

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 959**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2009 PCT/EP2009/066540**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.06.2010 WO10066684**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2009 E 09774876 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2376478**

54 Título: **Inhibidores piridiloxi-indoles del VEGF-R2 y uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades**

30 Prioridad:

09.12.2008 US 201243 P
12.08.2009 US 233341 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.09.2017

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

ARTMAN III, GERALD DAVID;
ELLIOTT, JASON MATTHEW;
JI, NAN;
LIU, DONGLEI;
MA, FUPENG;
MAINOLFI, NELLO;
MEREDITH, ERIK;
MIRANDA, KARL;
POWERS, JAMES J. y
RAO, CHANG

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 633 959 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

Inhibidores piridiloxi-indoles del VEGF-R2 y uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades

5 La invención se refiere a compuestos de heterociclilo bicíclicos sustituidos en ambos anillos de la fórmula III, y a su uso en el tratamiento del cuerpo animal o humano, a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula III, y al uso de un compuesto de la fórmula III para la preparación de composiciones farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento de enfermedades dependientes de la quinasa de proteína, en especial de enfermedades proliferativas, tales como en particular enfermedades tumorales y enfermedades de neovascularización ocular.

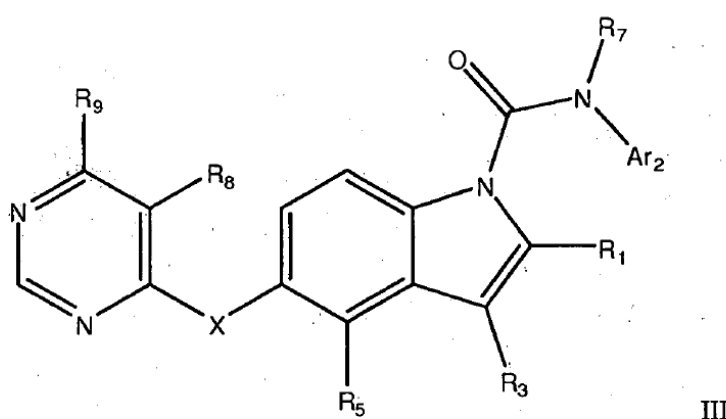
10 Las proteínas quinasas (PKs) son enzimas que catalizan la fosforilación de residuos específicos de serina, treonina, o tirosina en las proteínas celulares. Estas modificaciones posteriores a la traducción de las proteínas de sustrato actúan como un conmutador molecular que regula la proliferación, activación, y/o diferenciación celular. Se ha observado una actividad de proteína quinasa de tipo silvestre o mutada aberrante o excesiva en muchos estados de enfermedad, incluyendo trastornos proliferativos benignos y malignos. En muchos casos, ha sido posible tratar las enfermedades, tales como los trastornos proliferativos, haciendo uso de inhibidores de PK.

15 En vista del gran número de proteína quinasa y de la multitud de enfermedades proliferativas y otras enfermedades relacionadas con la PK, hay una necesidad siempre existente de proporcionar compuestos que sean útiles como inhibidores de la PK, y por lo tanto, en el tratamiento de estas enfermedades relacionadas con la PK. Los documentos WO 2006/034833, WO 03/099771 y WO 2004/043379 se refieren a derivados de dihidroindol como inhibidores de proteína quinasa y WO 2006/059234 se refiere a amidas dicitriclicas como inhibidores de quinasa.

20 Ahora se ha encontrado que los compuestos de la fórmula III muestran inhibición de un número de proteína quinasa. Los compuestos de la fórmula III, descritos más adelante con detalle, muestran en especial la inhibición de una o más de las siguientes proteínas quinasa: Las quinasas EphB4, c-Abl, Bcr-Abl, c-Kit, Raf, tales como en especial B-Raf, el proto-oncogén reconfigurado durante la transfección (RET), los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-Rs), Lck, Hck, y más especialmente los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-Rs), tales como en particular VEGF-R2. Los compuestos de la fórmula III también inhiben además a los mutantes de estas quinasas. En vista de estas actividades, los compuestos de la fórmula III se pueden utilizar para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con una actividad especialmente aberrante o excesiva de estos tipos de quinasas, especialmente las mencionadas.

La invención se refiere a los compuestos de la

Fórmula III:



30 o una sal de los mismos, en donde:

R₁ es hidrógeno o C₁-C₆alquilo;

R₃ es hidrógeno o C₁-C₆alquilo;

R₅ es hidrógeno o halógeno;

R₇ es hidrógeno o C₁-C₆alquilo;

X es O o S;

R₈ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y C₁-C₄alquilo;

5 R₉ se selecciona del grupo que consiste de (CH₂)_nNHR₁₃, (CR₁₁R₁₂)_nheterocycle, (CR₁₁R₁₂)_nOR₁₅, (CH₂)_nS(O)_mR₁₇ y (CH₂)_nS(O)_mN(R₁₈)₂;

10 A_{r2} es un heteroarilo de cinco miembros que tiene 1 átomo de nitrógeno de anillo y 0 o 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de N y O y en donde dicho grupo heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste de C₁-C₄alquilo, C₁-C₄haloalquilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalcoxi, halógeno, amino, aminoC₁-C₄alquilo, mono- y di-C₁-C₄alquilaminoC₁-C₄alquilo, mono- y di-C₁-C₄alquilamino, hidroxilo, CO₂C₁-C₄alquilo, fenilC₀-C₄alquilo, C₃-C₆cicloalquilC₀-C₂alquilo, aminosulfonilo, y mono- y di-C₁-C₄alquilaminosulfonilo;

m es 0, 1, o 2;

n es 0 o 2;

15 R₁₁ y R₁₂ Son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo que consiste de hidrógeno y C₁-C₄alquilo;

R₁₃ es hidrógeno, C₁-C₄alquilo, hidroxilC₁-C₄alquilo, o C₃-C₆cicloalquilo;

R₁₅ es hidrógeno o C₁-C₄alquilo;

R₁₇ es C₁-C₄alquilo; y

R₁₈ se selecciona independientemente en cada caso del grupo que consiste de hidrógeno, metilo o etilo.

20 Se describe en la presente un método para el tratamiento de una enfermedad dependiente de quinasa y/o proliferativa, el cual comprende administrar un compuesto de la fórmula I a un animal de sangre caliente, en especial a un ser humano, y al uso de un compuesto de la fórmula III, en especial para el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de quinasa. La presente invención también se refiere a las preparaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula III, en especial para el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de quinasa,
25 a un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula III, y a los materiales de partida e intermediarios novedosos para su fabricación.

30 Los términos generales utilizados anteriormente en la presente y más adelante en la presente, tienen de preferencia, dentro de esta divulgación, los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera (en donde las realizaciones preferidas se pueden definir mediante el reemplazo de una o más y hasta todas las expresiones o símbolos generales con las definiciones más específicas o más preferidas dadas en la presente):

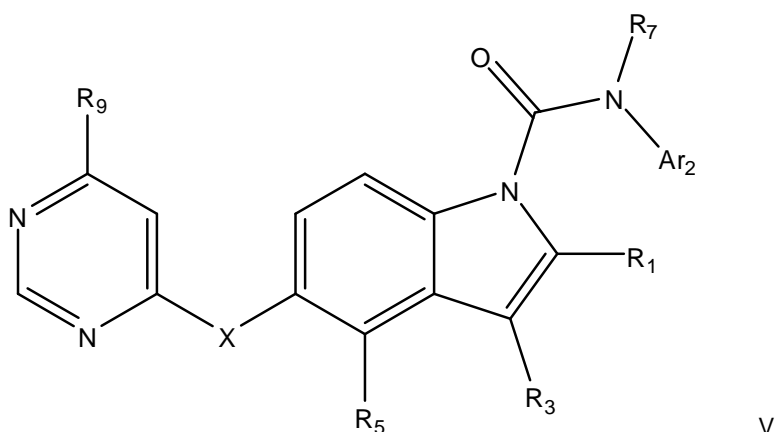
En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula III incluyen aquellos compuestos en los que R₁ y R₃ son hidrógeno. En ciertos otros compuestos de fórmula III, R₁ es hidrógeno o C₁-C₄alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) y R₃ es hidrógeno. En ciertas realizaciones R₅ se selecciona de hidrógeno o flúor. En ciertos compuestos de fórmula III, R₁ es metilo o etilo y R₅ es fluoro.

35 En ciertos compuestos de fórmula III, R₇ es hidrógeno o metilo. En aún otras realizaciones, R₇ es hidrógeno.

En aún otras realizaciones, X es oxígeno.

Ciertos compuestos de fórmula III incluyen aquellos en los que R₁ es hidrógeno o C₁-C₄alquilo (por ejemplo, metilo o etilo), R₃ es hidrógeno, R₅ es hidrógeno o fluoro, R₆ está ausente, y X es oxígeno.

40 En ciertas realizaciones, R₈ es hidrógeno. Ciertas realizaciones proporcionan los compuestos de la fórmula III o III representados por la fórmula V:

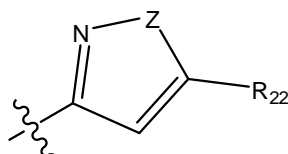


y las sales de los mismos, en donde:

R₉ se selecciona a partir del grupo que consiste en CH₂NHR₁₃, CH₂OR₁₅, y CH₂S(O)₂N(R₁₈)₂;

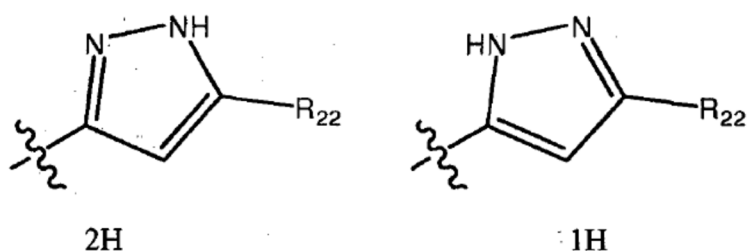
R₁₃, se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄alquilo, y hidroxiC₁-C₄alquilo.

5 En ciertos compuestos de la fórmula III o V, o sales de los mismos, Ar₂ es un grupo de la fórmula:



en donde:

10 R₂₂ se selecciona de C₁-C₄alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₃-C₆cicloalquilC₁-C₂alquilo, C₁-C₄haloalquilo, fenilo; y Z es O, NH o N(C₁-C₄alquilo). En ciertos compuestos R₂₂ se selecciona de C₁-C₄alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, 1-metil-C₃-C₆cicloalquilo, y C₁-2haloalquilo; y Z es O o NH. En todavía otros compuestos R₂₂ se selecciona de isopropilo, *tert*butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, 1-etil-ciclopropilo, 1-metilciclobutilo, 1-etilciclobutilo, y trifluorometilo; y Z es O. En cierto compuesto donde Z es N, los compuestos pueden existir como uno o ambos del tautómero de pirazol 1H o 2H, por ejemplo:



15 Ciertos compuestos de la fórmula III incluyen los compuestos de ejemplo preparados en la presente. Ciertos compuestos de la fórmula III incluyen los compuestos seleccionados a partir del grupo que consiste en:

(5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Benciloximetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

(5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Hidroximetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

(5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

20 (5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

- (3-*tert*-butil-isoxazol-5-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 4-Fluoro-5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-*tert*-butil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-Fluoro-5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-*tert*-butil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Benciloximetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- 5 (5-*tert*-butil-2*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-trifluorometil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-Fluoro-5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- Tert-butil éster del ácido {6-[1-(5-*tert*-Butil-isoxazol-3-ilcarbamoil)-4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-ilmetil}-metil-carbámico;
- (5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 4-Fluoro-2-metil-5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- 10 [5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Hidroximetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Hidroximetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Hidroximetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Hidroximetil-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Hidroximetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- 15 [5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Hidroximetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- [5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Tetrazol-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- [5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Tetrazol-2-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Tetrazol-2-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Tetrazol-2-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- 20 (5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Tetrazol-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Tetrazol-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- [5-(1-metil ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Dimetilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- 25 (1-*tert*-butil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Ciclopropilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Etilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Propilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-[6-(Isopropilamino-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico;
- 30 (5-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Ciclobutilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

- (1-metil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- [5-metil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1*H*-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- 5 (5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- [5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-1*H*-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-{6-[(2-Metoxi-Etilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico;
- (1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- 10 [5-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- [5-(1-metil-ciclopropil)-1*H*-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (1-isopropil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- [5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- 15 [5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Aminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-ciclopropil-1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4 iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (1,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-ciclopropil-1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- 20 [1-metil-5-(1-rifluorometil-ciclopropil)-1*H*-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- [5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-[6-(2-Metilamino-etil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-[6-(2-Dimetilamino-etil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-[6-(2-Metilamino-etil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico;
- 25 [5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-{6-[(Acetil-metil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-{6-[(Acetil-metil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-{6-[2-(Acetil-metil-amino)-etil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico;
- [5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-[6-(2-Metoxi-etoximetil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico;
- 30 *tert*-butil(4-(1-(5-ciclopropil-1-etil-1*H*-pirazol-3-ilcarbamoil)-1*H*-indol-5-iloxi)pirimidin-2-il)metil(metil)carbamato;
- N*-(5-ciclopropil-1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-5-(2-((metilamino)metil)pirimidin-4-iloxi)-1*H*-indol-1-carboxamida;
- (5-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 4-Fluoro-2-metil-5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Para los propósitos de interpretar esta especificación, se aplicarán las siguientes definiciones, y siempre que sea apropiado, los términos utilizados en el singular también incluirán al plural y *viceversa*.

- 5 Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo ramificado o no ramificado, completamente saturado. De preferencia, el alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, pentilo normal, isopentilo, neopentilo, hexilo normal, 3-metil-hexilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, heptilo normal, octilo normal, nonilo normal, y decilo normal.
- 10 Como se utiliza en la presente, el término "halo-alquilo" se refiere a un alquilo como se define en la presente, que está sustituido por uno o más grupos halógeno como se definen en la presente. De preferencia el halo-alquilo puede ser monohalo-alquilo, dihalo-alquilo o polihalo-alquilo, incluyendo perhalo-alquilo. Un monohalo-alquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihalo-alquilo y polihalo-alquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno, o una combinación de diferentes grupos halógeno dentro del alquilo. De preferencia, el polihalo-alquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halógeno. Los ejemplos no limitantes de halo-alquilo incluyen fluoro-metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, cloro-metilo, dicloro-metilo, tricloro-metilo, pentafluoro-etilo, heptafluoro-propilo, difluoro-cloro-metilo, dicloro-fluoro-metilo, difluoro-etilo, difluoro-propilo, dicloro-etilo y dicloro-propilo. Un perhalo-alquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno.
- 15 El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromático monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 20 átomos de carbono en la porción del anillo. De preferencia, el arilo es un arilo (de 6 a 10 átomos de carbono). Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, bifenilo, naftilo o tetrahidro-naftilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes, tales como alquilo, trifluoro-metilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, acilo, alquil-C(O)-O--, aril-O--, heteroaril-O--, amino, tiol, alquil-S--, aril-S--, nitro, ciano, carboxilo, alquil-O-C(O)--, carbamoilo, alquil-S(O)--, sulfonilo, sulfonamido y heterociclilo.
- 20 Adicionalmente, el término "arilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un sustituyente aromático que puede ser un solo anillo aromático, o múltiples anillos aromáticos que se fusionan entre sí, enlazados covalentemente, o enlazados a un grupo común, tal como una fracción de metileno o etileno. El grupo de enlace común también puede ser un carbonilo como en benzofenona, u oxígeno como en difenil-éter, o nitrógeno como en difenil-amina.
- 25 Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo" se refiere a alquil-O-, en donde alquilo se define anteriormente en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, terbutoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, ciclopropiloxilo, ciclohexiloxilo, y similares. De preferencia, los grupos alcoxilo tienen de aproximadamente 1 a 7, más preferiblemente de aproximadamente 1 a 4 átomos de carbono.
- 30 Como se utiliza en la presente, el término "alcanoilo" se refiere a un grupo R-C(O)- de 1 a 10 átomos de carbono de una configuración recta, ramificada, o cíclica, o una combinación de las mismas, unido a la estructura progenitora a través de la funcionalidad de carbonilo. R en el residuo de alcanoilo es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o cicloalquil-alquilo.
- 35 Como se utiliza en la presente, el término "carbamoilo" se refiere a H₂NC(O)-, alquil-NHC(O)-, (alquil)₂NC(O)-, aril-NHC(O)-, alquil-(aril)-NC(O)-, heteroaril-NHC(O)-, alquil-(heteroaril)-NC(O)-, aril-alquil-NHC(O)-, y alquil-(aril-alquil)-NC(O)-.
- 40 Como se utiliza en la presente, el término "sulfonilo" se refiere a R-SO₂--, en donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, alcoxilo, ariloxilo, cicloalquilo, o heterociclilo.
- 45 Como se utiliza en la presente, el término "sulfonamido" se refiere a alquil-S(O)₂-NH-, aril-S(O)₂-NH-, aril-alquil-S(O)₂-NH-, heteroaril-S(O)₂-NH-, heteroaril-alquil-S(O)₂-NH-, alquil-S(O)₂-N(alquil)-, aril-S(O)₂-N(alquil)-, aril-alquil-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaril-S(O)₂-N(alquil)-, y heteroaril-alquil-S(O)₂-N(alquil)-.
- 50 Como se utiliza en la presente, el término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromático saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, por ejemplo, el cual es un sistema de anillos monocíclico de 4, 5, 6, o 7 miembros, bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, o 12 miembros, o tricíclico de 10, 11, 12, 13, 14, o 15 miembros, y contiene al menos un heteroátomo seleccionado a partir de O, S y N, en donde los átomos de N y S también se pueden oxidar opcionalmente hasta diferentes estados de oxidación. El grupo heterocíclico se puede unir en un heteroátomo o en un átomo de carbono. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de los heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidro-pirano, dihidro-pirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, y tiomorfolina.

El término "heterociclilo" se refiere además a los grupos heterocíclicos, como se definen en la presente, sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de los grupos que consisten en los siguientes:

- (a) alquilo;
- (b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);
- 5 (c) halógeno;
- (d) oxo, es decir, =O;
- (e) amino, alquil-amino, o dialquil-amino;
- (f) alcoxilo;
- (g) cicloalquilo;
- 10 (h) carboxilo;
- (i) heterociclo-oxilo, en donde heterociclo-oxilo denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno;
- (j) alquil-O-C(O)--;
- (k) mercapto;
- 15 (l) nitro;
- (m) ciano;
- (n) sulfamoilo o sulfonamido;
- (o) arilo;
- (p) alquil-C(O)-O--;
- 20 (q) aril-C(O)-O--;
- (r) aril-S--;
- (s) ariloxilo;
- (t) alquil-S--;
- (u) formilo, es decir, HC(O)--;
- 25 (v) carbamoilo;
- (w) aril-alquil--; y
- (x) arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH--, alquil-amino, dialquil-amino, o halógeno.

30 Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, saturados o insaturados, de 3 a 12 átomos de carbono, de preferencia de 3 a 9, o de 3 a 7 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o dos o tres o más sustituyentes, tales como alquilo, halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxilo, alquil-C(O)--, acil-amino, carbamoilo, alquil-NH--, (alquil)₂N--, tiol, alquil-S--, nitro, ciano, carboxilo, alquil-O-C(O)--, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, y heterociclilo. Los grupos hidrocarburo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Los grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidro-indilo, tetrahidro-naftilo, decahidro-naftilo, biciclo-[2.1.1]-hexilo, biciclo-[2.2.1]-heptilo, biciclo-[2.2.1]-heptenilo, 6,6-dimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, 2,6,6-trimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, y biciclo-[2.2.2]-octilo. Los grupos

hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen adamantilo.

Como se utiliza en la presente, el término "sulfamoilo" se refiere a $H_2NS(O)_2$ -, alquil-NHS(O) $_2$ -, (alquil) $_2NS(O)_2$ -, aril-NHS(O) $_2$ -, alquil-(aril)-NS(O) $_2$ -, (aril) $_2NS(O)_2$ -, heteroaril-NHS(O) $_2$ -, (aril-alquil)-NHS(O) $_2$ -, y (heteroaril-alquil)-NHS(O) $_2$ -.

- 5 Como se utiliza en la presente, el término "ariloxilo" se refiere tanto a un grupo --O-arilo como --O-heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo se definen en la presente.

Como se utiliza en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos de 5 a 14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S. De preferencia, el heteroarilo es un sistema de anillos de 5 a 10 o de 5 a 7 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4-, o 5-imidazolilo, 3-, 4-, o 5-pirazolilo, 2-, 4-, o 5-tiazolilo, 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, 2-, 4-, o 5-oxazolilo, 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3-, o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4-, o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, 2-, 4-, o 5-pirimidinilo.

El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en donde el anillo heteroaromático está fusionado con uno o más anillos de arilo, cicloalifáticos, o de heterociclilo, en donde el radical o el punto de unión está sobre el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen, pero no se limitan a, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8-indolizínilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-purinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-quinolizínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolinilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 6-, o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-4aH carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-carbolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-acridinilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-pirimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, o 10-fenantrolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-fenazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenotiazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenoxazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-bencisoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, o tieno-[2,3-b]furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, u 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, o 7-2H-furo[3,2-b]piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, u 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1-, 3-, o 5-1H-pirazolo-[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4-, o 5-4H-imidazo-[4,5-d]-tiazolilo, 3-, 5-, u 8-pirazino[2,3-d]piridazinilo, 2-, 3-, 5-, o 6-imidazo[2,1-b]tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, o 9-furo[3,4-c]cinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10-, u 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 6-, o 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-benzoxapinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-benzoxazinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, u 11-1H-pirrolol[1,2-b][2]benzazapinilo. Los grupos heteroarilo fusionados típicos incluyen, pero no se limitan a 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo.

Un grupo heteroarilo puede ser mono-, bi-, tri-, o poli-cíclico, de preferencia mono-, bi-, o tri-cíclico, más preferiblemente mono- o bi-cíclico.

- 35 Como se utiliza en la presente, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

Como se utiliza en la presente, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero que difieren en el arreglo y configuración de los átomos. También, como se utiliza en la presente, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluye a los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. Por consiguiente, la invención incluye enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que no son imágenes de espejo que se puedan superponer uno sobre el otro. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. Los "diaestereoisómeros" son los estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconozca, se pueden designar como (+) o (-), dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que gire la luz polarizada en el plano a la longitud de onda de la línea D de sodio. Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros asimétricos, y por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que puedan definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S). La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras, y mezclas de intermediarios. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretende incluir a todas las formas tautoméricas.

Como se utiliza en la presente, el término “sales farmacéutica-mente aceptables” se refiere a las sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que no sean biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo, o de grupos similares a los mismos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y con ácidos orgánicos, por ejemplo, las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/ carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluoro-fosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/ bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metil-sulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoro-acetato. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metano-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido p-toluen-sulfónico, y ácido salicílico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, y aluminio; se prefieren en particular las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, y resinas básicas de intercambio de iones, específicamente tales como isopropil-amina, trimetil-amina, dietil-amina, trietil-amina, tripropil-amina, y etanolamina. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto progenitor, una fracción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas del ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido, carbonato, bicarbonato, o similares de Na, Ca, Mg, o K), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, donde sea practicable. Las listas de las sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula III, en donde: (1) uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza, y/o (2) la proporción isotópica de uno o más átomos es diferente de la proporción que se presenta naturalmente.

Los ejemplos de los isótopos adecuados para incluirse en los compuestos de la invención comprenden los isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , de cloro, tales como ^{36}Cl , de flúor, tales como ^{18}F , de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , de fósforo, tales como ^{32}P , y de azufre, tales como ^{35}S .

Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la fórmula III, por ejemplo, aquéllos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o de sustratos en el tejido. Los isótopos radioactivos de tritio, es decir, ^3H , y de carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito, en vista de su facilidad de incorporación y fáciles medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, 2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida, y por consiguiente, se puede preferir en algunas circunstancias. En ciertos compuestos de la fórmula III, los residuos R_9 o el anillo formado por la combinación de R_8 y R_9 pueden comprender uno o más átomos de deuterio para mejorar la estabilidad metabólica del compuesto *in vivo*.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del sustrato por el receptor.

Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula III se pueden preparar en términos generales mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes, utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula III que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula III mediante procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de los compuestos de la fórmula I con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y el aislamiento de los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales, los cuales comprenden un compuesto de la fórmula III.

5
10
15
Como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, materiales similares y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por un experto ordinario en este campo (véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

20
25
30
35
El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o que aminorará los síntomas, aliviará las condiciones, hará más lento o retardará el progreso de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para: (1) al menos aliviar parcialmente, inhibir, prevenir y/o aminorar una condición o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o por un receptor del mismo, o (ii) asociada con la actividad del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o con la actividad de un receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), o (iii) caracterizada por una actividad anormal del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o de un receptor del mismo; o (2) reducir o inhibir la actividad del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o de un receptor del mismo; o (3) reducir o inhibir la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o de un receptor del mismo. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico celular, o a un medio, es efectiva para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o de un receptor del mismo; o para reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o de un receptor del mismo. El significado del término "una cantidad terapéuticamente efectiva" como se ilustra en la realización anterior para el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o para un receptor del mismo, se aplica mediante el mismo significado a cualesquiera otras proteínas/ péptidos/enzimas relevantes, tales como Ret, PDGFR-alfa, y ckit.

40
Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. De preferencia, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente, el término "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno o enfermedad dados, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

45
50
Como se utiliza en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una realización, a disminuir la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o aminorar al menos un parámetro físico, incluyendo aquéllos que puedan no ser discernibles por el paciente. En todavía otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambos. En todavía otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o demorar el establecimiento o desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.

55
Como se utilizan en la presente, los términos "un," "uno," "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones) se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho por el contexto.

Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que sea indicado de otra manera en la presente, o que sea claramente contradicho de otra manera por el contexto. El uso de

cualquiera y todos los ejemplos, o de lenguaje (de ejemplo, "tal como") proporcionado en la presente, pretende meramente iluminar mejor la invención, y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada de otra manera.

5 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono) de los *compuestos de la presente invención pueden* estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo en la configuración (R), (S) o (R,S). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene un exceso enantiomérico de al menos el 50 %, un exceso enantiomérico de al menos el 60 %, un exceso enantiomérico de al menos el 70 %, un exceso enantiomérico de al menos el 80 %, un exceso enantiomérico de al menos el 90 %, un exceso enantiomérico de al menos el 95 %, o un exceso enantiomérico de al menos el 99 % en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en átomos con enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma cis (Z) o trans (E).

De conformidad con lo anterior, como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans), diaestereómeros, isómeros ópticos (antípodos), o racematos sustancialmente puros o mezclas de los mismos.

15 Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos, diaestereómeros, o racematos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

20 Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o de los intermediarios se pueden resolver en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear de esta manera una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo mediante cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-O,O'-p-toluil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

Los compuestos de la presente invención se obtienen en la forma libre, como una sal de los mismos, o bien como derivados de profármaco de los mismos.

30 Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

También se describen en la presente profármacos de los compuestos de la presente invención, que se convierten *in vivo* hasta los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de la acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, el metabolismo, y similares, en un compuesto de esta invención en seguida de la administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas involucradas en la elaboración y utilización de profármacos son bien conocidas por los expertos en la materia. Los profármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas: profármacos bioprecusores y profármacos portadores. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*, Capítulos 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). En general, los profármacos bioprecusores son compuestos que son inactivos o que tienen una baja actividad, comparándose con el compuesto de fármaco activo correspondiente, que contienen uno o más grupos protectores, y se convierten hasta la forma activa mediante el metabolismo o solvólisis. Tanto la forma del fármaco activo como cualesquiera productos metabólicos liberados deben tener una toxicidad aceptablemente baja.

45 Los profármacos portadores son compuestos de fármaco que contienen una fracción de transporte, por ejemplo que mejoran la absorción y/o el suministro localizado a los sitios de acción. Deseablemente, para este profármaco portador, el enlace entre la fracción de fármaco y la fracción de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto de fármaco, y cualquier fracción de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para los profármacos en donde la fracción de transporte se pretenda para mejorar la absorción, típicamente la liberación de la fracción de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una fracción que proporcione una liberación lenta, por ejemplo ciertos polímeros u otras fracciones, tales como ciclodextrinas. Los profármacos portadores, por ejemplo, se pueden utilizar para mejorar una o más de las siguientes propiedades: mayor lipofiliidad, mayor duración de los efectos farmacológicos, mayor especificidad del sitio, menor toxicidad y reacciones adversas, y/o mejora en la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica indeseable). Por ejemplo, se puede aumentar la lipofiliidad mediante la esterificación de: (a) los grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tenga al menos una fracción lipofílica), o (b) los grupos de ácido carboxílico con alcoholes lipofílicos (por ejemplo, un alcohol que tenga al menos una fracción lipofílica, por ejemplo, alcoholes alifáticos).

Los profármacos de ejemplo son, por ejemplo, los ésteres de ácidos carboxílicos y los derivados S-acílicos de tioles y los derivados O-acílicos de alcoholes o fenoles, en donde el acilo tiene el significado como se define en la presente. Se prefieren los derivados de éster farmacéuticamente aceptables que se pueden convertir mediante solvólisis bajo condiciones fisiológicas hasta el ácido carboxílico progenitor, por ejemplo los ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono- o di-sustituidos, tales como los ésteres de ω -(amino, mono- o di-alquilo inferior-amino, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonilo)-alquilo inferior, los ésteres de α -(alcanoiloxilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilo, o di-alquilo inferior-amino-carbonilo)-alquilo inferior, tales como el pivaloiloxi-metil-éster y similares, convencionalmente utilizados en la técnica. En adición, las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos por aril-carboniloxi-metilo que se disocian mediante las esterasas *in vivo*, liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Más aún, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol, y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloxi-metilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. La Patente Europea Número EP 039,051 (Sloan y Little) da a conocer profármacos de ácido hidroxámico de base de Mannich, su preparación, y su uso.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo, por ejemplo, un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración oftálmica (por ejemplo, administración tópica, inyección intravítrea, implante (incluyendo intravítreo, trans-esclerótico, sub-tenon, y depósito), y administración parenteral, etc. En adición, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden configurar en una forma sólida, incluyendo cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en una forma líquida, incluyendo soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores convencionales, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores del pH, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden al ingrediente activo junto con:

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio, y/o polietilenglicol; para tabletas también,
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea
- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, ágar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Las tabletas pueden tener recubrimiento de película o recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en este campo.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservantes, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Las tabletas contienen al ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, o fosfato de sodio; agentes de granulación o desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Las tabletas no se recubren, o bien se recubren mediante técnicas conocidas para demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de demora tal como monestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde se mezcla el ingrediente activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde se mezcla el ingrediente activo con agua o con un

medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuate, parafina líquida, o aceite de oliva.

5 Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75 %, o contienen de aproximadamente el 1 al 50 % del ingrediente activo.

10 Ciertas composiciones inyectables incluyen implantes oculares y formulaciones de depósito ocular que son adecuados para administración intraocular, periocular, subconjuntival y/o sub-tenon. Típicamente, las composiciones inyectables comprenden un compuesto de la fórmula III en combinación con un material polimérico biocompatible o biodegradable.

15 Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche, el cual comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

20 Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles, o formulaciones rociables, por ejemplo para suministrarse en aerosol o similar. Estos sistemas de suministro tópico serán apropiados en particular para aplicación ocular, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedad ocular, por ejemplo, para uso profiláctico o terapéutico en el tratamiento de degeneración macular, retinopatía diabética, rubeosis iridis, neovascularización de la córnea, esclerótica, retina u otro tejido ocular, y similares. Por consiguiente, son adecuados en particular para utilizarse en formulaciones tópicas bien conocidas en este campo. Éstas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores, y conservantes.

25 Ciertas formulaciones tópicas de gotas para los ojos adecuadas comprenden una solución acuosa o una suspensión acuosa de un compuesto de la fórmula III, que comprende además opcionalmente uno o más conservantes, agentes de tonicidad, y/o lubricantes.

30 Como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. De una manera conveniente se suministran en la forma de un polvo seco (ya sea solos, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula componente mezclada, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de aspersión en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

35 La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras, las cuales comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

40 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan una baja humedad, o condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras de preferencia se empacan utilizando materiales que se sepa que previenen la exposición al agua, de tal forma que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos del empaque adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, frascos), paquetes de burbuja, y paquetes de tiras.

45 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estos agentes, los cuales son referidos en la presente como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores de sales, etc.

50 Los compuestos de la fórmula III, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, propiedades moduladoras del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo* proporcionadas en las siguientes secciones y, por consiguiente, se indican para terapia.

