difluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
239	4-amino-5-metil-2-[6-metil-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-oxo-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
240	4-amino-N-ciclopropil-2-[1-(3,3-difluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
241	4-amino-5-etil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
242	4-amino-N,5-diciclopropil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
243	4-amino-5-ciclopentil-N-ciclopropil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
244	4-amino-5-(1-metiletil)-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
245	4-amino-N,5-diciclopropil-6-oxo-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
246	4-amino-N,5-diciclopropil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
247	4-amino-5-ciclopropil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
248	4-amino-2-[6-fluoro-3-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
249	4-amino-2-[6-cloro-3-(4,4,4-trifluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
250	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-1H-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
251	4-amino-H-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[7-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
252	4-amino-H-ciclopropil-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
253	4-amino-2-[6-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-6-oxo-H-piridin-3-il-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
254	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[7-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
255	4-amino-5-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-2-[7-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
256	4-amino-H-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[7-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
257	2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-N-ciclopropil-5-metil-4-(metilamino)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

258	2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-N,5-dimetil-4-(metilamino)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
259	N,5-dimetil-4-(metilamino)-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
260	N-ciclopropil-5-metil-4-(metilamino)-6-oxo-2-[7-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-b]piridazin-5-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
261	5-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-4-(metilamino)-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona
262	N-5-diciclopropil-4-(metilamino)-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
263	N-ciclopropil-5-metil-4-(metilamino)-6-oxo-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
264	N-ciclopropil-5-metil-4-(metilamino)-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
265	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-N,N,5-trimetil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
266	4-amino-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
267	4-amino-2-[5-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
268	4-amino-2-[5-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
269	4-amino-2-[5-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona
270	4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, que es:

5

Ejemplo	Nombre IUPAC
2	4-amino-2-[5-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona
26	4-amino-2-[5-fluoro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona
58	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona
59	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona
70	4-amino-2-[6-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona
105	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-(4-fluorofenil)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona
136	4-amino-2-[6-cloro-3-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]-5-metil-5-fenil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona
159	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
160	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
162	4-amino-5-ciclopropil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida
168	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona

169	4-amino-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[1-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
170	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5-pirimidin-2-il-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
173	4-amino-5-(1-etil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-5-metil-2-[1-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
180	4-amino-5-[1-(ciclopropilmetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
181	4-amino- <i>N</i> -ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida
182	4-amino-5-metil-6-oxo- <i>N</i> -(piridin-3-il)-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida
184	4-amino- <i>N</i> -ciclopropil-5-metil-2-[6-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida
185	4-amino- <i>N</i> -ciclopropil-2-[6-metoxi-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

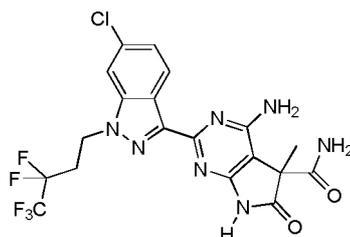
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, que es:

5

EJEMPLO N.º	NOMBRE IUPAC
159	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida
160	4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]- <i>N</i> -ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida
162	4-amino-5-ciclopropil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-5]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida
168	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
169	4-amino-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[1-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
170	4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5-pirimidin-2-il-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
173	4-amino-5-(1-etil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-5-metil-2-[1-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
180	4-amino-5-[1-(ciclopropilmetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-6-ona
181	4-amino- <i>N</i> -ciclopropil-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida
182	4-amino-5-metil-6-oxo- <i>N</i> -(piridin-3-il)-2-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida
184	4-amino- <i>N</i> -ciclopropil-5-metil-2-[6-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida
185	4-amino- <i>N</i> -ciclopropil-2-[6-metoxi-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-5-carboxamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

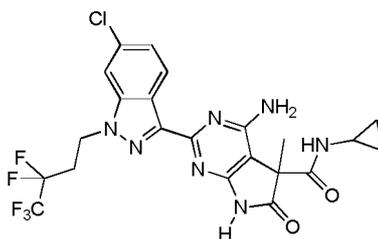
10 12. El compuesto de la reivindicación 1 que es 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4-pentafluorobutil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxamida.



o un estereoisómero del mismo.

15

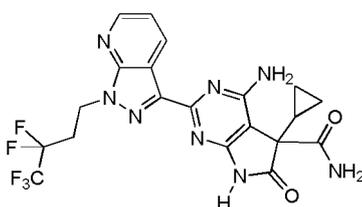
13. El compuesto de la reivindicación 1 que es 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-N-ciclopropil-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida



5 o un estereoisómero del mismo.

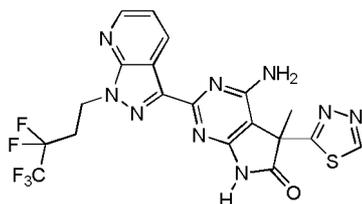
14. El compuesto de la reivindicación 1 que es 4-amino-5-ciclopropil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida

10



o un estereoisómero del mismo.

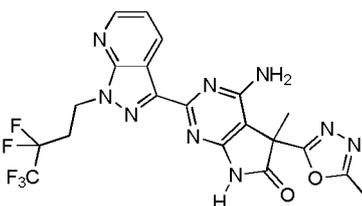
15 15. El compuesto de la reivindicación 1 que es 4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



20 o un estereoisómero del mismo.