Basándose en la propiedad de los compuestos de la Fórmula III como potentes inhibidores del receptor de VEGF, los

compuestos de la Fórmula III son especialmente adecuados para el tratamiento de las enfermedades asociadas con una angiogénesis mal regulada, en especial las enfermedades causadas por neovascularización ocular, en especial retinopatías, tales como retinopatía diabética o degeneración macular relacionada con la edad, rubeosis iridis, soriasis, enfermedad de Von Hippel Lindau, hemangioblastoma, angioma, trastornos proliferativos de las células mesangiales
 5 tales como enfermedades renales crónicas o agudas, por ejemplo nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, o rechazo de trasplante, o en especial enfermedad renal inflamatoria, tal como glomerulonefritis, especialmente glomerulonefritis mesangioproliferativa, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, nefroesclerosis hipertensiva, ateroma, restenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda, trastornos fibróticos (por ejemplo, cirrosis hepática), diabetes, endometriosis, asma crónico,
 10 aterosclerosis arterial y posterior a trasplante, trastornos neurodegenerativos, y especialmente las enfermedades neoplásicas, tales como cánceres (en especial tumores sólidos, pero también leucemias), tales como especialmente cáncer de mama, adenocarcinoma, cáncer colo-rectal, cáncer pulmonar (en especial cáncer pulmonar no microcelular), cáncer renal, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer de ovario, o cáncer de próstata, así como mieloma, en especial mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, AML (leucemia mieloide aguda), AMM (metaplasia mieloide angiogénica), mesotelioma, glioma, y glioblastoma. Un compuesto de la Fórmula III es especialmente adecuado también para prevenir la extensión metastásica de tumores y el crecimiento de micrometástasis.

Por consiguiente, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula III en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona a partir de una enfermedad que es aminorada mediante la inhibición de la actividad del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular. En otra
 20 realización, la enfermedad se selecciona a partir de la lista anteriormente mencionada, de una manera adecuada enfermedades oculares, de una manera más adecuada degeneración macular húmeda y seca relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía serosa central, edema macular quistoide, retinopatía diabética, retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético, rubeosis iridis, retinopatía de prematuridad, oclusiones de venas retinales centrales y ramificadas, neovascularización/edema retinal inflamatorio/infeccioso (por ejemplo, uveítis posterior, sarcoide, toxoplasmosis, histoplasmosis, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, uveítis crónica, tuberculosis, sífilis, coroidopatía interna punteada y multifocal), retinoblastoma, melanoma, tumores oculares, desprendimiento retinal, neovascularización miópica, rayas angioideas, enfermedad de Eales, retinopatía isquémica (oclusión de arterias retinales, arteritis de Takayasu, oclusión de arteria carótida), ruptura coroidal, uso de lentes de contacto, ojo seco, blefaritis, distrofias de la córnea, trauma y cirugía previa a la córnea (injertos de córnea, LASIK, LASEK), infecciones de córnea (bacterianas, virales, parasitarias, herpéticas), quemaduras de córnea (por productos químicos, alcalinos, ácidos), rechazo de injerto de córnea, enfermedad inmunológica de la córnea (penfigoide, síndrome de Stevens-Johnson), y enfermedades degenerativas de la córnea.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 a 1,000 miligramos de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50 a 70
 35 kilogramos, o de aproximadamente 1 a 500 miligramos, o de aproximadamente 1 a 250 miligramos, o de aproximadamente 1 a 150 miligramos, o de aproximadamente 0.5 a 100 miligramos, o de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y condición individual, del trastorno o enfermedad que se esté tratando, o de la gravedad de la misma. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia normal puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los
 40 ingredientes activos necesaria para prevenir, tratar, o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por
 45 ejemplo, de preferencia soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea enteralmente, parenteralmente, de una manera conveniente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo*, dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo de entre aproximadamente 0.1-500 miligramos/kilogramo, o de entre aproximadamente 1-100 miligramos/kilogramo.

50 En otras realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas III, o V, o una subfórmula de las mismas, y al menos un vehículo.

En otras realizaciones, se proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de

55 Un compuesto de la fórmula III también se puede utilizar con ventaja en combinación con otros agentes anti-proliferativos. Estos agentes anti-proliferativos incluyen, pero no se limitan a, los inhibidores de aromatasa; anti-estrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; agentes activos en microtúbulos; agentes alquilantes; inhibidores de desacetilasa de histona; compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclo-oxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; anti-metabolitos anti-neoplásicos;

compuestos de platina; compuestos que dirigen/reducen una actividad de proteína quinasa o de lípido y otros compuestos anti-angiogénicos; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de una fosfatasa de proteína o de lípido; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores de amino-peptidasa de metionina; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos anti-proliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasoma; agentes utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90; temozolomida (TEMODAL®); y leucovorina.

Un compuesto de la fórmula III también se puede utilizar con ventaja en combinación con otros productos terapéuticos oftálmicos, incluyendo, pero no limitándose a, Macugen, trampa de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), terapia fotodinámica, acetato de anecortave, esteroides, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (por ejemplo, naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco), inhibidores de Cox-1 y Cox-2, ciclosporina, dexametasona, inhibidores de mTOR (objetivo de rapamicina de mamífero), tales como rapamicina, everolimus, y similares, PKC (proteína quinasa C) inhibidores beta, inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa, inhibidores de interleucina-1-beta, inhibidores de factor de crecimiento derivado de plaquetas beta y alfa y de sus receptores, Lucentis, Avastina, anticuerpos contra el factor de crecimiento endotelial vascular, anticuerpos contra PLGF, siARN contra la familia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (A-E, PLGF, neurofilina) / receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), inhibidores de complemento de dirección de las sendas clásicas, alternativas, y de lectina, inhibidores de IL-10, inhibidores de C5aR, inhibidores de C3aR, e inhibidores de fosfato de esfingosina y sus receptores.

El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea simultáneamente con, o antes o después de, al menos otro agente terapéutico. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o junto en la misma composición farmacéutica.

En una realización, el otro agente terapéutico se selecciona a partir de:

El término "inhibidor de aromatasa", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógeno, es decir, la conversión de los sustratos androstenodiona y testosterona hasta estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, en especial atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, en especial amino-glutetimida, rogletimida, pirido-glutetimida, trilostano, testolactona, quetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AROMASIN. El formestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada LENTARON. El fadrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AFEMA. El anastrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ARIMIDEX. El letrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FEMARA o FEMAR. La amino-glutetimida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprenda un agente quimioterapéutico que sea un inhibidor de aromatasa, es en particular útil para el tratamiento de los tumores positivos para el receptor de hormonas, por ejemplo, tumores de mama.

El término "anti-estrógeno", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos al nivel del receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada NOLVADEX. El clorhidrato de raloxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada EVISTA. El fulvestrant se puede formular como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,659,516 o se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FASLODEX. Una combinación de la invención que comprenda un agente quimioterapéutico que sea un anti-estrógeno es en particular útil para el tratamiento de los tumores positivos para el receptor de estrógeno, por ejemplo, tumores de mama.

El término "anti-andrógeno", como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier sustancia que sea capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (CASODEX), que se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,636,505.

El término "agonista de gonadorelina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,100,274 y se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZOLADEX. El abarelix se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,843,901.

El término "inhibidor de topoisomerasa I", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, topotecano,

gimatecano, irinotecano, camptotecina y sus análogos, 9-nitro-camptotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (el compuesto A1 de la Publicación Internacional Número WO99/ 17804). El irinotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CAMPTOSAR. El topotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la

5

El término "inhibidor de topoisomerasa II", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, las antraciclinas, tales como doxorubicina (incluyendo la formulación liposomal, por ejemplo, CAELYX), daunorubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etoposida y teniposida. La etoposida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ETOPOPHOS. La teniposida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada VM 26-BRISTOL. La doxorubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ADRIBLASTIN o ADRIAMYCIN. La epirubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FARMORUBICIN. La idarrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZAVEDOS. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada NOVANTRON.

10

15

El término "agente activo en microtúbulos" se refiere a los agentes estabilizantes de microtúbulos, desestabilizantes de microtúbulos, y a los inhibidores de la polimerización de microtubulina, incluyendo, pero no limitándose a, taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, por ejemplo vinblastina, en especial sulfato de vinblastina, vincristina, en especial sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas, colquicina, y epotilonas y sus derivados, por ejemplo epotilona B o D o sus derivados. El paclitaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo TAXOL. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada TAXOTERE. El sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada VINBLASTIN R. P.. El sulfato de vincristina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada FARMISTIN. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,010,099. También se incluyen los derivados de epotilona que se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Se prefieren en especial Epotilona A y/o B.

20

25

El término "agente alquilante", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano, o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada CYCLOSTIN. La ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada HOLOXAN.

30

El término "inhibidores de histona desacetilasa" o "inhibidores de HDAC", se refiere a los compuestos que inhiben la histona desacetilasa, y que poseen una actividad anti-proliferativa. Esto incluye los compuestos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 02/22577, en especial N-hidroxi-3-[4-[[[(2-hidroxi-etil)-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, y las sales farmacéutica-mente aceptables de las mismas. Además incluye en especial el ácido hidroxámico de suberoil-anilida (SAHA).

35

El término "anti-metabolito anti-neoplásico", incluye, pero no se limita a, 5-fluoro-uracilo (5-FU); capecitabina; gemcitabina; agentes desmetilantes del ADN, tales como 5-aza-citidina y decitabina; metotrexato; edatrexato; y antagonistas de ácido fólico tales como pemetrexed. La capecitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada XELODA. La gemcitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada GEMZAR. También se incluyen el anticuerpo monoclonal trastuzumab, el cual se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada HERCEPTIN.

40

45

El término "compuesto de platina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, carboplatina, cisplatina, cisplatino, y oxaliplatina. La carboplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada CARBOPLAT. La oxaliplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ELOXATIN.

50

El término "compuestos que dirigen/reducen una actividad de proteína quinasa o lípido y otros compuestos anti-angiogénicos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a: inhibidores de proteína quinasa tirosina y/o de quinasa de serina y/o treonina, o inhibidores de quinasa de lípido, por ejemplo:

a) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-Rs);

55

- b) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor del factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-IR), en especial los compuestos que inhiben el IGF-IR, tales como los compuestos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 02/092599;
- c) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de la tirosina quinasa del receptor Trk;
- 5 d) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia tirosina quinasa de receptora Axl;
- e) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor c-Met;
- f) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la proteína quinasa C (PKC) y de la familia de quinasas de serina/treonina Raf, los miembros de la familia MEK, SRC, JAK, FAK, PDK, y Ras/MAPK, o la familia de quinasa-PI(3), o de la familia de quinasa relacionada con quinasa-PI(3), y/o los miembros de la familia de quinasa dependiente de ciclina (CDK), y son en especial los derivados de estaurosporina que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,093,330, por ejemplo midostaurina; los ejemplos de otros compuestos incluyen, por ejemplo, UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, perifosina; ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina tales como aquéllos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO00/09495; FTIs; PD184352 o QAN697 (un inhibidor de P13K);
- 10 15
- g) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de una proteína quinasa tirosina, tales como mesilato de imatinib (GLIVEC/GLEEVEC), o tirfostina. Una tirfostina de preferencia es un compuesto de bajo peso molecular (Mr < 1500), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en especial un compuesto seleccionado a partir de la clase de benciliden-malonitrilo de la clase de compuestos de S-aril-benzen-malonitrilo o del bisustrato de quinolina, más especialmente cualquier compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en: Tirfostina A23/RG-50810; AG 99; Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina B44; enantiómero de Tirfostina B44 (+); Tirfostina AG 555; AG 494; Tirfostina AG 556, AG957 y adafostina (adamantil-éster del ácido 4-[(2,5-dihidroxifenil)-metil]-amino)-benzoico; NSC680410, adafostina); y
- 20
- h) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de quinasas de tirosina receptoras del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o hetero-dímeros), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, que son en especial los compuestos, proteínas, o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia de tirosina quinasa receptora del factor de crecimiento epidérmico, por ejemplo los receptores de EGF, ErbB2, ErbB3, y ErbB4, o que se enlazan con el EGF o con los ligandos relacionados con EGF, y son en particular los compuestos, proteínas, o anticuerpos monoclonales genérica y específicamente dados a conocer en la Publicación Internacional Número WO 97/02266, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 39, o en las Patentes Números EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y en especial WO 96/30347 (por ejemplo, el compuesto conocido como CP 358774), WO 96/33980 (por ejemplo, el compuesto ZD 1839), y WO 95/03283 (por ejemplo, el compuesto ZM105180); por ejemplo trastuzumab (HERCEPTIN), cetuximab, Iressa, erlotinib (Tarceva^{MR}), CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, y los derivados de 7H-pirrol-2-[2,3-d]-pirimidina, que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 03/013541.
- 25 30 35
- compuestos anti-angiogénicos adicionales incluyen compuestos que tengan otro mecanismo para su actividad, por ejemplo no relacionados con la inhibición de proteína quinasa o de lípido, por ejemplo talidomida (THALOMID), y TNP-470.
- 40
- Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de una fosfatasa de proteína o de lípido, son, por ejemplo, los inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, PTEN, o CDC25, por ejemplo ácido ocadaico o un derivado del mismo.
- Los compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular son, por ejemplo, ácido retinoico, α -, γ -, o δ -tocoferol, o α -, γ - o δ -tocotrienol.
- 45
- El término "inhibidor de ciclo-oxigenasa", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, por ejemplo, inhibidores de Cox-2, ácido 2-aril-amino-fenil-acético sustituido por 5-alquilo y sus derivados, tales como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib, o un ácido 5-alquil-2-aril-amino-fenil-acético, por ejemplo ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)-fenil-acético, lumiracoxib.
- El término "inhibidores de mTOR", se refiere a los compuestos que inhiben el objetivo de mamífero de la rapamicina (mTOR), y que poseen una actividad anti-proliferativa, tales como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican^{MR}), CCI-779, y ABT578.
- 50
- El término "bisfosfonatos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ácido etridónico, clodrónico,

5 tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico, y zoledrónico. El ácido “etridónico” se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada DIDRONEL. El “ácido clodrónico” se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada BOFENOS. El “ácido tiludrónico” se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada SKELID. El “ácido pamidrónico” se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada AREDIA^{MR}. El “ácido alendrónico” se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada FOSAMAX. El “ácido ibandrónico” se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada BONDRANAT. El “ácido risedrónico” se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ACTONEL. El “ácido zoledrónico” se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ZOMETA.

El término “inhibidor de heparanasa”, como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la degradación del sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a, PI-88.

15 El término “modificador de la respuesta biológica”, como se utiliza en la presente, se refiere a una linfocina o a interferones, por ejemplo interferón-γ.

El término “inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras”, por ejemplo H-Ras, K-Ras, o N-Ras, como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad oncogénica de Ras, por ejemplo un “inhibidor de farnesil-transferasa”, por ejemplo L-744832, DK8G557 o R₁₁₅₇₇₇ (Zarnestra).

20 El término “inhibidor de telomerasa”, como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa son en especial los compuestos que inhiben al receptor de telomerasa, por ejemplo telomestatina.

25 El término “inhibidor de amino-peptidasa de metionina”, como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la amino-peptidasa de metionina. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la amino-peptidasa de metionina son, por ejemplo, bengamida o un derivado de la misma.

El término “inhibidor de proteasoma”, como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, por ejemplo, PS-341 y MLN 341.

30 El término “inhibidor de metaloproteinasa de matriz” o (“inhibidor de MMP”), como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo el inhibidor peptidomimético de hidroxamato, batimastato, y su análogo oralmente biodisponible marimastato (BB-2516), prinomastato (AG3340), metastato (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

35 El término “agentes utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas”, como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, inhibidores de tirosina quinasa tipo FMS, por ejemplo los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de Flt-3; interferón, 1-b-D-arabino-furanosil-citosina (ara-c), y bisulfano; y los inhibidores de ALK, por ejemplo los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la quinasa de linfoma anaplásico.

40 El término “compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad Flt-3”, son en especial los compuestos, proteínas, o anticuerpos que inhiben Flt-3, por ejemplo PKC412, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

45 El término “inhibidores de HSP90”, como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de ATPasa de HSP90; que degradan, dirigen, reducen, o inhiben las proteínas cliente de HSP90 por medio de la senda del proteasoma de ubiquitina. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de ATPasa intrínseca de HSP90 son en especial los compuestos, proteínas, o anticuerpos que inhiben la actividad de ATPasa de HSP90, por ejemplo, 17-alil-amino, 17-desmetoxi-geldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicicol, e inhibidores de HDAC.

50 El término “anticuerpos anti-proliferativos”, como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, trastuzumab (Herceptin®), Trastuzumab-DM1, ranibizumab (Lucentis®), bevacizumab (Avastin^{MR}), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40), y anticuerpo 2C4. Anticuerpo significa, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados de al menos dos anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos, siempre que exhiban la actividad biológica deseada.

Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la Fórmula III se pueden utilizar en

- combinación con terapias de leucemia convencionales, en especial en combinación con las terapias utilizadas para el tratamiento de leucemia mieloide aguda. En particular, los compuestos de la Fórmula III se pueden administrar en combinación, por ejemplo, con los inhibidores de farnesil-transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de leucemia mieloide aguda, tales como Daunorrubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposida, Mitoxantrona, Idarrubicina, Carboplatino, y PKC412.
- La estructura de los agentes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index", o de las bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).
- Los compuestos anteriormente mencionados, los cuales se pueden utilizar en combinación con un compuesto de la Fórmula III, se pueden preparar y administrar como se describe en la técnica, tal como en los documentos citados anteriormente.
- Un compuesto de la Fórmula III también se puede utilizar con ventaja en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo la administración de hormonas, o en especial de radiación.
- Un compuesto de la Fórmula III se puede utilizar en particular como un radiosensibilizante, en especial para el tratamiento de tumores que exhiban una mala sensibilidad a la radioterapia.
- En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula III, y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o por una actividad del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula III, y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la fórmula III, y el (los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) en una forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.
- En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula III, y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.
- En una realización, la invención proporciona un kit, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos uno de que contenga un compuesto de la fórmula III. En una realización, el kit comprende medios para conservar por separado estas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o un paquete de lámina dividido. Un ejemplo de este kit es un paquete de burbuja, como se utiliza típicamente para el empaque de tabletas, cápsulas y similares.
- El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Con el objeto de ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para su administración.
- En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser fabricados y/o formulados por el mismo o por diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser reunidos en una terapia de combinación: (i) antes de expedir el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit, el cual comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de su administración; (iii) por los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.
- De conformidad con lo anterior, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula III en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o por una actividad del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), en donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o por una actividad del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), en donde el medicamento se prepara para su administración con un compuesto de la fórmula III.
- La invención también proporciona un compuesto de la fórmula III para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o por una actividad del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), en donde el compuesto de la fórmula III se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el factor de crecimiento endotelial

vascular (VEGF) o por una actividad del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), en donde el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de la fórmula III. La invención también proporciona un compuesto de la fórmula III para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o por una actividad del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), en donde el compuesto de la fórmula III se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o por una actividad del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de la fórmula III.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula III en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o por un receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o por un receptor del mismo, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con un compuesto de la fórmula III.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, de preferencia entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, los intermediarios y los materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas empleadas son aquéllas convencionales en la materia.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para la síntesis de los compuestos de la presente invención, son cualquiera de los que se encuentran comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weil, 4ª Edición, 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo, como se muestra en los siguientes ejemplos.

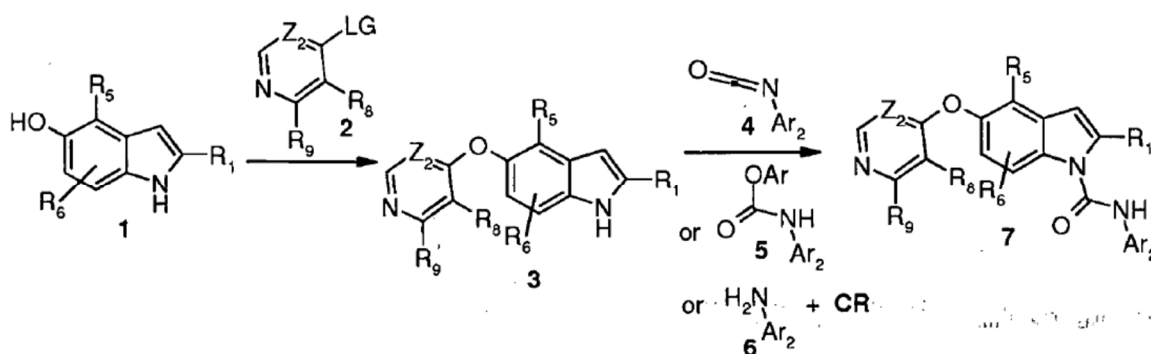
Basándose en la propiedad de los compuestos de la fórmula III como potentes inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), los compuestos de la fórmula III son en especial adecuados para el tratamiento de las enfermedades asociadas con una angiogénesis mal regulada, en especial las enfermedades causadas por neovascularización ocular, en especial retinopatías, tales como retinopatía diabética o degeneración macular relacionada con la edad, soriasis, enfermedad de Von Hippel Lindau, hemangioblastoma, angioma, trastornos proliferativos de las células mesangiales, tales como enfermedades renales crónicas o agudas, por ejemplo, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica o rechazo de trasplante, o en especial enfermedad renal inflamatoria, tal como glomerulonefritis, en especial glomerulonefritis mesangio-proliferativa, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, nefrosclerosis hipertensiva, ateroma, restenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda, incluyendo artritis reumatoide, trastornos fibróticos (por ejemplo, cirrosis hepática), diabetes, endometriosis, asma crónico, aterosclerosis arterial o posterior a trasplante, trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, esclerosis múltiple, y en especial las enfermedades neoplásicas, tales como cáncer (en especial tumores sólidos pero también leucemias), tales como en especial cáncer de mama, adenocarcinoma, cáncer colo-rectal, cáncer de pulmón (en especial cáncer pulmonar no microcelular), cáncer renal, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer de ovario, o cáncer de la próstata, así como mieloma, en especial mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, AML (leucemia mieloide aguda), AMM (metaplasia mieloide agnógénica), mesotelioma, glioma, y glioblastoma. Un compuesto de la fórmula III es en especial adecuado también para prevenir la extensión metastásica de tumores y el crecimiento de micrometástasis. Los compuestos de la fórmula III, debido a su actividad como quinasas, también son útiles en el tratamiento en relación con trasplante.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

Aspectos sintéticos generales

Típicamente, los compuestos de la fórmula III se pueden preparar de acuerdo con los esquemas proporcionados en seguida.

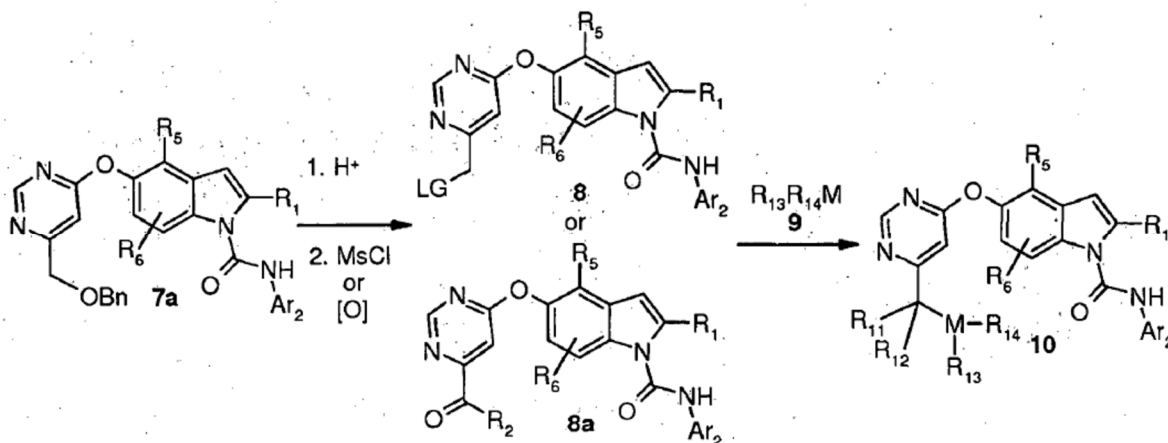
Esquema 1



Los compuestos tales como el 7 (en donde R_1 es H o alquilo, R_8 y R_9 son alquilo sustituido, H, o tomados juntos son un heterocíclico, Ar_2 es fenilo sustituido, heteroarilo, o heterociclilo, R_5 y R_6 son H o halógeno, Z_2 es N o CH), se pueden preparar mediante el método general ilustrado en el esquema 1. El acoplamiento del hidroxindol 1 a la pirimidina o piridina funcionalizada 2 (en donde LG es halógeno o similares, o un alcohol activado) se lleva a cabo mediante el tratamiento con una base adecuada (tal como DBU) en un solvente (tal como acetonitrilo) ya sea a temperatura ambiente o con calentamiento, de preferencia a una temperatura de entre la temperatura ambiente y el reflujo, para proporcionar el 3. La formación de la urea 7 se puede lograr mediante varios métodos, tales como el tratamiento del 3 con una base adecuada (tal como NaH o LiTMP) en un solvente (tal como dimetil-formamida o tetrahydrofurano), de preferencia a 0°C hasta la temperatura ambiente, seguido por la adición de un isocianato 4 o un carbamato activado 5 (en donde Ar_2 es fenilo o fenilo sustituido). De una manera alternativa, el 7 se puede preparar mediante la activación previa de cualquiera del 3 o el 6 con un reactivo de acoplamiento (CR) tal como CDI o similares, seguido por acoplamiento al otro componente facilitado por una base adecuada (tal como Et_3N , NaH).

15

Esquema 2

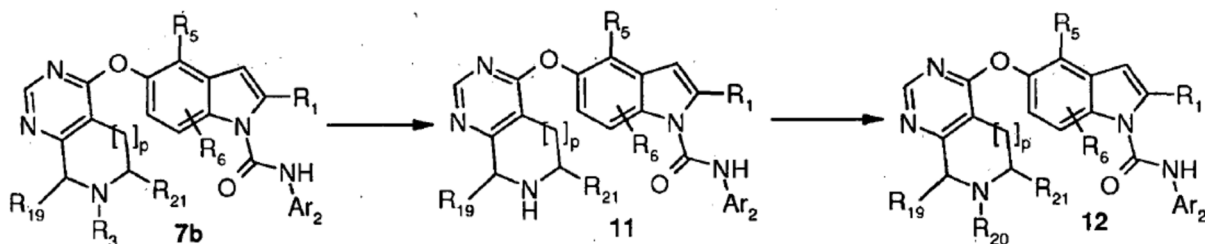


Los compuestos tales como el 10 (en donde R_1 , Ar_2 , y R_5 y R_6 son como se describen anteriormente, R_{11} y R_{12} son H o alquilo, y R_{13} y R_{14} son H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterociclilo, o tomados juntos son heterociclilo o heteroarilo, y M es N o $-S(O_2)-$), se preparan mediante el método general ilustrado en el esquema 2. El compuesto 8 se forma mediante la desprotección del 7a después del tratamiento con un ácido (TFA, MsOH), seguido por la conversión del alcohol resultante hasta un LG adecuado (mesilato o halo). El carbonilo 8a se puede preparar mediante la oxidación (con DMP) del alcohol anterior, para dar el aldehído ($R_2 = H$), o mediante una secuencia de oxidación hasta el aldehído, seguida por la adición de un reactivo organometálico de alquilo (tal como un Grignard de alquilo), seguida por una segunda oxidación, para proporcionar el compuesto de ceto correspondiente 8a ($R_2 =$ alquilo). El tratamiento del nucleófilo 9 con una base adecuada (Et_3N , NaH), y del 8 entre 0°C y el reflujo, en un solvente adecuado, proporciona el 10. De una manera alternativa, el 10 se puede preparar mediante la reacción con el 9 bajo condiciones de aminación reductiva ($Na(AcO)_3BH$) con el carbonilo 8a.

20

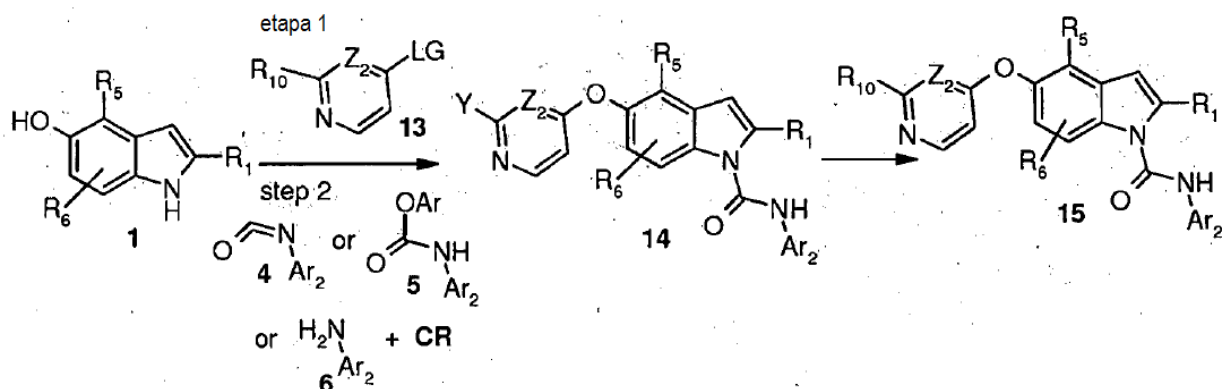
25

Esquema 3



5 Los compuestos tales como el 12 (en donde R_1 , Ar_2 , y R_5 y R_6 son como se describen anteriormente, R_{19} y R_{21} son H o alquilo, R_{20} es alquilo, acilo, o sulfonilo, y p es 0 o 1), se preparan mediante el método general ilustrado en el esquema 3. El compuesto 11 se forma mediante la desprotección del 7b (en donde R_3 es un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como carbamato de tertbutilo), después del tratamiento con un ácido (TFA). La amina libre en 11 entonces se alquila, se acila, o se sulfonila, para dar el compuesto 12.

Esquema 4



10 Los compuestos de tipo 15 (en donde R_1 , Ar_2 , y R_5 y R_6 se definen como se describe anteriormente, y R_{10} es alquilo, alquilo sustituido, amida, éster, o ácido carboxílico) se preparan, en términos generales, como se describe en el esquema 4. El acoplamiento del hidroxindol 1 a la piridina o piridina funcionalizada 13 (en donde LG es halógeno, similar, o un alcohol activado, e Y es halógeno, alquilo o carboxilo), se lleva a cabo mediante el tratamiento con una base adecuada (tal como DBU, NaH, NaOH) en un solvente adecuado, ya sea a temperatura ambiente o bien con calentamiento, de preferencia a una temperatura de entre la temperatura ambiente y el reflujo, seguido por la subsiguiente formación de urea, como se describe en términos generales en el esquema 1, para dar el 14. La modificación adicional de Y (tal como reducción, amidación, hidrólisis, y acoplamiento organometálico) en el compuesto 14, proporciona los compuestos de tipo 15.

20 La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en donde se utiliza como material de partida un producto intermedio que se puede obtener en cualquier etapa de los mismos, y se llevan a cabo los pasos restantes, o en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en donde los componentes de reacción se utilizan en la forma de sus sales o antípodas ópticamente puros.

Los compuestos de la invención e intermediarios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos generalmente conocidos por sí mismos.

25 Con los grupos de los compuestos preferidos de la fórmula III mencionados posteriormente en la presente, se pueden utilizar razonablemente las definiciones de los sustituyentes a partir de las definiciones generales mencionadas anteriormente en la presente, por ejemplo, para reemplazar uno o más y hasta todas las definiciones más generales, con definiciones más específicas, o en especial con las definiciones caracterizadas como preferidas.

30 Los compuestos de la fórmula III se preparan de una manera análoga a los métodos que, para otros compuestos, en principio son conocidos en la técnica, pero son novedosos cuando se aplican en la fabricación de los compuestos de la presente invención, y se preparan en especial de acuerdo con los métodos descritos más adelante en la presente bajo 'Ejemplos' o mediante métodos análogos.

5 Los derivados de profármaco de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los métodos conocidos por aquéllos de una experiencia normal en la materia (por ejemplo, para mayores detalles, véase Saulnier y colaboradores (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Volumen 4, página 1985). Por ejemplo, los profármacos apropiados se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto no derivado de la invención con un agente carbamilo adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxi-alkil-carbano-cloridato, carbonato de para-nitro-fenilo).

10 Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden elaborar por medios conocidos por aquéllos de una experiencia normal en este campo. Se puede encontrar una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de los grupos protectores y su remoción, en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", 3ª Edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999. Los grupos protectores correspondientes se puede introducir, utilizar, y remover en las etapas apropiadas de cualquier etapa de la fabricación de un compuesto de la fórmula III.

Los compuestos de la presente invención convenientemente se pueden preparar, o formar, durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención convenientemente se pueden preparar mediante recristalización a partir de una mezcla de solventes acuosos/orgánicos, utilizando solventes orgánicos, tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

15 Los intermediarios y los productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo, utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización, y similares.

Abreviaturas

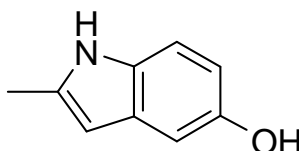
	ACN	acetonitrilo
20	app	aparente
	aq	acuoso
	atm	atmósfera
	ATP	5'-trifosfato de adenosina
	BOC	terbutil-carboxilo
25	BOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetil-amino)-fosfonio
	br	amplia
	BSA	albúmina de suero bovino
	d	doblete
	DBU	1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno
30	DCE	1,2-dicloro-etano
	dd	doblete de dobletes
	DCM	dicloro-metano
	DIEA	di-isopropil-etil-amina
	DMAP	4,4-dimetil-amino-piridina
35	DME	1,4-dimetoxi-etano
	DMF	<i>N,N</i> -dimetil-formamida
	DMP	reactivo Dess-Martin; 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3(1H)-ona
	DMSO	sulfóxido de dimetilo

ES 2 633 959 T3

	DTT	ditioeritritol
	EDTA	ácido etilen-diamina-tetra-acético
	ESI	ionización por electroaspersión
	EtOAc	acetato de etilo
5	FCC	cromatografía en columna por evaporación instantánea
	g	gramos
	h	hora(s)
	HATU	metanamino de hexafluorofosfato de 2-(1 <i>H</i> -7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio
10	HBTU	(1-)-3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis-(dimetil-amino)-metilen]-1 <i>H</i> -benzotriazolio
	HOBt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HPLC	cromatografía de líquidos a alta presión
	IR	espectroscopía infrarroja
15	LCMS	cromatografía de líquidos y espectrometría de masas
	LTMP	2,2',6,6'-tetrametil-piperidina de litio
	M	molar
	m	multiplete
	MeOH	metanol
20	min	minutos
	mL	mililitro(s)
	mmol	milimoles
	MS	espectrometría de masas
	MsOH	ácido metano-sulfónico
25	MW	microondas
	m/z	proporción de la masa a la carga
	N	normal
	RMN	resonancia magnética nuclear
	Pd/C	paladio sobre carbón
30	ppm	partes por millón
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidino-fosfonio
	rac	racémico

rt	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención
s	singulete
sat	saturado
5 SFC	cromatografía de fluido súper-crítico
t	triplete
TBSCI	cloruro de <i>tert</i> -butil-dimetil-sililo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

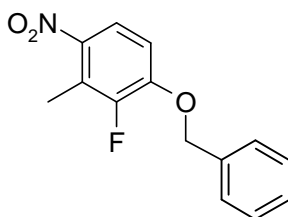
10 **Ejemplo de ref. 1:** 2-metil-1H-indol-5-ol.



15 A una solución previamente enfriada (0°C) de 5-metoxi-2-metil-1H-indol (5.0 gramos, 31.0 milimoles) en 100 mililitros de dicloro-metano, se le agrega BBr₃ (solución 1 M, 46.5 mililitros) bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La solución se deja entonces calentar lentamente a temperatura ambiente durante un período de 2 horas. La solución se vierte entonces en agua, se neutraliza a un pH de 7 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrae con EtOAc. El extracto se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra, para dar el 2-metil-1H-indol-5-ol. MS (ESI) *m/z* 148.2 (M+1).

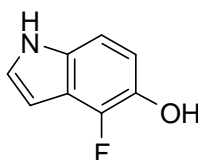
Ejemplo de ref. 2: 6-fluoro-1H-indol-5-ol

Ref- 2-A. 1-benciloxi-2-fluoro-3-metil-4-nitro-benceno.



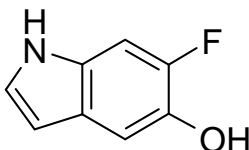
20 A una suspensión de carbonato de potasio (19.2 gramos, 138 milimoles), y alcohol bencílico (22 mililitros), se le agrega 1,2-difluoro-3-metil-4-nitro-benceno (12 gramos, 69 milimoles, Referencia: Publicación Internacional Número WO2007121416), y la mezcla se calienta a 180°C durante 2 horas. La mezcla de reacción entonces se diluye con EtOAc, y se lava con agua. La capa orgánica se concentra, y el residuo se separa mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (EtOAc/heptano, del 0 al 20 %), para dar el 1-benciloxi-2-fluoro-3-metil-4-nitro-benceno. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.87 (dd, J=9.35, 2.02 Hz, 1 H), 7.44 - 7.47 (m, 2 H), 7.32 - 7.41 (m, 3 H), 7.17 (t, J=8.72 Hz, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 2.49 (d, J=2.78 Hz, 3 H).

Ref- 2-B. 4-fluoro-1H-indol-5-ol.



5 El 1-benciloxi-2-fluoro-3-metil-4-nitro-benceno (5 gramos, 19 milimoles) se disuelve en dimetil-acetal de N,N-dimetil-formamida (15 mililitros), y se calienta en un reactor de microondas a 180°C en un frasco sellado durante 1 hora. Entonces la solución se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante se disuelve en tetrahidrofurano, y se agrega Pd/C (1.0 gramos, 10 %, 0.95 milimoles). La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas antes de filtrarse a través de un cojín de Celite®, y se concentra. El residuo se separa mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (EtOAc/heptano, del 0 al 40 %), para dar el 4-fluoro-1H-indol-5-ol (1.5 gramos, 52 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 152.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.02 (br. s., 1 H), 8.79 (s, 1 H), 7.26 (t, J=2.78 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 6.75 (t, J=8.46 Hz, 1 H), 6.34 (m, 1 H).

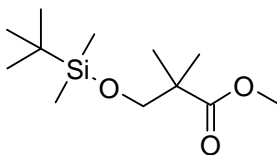
10 Ref- 2-C. 6-fluoro-1H-indol-5-ol.



El 6-fluoro-1H-indol-5-ol se sintetiza de acuerdo con la Referencia: WO2003064413. MS (ESI) m/z 152.1 (M+1).

Ejemplo 3: 5-[2-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-1,1-dimetil-etil]-2H-pirazol-3-il-amina

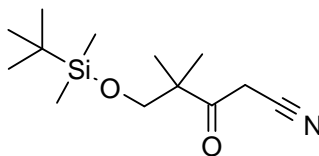
Ref- 3-A. Metil-éster del ácido 3-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propiónico.



15 El metil-éster del ácido 3-hidroxi-2,2-dimetil-propiónico (5 gramos, 37.8 milimoles), imidazol (3.86 gramos, 56.8 milimoles), y 4-pirrolidino-piridina (193 miligramos, 1.32 milimoles) se combinan en dicloro-metano (400 mililitros) antes de agregar cloruro de terbutil-dimetil-sililo (6.84 gramos, 45.4 milimoles). La mezcla se agita entonces a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se divide entonces entre dicloro-metano y NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se separa, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentra al vacío. El residuo se separa entonces por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (heptanos hasta EtOAc/heptanos, 5:95), para dar el producto como un aceite (6.4 gramos, 69 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.63 (s, 3 H) 3.54 (s, 2 H) 1.13 (s, 6 H) 0.85 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H).

20

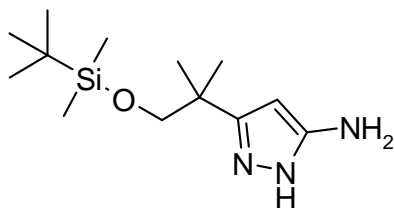
Ref- 3-B. 5-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-4,4-dimetil-3-oxo-pentano-nitrilo.



25 Una solución de *n*-butil-litio (17.9 mililitros, 28.6 milimoles, 1.6 M en heptano) se agrega a una solución previamente enfriada (-78°C) de di-isopropil-amina (4.26 mililitros, 29.9 milimoles), y tetrahidrofurano (45 mililitros). Después de 30 minutos, se agrega una combinación de metil-éster del ácido 3-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propiónico (3.2 gramos, 12.9 milimoles), y acetonitrilo (1.35 mililitros, 26 milimoles). El contenido del matraz se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y entonces el pH se ajusta a 8 mediante la adición de HCl 4 N. La mezcla se divide entonces entre dicloro-metano y NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se separa y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra, y se concentra, para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 256.1 (M+1).

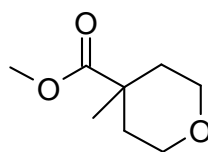
30

Ref- 3-C. 5-[2-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-1,1-dimetil-etil]-2H-pirazol-3-il-amina.



5 Una solución de 5-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-4,4-dimetil-3-oxo-pentano-nitrilo (3.32 gramos, 12.9 milimoles), hidrazina (0.62 gramos, 19.5 milimoles), y metanol (50 mililitros), se calienta a 70°C durante 6 horas. Entonces la solución se concentra al vacío, y el residuo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 50 al 100 % de EtOAc/heptanos) para obtener el compuesto del título. MS (ESI) m/z 270.3 (M+1).

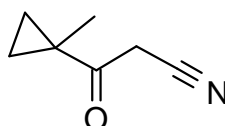
Ejemplo 4: Metil-éster del ácido 4-metil-tetrahidropiran-4-carboxílico.



10 A una solución de di-isopropil-amina (10.2 mililitros, 72.8 milimoles) en tetrahidrofurano (400 mililitros) a -78°C, se le agrega *n*-BuLi (25.2 mililitros, 1.6 M en heptano). La reacción se elimina del baño, y se agita durante 10 minutos. Se enfría entonces a -78°C de nuevo, y se agrega tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (6.48 mililitros, 48.6 milimoles). Después de 30 minutos, se agrega yodo-metano (6.07 mililitros, 97 milimoles), y la reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente. La reacción entonces se apaga con HCl 1N (200 mililitros), y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca y se evapora, para dar el metil-éster del ácido 4-metil-tetrahidropiran-4-carboxílico. MS (ESI) m/z 159.3 (M+1).

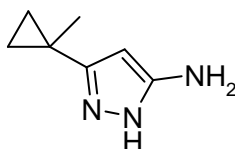
15 **Ejemplo 5:** terbutil-éster del ácido 3-(1-metil-ciclopropil)-5-fenoxi-carbonil-amino-pirazol-1-carboxílico

Ref-5-A. 3-(1-metil-ciclopropil)-3-oxo-propionitrilo.



20 Una solución de *n*-butil-litio (18.1 mililitros, 28.9 milimoles, 1.6 M en heptano) se agrega a una solución previamente enfriada (-78°C) de di-isopropil-amina (4.31 mililitros, 30.2 milimoles), y tetrahidrofurano (60 mililitros). Después de 30 minutos, se agrega una combinación de metil-éster del ácido 1-metil-ciclopropan-carboxílico (1.5 gramos, 13.1 milimoles), y acetonitrilo (1.37 mililitros, 26.3 milimoles). La reacción se deja calentar a temperatura ambiente, y el pH se ajusta a 8 mediante la adición de AcOH. La mezcla entonces se concentra, para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 173.9 (M+1).

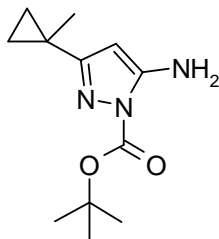
Ref-5-B. 5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il-amina.



25
30 Una solución de 3-(1-metil-ciclopropil)-3-oxo-propionitrilo (1.0 gramos, 8.1 milimoles), hidrazina (0.52 gramos, 16.2 milimoles), y metanol (40 mililitros), se calienta a 70°C durante 6 horas. Entonces la solución se concentra al vacío, y se purifica por medio de HPLC de semi-preparación (X-Bridge C18; del 10 al 100 % de ACN/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para proporcionar el compuesto del título. De una manera alternativa, el residuo crudo se puede utilizar en el siguiente paso como está, sin mayor purificación. MS (ESI) m/z 137.9 (M+1).

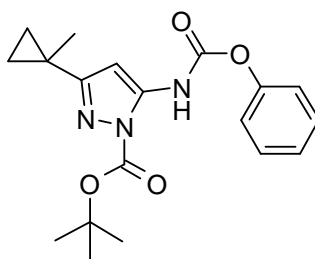
Ref-5-C. Terbutil-éster del ácido 5-amino-3-(1-metil-ciclopropil)-pirazol-1-carboxílico.

La protección de BOC se lleva a cabo como se describe en la Referencia: *Tetrahedron Letters* 2003, 44, 4491.



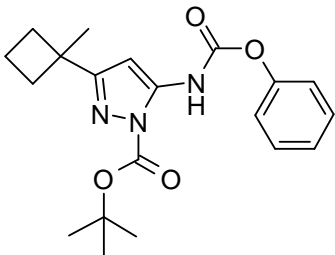
MS (ESI) m/z 238.0 (M+1).

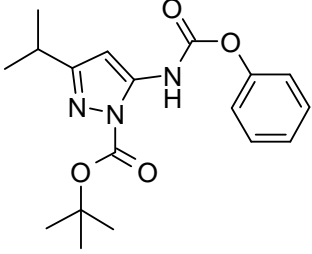
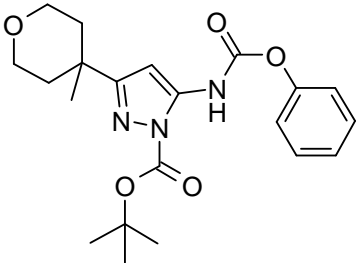
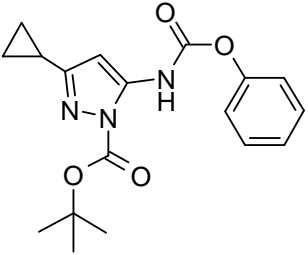
5 Ref-5-D. Terbutil-éster del ácido 3-(1-metil-ciclopropil)-5-fenoxi-carbonil-amino-pirazol-1-carboxílico.

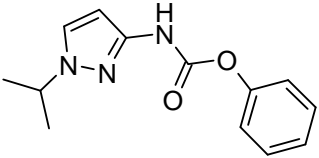
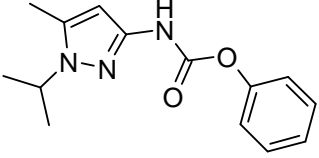
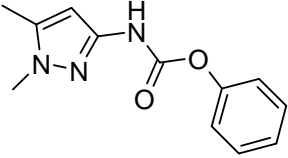
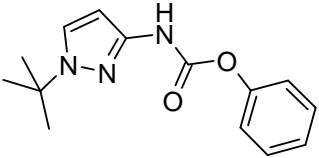


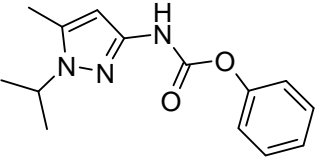
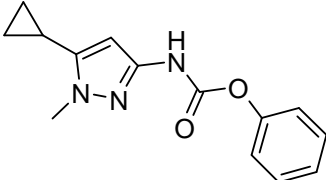
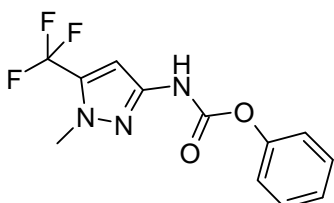
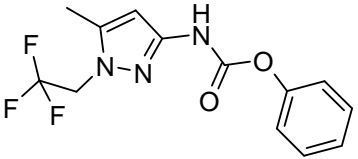
10 A una solución del terbutil-éster del ácido 5-amino-3-(1-metil-ciclopropil)-pirazol-1-carboxílico (3.90 gramos, 16.4 milimoles), y cloroformato de fenilo (3.11 mililitros, 24.6 milimoles) en dicloro-metano (150 mililitros), se le agrega 2,6-lutidina (5.74 mililitros, 49.3 milimoles). Después de 18 horas, la solución se diluye con dicloro-metano (100 mililitros), y se lava con HCl 1M (250 mililitros). La capa orgánica se seca entonces (Na_2SO_4), se filtra, y se concentra, para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 358.0 (M+1).

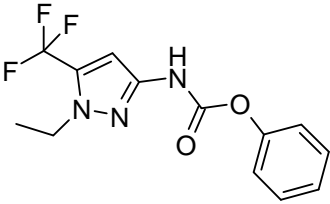
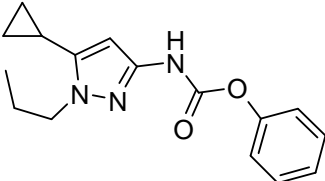
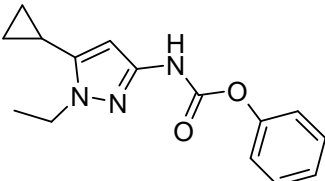
Los siguientes compuestos de referencia se preparan mediante un método similar.

Comp de ref.	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) m/z (M-1)
5-E	 terbutil-éster del ácido 3-(1-metil-ciclobutil)-5-fenoxi-carbonil-amino-pirazol-1-carboxílico	370.1

Comp de ref.	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) <i>m/z</i> (M-1)
5-F	 <p>terbutil-éster del ácido 3-isopropil-5-fenoxi-carbonil-amino-pirazol-1-carboxílico</p>	344.3
5-G	 <p>terbutil-éster del ácido 3-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-5-fenoxi-carbonil-amino pirazol-1-carboxílico</p>	400.2
5-H	 <p>terbutil-éster del ácido 3-ciclopropil-5-fenoxi-carbonil-amino-pirazol-1-carboxílico</p>	342.2

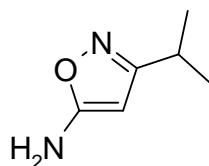
Comp de ref.	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) <i>m/z</i> (M-1)
5-I	 <p>fenil-éster del ácido (1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-carbámico</p>	246.2
5-J	 <p>fenil-éster del ácido (1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-carbámico</p>	260.2
5-K	 <p>fenil-éster del ácido (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-carbámico</p>	232.2
5-L	 <p>fenil-éster del ácido (1-terbutil-1H-pirazol-3-il)-carbámico</p>	260.2

Comp de ref.	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) <i>m/z</i> (M-1)
5-M	 <p>fenil-éster del ácido (1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-carbámico</p>	260.19
5-N	 <p>fenil-éster del ácido (5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-carbámico</p>	258.2
5-O	 <p>fenil-éster del ácido (1-metil-5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)-carbámico</p>	286.2
5-P	 <p>fenil-éster del ácido [5-metil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il]-carbámico</p>	300.1

Comp de ref.	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) <i>m/z</i> (M-1)
5-Q	 <p data-bbox="373 728 1107 757">fenil-éster del ácido (1-etil-5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)-carbámico</p>	300.1
5-R	 <p data-bbox="373 1126 1107 1155">fenil-éster del ácido (5-ciclopropil-1-propil-1H-pirazol-3-il)-carbámico</p>	286.3
5-S	 <p data-bbox="389 1458 1091 1487">fenil-éster del ácido (5-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-3-il)-carbámico</p>	272.2

Ejemplo de ref. 6:

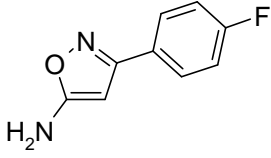
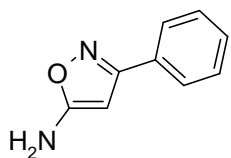
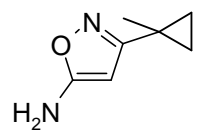
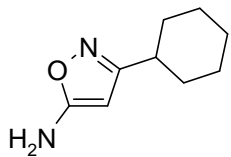
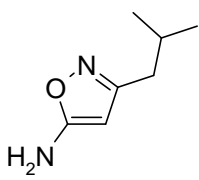
Ref-6-A. 3-isopropil-isoxazol-5-il-amina.

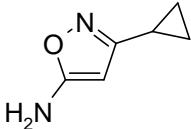
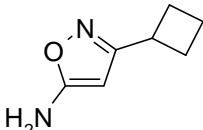
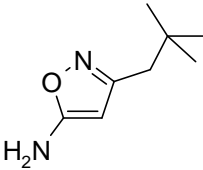


- 5 Una solución de sulfato de hidroxilamina (1.72 gramos, 20.9 milimoles) en agua (4 mililitros) se agrega a una solución de 5-metil-3-oxo-hexanonitrilo (2.38 gramos, 19.0 milimoles), e hidróxido de sodio (0.837 gramos, 20.9 milimoles) en agua (10 mililitros) a temperatura ambiente. Después de que se ajusta la mezcla a un pH de 8.20 con NaOH al 5 %, se calienta a 100°C durante 1.5 horas. En este punto, se agrega ácido clorhídrico concentrado (1.73 mililitros, 17.1 milimoles) a la mezcla de reacción, seguido por calentamiento a 100°C durante 15 minutos. Después de enfriarse, el
- 10 pH se ajusta a 11 con NaOH al 30 %, y la mezcla se extrae con EtOAc (3 veces). Los extractos orgánicos se secan

sobre Na₂SO₄ y se concentran, para dar la 5-isopropil-isoxazol-3-il-amina. MS (ESI) *m/z* 127.2 (M+1).

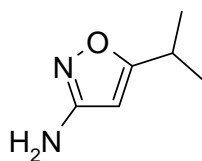
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
6-B	 3-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-5-il-amina	179.3
6-C	 3-fenil-isoxazol-5-il-amina	161.2
6-D	 3-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-5-il-amina	139.2
6-E	 3-ciclohexil-isoxazol-5-il-amina	167.5
6-F	 3-isobutil-isoxazol-5-il-amina	141.5 (M-1)

	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) m/z (M+1)
6-G	 3-ciclopropil-isoxazol-5-il-amina	123.2 (M-1)
6-H	 3-ciclobutil-isoxazol-5-il-amina	139.2
6-I	 3-(2,2-dimetil-propil)-isoxazol-5-il-amina	155.5

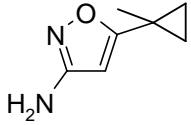
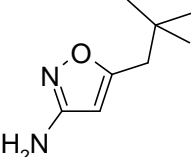
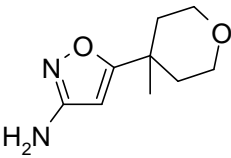
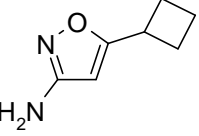
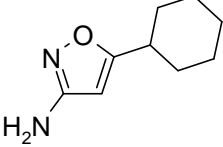
Ejemplo de ref. 7:

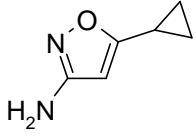
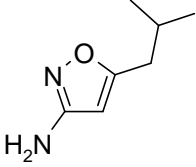
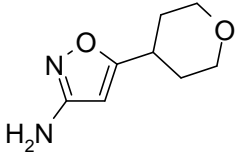
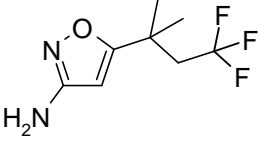
Ref-7-A. 5-isopropil-isoxazol-3-il-amina.



- 5 A una mezcla de 4-metil-3-oxopentano-nitrilo (11 gramos, 99 milimoles), y agua (200 mililitros), se le agrega NaOH (4.95 gramos, 124 milimoles). Una vez que se disuelven completamente los gránulos de NaOH, se agrega sulfato de hidroxilamina (8.93 gramos, 109 milimoles), y después de 5 minutos se mide el pH (pH de 7 a 8). La reacción se calienta a 40°C, y se agita durante 72 horas. En este punto se agrega HCl (13.0 mililitros, 158 milimoles, 37 %) en una porción, y la reacción se calienta hasta 50°C durante 2.5 horas. La reacción se elimina del baño de aceite, y se deja enfriar a temperatura ambiente. En este punto, se agrega una solución de NaOH (al 30 % en H₂O), para dar una solución a un pH de 11. Entonces se agrega EtOAc, y las capas se separan. La capa de agua se extrae con EtOAc (3 veces) hasta que ya no aparece más producto en la LCMS de la capa de agua. Los orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄), y se evaporan, para dar el 5-isopropil-isoxazol-3-il-amina. MS (ESI) m/z 127.2 (M+1).
- 10

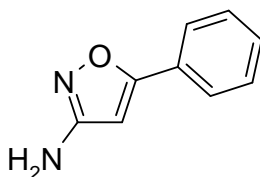
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Comp de ref.	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
7-B	 <p>5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il-amina</p>	151.2 (M-1)
7-C	 <p>5-(2,2-dimetil-propil)-isoxazol-3-il-amina</p>	155.5
7-D	 <p>5-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-isoxazol-3-il-amina</p>	183.2
7-E	 <p>5-ciclobutil-isoxazol-3-il-amina</p>	139.2
7-F	 <p>5-ciclohexil-isoxazol-3-il-amina</p>	167.5

Comp de ref.	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) m/z (M+1)
7-G	 5-ciclopropil-isoxazol-3-il-amina	125.2
7-H	 5-isobutil-isoxazol-3-il-amina	141.5 (M-1)
7-I	 5-(tetrahidro-piran-4-il)-isoxazol-3-il-amina	169.3
7-J	 5-(3,3,3-trifluoro-1,1-dimetil-propil)-isoxazol-3-il-amina	209.1

Ejemplo de ref. 8:

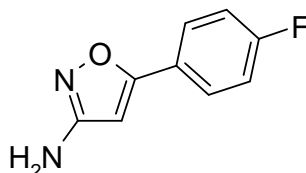
Ref-8-A. 5-fenil-isoxazol-3-il-amina.



Se agrega sulfato de hidroxilamina (2.5 gramos, 30.3 milimoles) a una solución agitada de 3-oxo-3-fenil-propano-nitrilo (4 gramos, 27.6 milimoles), y NaOH (1.27 gramos, 31.7 milimoles) en H₂O (25 mililitros)/EtOH (25 mililitros). La mezcla se agita a temperatura ambiente, y entonces se calienta hasta 80°C durante 22 horas. En este punto, se agrega HCl concentrado (3.39 mililitros, 41.3 milimoles), y la mezcla se calienta a 80°C durante 2 horas adicionales. Entonces se basifica a un pH de 10, y se extrae con EtOAc, para dar la 5-fenil-isoxazol-3-il-amina. MS (ESI) m/z 161.2 (M+1).

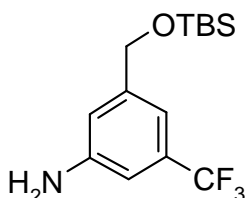
El siguiente compuesto se prepara mediante un método similar.

Ref-8-B. 5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il-amina



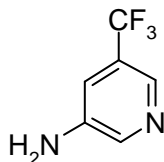
MS (ESI) m/z 179.3 (M+1).

10 **Ejemplo de ref. 9:** 3-(terbutil-dimetil-silaniloxi-metil)-5-trifluoro-metil-fenil-amina.



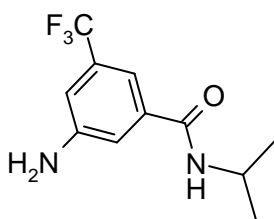
A una solución del ácido 3-amino-5-trifluoro-metil-benzoico (2.0 gramos, 9.76 milimoles) en tetrahidrofurano (40 mililitros) a 0°C, se le agrega LiAlH₄ en tetrahidrofurano (1 M, 39 mililitros). La mezcla se calienta a reflujo, y se agita durante 62 horas. La mezcla se enfría entonces a 0°C, y se agrega NaF (2.2 gramos), seguido por H₂O (3.8 mililitros). La pasta acuosa se agita durante 10 minutos, y entonces se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante 40 minutos adicionales. La mezcla se filtra, y el sólido se enjuaga con EtOAc y metanol. El filtrado se concentra, y el residuo crudo se mezcla con imidazol (2.66 gramos, 39 milimoles), y dicloro-metano (30 mililitros) a 0°C. Se agrega TBSCl (3.5 gramos, 23.4 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción entonces se diluye con EtOAc, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. La concentración proporciona el compuesto del título que se lleva adelante hasta el siguiente paso sin mayor purificación. MS (ESI) m/z 306.1 (M+1).

Ejemplo de ref. 10: 5-trifluoro-metil-piridin-3-il-amina.



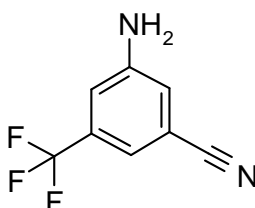
Una mezcla de 2-cloro-5-nitro-3-trifluoro-metil-piridina (30 miligramos, 0.13 milimoles), Pd/C al 10 % (3 miligramos, 10 % en peso/peso), y metanol (5 mililitros), se agita bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla entonces se filtra sobre Celite® y se concentra al vacío, para dar el compuesto del título como un aceite. MS (ESI) m/z 162.9 (M+1).

Ejemplo de ref. 11: 3-amino-N-isopropil-5-(trifluoro-metil)-benzamida.



5 A una solución del ácido 3-amino-5-(trifluoro-metil)-benzoico (0.25 gramos, 1.22 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros), se le agrega HOBt (0.494 gramos, 3.66 milimoles), seguido por HATU (0.695 gramos, 1.83 milimoles), propan-2-amina (0.311 mililitros, 3.66 milimoles), y DIEA (0.96 mililitros, 5.48 milimoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la solución se concentra, y el residuo se disuelve en EtOAc, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, y se seca sobre Na₂SO₄. En seguida de la concentración, el residuo se lleva adelante hasta el siguiente paso sin mayor purificación. MS (ESI) *m/z* 247.1 (M+1).

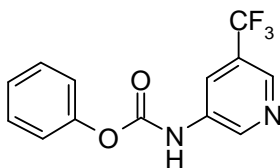
Ejemplo de ref. 12: 3-amino-5-trifluoro-metil-benzonitrilo.



10 A una solución de 3-nitro-5-(trifluoro-metil)-benzonitrilo (500 miligramos, 2.31 milimoles), y ácido acético (6.62 mililitros, 116 milimoles) en EtOH (10 mililitros), se le agregan agua (10 mililitros) y cloruro de estaño (II) (2.61 gramos, 11.6 milimoles), y la mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 6 horas. El solvente se elimina al vacío, y entonces el residuo se divide en porciones entre dicloro-metano y una solución de HCl 4 N. La capa orgánica se separa, y entonces se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, y se concentra. El residuo se separa entonces por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 10 al 100 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto como un aceite amarillo (213 miligramos, 49 %). MS (ESI) *m/z* 185.3 (M+1).

Ejemplo de ref. 13

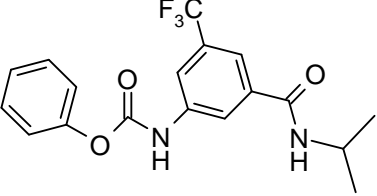
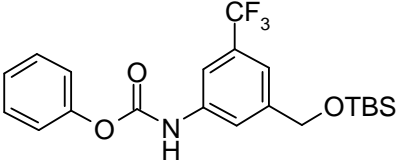
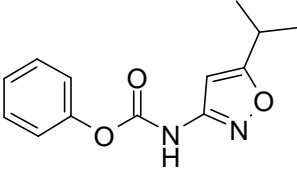
Ref-13-A. Fenil-éster del ácido (5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-carbámico.

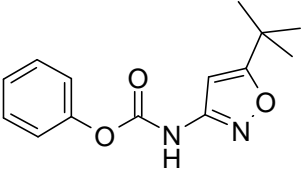
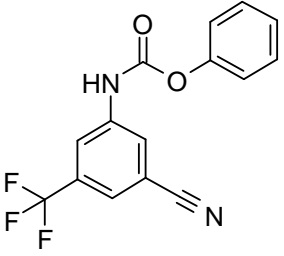
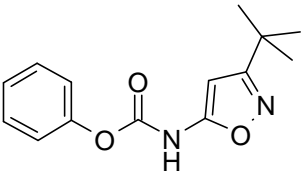


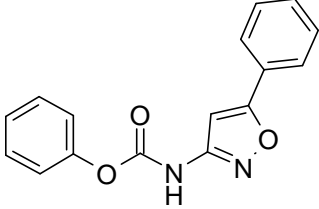
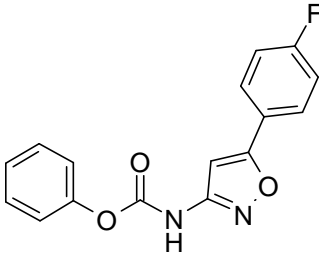
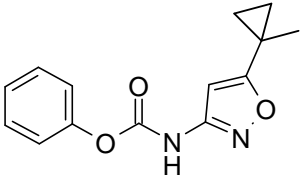
20 **Ejemplo de ref. 7-A:**

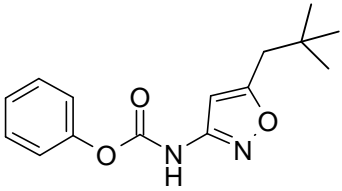
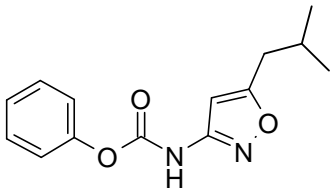
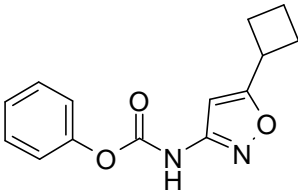
25 La 5-trifluoro-metil-piridin-3-il-amina, (385 miligramos, 2.37 milimoles) se absorbe en tetrahidrofurano (25 mililitros) y piridina (0.38 mililitros, 4.75 milimoles) a 0°C antes de agregar clorocarbonato de fenilo (558 miligramos, 3.56 milimoles). Después de 2 horas, la reacción se diluye con dicloro-metano (50 mililitros), y se lava con agua (50 mililitros). La capa orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, y se concentra. El residuo se separa entonces por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (EtOAc/heptanos, 1:9 hasta EtOAc/heptanos, 1:1), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 283.0 (M+1).