16. El compuesto de la reivindicación 1 que es 4-amino-5-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

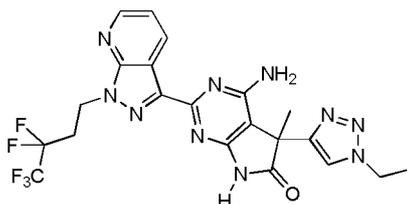
25



o un estereoisómero del mismo.

17. El compuesto de la reivindicación 1 que es 4-amino-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

30



o un estereoisómero del mismo.

18. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto o un estereoisómero del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17.
- 5 19. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquier reivindicación anterior para su uso en terapéutica.
20. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso en la activación de la guanilato-ciclasa soluble.
- 10 21. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso en el tratamiento de una o más afecciones seleccionadas entre enfermedad cardiovascular, disfunción endotelial, disfunción diastólica, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, angina de pecho, trombosis, reestenosis, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, disfunción eréctil, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, diabetes o cirrosis hepática en un paciente.
- 15 22. Una combinación que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y uno o más agentes farmacológicamente activos adicionales.
- 20 23. La combinación de la reivindicación 22 en la que el uno o más principios activos adicionales se seleccionan entre un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista del receptor de la angiotensina II, un inhibidor de la endopeptidasa neutra, un antagonista de la aldosterona, un inhibidor de la renina, un antagonista de los receptores de endotelina, un inhibidor de la aldosterona-sintasa, un inhibidor de la fosfodiesterasa-5, un vasodilatador, un vasodilatador periférico, un bloqueante de canales de calcio, un activador de canales de potasio, un diurético, un simpaticolítico, un fármaco bloqueante beta-adrenérgico, un fármaco bloqueante alfa-adrenérgico, un agonista alfa-adrenérgico central, un vasodilatador periférico, una agente reductor de lípidos o un agente que altera el metabolismo.
- 25 24. La combinación de la reivindicación 22 en la que el uno o más principios activos adicionales se seleccionan entre un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista del receptor de la angiotensina II y un diurético.
- 30 25. La combinación de la reivindicación 24 en la que el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es alacepril, benazepril, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril o trandolapril; el antagonista del receptor de la angiotensina II es losartán, valsartán, candesartán, olmesartán o telmisartán; y el diurético es hidroclorotiazida; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 35 26. Una combinación de la reivindicación 22 en la que el uno o más principios activos adicionales se seleccionan entre un fármaco bloqueante beta-adrenérgico, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista del receptor de la angiotensina II, un antagonista de la aldosterona, un vasodilatador periférico y un diurético.
- 40 27. La combinación de la reivindicación 26 en la que el fármaco bloqueante beta-adrenérgico es propranolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol o tartrato de metoprolol; el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es alacepril, benazepril, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril o trandolapril; el antagonista del receptor de la angiotensina II es losartán, valsartán, candesartán, olmesartán o telmisartán; el vasodilatador periférico es hidralazina; y el diurético es hidroclorotiazida; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 45 50 28. La combinación de la reivindicación 22, en la que el uno o más principios activos adicionales se seleccionan entre un fármaco bloqueante beta-adrenérgico, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista del receptor de la angiotensina II y un diurético.
- 55 29. La combinación de la reivindicación 28, en la que el fármaco bloqueante beta-adrenérgico es propranolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol o tartrato de metoprolol; el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es alacepril, benazepril, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril o trandolapril; el antagonista del receptor de la angiotensina II es losartán, valsartán, candesartán, olmesartán o telmisartán; el vasodilatador periférico es hidralazina; y el diurético es hidroclorotiazida; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 60 30. La combinación de la reivindicación 22, en la que el uno o más principios activos adicionales se seleccionan entre un antagonista del receptor de la endotelina, un inhibidor de la fosfodiesterasa-5, un bloqueante de canales de calcio y un diurético.
- 65 31. La combinación de la reivindicación 30, en la que el inhibidor de la fosfodiesterasa-5 es sildenafilo, tadalafilo o

vardenafilo; el bloqueante de canales de calcio es amlodipino, nifedipino, verapamilo, diltiazem, galopamilo, niludipino, nimodipino o nicardipino; y el diurético es hidroclorotiazida; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 32. La combinación de la reivindicación 23, en la que el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es alacepril, benazepril, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril o trandolapril; el antagonista del receptor de la angiotensina II es losartán, valsartán, candesartán, olmesartán o telmisartán; el inhibidor de la endopeptidasa neutra es tiorfano o fosforamidón; el inhibidor de la fosfodiesterasa-5 es sildenafil, tadalafil o vardenafilo; el vasodilatador periférico es hidralazina; el bloqueante de canales de calcio es amlodipino, nifedipino, verapamilo, diltiazem, galopamilo, niludipino, nimodipino o nicardipino; el activador de canales de potasio es nicorandilo, pinacidilo, cromakalim, minoxidilo, aprilkalim o loprazolam; el diurético es hidroclorotiazida; el fármaco bloqueante beta-adrenérgico es propranolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol o tartrato de metoprolol; el fármaco bloqueante alfa-adrenérgico es doxazosina, prazosina o alfa-metildopa; el vasodilatador periférico es hidralazina; el agente reductor de lípidos es simvastatina, lovastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pravastatina o fluvastatina; y el agente que altera el metabolismo es muraglitazar, glipizida, metformina o rosiglitazona; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 10
- 15
- 20 33. Una composición farmacéutica compuesta por el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 34. El uso del compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento o la prevención de una o más afecciones seleccionadas entre enfermedad cardiovascular, disfunción endotelial, disfunción diastólica, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, angina de pecho, trombosis, reestenosis, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, disfunción eréctil, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, diabetes o cirrosis hepática.