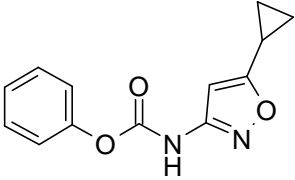
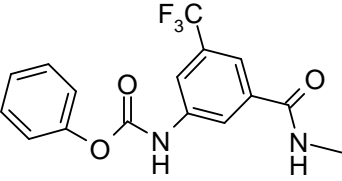
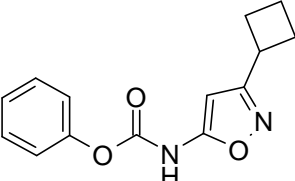
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

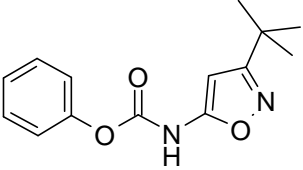
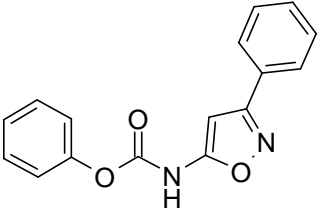
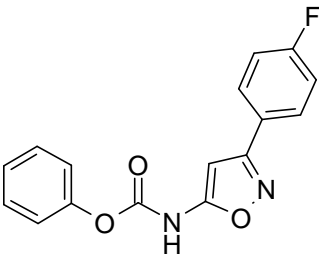
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
13-B	 <p>3-(isopropil-carbamoyl)-5-(trifluoro-metil)-fenil-carbamato de fenilo</p>	367.1
13-C	 <p>3-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-5-(trifluoro-metil)-fenil-carbamato de fenilo</p>	426.1
13-D	 <p>fenil-éster del ácido (5-isopropil-isoxazol-3-il)-carbámico</p>	247.3

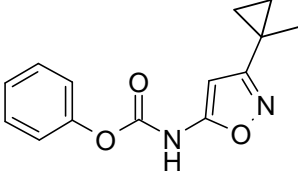
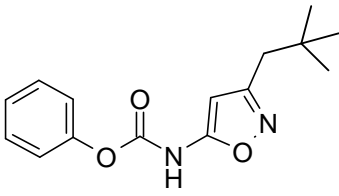
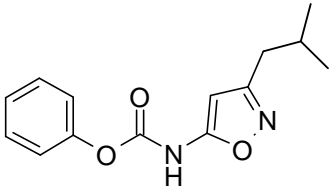
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
13-E	 <p>fenil-éster del ácido (5-terbutil-isoxazol-3-il)-carbámico</p>	261.2
13-F	 <p>fenil-éster del ácido (3-ciano-5-trifluoro-metil-fenil)-carbámico</p>	305.0
13-G	 <p>fenil-éster del ácido (3-terbutil-isoxazol-5-il)-carbámico</p>	261.2

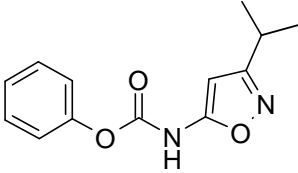
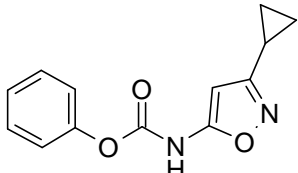
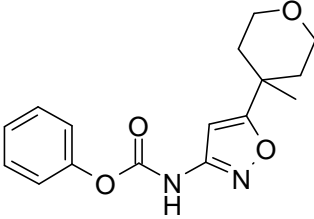
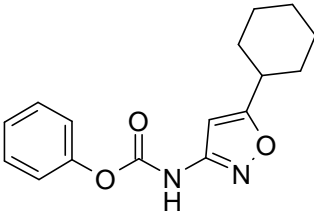
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
13-H	 <p>fenil-éster del ácido (5-fenil-isoxazol-3-il)-carbámico</p>	281.2
13-I	 <p>fenil-éster del ácido [5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-carbámico</p>	299.1
13-J	 <p>fenil-éster del ácido [5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-carbámico</p>	259.2

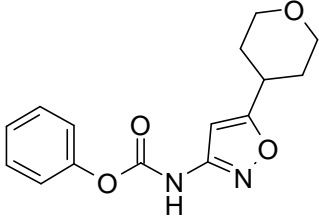
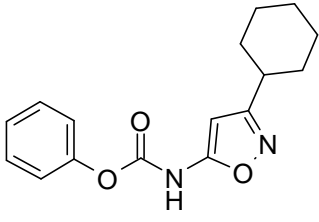
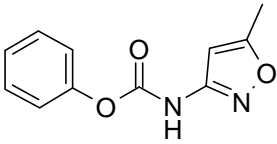
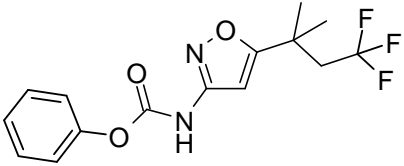
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
13-K	 <p>fenil-éster del ácido [5-(2,2-dimetil-propil)-isoxazol-3-il]-carbámico</p>	275.2
13-L	 <p>fenil-éster del ácido (5-isobutil-isoxazol-3-il)-carbámico</p>	261.3
13-M	 <p>fenil-éster del ácido (5-ciclobutil-isoxazol-3-il)-carbámico</p>	259.2

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
13-N	 <p>fenil-éster del ácido (5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-carbámico</p>	245.2
13-O	 <p>3-(metil-carbamoil)-5-(trifluoro-metil)-fenil-carbamato de fenilo</p>	339.1
13-P	 <p>fenil-éster del ácido (3-ciclobutil-isoxazol-5-il)-carbámico</p>	259.2

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
13-Q	 <p>fenil-éster del ácido (3-terbutil-isoxazol-5-il)-carbámico</p>	261.2
13-R	 <p>fenil-éster del ácido (3-fenil-isoxazol-5-il)-carbámico</p>	281.2
13-S	 <p>fenil-éster del ácido [3-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-carbámico</p>	299.1

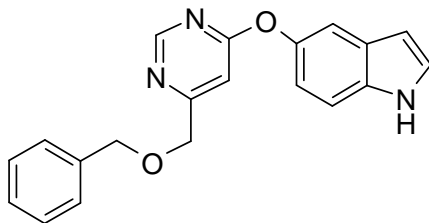
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
13-T	 <p>fenil-éster del ácido [3-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-5-il]-carbámico</p>	259.2
13-U	 <p>fenil-éster del ácido [3-(2,2-dimetil-propil)-isoxazol-5-il]-carbámico</p>	275.2
13-V	 <p>fenil-éster del ácido (3-isobutil-isoxazol-5-il)-carbámico</p>	261.3

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) m/z (M+1)
13-W	 <p>fenil-éster del ácido (3-isopropil-isoxazol-5-il)-carbámico</p>	247.3
13-X	 <p>fenil-éster del ácido (3-ciclopropil-isoxazol-5-il)-carbámico</p>	245.2
13-Y	 <p>fenil-éster del ácido [5-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-isoxazol-3-il]-carbámico</p>	303.2
13-Z	 <p>fenil-éster del ácido (5-ciclohexil-isoxazol-3-il)-carbámico</p>	287.2

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
13-AA	 <p data-bbox="395 757 1123 786">fenil-éster del ácido [5-(tetrahydro-piran-4-il)-isoxazol-3-il]-carbámico</p>	289.2
13-AB	 <p data-bbox="456 1211 1062 1240">fenil-éster del ácido (3-ciclohexil-isoxazol-5-il)-carbámico</p>	287.2
13-AC	 <p data-bbox="480 1597 1043 1626">fenil-éster del ácido (5-metil-isoxazol-3-il)-carbámico</p>	219.2
13-AD	 <p data-bbox="387 1995 1134 2051">fenil-éster del ácido (5-(3,3,3-trifluoro-1,1-dimetil-propil))-isoxazol-3-il-carbámico</p>	329.0

Ejemplo de ref. 14

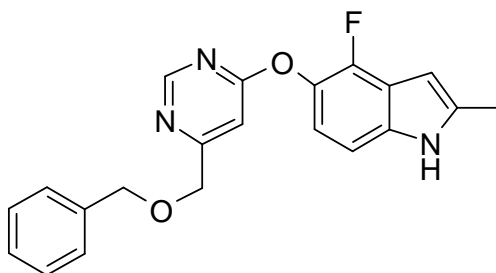
Ref-14-A. 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol.



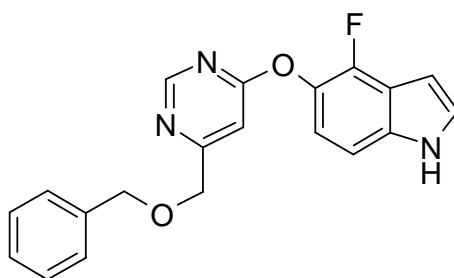
- 5 A una solución de 5-hidroxi-indol (1.33 gramos, 10 milimoles), y 4-benciloxi-metil-6-cloro-pirimidina (2.35 gramos, 10 milimoles) en acetonitrilo (20 mililitros), se le agrega DBU. Después de 16 horas a temperatura ambiente, la solución se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (EtOAc/Heptano, desde el 0 % hasta el 40 %), para dar el 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol. MS (ESI) m/z 447.0 (M+1).

- 10 Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Ref-14-B. 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-4-fluoro-2-metil-1H-indol.

MS (ESI) m/z 364.0 (M+1)

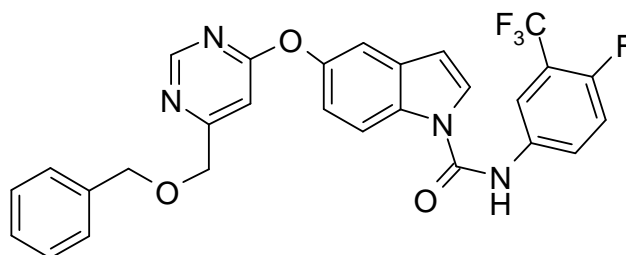
Ref-14-C. 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-4-fluoro-1H-indol.



15

MS (ESI) m/z 350.2 (M+1)**Ejemplo de ref. 15**

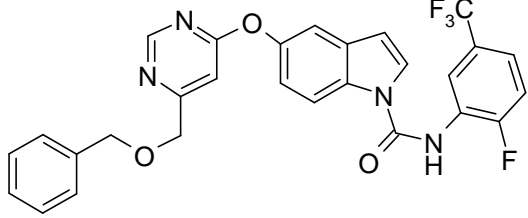
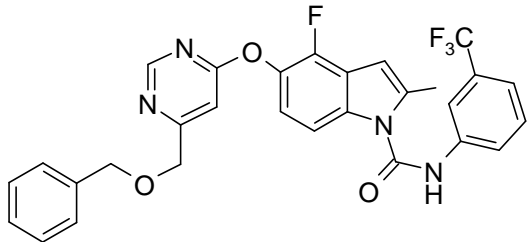
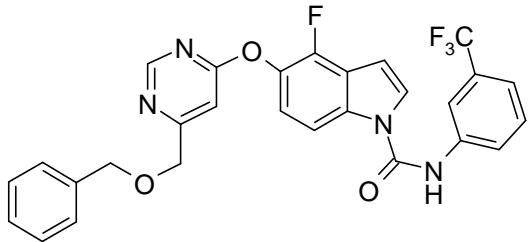
Ref-15-A. (4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



5 A una solución de la 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (1.07 gramos, 7.6 milimoles) en tetrahidrofurano (40 mililitros) a -78°C, se le agrega n-butil-litio (2.5 M en hexano, 2.9 mililitros), seguido por el 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol (2.4 gramos, 7.3 milimoles), mientras que se mantiene la temperatura debajo de -70°C. La reacción se agita durante 10 minutos antes de agregar el 1-fluoro-4-isocianato-2-trifluoro-metil-benceno (1.56 gramos, 7.6 milimoles), y entonces la solución se deja calentar lentamente hasta la temperatura ambiente, y se agita durante 16 horas adicionales. Entonces se elimina el solvente bajo presión reducida, y el residuo se divide entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separa, se seca y se concentra. El residuo se separa entonces por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (EtOAc/heptano, desde el 0 % hasta el 100 %), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 537.0 (M+1).

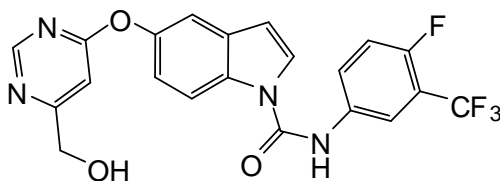
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) m/z (M+1)
15-B	 (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico	519.2
15-C	 (2-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico	537.0

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
15-D	 <p>(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	537.0
15-E	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-4-fluoro-2-metil-indol-1-carboxílico</p>	551.0
15-F	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-4-fluoro-indol-1-carboxílico</p>	537.0

Ejemplo de ref. 16

Ref-16-A. (4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

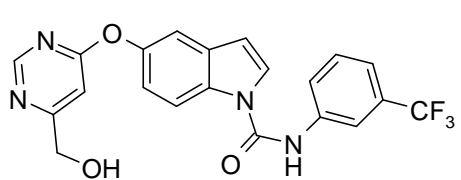
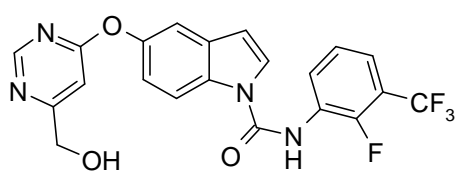
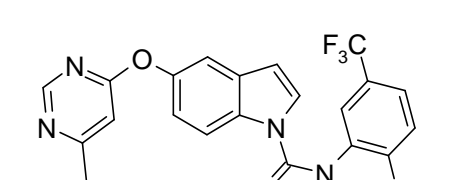


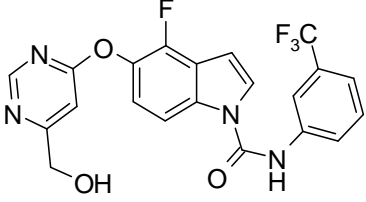
- 5 Una solución de la (4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico (2.0 gramos, 3.7 milimoles) en TFA (20 mililitros), se calienta a 60°C durante 24 horas antes de dejarse enfriar hasta la temperatura ambiente. La solución se vierte entonces sobre 100 gramos de hielo triturado. El producto

oleoso se elimina y entonces se separa mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (EtOAc/Heptano, desde el 0 % hasta el 100 %), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 447.0 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.40 (s, 1 H), 8.65 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 8.29 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 8.09 – 8.12 (m, 2H), 8.99 -8.04 (m, 1 H), 7.58 (t, $J=9.60$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 7.16 (dd, $J=8.84, 2.53$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 5.61 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H), 4.52 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H).

5

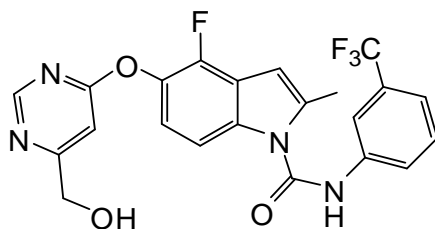
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	^1H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
16-B	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.61 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 8.37 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.96 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 7.90 (dd, $J=7.96, 1.39$ Hz, 1 H), 7.58 (t, $J=7.96$ Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.43 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H), 7.13 (dd, $J=8.97, 2.40$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H).	429.1
16-C	 <p>(2-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO- d_6) δ ppm 10.28 (s, 1 H), 8.65 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 8.27 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 7.92 – 7.96 (m, 1 H), 7.68 – 7.73 (m, 1 H), 7.47 – 7.52 (m, 2 H), 7.16 (dd, $J=8.97, 2.40$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 6.83 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 5.60 – 5.62 (m, 1 H), 4.52 (d, $J=5.81$ Hz, 2 H).	466.9
16-D	 <p>(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO- d_6) δ ppm 10.27 (s, 1 H), 8.65 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 8.27 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 8.05 (dd, $J=6.95, 2.15$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=4.04$ Hz, 1 H), 7.62 (t, $J=9.35$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H), 7.16 (dd, $J=8.97, 2.40$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 5.61 (t, $J=5.68$ Hz, 1 H), 4.52 (d, $J=5.31$ Hz, 2 H).	446.9

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
16-E	 <p>3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 4-fluoro-5-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.49 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.08 – 8.19 (m, 3 H) 7.97 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.66 (t, J=8.08 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.27 – 7.34 (m, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 6.94 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 5.68 (br. S, 1H) 4.57 (s, 2 H).	447.0

Ejemplo de ref. 17

Ref-17-A. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 4-fluoro-5-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-2-metil-indol-1-carboxílico.



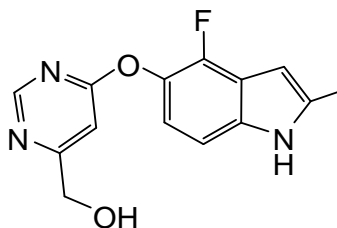
5

Una solución de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-4-fluoro-2-metil-indol-1-carboxílico (2.0 gramos, 3.6 milimoles), y MsOH (15 mililitros), se calienta a 100°C durante 8 minutos antes de verterse en NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (EtOAc/heptanos, 2:8 hasta EtOAc), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 461.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.00 (s, 1 H) 8.61 – 8.65 (m, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.66 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.12 – 7.22 (m, 2 H) 6.84 (br. S., 1 H) 6.63 (s, 1 H) 5.66 (t, J=5.94 Hz, 1 H) 4.56 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 2.59 (s, 3 H).

10

El siguiente compuesto se prepara mediante un método similar.

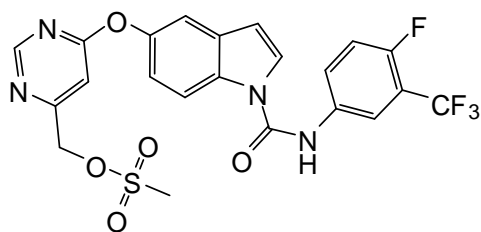
15 Ref-17-B. [6-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-4-il]-metanol



MS (ESI) *m/z* 274.2 (M+1).

Ejemplo de ref. 18

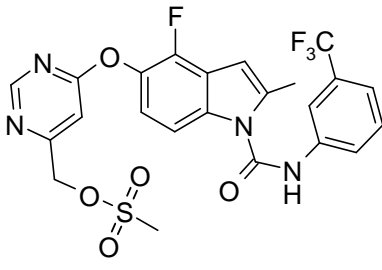
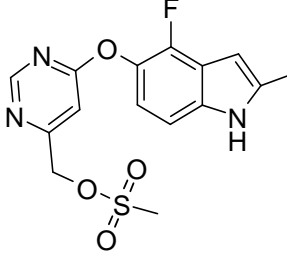
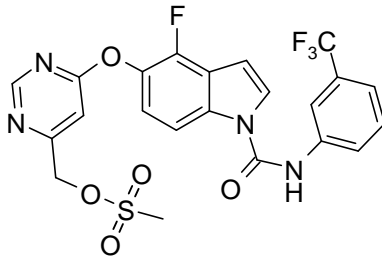
20 Ref-18-A. (4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metano-sulfonil-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



5 A una solución de la (4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico (260 miligramos, 0.6 milimoles), anhídrido metano-sulfónico (240 miligramos, 1.4 milimoles), y tetrahidrofurano (15 mililitros), se le agrega piridina (0.2 mililitros). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 0.5 horas antes de filtrarse. El filtrado se utiliza en el siguiente paso sin purificación. MS (ESI) m/z 525.0 (M+1).

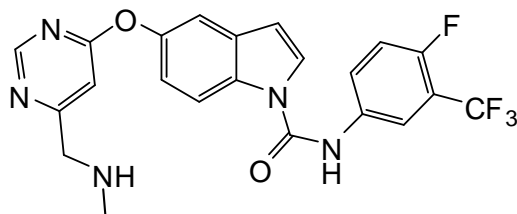
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) m/z (M+1)
18-B	 (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metano-sulfonil-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico	507.0
18-C	 (2-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metano-sulfonil-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico	524.8
18-D	 (2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metano-sulfonil-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico	524.8

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
18-E	 <p data-bbox="406 712 1157 772">6-[4-fluoro-2-metil-1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil-éster del ácido metano-sulfónico</p>	538.8
18-F	 <p data-bbox="406 1131 1157 1191">6-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-4-il-metil-éster del ácido metano-sulfónico</p>	352.0
18-G	 <p data-bbox="383 1612 1181 1673">6-[4-fluoro-1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil-éster del ácido metano-sulfónico</p>	525.0

Ejemplo de ref. 19

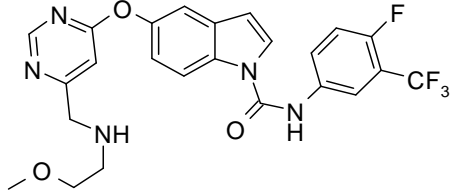
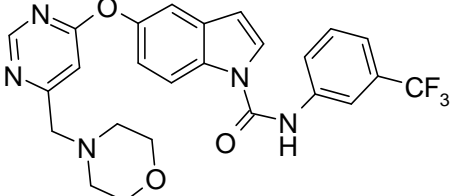
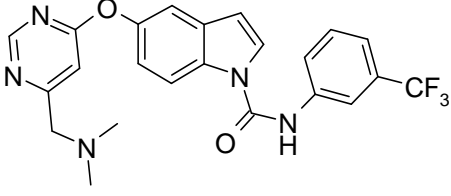
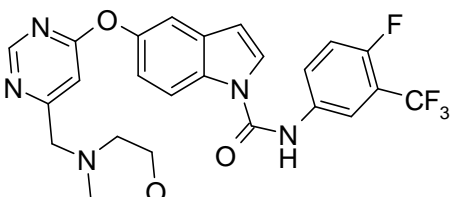
Ref-19-A. (4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

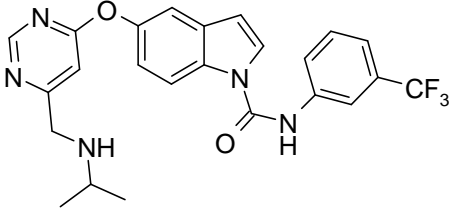
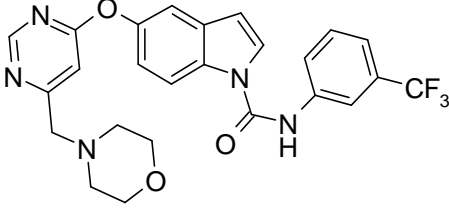
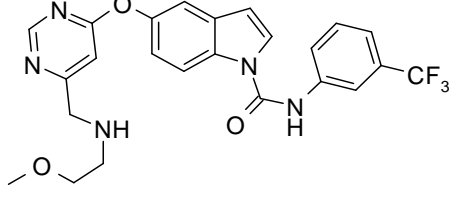


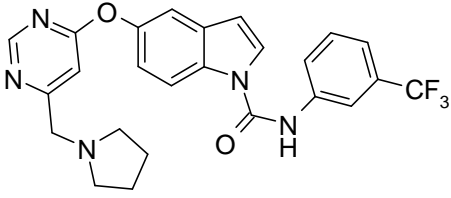
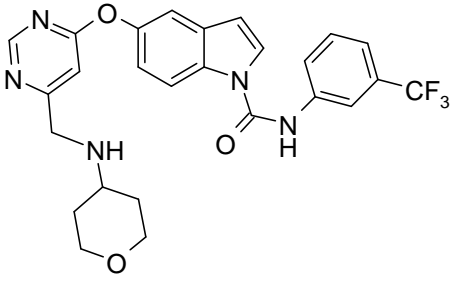
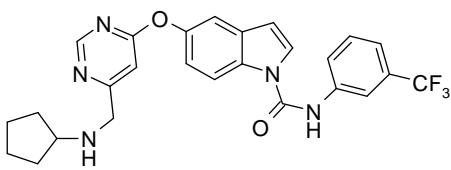
A una solución de la (4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metano-sulfonil-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico, Ejemplo de ref. 18A (180 miligramos, 0.35 milimoles), se le agrega metil-amina (1 mililitro, 2.0 M en metanol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, y entonces se concentra bajo presión reducida. El residuo se diluye con EtOAc, y se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se elimina, se seca, y se concentra. El residuo se separa entonces mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (MeOH con el 1 % de NH₄OH/DCM, desde el 0 % hasta el 10 %), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 460.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H), 8.35 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H), 8.04 (dd, *J*=6.19, 2.65 Hz, 1 H), 7.90 – 7.94 (m, 2 H), 7.41 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H), 7.35 (t, *J*=9.60 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J*=8.97, 2.40 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.74 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 2.43 (s, 3 H).

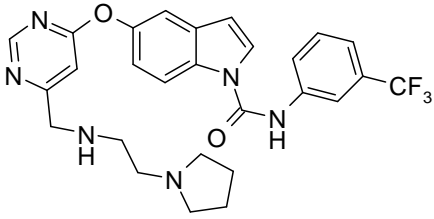
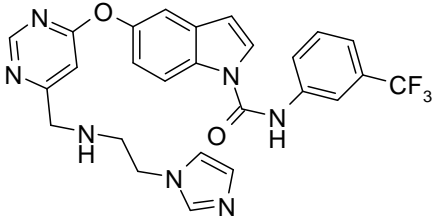
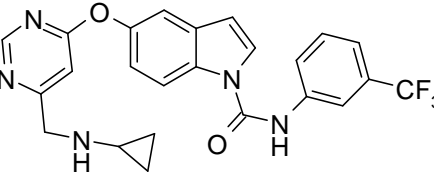
Se preparan los siguientes compuestos con un método similar empezando a partir de los compuestos del Ejemplo de ref. 18 A-G.

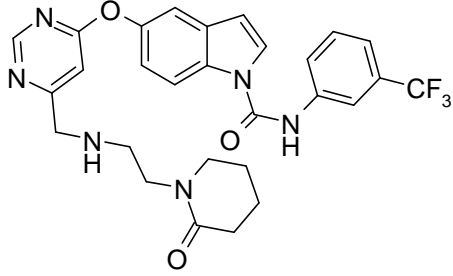
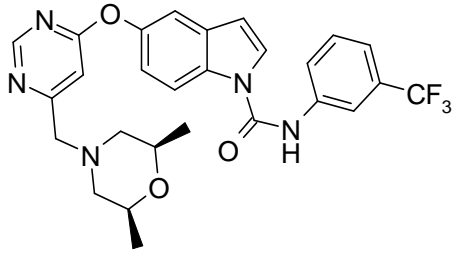
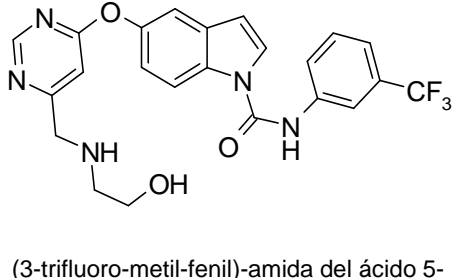
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
19-B	 (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico	(MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1 H), 8.34 (d, <i>J</i> =9.09 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.93 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1 H), 7.56 (t, <i>J</i> =7.96 Hz, 1 H), 7.40 – 7.46 (m, 2 H), 7.10 (dd, <i>J</i> =8.97, 2.40 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.73 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H), 3.77 (s, 2 H), 2.40 (s, 3 H).	442.1
19-C	 (4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(Isopropil-amino-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico	(MeOD) δ ppm 8.65 (d, <i>J</i> =1.01 Hz, 1 H), 8.36 (d, <i>J</i> =8.84 Hz, 1 H), 8.05 (dd, <i>J</i> =6.19, 2.91 Hz, 1 H), 7.91 – 7.95 (m, 2 H), 7.42 (d, <i>J</i> =2.27 Hz, 1 H), 7.36 (t, <i>J</i> =9.60 Hz, 1 H), 7.12 (dd, <i>J</i> =8.84, 2.53 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.75 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H), 3.85 (s, 2 H), 2.83 (m, 1 H), 1.10 (d, <i>J</i> =6.32 Hz, 6 H).	488.0

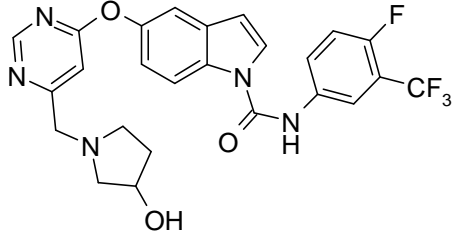
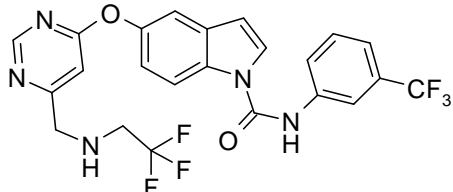
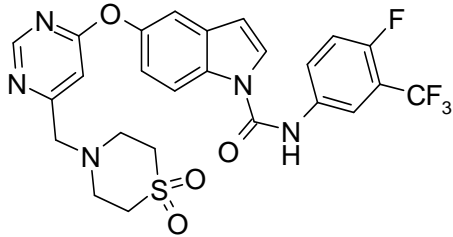
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
19-D	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-{6-[(2-metoxi-etil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico.</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.64 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J=6.32, 2.78 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 7.90 – 7.94 (m, 1 H) 7.41 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 7.35 (t, J=9.60 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H), 7.02 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 3.85 (s, 2 H), 3.47 – 3.51 (m, 2 H), 3.32 (s, 3H), 2.76 – 2.79 (m, 2 H).</p>	504.0
19-E	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-morfolin-4-il-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.62 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.93 (d, J=3.54 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=8.21 Hz, 1 H), 7.40 – 7.45 (m, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.73 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 3.65 (br. S., 1 H), 3.67 (d, m, 4 H), 3.58 (s, 2 H), 2.50 (d, m, 4 H).</p>	498.0
19-F	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-dimetil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1 H), 8.35 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.94 (d, J=3.54 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.57 (t, J=7.96 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=2.53 Hz, 2 H), 7.11 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.74 (d, J=3.54 Hz, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 2.29 (s, 6 H).</p>	456.1
19-G	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-morfolin-4-il-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.63 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 8.36 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 8.05 (dd, J=6.32, 2.78 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 7.91 – 7.95 (m, 1 H), 7.43 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 7.36 (t, J=9.47 Hz, 1 H), 7.10 – 7.14 (m, 2 H), 6.75 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 3.68 (m, 4 H) 3.61 (s, 2 H), 2.52 (m, 4 H).</p>	516.0

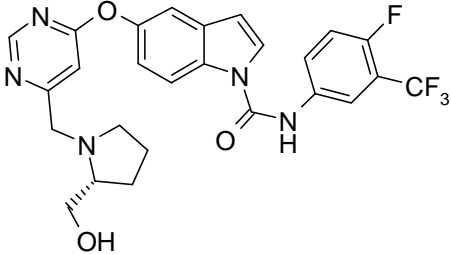
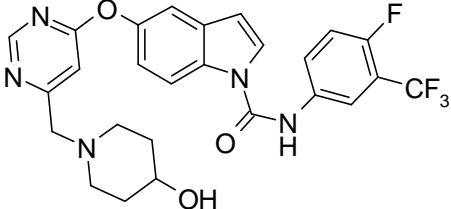
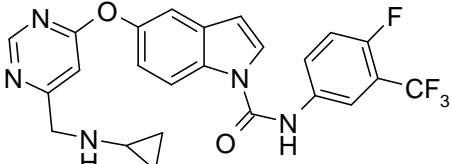
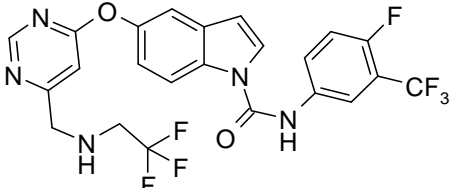
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
19-H	 <p data-bbox="384 674 834 757">(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(Isopropil-amino-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 421 1214 689">(MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1 H), 8.35 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.94 (d, J=3.54 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=8.08 Hz, 1 H), 7.40 – 7.46 (m, 2 H), 7.10 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.74 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 2.81 (quinteto, J=6.25 Hz, 1 H), 1.09 (d, J=6.32 Hz, 6 H).</p>	470.1
19-I	 <p data-bbox="384 1084 834 1167">(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-morfolin-4-il-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 831 1214 1077">(MeOD) δ ppm 8.62 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.93 (d, J=3.54 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=8.21 Hz, 1 H), 7.40 – 7.45 (m, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 6.73 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 3.65 (br. S., 1 H), 3.67 (d, m, 4 H), 3.58 (s, 2 H), 2.50 (d, m, 4 H).</p>	498.0
19-J	 <p data-bbox="384 1494 834 1576">(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-{6-[(2-metoxi-etil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 1240 1214 1509">(MeOD) δ ppm 8.63 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.93 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=8.08 Hz, 1 H), 7.40 – 7.45 (m, 2 H), 7.10 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.73 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 3.84 (s, 2 H), 3.47 – 3.50 (m, 2 H), 3.31 (s, 3H), 2.75 – 2.79 (m, 2 H).</p>	486.0

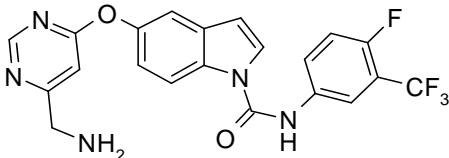
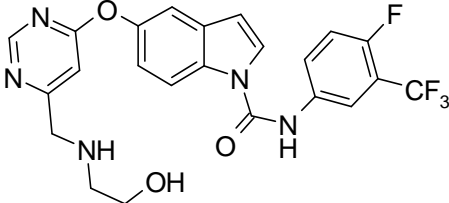
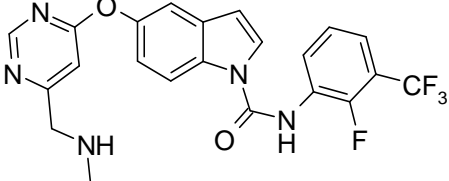
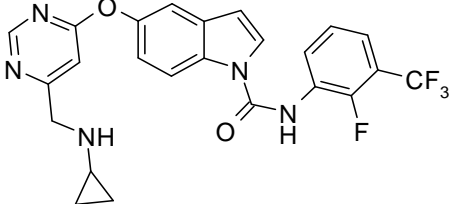
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
19-K	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-pirrolidin-1-il-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.64 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H), 8.36 (d, <i>J</i>=8.84 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.95 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i>=8.34 Hz, 1 H), 7.57 (t, <i>J</i>=7.96 Hz, 1 H), 7.43 (d, <i>J</i>=2.27 Hz, 2 H), 7.12 (dd, <i>J</i>=8.84, 2.27 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.75 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H), 3.74 (s, 2 H), 2.61 (m, 4 H), 1.81 (m, 4 H).</p>	482.0
19-L	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-{6-[(tetrahydro-piran-4-il-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.64 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H), 8.35 (d, <i>J</i>=8.84 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.94 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i>=8.08 Hz, 1 H), 7.56 (t, <i>J</i>=7.96 Hz, 1 H), 7.40 – 7.45 (m, 2 H), 7.10 (dd, <i>J</i>=8.97, 2.40 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.74 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H), 3.92 (ddd, <i>J</i>=11.87, 4.04, 2.02 Hz, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 3.38 (td, <i>J</i>=11.75, 2.02 Hz, 2 H), 2.69 (tt, <i>J</i>=10.74, 4.04 Hz, 1 H), 1.83 (ddd, <i>J</i>=12.63, 4.04, 2.02 Hz, 2 H), 1.35 – 1.45 (m, 2 H).</p>	512.0
19-M	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-ciclopentil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1 H), 8.35 (d, <i>J</i>=8.84 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.94 (d, <i>J</i>=3.54 Hz, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i>=6.57 Hz, 1 H), 7.57 (t, <i>J</i>=8.21 Hz, 1 H), 7.41 – 7.46 (m, 2 H), 7.11 (dd, <i>J</i>=8.97, 2.40 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.74 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H), 3.81 (s, 2 H), 3.08 (quinteto, <i>J</i>=6.88 Hz, 1 H), 1.81 – 1.91 (m, 2 H), 1.65 – 1.76 (m, 2 H), 1.50 – 1.60 (m, 2 H), 1.32 – 1.44 (m, 2 H).</p>	496.1

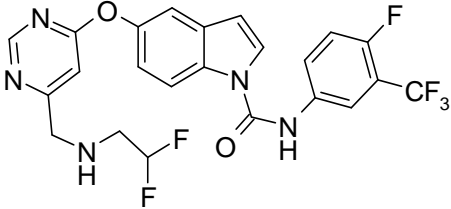
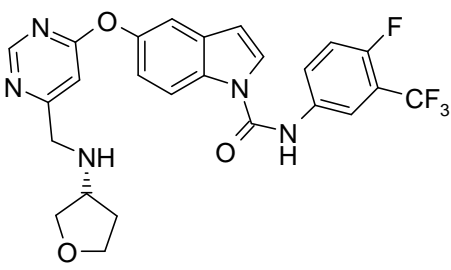
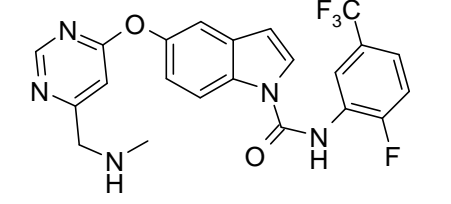
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
19-N	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-{6-[(2-pirrolidin-1-il-etil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.65 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H), 8.37 (d, <i>J</i>=8.84 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.95 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H), 7.91 (d, <i>J</i>=2.02 Hz, 1 H), 7.58 (t, <i>J</i>=7.96 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.43 (d, <i>J</i>=2.27 Hz, 1 H), 7.12 (dd, <i>J</i>=8.97, 2.40 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.75 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H), 3.85 (s, 2 H), 2.73 – 2.77 (m, 2 H), 2.61 – 2.65 (m, 2 H), 2.54 (m, 4 H), 1.79 (m, 4 H).</p>	525.1
19-O	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-{6-[(2-imidazol-1-il-etil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.62 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H), 8.36 (d, <i>J</i>=9.09 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.95 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i>=8.08 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.58 (t, <i>J</i>=8.08 Hz, 1 H), 7.41 – 7.46 (m, 2 H), 7.11 (t, <i>J</i>=1.39 Hz, 1 H), 7.11 (dd, <i>J</i>=8.97, 2.40 Hz, 1 H), 6.92 – 6.95 (m, 2 H), 6.75 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H), 4.12 (t, <i>J</i>=6.19 Hz, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 2.97 (t, <i>J</i>=6.19 Hz, 2 H).</p>	522.0
19-P	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-ciclopropil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.64 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H), 8.34 (d, <i>J</i>=9.09 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.93 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i>=8.08 Hz, 1 H), 7.56 (t, <i>J</i>=7.96 Hz, 1 H), 7.39 – 7.45 (m, 2 H), 7.09 (dd, <i>J</i>=8.84, 2.27 Hz, 1 H), 7.00 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H), 6.73 (d, <i>J</i>=3.54 Hz, 1 H), 3.87 (s, 2 H), 2.13 – 2.19 (m, 1 H), 0.35 – 0.48 (m, 4 H).</p>	468.0

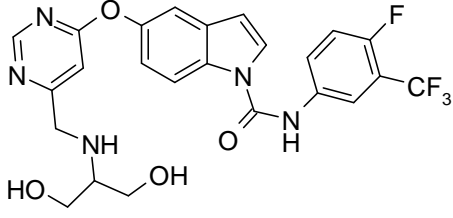
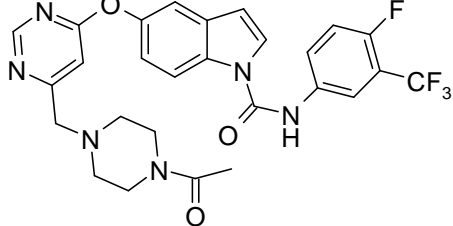
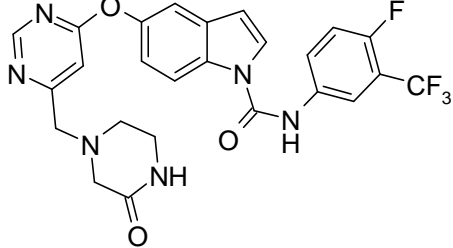
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
19-Q	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-([2-(2-oxo-piperidin-1-il)-etil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.67 (s, 1 H), 8.37 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.96 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.58 (t, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.12 (dd, $J=8.97, 2.40$ Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.76 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 3.95 (s, 2 H), 3.53 (t, $J=6.32$ Hz, 2 H), 3.35 (t, $J=5.81$ Hz, 2 H), 2.89 (t, $J=6.32$ Hz, 2 H), 2.32 (t, $J=6.06$ Hz, 2 H), 1.74 – 1.82 (m, 4 H).</p>	553.1
19-R	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p>(CD₂Cl₂) δ ppm 8.66 (s, 1 H), 8.29 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.66 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H), 7.60 (t, $J=7.96$ Hz, 2 H), 7.49 – 7.52 (m, 1 H), 7.45 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J=8.84, 2.27$ Hz, 1 H), 7.14 (br. S., 1 H), 6.79 (d, $J=3.03$ Hz, 1 H), 3.71 (br. S., 2 H), 3.60 (br. S., 2 H), 2.74 (br. S., 2 H), 1.91 (br. S., 2 H), 1.15 (d, $J=6.32$ Hz, 6 H).</p>	526.0
19-S	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-([2-(2-hidroxi-etil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 10.39 (br. S., 1 H), 8.65 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 8.29 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.98 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.65 (t, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.49 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J=8.97, 2.40$ Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.81 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 4.50 (t, $J=5.31$ Hz, 1 H), 3.79 (s, 2 H), 3.46 (q, $J=5.73$ Hz, 2 H), 2.60 (t, $J=5.68$ Hz, 2 H).</p>	472.0

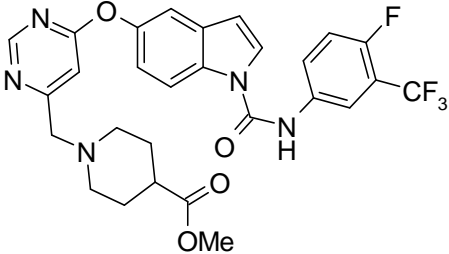
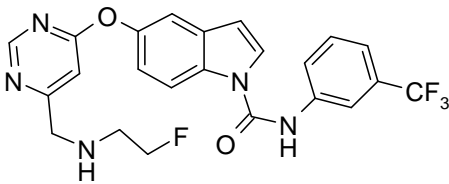
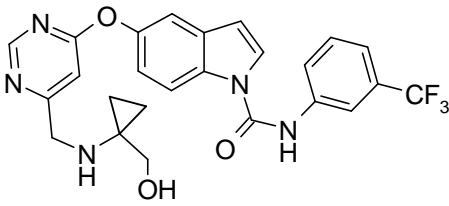
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
19-T	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxi-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.65 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.95 (d, J=3.79 Hz, 2 H) 7.45 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=19.70 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=9.09, 2.53 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 6.78 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.37 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 3.78 (d, J=4.29 Hz, 2 H) 3.50 (dt, J=3.28, 1.64 Hz, 1 H) 3.15 (dt, J=3.28, 1.64 Hz, 1 H) 2.84 (d, J=16.17 Hz, 2 H) 2.60 (s, 2 H)	516.9
19-U	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-{6-[(2,2,2-trifluoro-etil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico</p>	(CD ₂ Cl ₂) δ ppm 8.70 (s, 1 H), 8.29 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.66 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.45 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=9.09, 2.27 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.80 (d, J=3.54 Hz, 1 H), 4.00 (s, 2 H), 3.27 – 3.34 (m, 2 H).	509.9
19-V	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(1,1-dioxo-1lambda*6*-tiomorfolin-4-il-metil)-pirimidin-4-iloxi-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.66 (s, 1 H) 8.37 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=6.06 Hz, 1 H) 7.95 (br. S., 2 H) 7.44 (s, 1 H) 7.37 (t, J=9.47 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.14 (s, 1 H) 6.77 (br. S., 1 H) 3.33 (m. S., 6 H) 3.24 (m, 4 H)	563.1

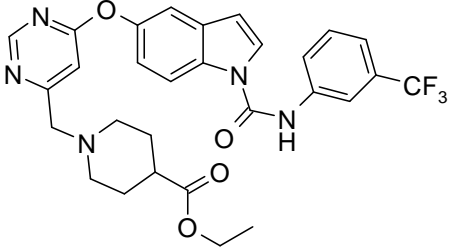
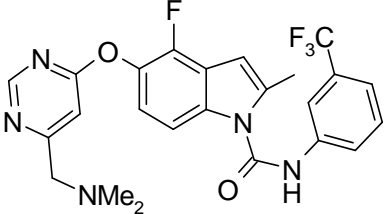
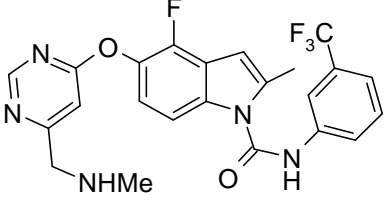
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
19-W	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-((S)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.65 (br. S., 1 H) 8.38 (br. S., 1 H) 8.07 (br. S., 1 H) 7.95 (br. S., 2 H) 7.41 (s, 2 H) 7.14 (br. S., 2 H) 6.78 (s, 1 H) 4.19 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 3.55 (d, J=16.0 Hz, 1 H) 3.54 (m, 3 H), 3.04 (m, 1 H) 2.76 (m, 1 H) 2.36 (m, 1 H) 1.96 (m, 1 H) 1.77 (m, 2 H)</p>	530.9
19-X	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido [6-(4-hidroxi-piperidin-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.63 (s, 1 H) 8.36 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=6.32 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=3.79 Hz, 2 H) 7.36 (t, J=9.47 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 6.75 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 3.59 (m, 3 H) 2.79 (m, 2 H) 2.25 (m, 2 H) 1.82 (m, 2 H) 1.54 (m, 2H)</p>	530.9
19-Y	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-ciclopropil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.65 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 8.05 (dd, J=6.32, 2.78 Hz, 1H), 7.93 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 7.91 – 7.95 (m, 1 H), 7.42 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 7.36 (t, J=9.73 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.75 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 3.88 (s, 2 H), 2.15 – 2.20 (m, 1 H), 0.35 – 0.49 (m, 4 H).</p>	485.9
19-Z	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-{6-[(2,2,2-trifluoro-etil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico</p>	<p>(Acetona-d₆) δ ppm 9.60 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.40 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=6.32, 2.78 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 8.04 – 8.11 (m, 1 H), 7.45 – 7.51 (m, 2 H), 7.18 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.79 (d, J=3.54 Hz, 1 H), 4.00 – 4.03 (m, 2 H), 3.36 – 3.45 (m, 2H).</p>	527.9

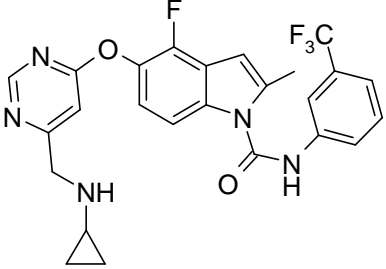
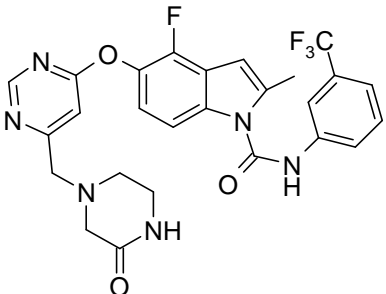
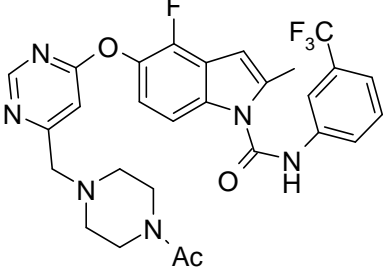
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
19-AA	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-amino-metil-pirimidin-4-iloxi-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.62 (s, 1 H) 8.33 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.03 (dd, J=6.19, 2.65 Hz, 1 H) 7.91 (br. S., 1 H) 7.90 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.33 (t, J=9.60 Hz, 1 H) 7.08 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 6.72 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 3.84 (s, 2 H)	446.9
19-AB	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-[(2-hidroxi-etil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.65 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.05 (dd, J=6.32, 2.78 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 7.85 – 7.95 (m, 1 H) 7.42 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.31 – 7.44 (m, 1 H) 7.12 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 3.87 (s, 2 H) 3.65 (d, J=5.56 Hz, 1 H) 3.67 (s, 1 H) 2.74 (s, 1 H) 2.76 (d, J=5.56 Hz, 1 H)	490.9
19-AC	 <p>(2-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.66 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 7.96 – 7.98 (m, 1 H), 7.67 (t, J=6.69 Hz, 1 H), 7.45 – 7.50 (m, 2 H), 7.14 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.80 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 3.73 (s, 2 H), 2.30 (s, 3H).	459.9
19-AD	 <p>(2-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-ciclopropil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.27 (br. S., 1 H), 8.65 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 8.26 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 7.94 (t, J=7.07 Hz, 1 H), 7.70 (t, J=7.20 Hz, 1 H), 7.47 – 7.52 (m, 2 H), 7.14 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 6.82 (d, J=4.29 Hz, 1 H), 3.80 (s, 2 H), 2.10 (ddd, J=6.69, 3.28, 3.16 Hz, 1 H), 0.34 – 0.38 (m, 2 H), 0.23 – 0.27 (m, 2 H)	485.9

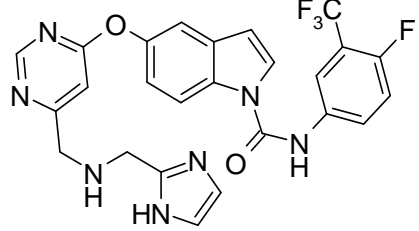
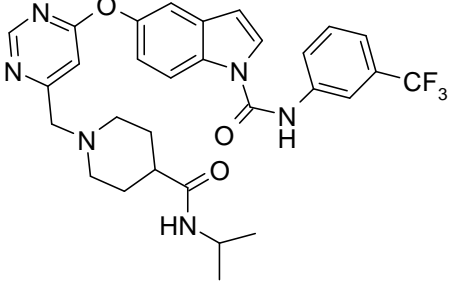
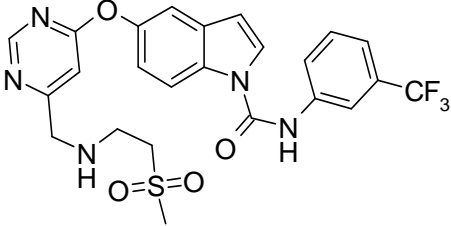
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
19-AE	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-{6-[(2,2-difluoro-etil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.35 (br. S., 1 H), 8.66 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.07 – 8.14 (m, 2 H), 7.97 – 8.05 (m, 1 H), 7.51 – 7.62 (m, 1 H), 7.49 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 6.78 – 6.82 (m, 1 H), 5.85 – 6.19 (m, 1 H), 3.81 – 3.88 (m, 2 H), 2.85 – 3.01 (m, 2 H), 2.70 – 2.84 (m, 1H)	510.0
19-AF	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-[[1-(tetrahidrofuran-3-il)-amino]-metil]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.39 (s, 1 H), 8.65 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.06 – 8.14 (m, 2 H), 7.96 – 8.05 (m, 1 H), 7.57 (t, J=9.7 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.81 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 3.58 – 3.83 (m, 6 H), 3.43 (dd, J=8.7, 4.2 Hz, 1 H), 1.86 – 2.00 (m, 1 H), 1.61 – 1.73 (m, 1H)	516.1
19-AG	 <p>(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1 H), 8.33 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=6.95, 1.89 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 7.60 (ddd, J=8.08, 4.29, 2.27 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 7.44 (t, J=9.47 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.77 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 3.80 (s, 2 H), 2.42 (s, 3H).	459.9

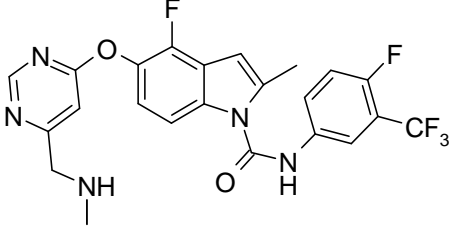
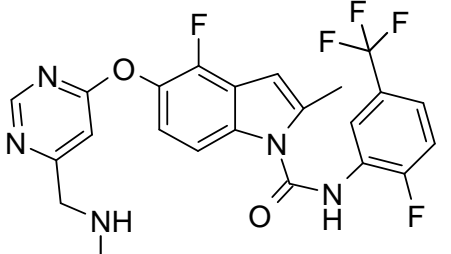
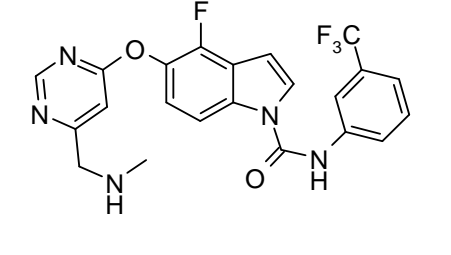
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
19-AH	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido {6-[(2-hidroxi-1-hidroxi-metil-etil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.65 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 8.36 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 7.93 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 7.42 (d, $J=2.02$ Hz, 2 H) 7.34 – 7.39 (m, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.13 (d, $J=2.53$ Hz, 2 H) 6.76 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 3.99 (s, 2 H) 3.63 (d, $J=5.31$ Hz, 2 H) 3.57 (d, $J=5.81$ Hz, 2 H) 2.77 (m, 1 H)	520.9
19-AI	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(4-acetil-piperazin-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO- d_6) δ ppm 10.39 (br. S., 1 H), 8.67 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 8.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.08 – 8.14 (m, 2 H), 7.95 – 8.04 (m, 1 H), 7.57 (t, $J=9.9$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 7.16 (dd, $J=9.0$, 2.4 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.81 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 3.62 (s, 2 H), 3.44 (q, $J=4.3$ Hz, 4 H), 2.47 (d, $J=4.8$ Hz, 2 H), 2.40 (t, $J=4.9$ Hz, 2 H), 1.98 (s, 3H)	557.2
19-AJ	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(3-oxo-piperazin-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO- d_6) δ ppm 10.39 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.28 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.07 – 8.14 (m, 2 H), 7.95 – 8.06 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.57 (t, $J=9.9$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.16 (dd, $J=9.0$, 2.4 Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 6.80 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 3.66 (s, 2 H), 3.16 (t, $J=4.3$ Hz, 2 H), 3.05 (s, 2 H), 2.64 (t, $J=5.4$ Hz, 2H)	529.1

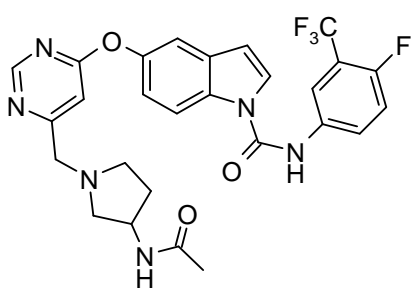
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
19-AK	 <p data-bbox="384 831 834 943">metil-éster del ácido 1-{6-[1-(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil-carbamoyl)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil}-piperidin-4-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 555 1225 920">(DMSO-d₆) δ ppm 10.36 – 10.43 (m, 1 H), 8.65 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.09 – 8.13 (m, 2 H), 7.97 – 8.04 (m, 1 H), 7.57 (t, J=9.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.04 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.56 (s, 2 H), 2.75 – 2.83 (m, 2 H), 2.30 – 2.37 (m, 1 H), 2.09 – 2.18 (m, 2 H), 1.76 – 1.85 (m, 2 H), 1.51 – 1.63 (m, 2 H)</p>	572.2
19-AL	 <p data-bbox="384 1346 834 1435">(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-{6-[(2-fluoro-etil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 1126 1225 1402">(DMSO-d₆) δ ppm 10.34 – 10.45 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.29 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.98 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.65 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 7.47 – 7.53 (m, 2 H), 7.09 – 7.18 (m, 2 H), 6.81 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 4.54 (t, J=4.8 Hz, 1 H), 4.40 – 4.47 (m, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 2.76 – 2.92 (m, 2 H)</p>	474.0
19-AM	 <p data-bbox="384 1738 834 1827">(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-{6-[(1-hidroxi-metil-ciclopropil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 1496 1225 1805">(DMSO-d₆) δ ppm 10.39 (s, 1 H), 8.62 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.65 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 7.46 – 7.53 (m, 2 H), 7.13 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.08 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 4.59 (t, J=5.7 Hz, 1 H), 3.86 (s, 2 H), 3.34 – 3.40 (m, 2 H), 0.39 – 0.50 (m, 4 H)</p>	498.1

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
19-AN	 <p data-bbox="379 712 839 801">etil-éster del ácido 1-(6-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil)-piperidin-4-carboxílico</p>	<p data-bbox="866 421 1222 801">(DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 10.40 (s, 1 H), 8.66 (d, <i>J</i>=1.0 Hz, 1 H), 8.29 (d, <i>J</i>=9.0 Hz, 1 H), 8.13 (d, <i>J</i>=3.7 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.97 (d, <i>J</i>=7.8 Hz, 1 H), 7.65 (t, <i>J</i>=8.0 Hz, 1 H), 7.46 – 7.53 (m, 2 H), 7.16 (dd, <i>J</i>=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.80 (d, <i>J</i>=3.7 Hz, 1 H), 4.05 (q, <i>J</i>=7.1 Hz, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 2.79 (d, <i>J</i>=11.6 Hz, 2 H), 2.24 – 2.32 (m, 1 H), 2.12 (t, <i>J</i>=12.1 Hz, 2 H), 1.74 – 1.86 (m, 2 H), 1.48 – 1.63 (m, 2 H), 1.16 (t, <i>J</i>=7.1 Hz, 3H)</p>	568.1
19-AO	 <p data-bbox="384 1126 831 1216">5-(6((dimetil-amino)-metil)-pirimidin-4-iloxi)-4-fluoro-2-metil-<i>N</i>-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida</p>	<p data-bbox="866 869 1222 1037">(DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 10.99 (br. S., 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.91 (br. M, 1 H) 7.66 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H) 7.52 (m, 2 H) 7.14 (m, 2 H) 6.63 (s, 1 H) 3.54 (s, 2 H) 2.58 (s, 3 H) 2.23 (s, 6 H)</p>	487.9
19-AP	 <p data-bbox="384 1541 831 1597">4-fluoro-2-metil-5-(6((metil-amino)-metil)-pirimidin-4-iloxi)-<i>N</i>-(3(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida</p>	<p data-bbox="866 1279 1222 1447">(DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 10.99 (br. S., 1H), 8.64 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.90 (m, 1 H) 7.66 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H) 7.51 (m, 2 H) 7.15-7.18 (m, 2 H) 6.62 (s, 1 H) 3.74 (s, 2 H) 2.58 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H)</p>	473.9

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
19-AQ	 <p>5-(6-((ciclopropil-amino)-metil)-pirimidin-4-iloxi)-4-fluoro-2-metil-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida</p>	<p>(MeOD) δ 8.61 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.87 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.55 – 7.62 (m, 1 H) 7.45 – 7.51 (m, 2 H) 7.14 (s, 1 H) 7.07 (dd, J=8.72, 7.45 Hz, 1 H) 6.53 (s, 1 H) 3.92 (s, 2 H) 2.61 (s, 3 H) 2.19 (m, 1 H) 0.37 – 0.51 (m, 4 H)</p>	500.2
19-AR	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 4-fluoro-2-metil-5-[6-(3-oxo-piperazin-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.99 (s, 1 H) 8.69 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.92 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.86 (br. S, 1 H) 7.66 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.17 (t, J=8.21 Hz, 1 H) 6.62 (s, 1 H) 3.81 (br. S., 2 H) 3.23 (br. S., 2 H) 3.17 (s, 2 H) 2.77 (br. S., 2 H) 2.59 (s, 3 H)</p>	538.8
19-AS	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(4-acetil-piperazin-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-4-fluoro-2-metil-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.98 (s, 1 H) 8.65 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1 H) 7.66, (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (m, 2 H) 7.25 (s, 1 H) 7.15 (m, 1 H) 6.62 (s, 1 H) 3.48-3.55 (br. M, 8 H) 2.58 (s, 3 H) 2.40 (m, 2 H) 2.00 (s, 3 H)</p>	570.9

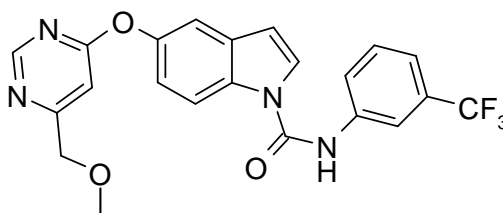
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
19-AT	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-[(1H-imidazol-2-il-metil)-amino]-metil)-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.44 (s, 1 H), 8.68 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.09 – 8.17 (m, 2 H), 7.98 – 8.06 (m, 1 H), 7.58 (t, J=9.9 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.10 – 7.20 (m, 4 H), 6.81 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 3.91 (s, 2H).	526.1
19-AU	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(4-isopropil-carbamoil-piperidin-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.39 (s, 1 H), 8.65 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.97 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.64 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.47 – 7.52 (m, 2 H), 7.13 – 7.18 (m, 1 H), 7.04 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 3.71 – 3.88 (m, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 2.85 (d, J=11.6 Hz, 2 H), 1.95 – 2.12 (m, 3 H), 1.48 – 1.70 (m, 4 H), 1.01 (d, J=6.6 Hz, 6 H)	581.3
19-AV	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-{6-[(2-metano-sulfonil-etil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.30 – 10.43 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.98 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.65 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 7.47 – 7.54 (m, 2 H), 7.15 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.81 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 3.80 (s, 2 H), 3.22 – 3.28 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.95 (t, J=6.7 Hz, 2H)	534.0

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
19-AW	 <p data-bbox="384 696 836 779">4-fluoro-2-metil-(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="868 421 1225 667">(DMSO-d₆) δ ppm 10.96 (br. S, 1H) 8.64 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.13 (dd, J=6.57, 2.53 Hz, 1 H) 7.96 (dd, J=4.67, 3.41 Hz, 1 H) 7.59 (t, J=9.73 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.16 (dd, J=8.84, 7.58 Hz, 1 H) 6.62 (s, 1 H) 3.75 (s, 2 H) 2.58 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H).</p>	492.1
19-AX	 <p data-bbox="384 1160 836 1243">4-fluoro-2-metil-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="868 846 1225 1048">(MeOD) δ ppm 8.63 (s, 1 H) 8.40 (dd, J=7.07, 2.02 Hz, 1 H) 7.62 (s, 2 H) 7.47 (d, J=10.11 Hz, 1 H) 7.11 – 7.13 (m, 1 H) 7.09 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 3.84 (s, 2 H) 2.65 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H)</p>	492.4
19-AY	 <p data-bbox="384 1570 836 1653">4-fluoro-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="868 1310 1225 1534">(DMSO-d₆) δ ppm 8.67 (s, 1 H) 8.16 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.97 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.58 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.14 – 7.30 (m, 2 H) 6.84 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.03 (s, 2 H) 2.58 (s, 3 H).</p>	460.0

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
19-AZ	 <p>5-(6-((3-acetamido-pirrolidin-1-il)-metil)-pirimidin-4-iloxi)-N-(4-fluoro-3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.39 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.28 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.08 – 8.14 (m, 2 H), 7.95 – 8.05 (m, 2 H), 7.57 (t, J=9.9 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.80 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 4.09 – 4.22 (m, 1 H), 3.62 – 3.77 (m, 2 H), 2.67 – 2.77 (m, 2 H), 2.39 – 2.48 (m, 2 H), 2.02 – 2.16 (m, 1 H), 1.77 (s, 3H), 1.50 – 1.64 (m, 1 H)	557.2

Ejemplo de ref. 20

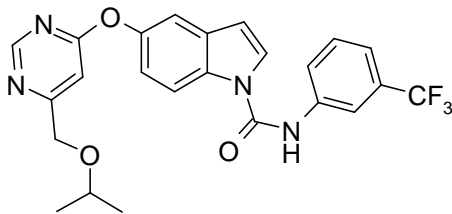
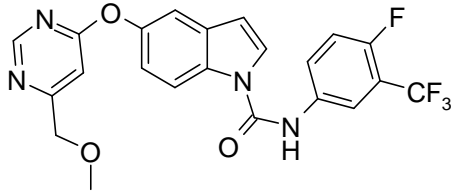
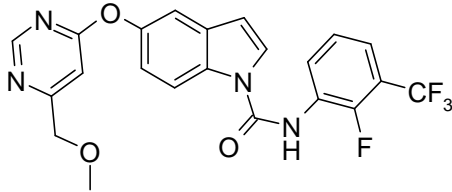
Ref-20-A. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metoxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



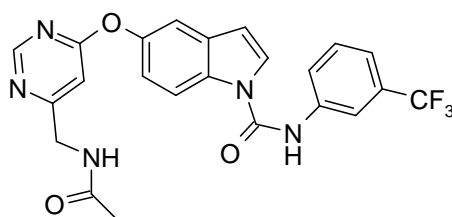
- 5 A una solución de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metano-sulfonil-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico (230 mili-gramos, 0.46 milimoles), se le agrega 1 mililitro de metanol, seguido por hidruro de sodio (100 miligramos, al 60 % en aceite mineral) en porciones durante 5 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 0.5 horas, y entonces se vierte en agua, y se extrae con EtOAc. El extracto se seca, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (MeOH con el 1 % de NH₄OH/DCM, desde el 0 % hasta el 5 %), para dar el compuesto del título.
- 10

MS (ESI) m/z 443.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.63 (s, 1 H), 8.36 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.95 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.58 (t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=2.27 Hz, 2 H), 7.12 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 4.50 (s, 2 H) 3.46 (s, 3 H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
20-B	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-isopropoxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.61 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 8.36 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.95 (d, J=3.54 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.57 (t, J=7.96 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=2.27 Hz, 2 H), 7.12 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.75 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 3.73 (quinteto, J=6.06 Hz, 1 H), 1.20 (d, J=6.06 Hz, 6 H).	471.1
20-C	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metoxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.40 (s, 1 H), 8.69 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 8.10 – 8.12 (m, 2H), 7.98 – 8.03 (m, 1H), 7.55 – 7.58 (m, 1 H), 7.51 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 6.82 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 3.39 (s, 3H).	460.9
20-D	 <p>(2-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metoxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.28 (s, 1 H), 8.69 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 7.94 (m, 1 H), 7.71 (t, J=7.20 Hz, 1 H), 7.47 – 7.52 (m, 2 H), 7.16 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1H), 6.93 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 6.82 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 3.39 (s, 3H).	460.9

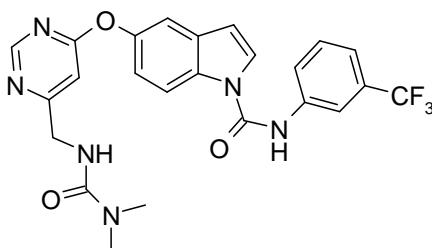
Ejemplo de ref. 21: (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(acetil-amino-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.



- 5 A una solución de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico (50 miligramos, 0.12 milimoles), y tetrahidrofurano (5 mililitros), se le agregan cloruro de acetilo (50 miligramos), y trietilamina (50 miligramos). La solución se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de dividirse entre EtOAc

y agua. La capa orgánica se lava adicionalmente con salmuera. La capa orgánica se seca entonces (Na_2SO_4), se filtra, y se concentra bajo presión reducida, para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 470.0 ($M+1$); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.61 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.93 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.56 (t, $J=7.96$ Hz, 1 H), 7.39 – 7.45 (m, 2 H), 7.09 (dd, $J=8.97$, 2.40 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.73 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H) 2.01 (s, 3 H).

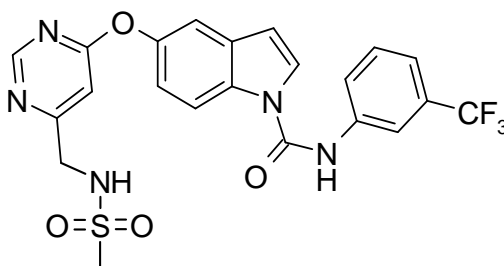
Ejemplo de ref. 22: (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(3,3-dimetil-ureido-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.



A una solución de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico (50 miligramos, 0.12 milimoles), tetrahidrofurano (5 mililitros), y cloruro de dimetil-carbamilo (50 miligramos), se le agrega trietil-amina (50 miligramos). Después de 10 minutos, la solución se divide entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separa y se lava adicionalmente con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra bajo presión reducida, para dar el compuesto del título.

MS (ESI) m/z 499.0 ($M+1$); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.60 (s, 1 H), 8.34 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.86 – 7.95 (m, 2 H), 7.56 (t, $J=7.96$ Hz, 1 H), 7.38 – 7.46 (m, 2 H), 7.09 (dd, $J=9.09$, 2.27 Hz, 1 H), 6.83 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 6.73 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 2.89 (s, 6 H).

Ejemplo de ref. 23: (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(metano-sulfonil-amino-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.

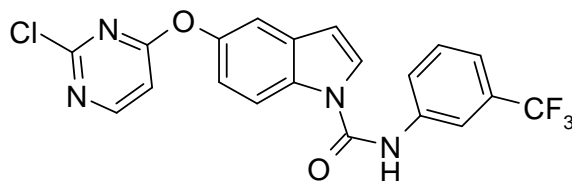


A una solución de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico (100 miligramos, 0.23 milimoles), y tetrahidrofurano (5 mililitros), se le agregan anhídrido metano-sulfónico (87 miligramos, 0.5 milimoles), y piridina (0.2 mililitros). Después de 0.5 horas, la solución se divide entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lava adicionalmente con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se separa mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (EtOAc/heptano, desde el 10 hasta el 100 %), para dar el compuesto del título.

MS (ESI) m/z 505.8 ($M+1$); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.95 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.58 (t, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.12 (dd, $J=8.97$, 2.40 Hz, 1 H), 7.10 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 2.99 (s, 3 H).

Ejemplo de ref. 24:

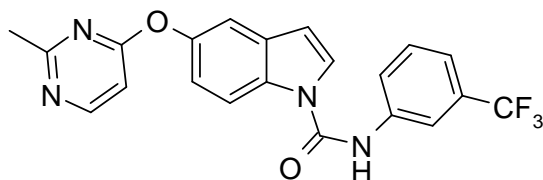
Ref-24-A. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



5 A una solución previamente enfriada (-78°C) de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (0.79 mililitros, 4.71 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros), se le agrega n-butil-litio (1.76 mililitros, 2.5 M). Después de 10 minutos, se agrega una solución de 5-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol, preparada como en la Publicación Internacional Número WO2006/034833 (0.771 gramos, 3.32 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros). Después de 15 minutos adicionales, se agrega isocianato de 3-(trifluoro-metil)-fenilo (0.88 mililitros, 6.28 milimoles). La solución se deja entonces calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente. Después de 1 hora, la solución se concentra, y el residuo se absorbe en EtOAc y se lava con salmuera. El compuesto del título se aísla por medio de cromatografía por evaporación instantánea (del 10 al 30 % de EtOAc/heptano).

10 MS (ESI) m/z 433.0 & 434.9 (M+1).

Ref-24-B. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



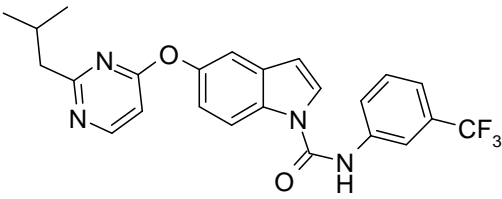
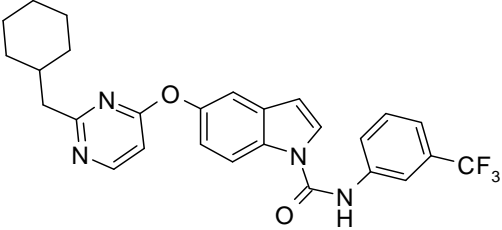
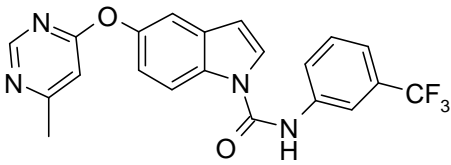
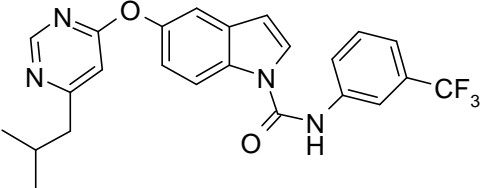
15 A una solución de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico (**Ejemplo de ref. 24-A**, 0.150 gramos, 0.347 milimoles), Pd(tBu₃P)₂ (0.009 gramos, 0.017 milimoles), y tetrahidrofurano (5 mililitros), se le agrega MeZnCl (0.35 mililitros, tetrahidrofurano 2.0 M), bajo una atmósfera de argón.

La solución entonces se calienta hasta el reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el tetrahidrofurano se elimina al vacío, y el residuo se separa mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 30 al 75 % de EtOAc/heptano), seguida por una separación adicional por medio de HPLC de semi-preparación, para dar el compuesto del título

20 MS (ESI) m/z 413.1 (M+1);

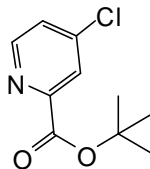
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.38 (s, 1 H), 8.54 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 8.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.97 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.65 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.48 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.14 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 6.81 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
24-C	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-isobutil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.4 (s, 1 H), 8.57 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.97 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.65 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.47 – 7.54 (m, 1 H), 7.48 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 2.56 (d, J=7.1 Hz, 2 H), 2.00 – 2.13 (m, 1 H), 0.84 (d, J=6.8 Hz, 6 H)	455.1
24-D	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-ciclohexil-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.38 (s, 1 H), 8.56 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.98 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.82 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 2.57 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 1.70 – 1.83 (m, 1 H), 1.52 – 1.65 (m, 6 H), 1.08 – 1.19 (m, 2 H), 0.86 – 0.98 (m, 2H)	495.2
24-E	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(CDCl ₃) δ ppm 8.69 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 8.23 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.78 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.50 – 7.58 (m, 2 H), 7.44 – 7.49 (m, 1 H), 7.41 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.72 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 2.52 (s, 3 H)	413.1
24-F	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-isobutil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.38 (s, 1 H), 8.64 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=3.7 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.97 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.65 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.47 – 7.53 (m, 2 H), 7.14 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=0.9 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 2.57 (d, J=7.1 Hz, 2 H), 2.00 – 2.18 (m, 1 H), 0.90 (d, J=6.7 Hz, 6 H)	455.1

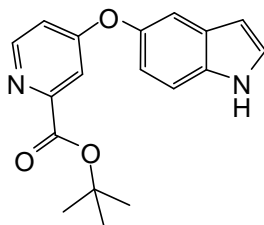
Ejemplo de ref. 25: (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-hidroxi-metil-piridin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico

Ref-25-A. Terbutil-éster del ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico.



5 El cloruro de 4-cloro-piridin-2-carbonilo • clorhidrato (Referencia: *Org. Proc. Res. Dev.* 2002, 6, 777) (17.0 gramos, 81.3 milimoles) se absorbe en tetrahidrofurano (200 mililitros), y se agrega terbutóxido de sodio (23.4 gramos, 243.5 milimoles) en porciones. Después de 1.5 horas, la mezcla se diluye con agua (500 mililitros), y se extrae con EtOAc (500 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4), se filtran, y entonces se concentran. El residuo se separa entonces por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 10 al 30 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 213.9 & 215.9 (M+1).

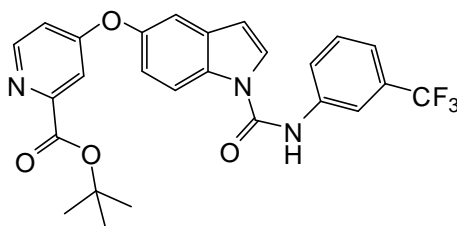
10 Ref-25-B. Terbutil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxi)-piridin-2-carboxílico.



15 El 5-hidroxi-indol (100 miligramos, 0.72 milimoles), terbutil-éster del ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico (160 miligramos, 0.72 milimoles), y carbonato de cesio (245 miligramos, 0.72 milimoles), se combinan en sulfóxido de dimetilo (1.5 mililitros), y se calientan a 105°C durante 3 horas en un tubo sellado. La reacción se enfría a temperatura ambiente, y se divide entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se elimina, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra, y se concentra. El residuo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (EtOAc/heptanos, 2:8 hasta EtOAc), para dar el compuesto del título.

20 MS (ESI) m/z 311.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.29 (br. s., 1 H), 8.50 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.46 (t, $J=2.8$ Hz, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 7.07 (dd, $J=5.6, 2.5$ Hz, 1 H), 6.91 (dd, $J=8.6, 2.3$ Hz, 1 H), 6.47 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 1.51 (s, 9 H).

Ref-25-C. Terbutil-éster del ácido 4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-piridin-2-carboxílico

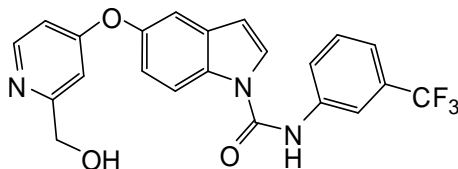


25 Una solución de *n*-butil-litio (0.75 mililitros, 1.20 milimoles, 1.6M en hexanos) se agrega a una solución previamente enfriada (-78°C) de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (0.22 mililitros, 1.30 milimoles), y tetrahidrofurano (5 mililitros). Después de 15 minutos, se agrega una solución en tetrahidrofurano (2 mililitros) del terbutil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxi)-piridin-2-carboxílico (310 miligramos, 1.00 milimoles). Después de 0.5 horas adicionales, se agrega el isocianato de 3-trifluoro-metil-fenilo (0.27 mililitros, 2.00 milimoles). La reacción entonces se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. En ese punto, la reacción se divide entre EtOAc y una solución reguladora a un pH de 7. La fase orgánica se elimina y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. En seguida de la concentración, el residuo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (EtOAc/heptanos, 1:9 hasta EtOAc/heptanos, 7:3), para dar el compuesto del título.

30 MS (ESI) m/z 498.2 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.41 – 8.47 (m, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.34 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.85 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.57 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.46 – 7.51

(m, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.13 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1 H), 6.92 (dd, $J=5.6, 2.5$ Hz, 1 H), 6.69 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 1.60 (s, 9 H).

Ref-25-D. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-hidroxi-metil-piridin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico

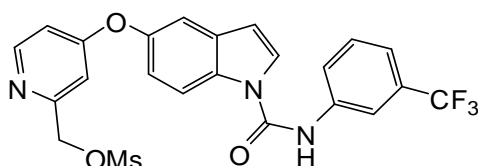


- 5 El *tert*-butil-éster del ácido 4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-piridin-2-carboxílico (400 miligramos, 0.80 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano (10 mililitros) a 0°C antes de agregar hidruro de litio y aluminio (2.4 mililitros, 2.40 milimoles, solución en éter 1.0 M). La reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante 3 horas antes de apagarla y de extraer entre EtOAc y NH₄Cl acuoso saturado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (EtOAc/heptanos, 3:7 hasta EtOAc),
10 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (182 miligramos, 53 %).

MS (ESI) m/z 428.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.39 (s, 1 H), 8.29 – 8.37 (m, 2 H), 8.15 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.98 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.65 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 7.13 (dd, $J=8.9, 2.5$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 6.77 – 6.85 (m, 2 H), 5.35 (t, $J=5.8$ Hz, 1 H), 4.49 (d, $J=5.8$ Hz, 2 H).

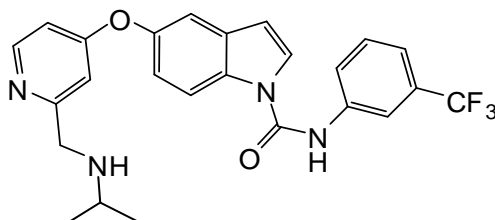
15 Ejemplo de ref. 26

Ref-26-A. 4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-piridin-2-il-metil-éster del ácido metano-sulfónico.



- 20 Se agrega cloruro de metano-sulfonilo (0.2 mililitros, 2.46 milimoles) a una solución de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-hidroxi-metil-piridin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico, **Ejemplo de ref. 25-D**, (700 miligramos, 1.64 milimoles), y trietil-amina (0.7 mililitros, 4.92 milimoles) en dicloro-metano (50 mililitros) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción se divide entre dicloro-metano y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se elimina, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentra, y entonces se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (EtOAc/heptanos, 2:4 hasta EtOAc/heptanos, 9:1), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 506.0 (M+1).

- 25 Ref-26-B. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[2-(Isopropil-amino-metil)-piridin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico

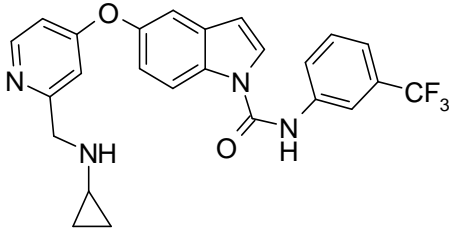
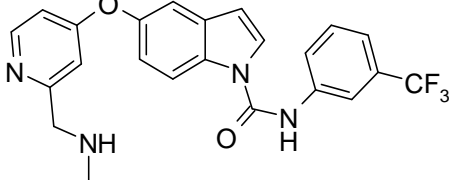
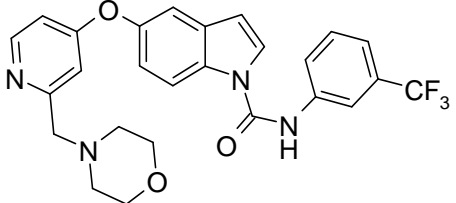


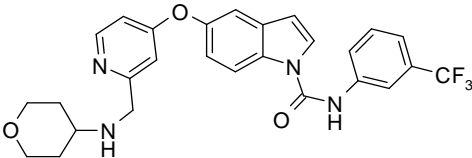
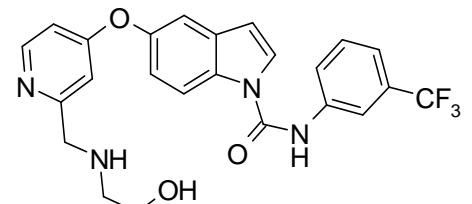
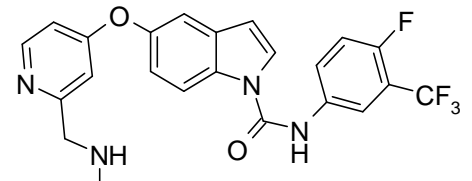
- 30 Una solución del 4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-piridin-2-il-metil-éster del ácido metano-sulfónico (150 miligramos, 0.30 milimoles) e isopropil-amina (5 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentra bajo presión reducida, y el residuo se separa por medio de HPLC de semi-preparación (C18; del 10 al 100 % de I/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[2-(Isopropil-amino-metil)-piridin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.

MS (ESI) m/z 469.2 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.25 – 8.37 (m, 2 H), 7.97 (s, 1 H), 7.88 (d, $J=3.8$ Hz, 1

H), 7.80 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.48 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.00 (dd, $J=9.0$, 2.4 Hz, 1 H), 6.90 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 6.81 (dd, $J=5.8$, 2.3 Hz, 1 H), 6.66 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 4.01 (s, 2 H), 3.09 – 3.18 (m, 1 H), 1.18 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H).

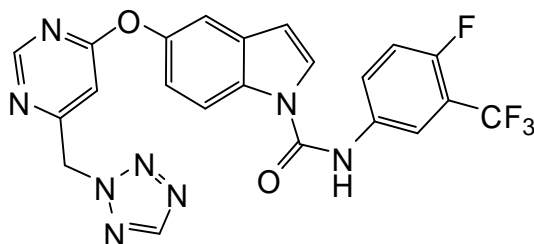
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Comp, de ref.	Estructura/Nombre Químico	^1H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
26-C	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-ciclopropil-amino-metil-piridin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.23 – 8.33 (m, 2 H), 7.97 (s, 1 H), 7.87 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.48 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.00 (dd, $J=9.0$, 2.4 Hz, 1 H), 6.90 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 6.78 (dd, $J=5.8$, 2.3 Hz, 1 H), 6.66 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 3.99 (s, 2 H), 2.28 – 2.38 (m, 1 H), 0.44 – 0.59 (m, 4 H).	467.2
26-D	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-metil-amino-metil-piridin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.24 – 8.33 (m, 2 H), 7.97 (s, 1 H), 7.87 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.48 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.00 (dd, $J=9.0$, 2.4 Hz, 1 H), 6.89 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 6.75 (dd, $J=5.8$, 2.3 Hz, 1 H), 6.66 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 3.73 (s, 2 H), 2.33 (s, 3 H).	441.2
26-E	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-morfolin-4-il-metil-piridin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.28 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.21 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.87 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.48 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 6.95 – 7.03 (m, 2 H), 6.75 (dd, $J=5.8$, 2.5 Hz, 1 H), 6.66 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 3.52 – 3.58 (m, 4 H), 3.47 (s, 2 H), 2.31 – 2.41 (m, 4 H).	497.3

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
26-F	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-{2-[(tetrahidro-piran-4-il-amino)-metil]-piridin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.22 – 8.32 (m, 2 H), 7.97 (s, 1 H), 7.87 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.48 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.00 (dd, $J=9.0$, 2.4 Hz, 1 H), 6.91 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 6.76 (dd, $J=5.8$, 2.5 Hz, 1 H), 6.66 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 3.78 – 3.88 (m, 4 H), 3.24 – 3.32 (m, 2 H), 2.59 – 2.74 (m, 1 H), 1.68 – 1.82 (m, 2 H), 1.26 – 1.41 (m, 2H).	511.2
26-G	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-{2-[(2-hidroxi-etil-amino)-metil]-piridin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.21 – 8.33 (m, 2 H), 7.97 (s, 1 H), 7.87 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.35 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.00 (dd, $J=9.0$, 2.4 Hz, 1 H), 6.92 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 6.74 (dd, $J=5.8$, 2.5 Hz, 1 H), 6.66 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 3.75 (s, 2 H), 3.55 (t, $J=5.6$ Hz, 2 H), 2.63 (t, $J=5.6$ Hz, 2 H).	471.3
26-H	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-metil-amino-metil-piridin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.16 – 8.32 (m, 2 H), 7.95 (dd, $J=6.3$, 2.8 Hz, 1 H), 7.77 – 7.87 (m, 2 H), 7.18 – 7.32 (m, 2 H), 6.99 (dd, $J=8.8$, 2.3 Hz, 1 H), 6.89 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 6.73 (dd, $J=5.8$, 2.3 Hz, 1 H), 6.65 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 3.67 (s, 2 H), 2.29 (s, 3 H).	459.1

Ejemplo de ref. 27

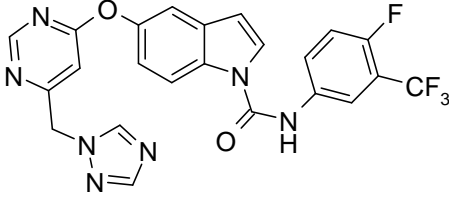
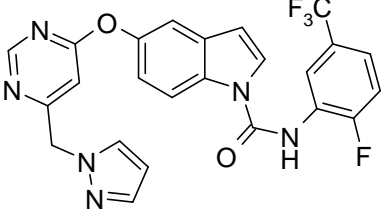
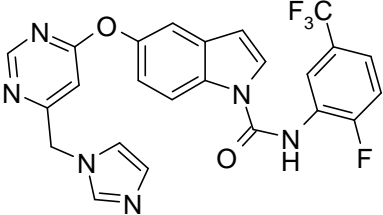
Ref-27-A. (4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-tetrazol-2-il-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

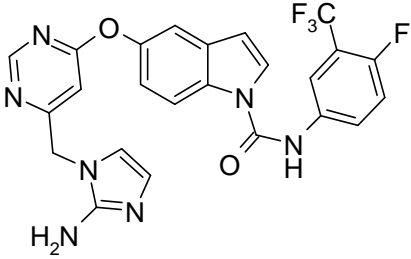
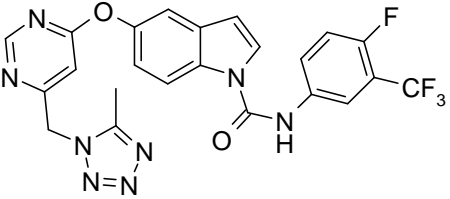
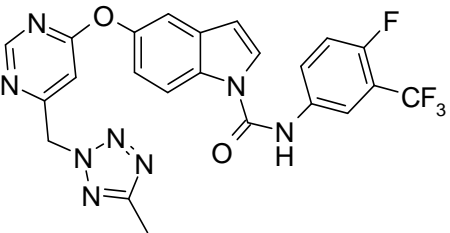


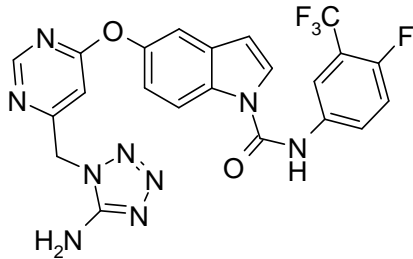
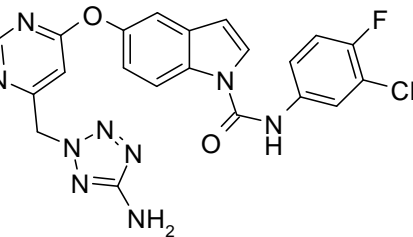
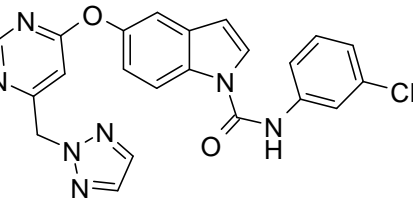
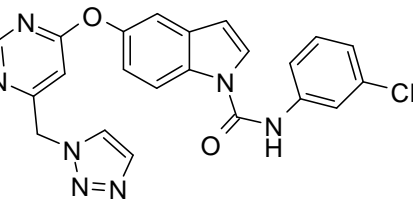
- 5 A una solución de 1H-tetrazol (48 miligramos, 0.68 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros), se le agrega NaH (27 miligramos, 0.68 milimoles) a 0°C. Después de 30 minutos, se agrega el 6-[1-(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil-carbamoyl)-1H-indol 5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil-éster del ácido metano-sulfónico (300 miligramos, 0.57 milimoles), y la reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente, y entonces se agita durante la noche. Se agrega una solución saturada de cloruro de amonio (2 mililitros), seguida por EtOAc (4 mililitros). Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae adicionalmente con EtOAc (3 veces). Los orgánicos combinados se evaporan y se secan, para dar la el producto crudo. El residuo se purifica utilizando cromatografía en columna de gel de sílice FCC (elución en gradiente: 100 % de dicloro-metano hasta el 98 % de dicloro-metano – 2 % de MeOH), para dar el compuesto del título.
- 10 MS (ESI) m/z 499.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.78 (s, 1 H) 8.63 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 8.35 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.05 (dd, $J=6.06$, 2.53 Hz, 1 H) 7.93 (d, $J=3.79$ Hz, 2 H) 7.42 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.36 (t, $J=9.60$ Hz, 1 H) 7.11 (dd, $J=9.09$, 2.53 Hz, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 6.75 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 6.03 (s, 2 H).

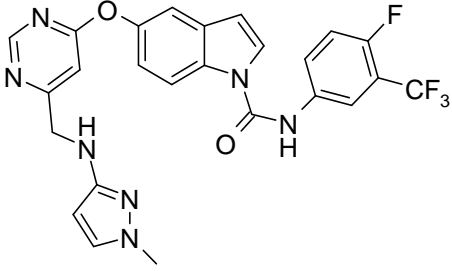
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	^1H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
27-B	<p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-tetrazol-1-il-metil-pirimidin-4-iloxi-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 9.33 (s, 1 H) 8.62 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 8.34 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.04 (dd, $J=6.32$, 2.78 Hz, 1 H) 7.92 (d, $J=3.79$ Hz, 2 H) 7.41 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.35 (t, $J=9.60$ Hz, 1 H) 7.10 (dd, $J=8.97$, 2.40 Hz, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 6.74 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 5.82 (s, 2 H)	499.1
27-C	<p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(2,4-dimetil-imidazol-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxi-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.53 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 8.22 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 7.94 (dd, $J=6.19$, 2.65 Hz, 1 H) 7.79 – 7.84 (m, 2 H) 7.22 – 7.28 (m, 2 H) 6.96 (dd, $J=8.84$, 2.27 Hz, 1 H) 6.61 (m, 2 H) 6.34 (s, 1 H) 5.04 (s, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 1.91 (s, 3 H)	525.9

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
27-D	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-[1,2,4]-triazol-1-il-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.39 (s, 1 H), 8.58 – 8.77 (m, 2 H), 8.23 – 8.32 (m, 1 H), 8.07 – 8.15 (m, 2 H), 7.96 – 8.05 (m, 2 H), 7.57 (t, J=9.7 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 5.56 (s, 2 H)</p>	498.0
27-E	 <p>(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-pirazol-1-il-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.64 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=7.07, 2.02 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=3.54 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.56 – 7.62 (m, 1 H), 7.44 (t, J=9.35 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 6.37 (t, J=2.15 Hz, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 5.45 (s, 2 H).</p>	496.9
27-F	 <p>(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-imidazol-1-il-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.66 (s, 1 H), 8.31 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J=6.95, 2.15 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.40 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 7.45 (t, J=9.35 Hz, 1 H), 7.20 – 7.21 (m, 1 H), 7.09 (dd, J=9.09, 2.27 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.75 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 5.33 (s, 2 H).</p>	496.9

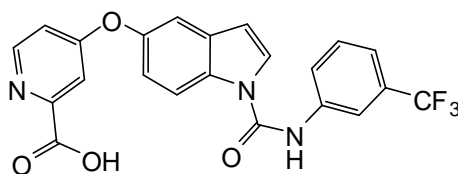
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
27-G	 <p data-bbox="384 775 820 857">(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(2-amino-imidazol-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="868 416 1233 689">(DMSO-d₆) δ ppm 10.39 (br. S., 1 H), 8.70 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.08 – 8.14 (m, 2 H), 7.95 – 8.04 (m, 1 H), 7.57 (t, J=9.7 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.79 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.66 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 6.50 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 6.44 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 5.37 – 5.46 (m, 2 H), 5.05 (s, 2 H)</p>	512.0
27-H	 <p data-bbox="368 1167 836 1249">(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(5-metil-tetrazol-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="868 925 1233 1198">(Acetona-d₆) δ ppm 10.66 (s, 1 H) 9.19 (s, 1 H) 8.98 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.80 (dd, J=6.32, 2.53 Hz, 1 H) 8.76 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 8.68 (dd, J=8.84, 3.79 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.99 (t, J=9.73 Hz, 1 H) 7.73 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.30 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.37 (s, 2 H) 3.20 (s, 3 H).</p>	513.9
27-I	 <p data-bbox="368 1592 836 1675">(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-(5-metil-tetrazol-2-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="868 1310 1233 1563">(Acetona-d₆) δ ppm 10.67 (s, 1 H) 9.24 (s, 1 H) 9.01 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.83 (dd, J=6.32, 2.53 Hz, 1 H) 8.78 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 8.72 (dd, J=8.08, 3.79 Hz, 1 H) 8.01 – 8.07 (m, 1 H) 8.06 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.76 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.34 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.57 (s, 2 H) 3.09 (s, 3 H).</p>	513.9

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
27-J	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(5-amino-tetrazol-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.38 (br. S., 1 H), 8.70 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.06 – 8.17 (m, 2 H), 7.96 – 8.05 (m, 1 H), 7.57 (t, J=9.9 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.77 – 6.88 (m, 4 H), 5.50 (s, 2 H)	514.0
27-K	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(5-amino-tetrazol-2-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.40 (s, 1 H), 8.70 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=3.8 Hz, 2 H), 7.95 – 8.06 (m, 1 H), 7.57 (t, J=9.9 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.81 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 6.08 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 5.76 (s, 2 H)	514.0
27-L	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-[1,2,3]-triazol-2-il-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.69 (d, 1 H), 8.28 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 8.08 – 8.11 (m, 1 H), 7.95 – 8.00 (m, 1 H), 7.88 (s, 2 H), 7.65 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.47 – 7.54 (m, 2 H), 7.14 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.70 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 5.80 (s, 2 H)	480.0
27-M	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-[1,2,3]-triazol-1-il-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.39 (s, 1 H), 8.70 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 8.08 – 8.11 (m, 1 H), 7.95 – 8.01 (m, 1 H), 7.80 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 7.65 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.47 – 7.53 (m, 2 H), 7.15 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 6.81 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 5.77 (s, 2 H)	480.0

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
27-N	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-[(1-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.62 (d, <i>J</i> =1.01 Hz, 1 H) 8.32 (d, <i>J</i> =9.09 Hz, 1 H) 8.05 (dd, <i>J</i> =6.19, 2.65 Hz, 1 H) 7.90 – 7.95 (m, 2 H) 7.34 – 7.39 (m, 2 H) 7.22 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 7.05 (dd, <i>J</i> =8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 6.73 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H) 5.46 (d, <i>J</i> =2.27 Hz, 1 H) 4.37 (s, 2 H) 3.63 (s, 3 H)	526.9

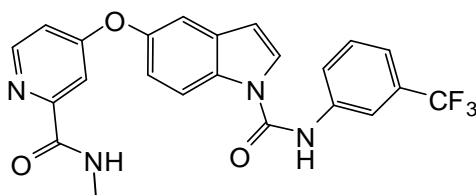
Ejemplo de ref. 28

Ref-28-A. Ácido 4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-piridin-2-carboxílico



- 5 Una solución del *ter*butil-éster del ácido 4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-piridin-2-carboxílico (1 gramo, 2.01 milimoles), y TFA (20 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentra al vacío, y se utiliza sin mayor purificación en el siguiente paso. MS (ESI) *m/z* 442.0 (M+1).

Ref-28-B. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-metil-carbamoil-piridin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

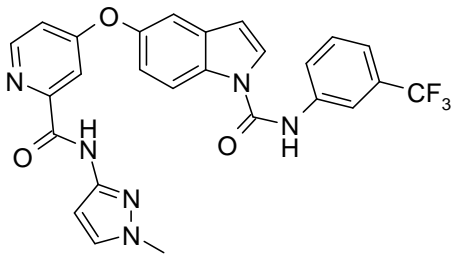
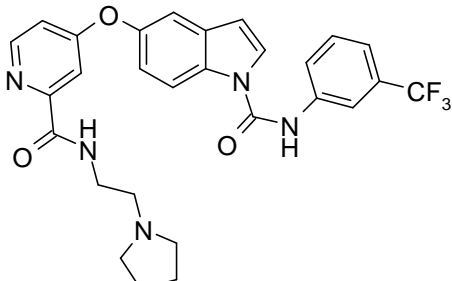
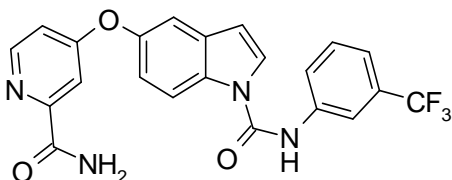


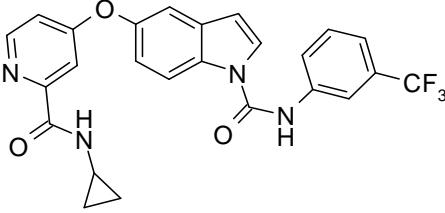
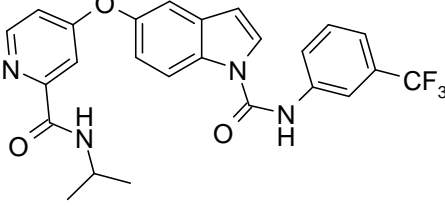
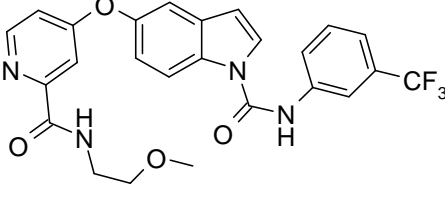
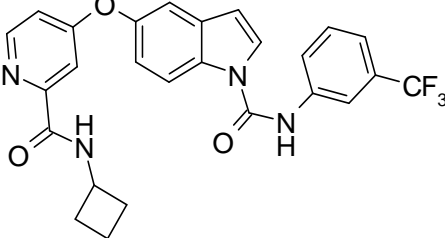
- 10 Una mezcla del ácido 4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-piridin-2-carboxílico (150 miligramos, 0.27 milimoles), dicloro-metano (3 mililitros), y trietil-amina (0.11 mililitros, 0.81 milimoles), se agita a 0°C, y se agrega cloruro de oxalilo (0.27 mililitros, 0.54 milimoles, solución en dicloro-metano 2.0 M). Después de 30 minutos, se agrega un exceso de metil-amina (solución en dicloro-metano 2.0 M). Después de 30 minutos adicionales, la reacción se divide entre dicloro-metano y NaHCO₃ acuoso saturado.
- 15 La capa orgánica se elimina y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. En seguida de la concentración, el residuo se separa por medio de HPLC de semi-preparación (C18; del 10 al 100 % de I/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título.

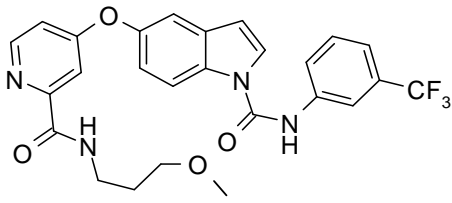
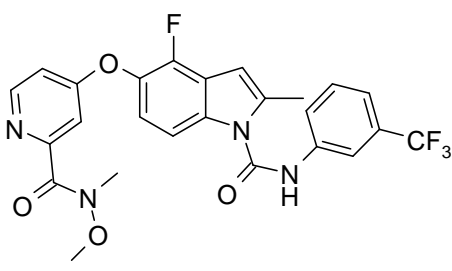
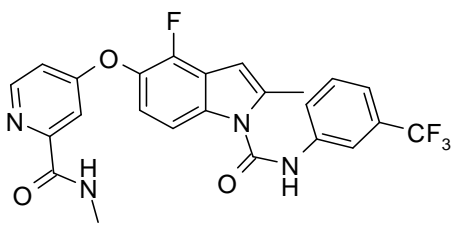
MS (ESI) *m/z* 455.2 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.36 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.29 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.87 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.47 – 7.52 (m, 1 H), 7.45 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.35 (d, *J*=7.8 Hz,

1 H), 7.31 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.01 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1 H), 6.96 (dd, $J=5.6, 2.5$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 2.83 (s, 3 H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

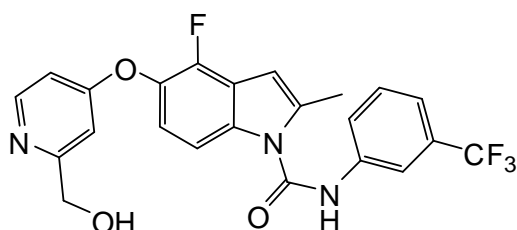
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	^1H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
28-C	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il-carbamoil)-piridin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.42 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.87 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.48 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.30 – 7.38 (m, 2 H), 6.98 – 7.06 (m, 2 H), 6.67 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 6.55 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H).	521.1
28-D	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[2-(2-pirrolidin-1-il-etil-carbamoil)-piridin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.</p>	(MeOD) δ ppm 8.36 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 8.29 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.86 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.43 – 7.52 (m, 2 H), 7.27 – 7.38 (m, 2 H), 6.93 – 7.04 (m, 2 H), 6.66 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 3.46 (t, $J=6.7$ Hz, 2 H), 2.64 (t, $J=6.7$ Hz, 2 H), 2.54 (br.s., 4H), 1.64 – 1.77 (m, 4H).	538.2
28-E	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-carbamoil-piridin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO- d_6) δ ppm 10.42 (s, 1 H), 8.51 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 8.35 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.17 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 8.10 (s, 2 H), 7.98 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.59 – 7.73 (m, 2 H), 7.45 – 7.58 (m, 2 H), 7.38 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 7.11 – 7.25 (m, 2 H), 6.83 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H).	441.0

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
28-F	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-ciclopropil-carbamoil-piridin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.42 (s, 1 H), 8.72 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.98 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.65 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.45 – 7.54 (m, 2 H), 7.37 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.12 – 7.23 (m, 2 H), 6.83 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 2.79 – 2.90 (m, 1 H), 0.66 (d, J=9.3 Hz, 4 H)	481.0
28-G	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-isopropil-carbamoil-piridin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.44 (br. S., 1 H), 8.41 – 8.54 (m, 3 H), 8.16 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.87 (br. S., 1 H), 7.54 (br. S., 1 H), 7.46 (br. S., 1 H), 7.26 – 7.41 (m, 2 H), 7.17 (dd, J=6.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.06 – 7.14 (m, 1 H), 6.71 (br. S., 1 H), 4.00 – 4.11 (m, 1 H), 1.16 (d, J=6.6 Hz, 6 H)	483.1
28-H	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[2-(2-metoxi-etil-carbamoil)-piridin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.49 (s, 1 H), 8.63 – 8.71 (m, 1 H), 8.52 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 8.41 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.95 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.60 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=5.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 6.77 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 3.40 – 3.46 (m, 4 H), 3.28-3.38 (m, 3 H).	499.1
28-I	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-ciclobutil-carbamoil-piridin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.50 (s, 1 H), 8.90 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.52 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 8.40 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.96 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.61 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.10 – 7.21 (m, 2 H), 6.78 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 4.32 – 4.45 (m, 1 H), 2.09 – 2.21 (m, 4 H), 1.59 – 1.71 (m, 2H).	495.1

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
28-J	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[2-(3-metoxi-propil-carbamoil)-piridin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.46 (br. S., 1 H), 8.80 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 8.38 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.96 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.62 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.12 – 7.20 (m, 2 H), 6.80 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 3.26 – 3.37 (m, 6 H), 3.22 (s, 3 H).	513.1
28-K	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 4-fluoro-5-[2-(metoxi-metil-carbamoil)-piridin-4-iloxi]-2-metil-indol-1-carboxílico</p>	(ACETONITRILLO-d ₃) δ ppm 8.84 (s, 1 H) 8.49 (d, J=6.06 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.63 – 7.68 (m, 2 H) 7.54 – 7.58 (m, 1 H) 7.14 (dd, J=8.97, 7.71 Hz, 1 H) 7.01 – 7.07 (m, 2 H) 6.61 (s, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.28 – 3.34 (m, 3 H) 2.66 (s, 3 H)	516.9
28-L	 <p>4-fluoro-2-metil-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-metil-carbamoil-piridin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(ACETONITRILLO-d ₃) δ ppm 8.83 (br. S, 1 H) 8.36 (d, J=5.81 Hz, 1 H) 7.97 (s, 2 H) 7.77 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.44 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 6.93 – 7.07 (m, 2 H) 6.48 (s, 1 H) 2.79 (m, 3 H) 2.54 (s, 3 H)	486.9

Ejemplo de ref. 29

(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 4-fluoro-5-(2-hidroxi-metil-piridin-4-iloxi)-2-metil-indol-1-carboxílico.



El Ejemplo de ref. 28-K (960 miligramos, 1.86 milimoles) se disuelve en metanol (30 mililitros), y se enfría a 0°C con agitación bajo nitrógeno. En este momento, se agrega NaBH₄ (392 miligramos, 10.4 milimoles), y la reacción se agita a 0°C. La reacción se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante 1.5 horas. La reacción se interrumpe y se concentra bajo presión reducida. La espuma resultante se absorbe en EtOAc, y se agrega NaOH 0.5N. La solución bifásica se agita vigorosamente, y las capas se dejan separar. La capa acuosa se lava una segunda vez con EtOAc, y los orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran al vacío. El aceite crudo resultante se separa mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea.

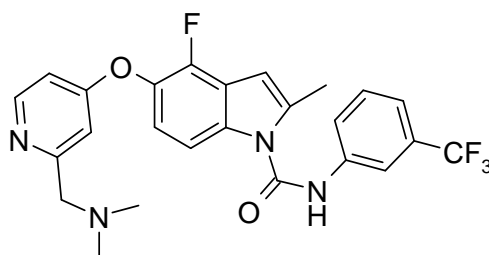
5

MS (ESI) *m/z* 459.9 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.39 (d, *J*=6.06 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (t, *J*=7.96 Hz, 1 H), 7.45 – 7.53 (m, 2 H), 7.04 (dd, *J*=8.84, 7.33 Hz, 1 H), 6.84 (dd, *J*=5.94, 2.40 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 2.67 (s, 3 H).

10

Ejemplo de ref. 30

5-(2-((dimetil-amino)-metil)-piridin-4-iloxi)-4-fluoro-2-metil-*N*-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida.



15

En un matraz de fondo redondo de 100 mililitros, se agrega el Ejemplo de ref. 29 (865 miligramos, 1.88 milimoles) en dicloro-metano (20 mililitros), para dar una suspensión. El recipiente de reacción se enfría a 0°C utilizando un baño de hielo/agua. Se agregan MsCl (300 microlitros, 3.85 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (600 microlitros, 3.44 milimoles), mediante una jeringa. La mezcla de reacción llega a ser rápidamente homogénea, y se calienta a temperatura ambiente con agitación. Después de 2 horas, la reacción se interrumpe y se concentra al vacío. El aceite color café resultante se absorbe sobre un cartucho de 12 gramos de gel de sílice previamente empacado. El producto se eluye utilizando un gradiente del 0 al 100 % de EtOAc/heptano, para dar el metano-sulfonato de (4-(4-fluoro-2-metil-1-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi)-piridin-2-il)-metilo [MS (ESI) *m/z* 538.9 (M+1)] junto con un producto menor que se identifica como la 5-(2-(cloro-metil)-piridin-4-iloxi)-4-fluoro-2-metil-*N*-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida. MS (ESI) *m/z* 479.9 (M+1).

20

25

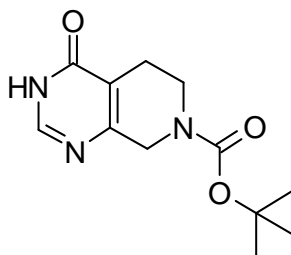
En un frasco de 1-DRAM, la mezcla anterior (140 miligramos, 0.260 milimoles) se absorbe en dicloro-metano (1.5 mililitros), para dar una solución color naranja. Se agrega dimetil-amina en metanol (2.0 M, 0.4 mililitros, 0.800 milimoles), y la reacción se agita a temperatura ambiente. Después de reposar durante la noche, la mezcla de reacción se carga sobre un cartucho de carga sólida previamente empacado con 12 gramos de gel de sílice. El solvente residual se elimina por medio de soplado con aire a alta presión a través del tapón. El producto deseado se eluye utilizando un gradiente del 0 al 10 % de metanol/dicloro-metano a partir del cartucho de gel de sílice, para dar la 5-(2-((dimetil-amino)-metil)-piridin-4-iloxi)-4-fluoro-2-metil-*N*-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida.

30

MS (ESI) *m/z* 486.9 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.01 (s, 1 H), 8.37 (d, *J*=4.55 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.91 (d, *J*=7.33 Hz, 1 H), 7.67 (t, *J*=7.96 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 7.17 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 6.79 – 6.94 (m, 2 H), 6.66 (s, 1 H), 3.46 (s, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.13 (s, 6 H).

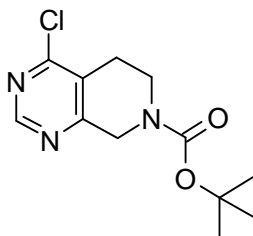
Ejemplo de ref. 31

35 Ref-31-A. Terbutil-éster del ácido 4-oxo-4,5,6,8-tetrahidro-3*H*-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico



5 La 7-bencil-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-ona (Referencia: *Org. Proc. Res. Dev.* 2005, 9, 80) (36.9 gramos, 153 milimoles), y anhídrido de Boc (40.1 gramos, 184 milimoles) se absorben en metanol (600 mililitros). El recipiente se purga con argón, y se agrega paladio sobre carbón (al 10 % en peso/peso; húmedo) (5.0 gramos). El contenido se agita entonces bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 18 horas. En ese tiempo, la suspensión se filtra sobre Celite®, y la solución resultante se concentra, para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 252.0 (M+1).

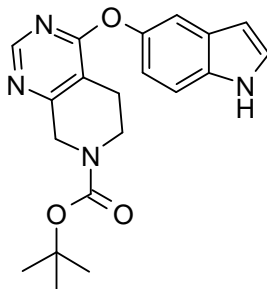
Ref-31-B. Terbutil-éster del ácido 4-cloro-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico.



10 Se agrega trifetil-fosfina (17.3 gramos, 66.1 milimoles) a una solución del terbutil-éster del ácido 4-oxo-4,5,6,8-tetrahydro-3H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico (8.30 gramos, 33.0 milimoles), CCl₄ (9.6 mililitros, 99 milimoles), y 1,2-dicloro-etano (250 mililitros). La solución se calienta a 70°C durante 2.5 horas. La solución se concentra al vacío hasta aproximadamente 50 mililitros. El contenido del matraz se filtra entonces sobre un tapón de gel de sílice eluyendo con el 60 % de EtOAc/heptano. El residuo en seguida de la concentración se separa entonces adicionalmente por
15 medio de cromatografía por evaporación instantánea (del 10 al 30 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título.

MS (ESI) m/z 270.0 & 272.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.79 (s, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 3.74 (t, $J=5.8$ Hz, 2 H), 2.87 (t, $J=5.8$ Hz, 2 H), 1.49 (s, 9 H).

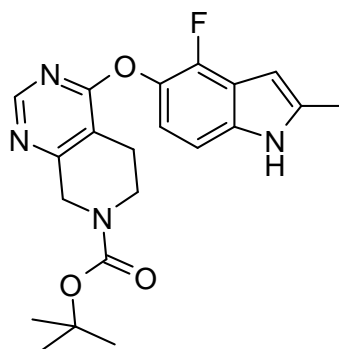
Ref-31-C. Terbutil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxi)-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico.



20 A una solución del terbutil-éster del ácido 4-cloro-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico (5.46 gramos, 20.2 mili-moles), 5-hidroxi-indol (3.50 gramos, 26.3 milimoles), y CH₃CN (100 mililitros), se le agrega DBU (4.0 mililitros, 26.3 milimoles). La mezcla entonces se calienta a 50°C durante 4 horas. En ese tiempo, el solvente se elimina al vacío, y el residuo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 10 al 50 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 367.1 (M+1).
25

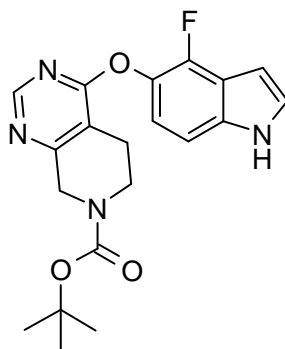
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Ref-31-D. Terbutil-éster del ácido 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico.



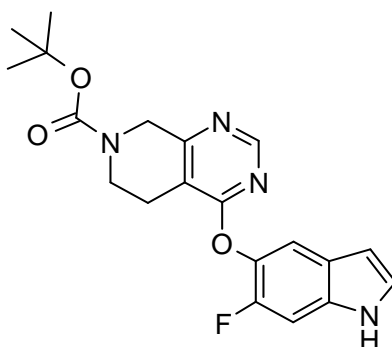
MS (ESI) m/z 399.0 (M+1)

5 Ref-31-E. Terbutil-éster del ácido 4-(4-fluoro-1H-indol-5-iloxi)-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico.



MS (ESI) m/z 385.1 (M+1)

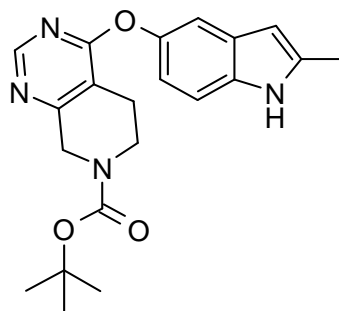
Ref-31-F. Terbutil-éster del ácido 4-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico.



10 MS (ESI) m/z 385.0 (M+1)

Ejemplo de ref. 32

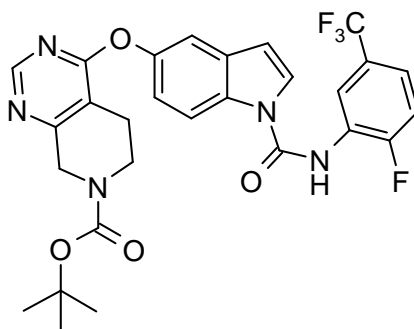
Terbutil-éster del ácido 4-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico.



5 A una solución en agitación del *tert*-butil-éster del ácido 4-oxo-4,5,6,8-tetrahidro-3*H*-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico, Ejemplo de ref. 31-A, (300 miligramos, 1.2 milimoles) en l (5 mililitros), se le agregan PyBOP (800 miligramos, 1.55 milimoles), y DBU (0.2 mililitros, 1.43 milimoles). Después de 20 minutos, se agrega 2-metil-1*H*-indol-5-ol (211 miligramos, 1.43 milimoles). La mezcla se agita entonces a temperatura ambiente durante 16 horas. En ese punto, la reacción se concentra bajo presión reducida, y el residuo se disuelve en EtOAc, y se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (EtOAc/heptano, desde el 0 % hasta el 40 %), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 381.0 (M+1).

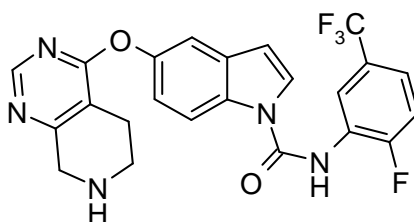
10 Ejemplo de ref. 33

Ref-33-A. *tert*-butil-éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1*H*-indol-5-iloxi]-5,8-dihidro-6*H*-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico.



15 Se agrega hidruro de sodio (0.025 gramos, 0.614 milimoles, al 60 % en aceite mineral) a una solución del *tert*-butil-éster del ácido 4-(1*H*-indol-5-iloxi)-5,8-dihidro-6*H*-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico, Ejemplo 31-C, (0.150 gramos, 0.409 milimoles), y tetrahidrofurano (5 mililitros) a 0°C. Después de 20 minutos, se agrega isocianato de 2-fluoro-5-(trifluoro-metil)-fenilo (0.168 gramos, 0.819 milimoles). Después de 1 hora adicional, el contenido del matraz se vierte en NaHCO₃ acuoso saturado (25 mililitros), y se extrae con EtOAc (25 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secan entonces (Na₂SO₄), se filtran, y se concentran. El residuo crudo se separa entonces por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 20 al 50 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 572.1 (M+1).

20 Ref-33-B. (2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

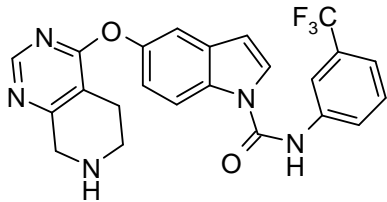
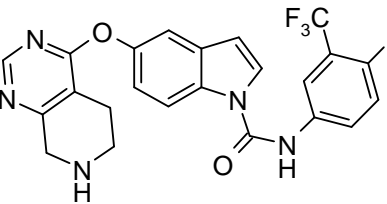
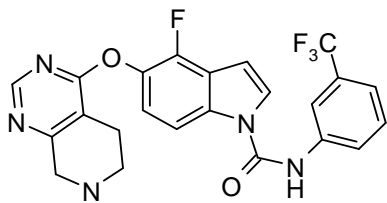


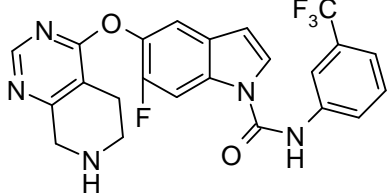
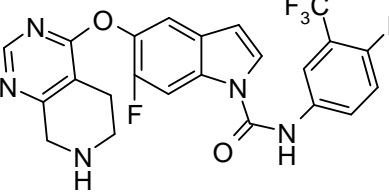
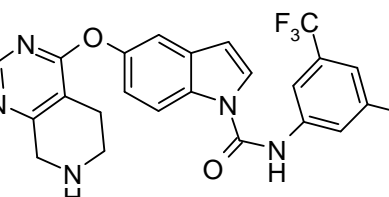
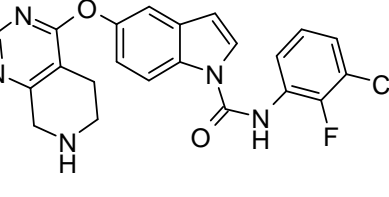
25 Se agrega TFA (1 mililitro, 13.0 milimoles) a una solución del *tert*-butil-éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil-

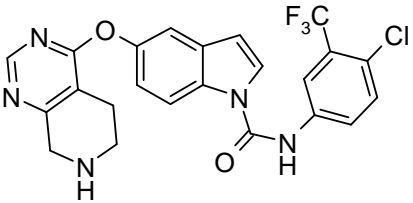
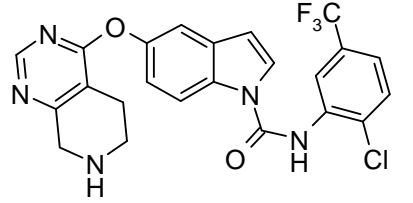
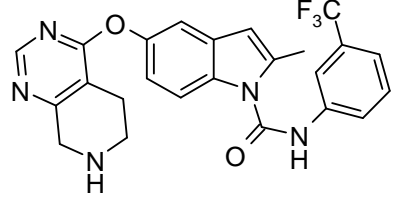
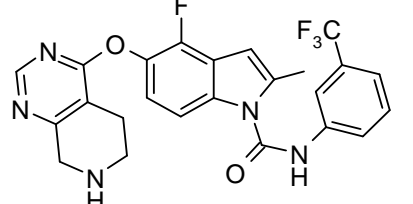
5 carbamoyl)-1H-indol-5-iloxi]-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico (0.125 gramos, 0.219 milimoles), y dicloro-metano (2.5 mililitros). Después de 1 hora, la solución se concentra al vacío. El residuo se absorbe en metanol, y se neutraliza a un pH de 7 mediante la adición de NH₄OH, y la solución se separa por medio de HPLC de semi-preparación (C18; del 10 al 100 % de l/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar la (2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

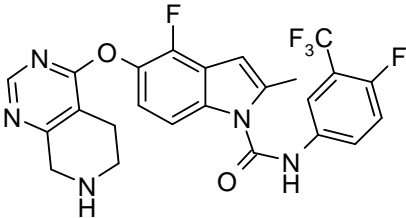
MS (ESI) *m/z* 472.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.40 (s, 1 H), 8.25 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 8.03 – 8.07 (m, 1 H), 7.67 – 7.75 (m, 1 H), 7.56 – 7.64 (m, 1 H), 7.45 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 3.04 (t, *J*=5.8 Hz, 2 H), 2.73 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
33-C	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.43 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.30 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 8.15 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.98 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H), 7.65 (t, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 H), 7.44 – 7.53 (m, 2 H), 7.14 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.81 (d, <i>J</i> =3.8 Hz, 1 H), 4.26 (s, 2 H), 3.45 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 2 H), 3.00 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 2 H)	454.0
33-D	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.38 (br. s., 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.26 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 8.06 – 8.16 (m, 2 H), 7.95 – 8.05 (m, 1 H), 7.57 (t, <i>J</i> =9.7 Hz, 1 H), 7.46 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1 H), 7.12 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.80 (d, <i>J</i> =3.3 Hz, 1 H), 3.93 (s, 2 H), 3.14 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 2 H), 2.79 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 2 H)	472.0
33-E	 <p>4-fluoro-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.38 (s, 1 H), 8.13 (d, <i>J</i> =9.09 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H), 7.94 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H), 7.58 (t, <i>J</i> =7.96 Hz, 1 H), 7.45 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 6.82 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.19 (t, <i>J</i> =5.94 Hz, 2 H), 2.91 (t, <i>J</i> =5.68 Hz, 2 H).	471.9

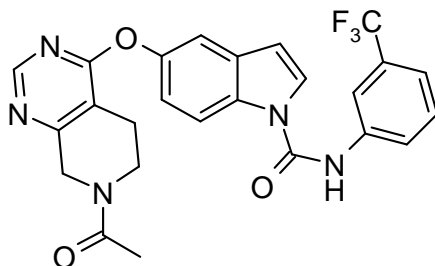
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
33-F	 <p data-bbox="379 660 815 741">6-fluoro-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.39 (s, 1 H), 8.19 (d, <i>J</i> =11.62 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.95 (d, <i>J</i> =3.54 Hz, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i> =8.34 Hz, 1 H), 7.58 (t, <i>J</i> =7.96 Hz, 1 H), 7.45 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H), 7.50 (d, <i>J</i> =7.58 Hz, 1 H), 6.75 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.19 (t, <i>J</i> =5.94 Hz, 2 H), 2.91 (t, <i>J</i> =5.56 Hz, 2 H).	471.9
33-G	 <p data-bbox="379 1048 815 1151">6-fluoro-(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.38 (s, 1 H), 8.18 (d, <i>J</i> =11.37 Hz, 1 H), 8.04 (dd, <i>J</i> =6.19, 2.65 Hz, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H), 7.95 (br. S., 1 H), 7.50 (d, <i>J</i> =7.58 Hz, 1 H), 7.33 – 7.37 (m, 1 H), 6.75 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.19 (t, <i>J</i> =5.94 Hz, 2 H), 2.91 (t, <i>J</i> =5.56 Hz, 2 H).	489.9
33-H	 <p data-bbox="379 1525 815 1606">(3-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.53 (br. S., 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.26 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 8.09 (d, <i>J</i> =3.8 Hz, 1 H), 7.83 – 7.94 (m, 2 H), 7.46 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 7.39 – 7.45 (m, 1 H), 7.13 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.81 (d, <i>J</i> =3.8 Hz, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.04 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 2 H), 2.73 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 2 H)	472.0
33-I	 <p data-bbox="379 1895 815 1975">(2-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.22 (br. S., 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.24 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 8.08 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 7.89 – 8.00 (m, 1 H), 7.64 – 7.74 (m, 1 H), 7.36 – 7.53 (m, 2 H), 7.12 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.80 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 3.04 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 2 H), 2.73 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 2 H).	472.0

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
33-J	 <p data-bbox="379 660 815 739">(4-cloro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="853 414 1235 660">(DMSO-d₆) δ ppm 10.43 (br. S., 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.26 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.44 – 7.48 (m, 1 H), 7.08 – 7.16 (m, 1 H), 6.79 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.03 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 2.72 (t, J=5.6 Hz, 2 H)</p>	488.0
33-K	 <p data-bbox="379 1041 815 1120">(2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="853 806 1235 1019">(DMSO-d₆) δ ppm 8.40 (s, 1 H), 8.28 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=3.5 Hz, 2 H), 7.84 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.78 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 3.84 (s, 2 H), 3.05 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 2.74 (t, J=5.7 Hz, 2 H).</p>	488.0
33-L	 <p data-bbox="379 1433 815 1512">2-metil-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="853 1198 1235 1411">(MeOD) δ ppm 8.36 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.68 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.46 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 6.99 (dd, J=9.09, 2.27 Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 3.17 (t, J=5.94 Hz, 2 H), 2.85 – 2.89 (m, 2 H) 2.61 (s, 3 H).</p>	467.9
33-M	 <p data-bbox="379 1836 815 1937">4-fluoro-2-metil-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="853 1590 1235 1803">(DMSO-d₆) δ ppm 10.99 (s, 1 H) 8.57 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.92 (d, J=6.57 Hz, 1 H) 7.64- 7.69 (m, 1 H) 7.53 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 7.15 (dd, J=8.84, 7.83 Hz, 1 H) 6.62 (s, 1 H) 4.33 (s, 2 H) 3.51 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 3.05 (s, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 1.75 (s, 1 H)</p>	485.8

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
33-N	 <p>4-fluoro-2-metil-(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.37 (s, 1 H) 8.07 (dd, <i>J</i> =6.32, 2.78 Hz, 1 H) 7.90 (br. S., 1 H) 7.49 (d, <i>J</i> =8.84 Hz, 1 H) 7.39 (t, <i>J</i> =9.60 Hz, 1 H) 7.07 (dd, <i>J</i> =8.72, 7.45 Hz, 1 H) 6.52 (s, 1 H) 3.96 (s, 2 H) 3.19 (t, <i>J</i> =5.94 Hz, 2 H) 2.90 (t, <i>J</i> =5.43 Hz, 2 H) 2.61 (s, 3 H)	503.1

Ejemplo de ref. 34

(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(7-acetil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

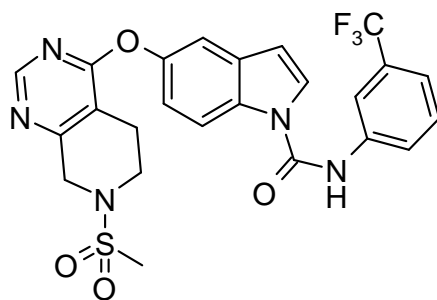


- 5 A una solución del Ejemplo de ref. 33-C (0.150 gramos, 0.331 milimoles), Et₃N (0.14 mililitros, 0.792 milimoles), y dicloro-metano (5 mililitros), se le agrega anhídrido acético (0.05 mililitros, 0.496 milimoles). Después de 0.5 horas, la solución se concentra, y entonces se separa por medio de HPLC de semi-preparación (del 10 al 90 % de I/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título.

- 10 MS (ESI) *m/z* 496.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.38 (s, 1 H), 8.45 – 8.53 (m, 1 H), 8.27 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.97 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.65 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.47 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.14 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 3.81 (t, *J*=5.9 Hz, 2 H), 2.93 (t, *J*=5.7 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H).

Ejemplo de ref. 35

- 15 (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(7-metano-sulfonil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

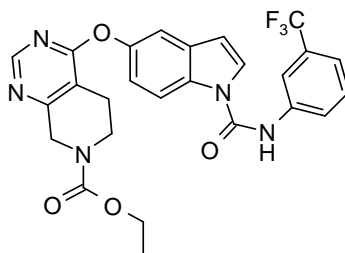


5 A una solución del Ejemplo de ref. 33-C (0.150 gramos, 0.331 milimoles), Et₃N (0.14 mililitros, 0.792 milimoles), y dicloro-metano (5 mililitros), se le agrega cloruro de metano-sulfonilo (0.04 mililitros, 0.496 milimoles). Después de 0.5 horas, la solución se concentra, y entonces se separa por medio de HPLC de semi-preparación (del 10 al 90 % de l/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título.

MS (ESI) *m/z* 532.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.39 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.28 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.97 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.65 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.49 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.15 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.81 (d, *J*=3.3 Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 3.58 (t, *J*=5.9 Hz, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 2.97 (t, *J*=5.7 Hz, 2 H).

10 Ejemplo de ref. 36

Etil-éster del ácido 4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico.

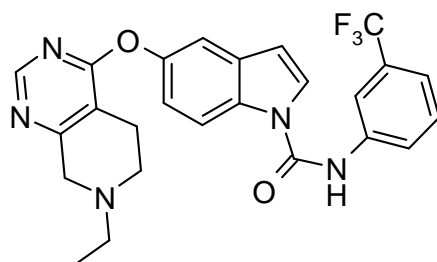


15 A una solución del Ejemplo de ref. 33-C (0.200 gramos, 0.441 milimoles), piridina (0.11 mililitros, 1.32 milimoles), y dicloro-metano (5 mililitros), se le agrega cloro-formato de etilo (0.06 mililitros, 0.661 milimoles). Después de 0.5 horas, la solución se concentra, y entonces se separa por medio de HPLC de semi-preparación (del 10 al 90 % de l/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título.

20 MS (ESI) *m/z* 526.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.38 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.27 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.97 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.65 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.47 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.14 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 4.57 (br. s., 2 H), 4.12 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 3.76 (t, *J*=5.4 Hz, 2 H), 2.86 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H), 1.24 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H).

Ejemplo de ref. 37

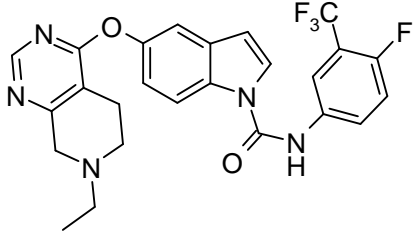
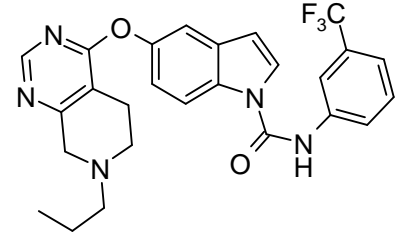
Ref-37-A. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

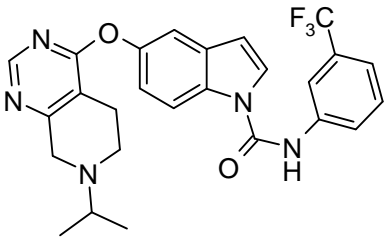
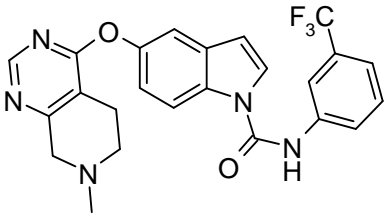
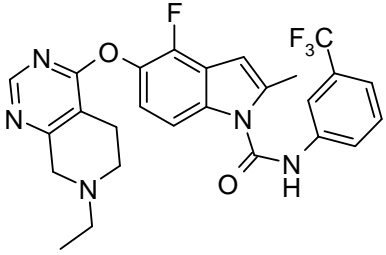


5 A una solución de la sal de TFA del Ejemplo de ref. 33-C (0.720 gramos, 1.59 milimoles), acetaldehído (0.18 mililitros, 3.18 milimoles), Et₃N (0.44 mililitros, 3.18 milimoles), y DCE (10 mililitros), se le agrega triacetoxi-borohidruro de sodio (0.673 gramos, 0.3.18 milimoles). Después de 1 hora, la suspensión se vierte en salmuera (50 mililitros), y se extrae con dicloro-metano (50 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secan entonces (Na₂SO₄), se filtran, y se concentran. El residuo se separa entonces por medio de HPLC de semi-preparación (del 10 al 90 % de l/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título.

10 MS (ESI) *m/z* 482.2 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.38 (br. S., 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.28 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.96 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 7.63 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 3.57 (s, 2 H), 2.74 – 2.87 (m, 4 H), 2.59 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H), 1.12 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H).

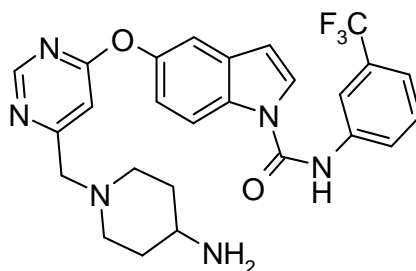
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
37-B	 <p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(7-etil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.39 (s, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> =9.1 Hz, 1 H), 8.04 (dd, <i>J</i> =6.3, 2.8 Hz, 1 H), 7.89 – 7.95 (m, 2 H), 7.40 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1 H), 7.36 (t, <i>J</i> =9.6 Hz, 1 H), 7.10 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.74 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 2.94 – 3.00 (m, 2 H), 2.87 – 2.92 (m, 2 H), 2.71 (q, <i>J</i> =7.2 Hz, 2 H), 1.24 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3 H).	500.1
37-C	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(7-propil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.53 (s, 1 H), 8.36 (d, <i>J</i> =9.1 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.96 (d, <i>J</i> =3.8 Hz, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 H), 7.58 (t, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 H), 7.40 – 7.48 (m, 2 H), 7.13 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.75 (d, <i>J</i> =3.8 Hz, 1 H), 4.46 (br. S., 2 H), 3.70 (br. S., 2 H), 3.24 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 2 H), 1.85 – 1.97 (m, 2 H), 1.29 (s, 2 H), 1.10 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 3 H).	496.1

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
37-D	 <p data-bbox="379 748 794 857">(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(7-isopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.</p>	<p data-bbox="831 524 1214 801">(MeOD) δ ppm 8.53 (s, 1 H), 8.36 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.96 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.58 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.38 – 7.47 (m, 2 H), 7.12 (dd, J=9.1, 2.3 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 4.45 (br. S., 2 H), 3.77 – 3.87 (m, 1 H), 3.67 (br. S., 2 H), 3.25 (br. S., 2 H), 1.50 (d, J=6.6 Hz, 6 H).</p>	496.1
37-E	 <p data-bbox="379 1234 794 1317">(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="831 1010 1214 1288">(MeOD) δ ppm 8.39 (s, 1 H), 8.33 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.93 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=9.9 Hz, 1 H), 7.57 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 3.64 (s, 2 H), 2.98 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 2.83 – 2.90 (m, 2 H), 2.54 (s, 3 H).</p>	468.0
37-F	 <p data-bbox="379 1680 794 1792">(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(7-etil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-4-fluoro-2-metil-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="831 1384 1214 1601">(MeOD) δ ppm 8.38 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.87 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.59 (t, J=8.08 Hz, 1 H) 7.48 (m, 2 H) 7.06 (dd, J=8.72, 7.45 Hz, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 3.68 (s, 2 H) 2.97 (d, J=5.81 Hz, 2 H) 2.91 (d, J=5.31 Hz, 2 H) 2.70 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 2.61 (s, 3 H) 1.23 (t, J=7.33 Hz, 3 H)</p>	513.2

Ejemplo de ref. 38

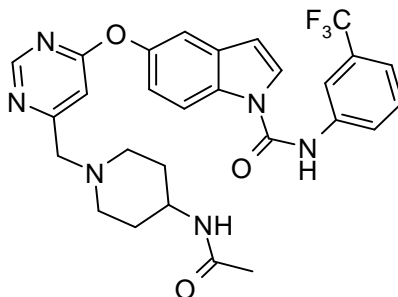
Ref-38-A. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(4-amino-piperidin-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.



A una solución del 6-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil-éster del ácido metano-sulfónico, Ejemplo de ref. 18-B, (0.6 gramos, 1.19 milimoles) en tetrahidrofurano (8 mililitros), y dimetil-formamida (8 mililitros), se le agrega piperidin-4-il-carbamato de terbutilo (0.713 gramos, 3.56 milimoles), seguido por DIEA (0.62 mililitros, 3.56 milimoles), y yoduro de sodio (0.534 gramos, 3.56 milimoles). La solución se agita a temperatura ambiente durante 2.5 horas, antes de dividirse entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se separan, y la capa orgánica se lava adicionalmente con salmuera, y entonces se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra. Después de la concentración, el residuo se separa mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 20 al 80 % de EtOAc/heptano). El producto se trata entonces con TFA al 50 % en dicloro-metano a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración, el residuo se purifica mediante HPLC de semi-preparación (del 20 al 55 % de CAN/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para proporcionar el compuesto del título.

MS (ESI) *m/z* 511.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.66 (s, 1 H), 8.29 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 8.16 (d, *J*=3.7 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.98 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.65 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.46 – 7.54 (m, 2 H), 7.16 (dd, *J*=8.9, 2.3 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.80 (d, *J*=3.7 Hz, 1 H), 3.57 (s, 2 H), 2.74 – 2.90 (m, 3 H), 2.11 (t, *J*=10.8 Hz, 2 H), 1.78 (d, *J*=12.4 Hz, 2 H), 1.31 – 1.51 (m, 2 H).

Ref-38-B. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(4-acetil-amino-piperidin-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.

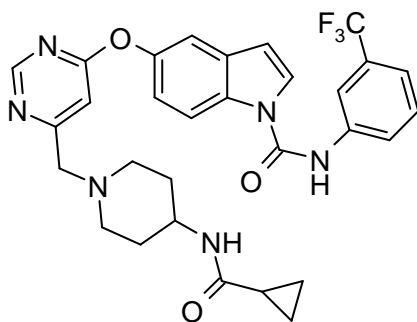


A una solución de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(4-amino-piperidin-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico (0.159 gramos, 0.312 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros), y dicloro-metano (2 mililitros) a 0°C, se le agregan DIEA (0.163 mililitros, 0.935 milimoles), y cloruro de acetilo (29 microlitros, 0.405 milimoles). La reacción se agita a 0°C durante 2.5 horas, antes de dividirse entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se separan, y la capa orgánica se lava adicionalmente con salmuera, y entonces se seca sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se absorbe en tetrahidrofurano (8 mililitros), y metanol (8 mililitros), y se trata con K₂CO₃ a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla entonces se filtra y se concentra. El residuo se separa entonces mediante HPLC de semi-preparación (del 20 al 50 % de I/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para proporcionar el compuesto del título.

MS (ESI) *m/z* 553.2 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.66 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 8.49 – 8.61 (m, 1 H), 8.12 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.69 – 7.83 (m, 2 H), 7.37 – 7.51 (m, 2 H), 7.14 – 7.26 (m, 1 H), 7.04 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.55 – 6.63 (m, 1 H), 3.44 – 3.59 (m, 3 H), 2.72 – 2.82 (m, 2 H), 2.06 – 2.18 (m, 2 H), 1.76 (s, 3 H), 1.63 – 1.73 (m, 2 H), 1.27 – 1.42 (m, 2 H), 1.24 (s, 1 H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

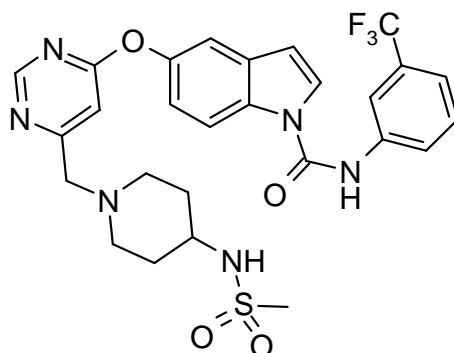
Ref-38-C. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-[4-(ciclopropan-carbonil-amino)-piperidin-1-il-metil]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.



5 MS (ESI) m/z 579.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.66 (s, 1 H), 8.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.14 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.96 (t, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.65 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.47 – 7.53 (m, 2 H), 7.17 (dd, $J=9.0$, 2.4 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.81 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 3.48 – 3.62 (m, 3 H), 2.80 (d, $J=11.1$ Hz, 2 H), 2.14 (t, $J=10.7$ Hz, 2 H), 1.72 (d, $J=12.4$ Hz, 2 H), 1.47 – 1.57 (m, 1 H), 1.33 – 1.48 (m, 2 H), 0.55 – 0.68 (m, 4 H).

Ejemplo de ref. 39

(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(4-metano-sulfonil-amino-piperidin-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.

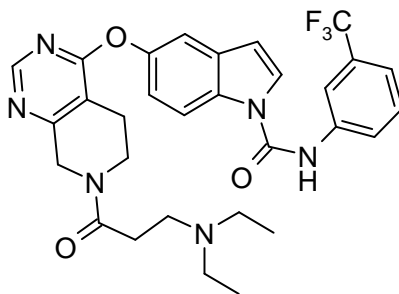


10 Se prepara de una manera similar a como se describe para el Ejemplo de ref. 35.

MS (ESI) m/z 589.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.66 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 8.33 – 8.58 (m, 1 H), 8.12 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.74 – 7.93 (m, 1 H), 7.36 – 7.60 (m, 2 H), 7.01 – 7.13 (m, 2 H), 6.99 (s, 1 H), 6.56 – 6.74 (m, 1 H), 3.54 (s, 2 H), 3.04 – 3.21 (m, 1 H), 2.90 (s, 3 H), 2.72 – 2.84 (m, 2 H), 2.06 – 2.20 (m, 2 H), 1.74 – 1.87 (m, 2 H), 1.36 – 1.54 (m, 2 H).

15 Ejemplo de ref. 40

(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[7-(3-dietil-amino-propionil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.



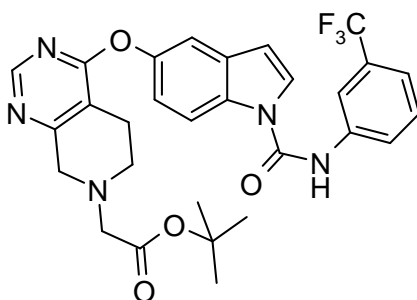
20 A una solución de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico, Ejemplo de ref. 31-C, (120 miligramos, 0.26 milimoles), HATU (198 miligramos, 0.52 milimoles), DIEA (0.2

mililitros, 1.30 milimoles), y dimetil-formamida (5 mililitros), se le agrega clorhidrato de ácido 3-dietil-amino-propiónico (47 miligramos, 0.26 milimoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el contenido del matraz se divide entre dicloro-metano y LiCl acuoso al 10 %. La capa orgánica se elimina, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra al vacío. El residuo se separa entonces por medio de HPLC de semi-preparación (C18; del 10 al 100 % de I/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título.

MS (ESI) *m/z* 581.2 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.40 – 8.48 (m, 1 H), 8.33 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.94 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.89 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.57 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.36 – 7.47 (m, 2 H), 7.10 (dd, *J*=9.0, 2.1 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 4.71 – 4.79 (m, 2 H), 3.85 – 4.05 (m, 2 H), 3.20 (d, *J*=5.8 Hz, 2 H), 2.84 – 3.08 (m, 8 H), 1.23 (q, *J*=7.1 Hz, 6 H).

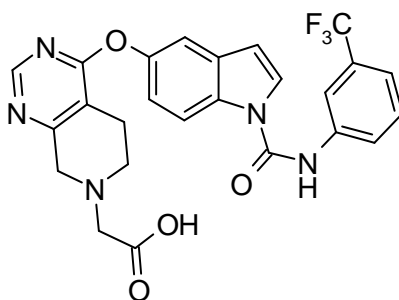
10 Ejemplo de ref. 41

Ref-41-A. Terbutil-éster del ácido {4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-il}-acético.



Una solución de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico, Ejemplo de ref. 33-C, (250 miligramos, 0.55 milimoles), terbutil-acetato de bromo (204 microlitros, 1.38 milimoles), trietil-amina (384 microlitros, 2.76 milimoles), y ACN (5 mililitros), se agita a temperatura ambiente. En seguida de que se completa la reacción, el contenido del matraz se divide entre dicloro-metano y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentra, y el residuo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 50 al 100 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 568.1 (M+1).

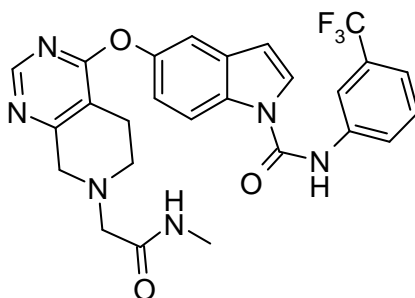
Ref-41-B. Ácido {4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-il}-acético.



Una solución del terbutil-éster del ácido {4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-il}-acético (250 miligramos, 0.44 milimoles), dicloro-metano (5 mililitros), y TFA (5 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentra al vacío y se separa por medio de HPLC de semi-preparación (C18; del 10 al 100 % de I/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título.

MS (ESI) *m/z* 512.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.41 (s, 1 H), 8.33 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.93 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.57 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.38 – 7.47 (m, 2 H), 7.12 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 4.08 (s, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 3.26 (t, *J*=6.1 Hz, 2 H), 3.07 (t, *J*=5.7 Hz, 2 H).

Ref-41-C. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(7-metil-carbamoil-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

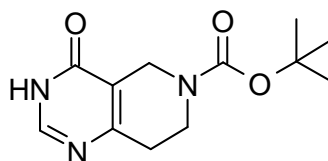


5 Una combinación del ácido {4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-ilo]i}-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-il)-acético (246 miligramos, 0.48 milimoles), HATU (366 miligramos, 0.56 milimoles), DIEA (0.4 mililitros, 2.41 milimoles), metil-amina (201 microlitros, 0.48 milimoles, solución en tetrahidrofurano 2.0 M), y dimetil-formamida (10 mililitros), se agita en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se divide entre dicloro-metano y LiCl acuoso al 10 %. La capa orgánica se seca entonces sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentra, y el residuo se separa por medio de HPLC de semi-preparación (C18; del 10 al 100 % de l/H₂O con TFA al 0.1 %). Las fracciones reservadas se diluyen con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extraen con EtOAc. El secado de la capa orgánica sobre Na₂SO₄, seguido por filtración y concentración, proporciona el compuesto del título.

10 MS (ESI) *m/z* 525.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.38 (s, 1 H), 8.33 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.94 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.57 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.10 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 3.75 (s, 2 H), 3.00 (d, *J*=5.3 Hz, 2 H), 2.90 – 2.96 (m, 2 H), 2.80 (s, 3 H).

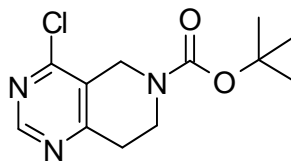
Ejemplo de ref. 42

Ref-42-A. Terbutil-éster del ácido 4-oxo-3,5,7,8-tetrahidro-4*H*-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-6-carboxílico.



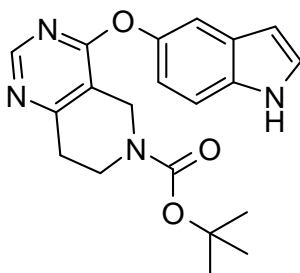
15 La 6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-3*H*-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-4-ona (36.9 gramos, 153 milimoles), y anhídrido de Boc (40.1 gramos, 184 milimoles) se absorben en metanol (600 mililitros). El recipiente se purga con argón, y se agrega paladio sobre carbón (al 10 % en peso/peso; húmedo) (5.0 gramos). El contenido se agita entonces bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 18 horas. En ese tiempo, la suspensión se filtra sobre Celite®, y la solución se concentra, para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 252.0 (M+1).

Ref-42-B. Terbutil-éster del ácido 4-cloro-7,8-dihidro-5*H*-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-6-carboxílico.



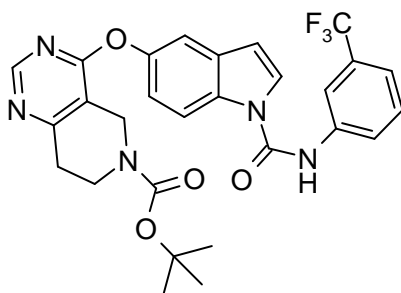
25 Se agrega trifenil-fosfina (12.8 gramos, 48.7 milimoles) a una solución del Ejemplo de ref. 42-A (6.08 gramos, 24.1 milimoles), CCl₄ (7.0 mililitros, 72.3 milimoles), y 1,2-dicloro-etano (250 mililitros). La solución entonces se calienta a 70°C. Después de 2.5 horas, la solución se concentra al vacío hasta aproximadamente 50 mililitros. El residuo se separa entonces por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 10 al 30 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 270.0 & 271.9 (M+1).

Ref-42-C. Terbutil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-ilo)xi)-7,8-dihidro-5*H*-pirido-[4,3-*d*]-pirimidin-6-carboxílico.



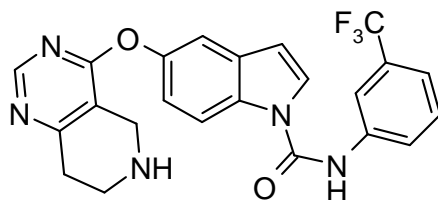
5 A una solución del Ejemplo de ref. 42-B (0.250 gramos, 0.926 milimoles), 5-hidroxi-indol (0.160 gramos, 1.20 milimoles), y CH₃CN (5 mililitros), se le agrega DBU (0.18 mililitros, 1.20 milimoles). La mezcla entonces se calienta a 50°C durante 3 horas. En ese tiempo, el solvente se elimina al vacío, y el residuo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 10 al 50 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 367.1 (M+1).

Ref-42-D. Terbutil-éster del ácido 4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoi)-1H-indol-5-iloxi]-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6-carboxílico.



10 Se agrega hidruro de sodio (0.030 gramos, 0.749 milimoles, al 60 % en aceite mineral) a una solución del Ejemplo de ref. 42-C (0.183 gramos, 0.499 milimoles), y tetrahidrofurano (5 mililitros) a 0°C. Después de 15 minutos, se agrega el isocianato de 3-(trifluoro-metil)-fenilo (0.14 mililitros, 0.0998 milimoles). Después de 15 horas adicionales, el contenido del matraz se vierte en un regulador a un pH de 7 (50 mililitros), y se extrae con dicloro-metano (25 mililitros, 2 veces).
 15 Las capas orgánicas combinadas se secan entonces (Na₂SO₄), se filtran, y se concentran. El residuo crudo se separa entonces por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 20 al 50 % de EtOAc/heptano). MS (ESI) *m/z* 554.0 (M+1).

Ref-42-E. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

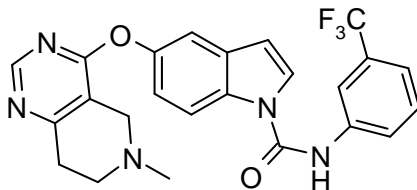


20 Se agrega TFA (1 mililitro) a una solución del Ejemplo de ref. 42-D (0.136 gramos, 0.245 milimoles), y dicloro-metano (5 mililitros). Después de 1 hora, la solución se concentra al vacío. El residuo se absorbe en metanol, y se neutraliza a un pH de 7 mediante la adición de NH₄OH, y entonces se separa por medio de HPLC de semi-preparación (del 10 al 90 % de I/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título.

25 MS (ESI) *m/z* 454.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.38 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.27 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.97 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.65 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.12 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 3.92 – 4.09 (m, 2 H), 3.17 (t, *J*=5.7 Hz, 2 H), 2.81 (t, *J*=5.7 Hz, 2 H).

Ejemplo de ref. 43

Ref-43-A. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

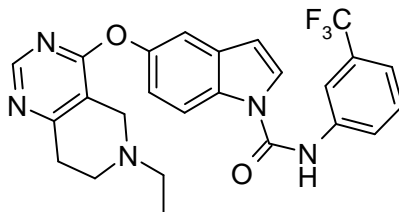


- 5 La (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico (Ejemplo de ref. 42-E, 125 miligramos, 0.28 milimoles), paraformaldehído (16.6 miligramos, 0.55 milimoles), NaBH(OAc)₃ (117 miligramos, 0.55 milimoles), y ácido acético (32 microlitros, 0.55 milimoles), se disuelven en 1,2-DCE (7.5 mililitros), y se calientan a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se divide entonces entre dicloro-
- 10 metano y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se seca entonces sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra al vacío. El residuo crudo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (MeOH/ EtOAc, 1:9 hasta MeOH/EtOAc, 2:8), para dar el compuesto del título.

MS (ESI) *m/z* 468.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.41 (s, 1 H), 8.33 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.93 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J*=9.3 Hz, 1 H), 7.57 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.41 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 3.74 (s, 2 H), 2.96 – 3.04 (m, 2 H), 2.87 – 2.94 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H).

- 15 Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Ref-43-B. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-etil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico

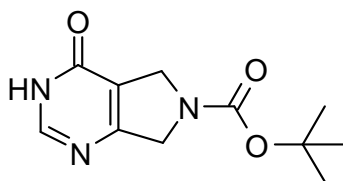


- 20 Una mezcla de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico (Ejemplo de ref. 42-E, 125 miligramos, 0.28 milimoles), acetaldehído (31 microlitros, 0.55 milimoles), NaBH(OAc)₃ (117 miligramos, 0.55 milimoles), y trietil-amina (77 microlitros, 0.55 milimoles) en 1,2-DCE se calienta a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se divide entonces entre dicloro-metano y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra al vacío. El residuo crudo se separa entonces por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (MeOH/ EtOAc, 1:9 hasta
- 25 MeOH/EtOAc, 2:8), para dar el compuesto del título (74 miligramos, 55 %).

MS (ESI) *m/z* 482.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.57 (s, 1 H), 8.36 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.97 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 7.89 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.58 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.42 – 7.48 (m, 2 H), 7.13 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 3.43 – 3.54 (m, 3 H), 3.26 (br. s., 3 H), 1.51 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H).

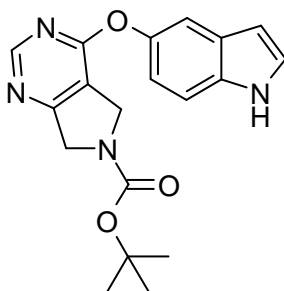
Ejemplo de ref. 44

- 30 Ref-44-A. Terbutil-éster del ácido 4-oxo-3,4,5,7-tetrahidro-pirrol-3,4-d-pirimidin-6-carboxílico.



5 A una solución de 3-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido 4-oxo-pirrolidin-1,3-dicarboxílico (2 gramos, 7.8 milimoles) en EtOH (78 mililitros), se le agrega clorhidrato de formamida (1.87 gramos, 25.5 milimoles), seguido por NaOEt (8.7 mililitros, 27.2 milimoles). La reacción se calienta a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción entonces se evapora, y se agrega una solución saturada de cloruro de amonio (20 mililitros), seguida por dicloro-metano (80 mililitros). Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae adicionalmente con dicloro-metano (50 mililitros, 3 veces). Los orgánicos se combinan, se secan y se evaporan, para dar el producto crudo. El compuesto del título se purifica utilizando cromatografía en columna de gel de sílice por evaporación instantánea (elución en gradiente desde el 100 % de dicloro-metano hasta el 94 % de dicloro-metano / MeOH al 6 %). MS (ESI) m/z 238.2 (M+1).

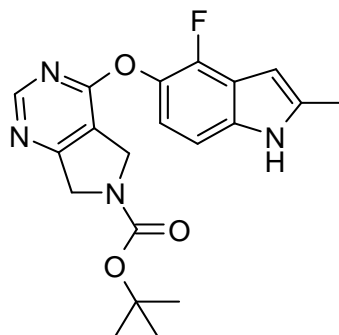
10 Ref-44-B. Terbutil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxi)-5,7-dihidro-pirrol-[3,4-*d*]-pirimidin-6-carboxílico.



15 A una solución del terbutil-éster del ácido 4-oxo-3,4,5,7-tetrahidro-pirrol-[3,4-*d*]-pirimidin-6-carboxílico (74 miligramos, 0.31 milimoles) en acetonitrilo (3 mililitros), se le agrega BOP (179 miligramos, 0.405 milimoles), seguido por DBU (0.094 mililitros, 0.624 milimoles). Después de 20 minutos, se agrega 5-hidroxi-indol (83 miligramos, 0.624 milimoles). La reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se evapora, y el producto crudo se purifica utilizando cromatografía en columna de gel de sílice por evaporación instantánea (elución en gradiente desde el 100 % de heptano hasta el 60 % de heptano/40 % de acetato de etilo), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 353.1 (M+1).

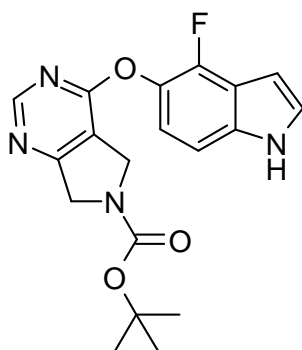
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

20 Ref-44-C. Terbutil-éster del ácido 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5,7-dihidro-pirrol-[3,4-*d*]-pirimidin-6-carboxílico.



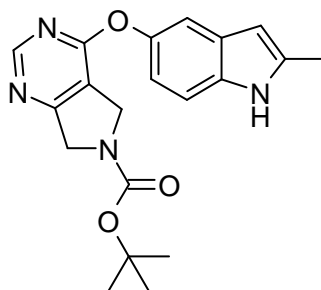
MS (ESI) m/z 385.9 (M+1).

Ref-44-D. Terbutil-éster del ácido 4-(4-fluoro-1H-indol-5-iloxi)-5,7-dihidro-pirrol-[3,4-*d*]-pirimidin-6-carboxílico.



El método se lleva a cabo como anteriormente (Ejemplo de ref. 44-B) utilizando PyBOP en lugar de BOP. MS (ESI) m/z 369.1 (M-1).

Ref-44-E. Terbutil-éster del ácido 4-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5,7-dihidro-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-6-carboxílico.

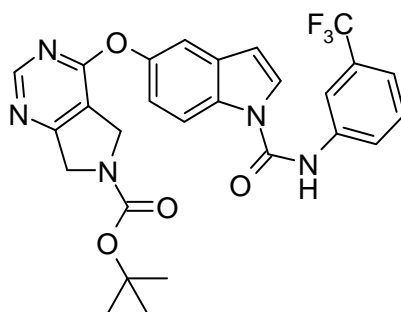


5

El método se lleva a cabo como anteriormente (Ejemplo de ref. 44-B) utilizando PyBOP en lugar de BOP. MS (ESI) m/z 365.1 (M-1).

Ejemplo de ref. 45

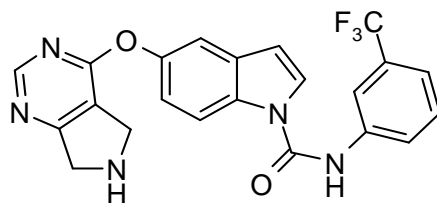
10 Ref-45-A. Terbutil-éster del ácido 4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,7-dihidro pirroló-[3,4-d]-pirimidin-6-carboxílico.



15

A una solución del terbutil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxi)-5,7-dihidro-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-6-carboxílico (3.59 gramos, 10.2 milimoles) en tetrahidrofurano (100 mililitros) a 0°C, se le agrega NaH (0.611 gramos, 15.3 milimoles). Después de 10 minutos, se agrega el 1-isocianato-3-trifluoro-metil-benceno (2.93 mililitros, 20.4 milimoles), y la reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente. Después de 2.5 horas, se agrega una solución saturada de NH₄Cl en agua (50 mililitros). La mezcla se extrae con EtOAc (3 veces), y los extractos orgánicos combinados se secan y se evaporan, para dar el terbutil-éster del ácido 4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,7-dihidro pirroló-[3,4-d]-pirimidin-6-carboxílico crudo. MS (ESI) m/z 540.9 (M+1).

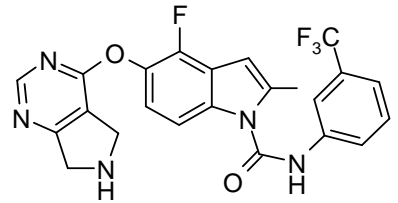
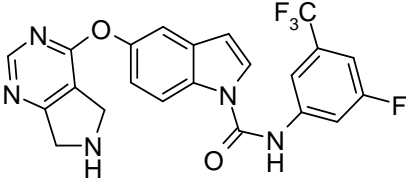
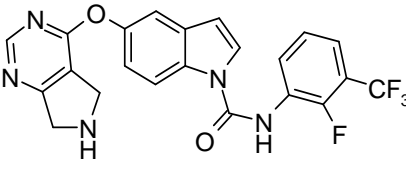
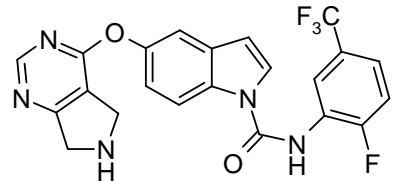
Ref-45-B. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

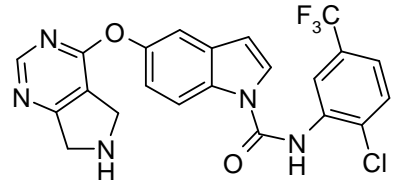
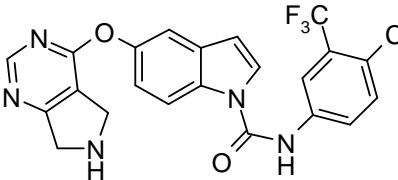
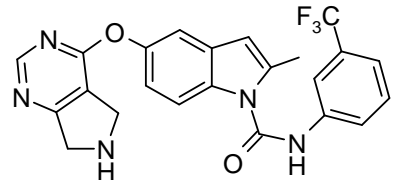
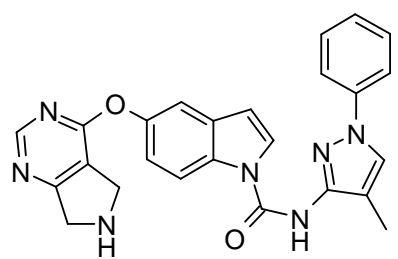


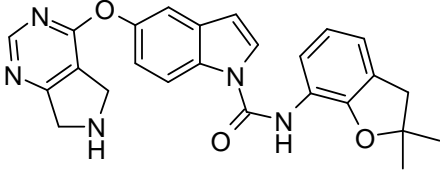
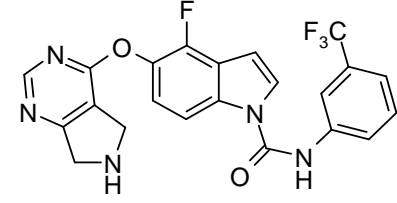
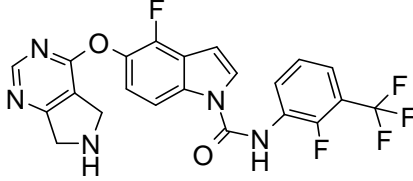
- 5 A una solución del *ter*butil-éster del ácido 4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,7-dihidro-pirroló-[3,4-*d*]-pirimidin-6-carboxílico en dicloro-metano (20 mililitros), se le agrega TFA (20 mililitros, 260 milimoles) a 0°C. La reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente, y se agita durante 1 hora adicional. El TFA/dicloro-metano se evapora, y entonces el producto se absorbe en EtOAc (100 mililitros), y se lava con NH₄OH diluido en H₂O (20 mililitros). La capa orgánica se separa, y la capa de agua se extrae adicionalmente con EtOAc (2 veces). Los orgánicos combinados se secan y se evaporan. El residuo crudo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (eluyendo con dicloro-metano/ MeOH/NH₄OH (100:0:0 a 93:6:1)), para dar la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirroló-[3,4-*d*]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.
- 10 MS (ESI) *m/z* 440.9 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.55 (s, 1 H) 8.33 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.06 (br. S., 1 H) 7.89 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.57 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.41 – 7.46 (m, 2 H) 7.13 (dd, J=9.09, 2.27 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 4.26 (d, J=12.13 Hz, 4 H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
45-C	<p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6,7-dihidro-5H-pirroló-[3,4-<i>d</i>]-pirimidin-4-iloxi)-4-fluoro-2-metil-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.55 (s, 1 H) 8.08 (dd, J=6.32, 2.78 Hz, 1 H) 7.91 (dt, J=9.03, 3.44 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.37 (t, J=9.60 Hz, 1 H) 7.08 (dd, J=8.84, 7.33 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 4.48 (br. S., 2 H) 4.37 (br. S., 2 H) 2.60 (d, J=1.01 Hz, 3 H).	490.9
45-D	<p>(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6,7-dihidro-5H-pirroló-[3,4-<i>d</i>]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.52 (s, 1 H) 8.32 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.04 (dd, J=6.19, 2.15 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=3.54 Hz, 2 H) 7.42 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.34 (t, J=9.60 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.97, 2.15 Hz, 1 H) 6.72 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 4.18 (d, J=8.84 Hz, 4 H).	458.9

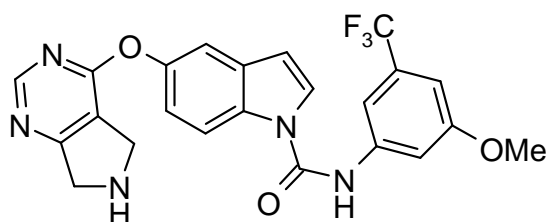
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
45-E	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxy-4-fluoro-2-metil-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.57 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 7.87 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.59 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.45 – 7.51 (m, 2 H) 7.10 (dd, J=8.72, 7.45 Hz, 1 H) 6.52 (s, 1 H) 4.53 (br. S., 2 H) 4.41 (br. S., 2 H) 2.61 (s, 3H).	472.0
45-F	 <p>(3-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxy)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.56 (s, 1 H) 8.27 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.88 – 7.93 (m, 2 H) 7.49 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.41 – 7.45 (m, 1 H) 7.14 – 7.18 (m, 1 H) 6.81 (br. S., 1 H) 4.08 (s, 4 H).	458.9
45-G	 <p>(2-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxy)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.56 (s, 1 H) 8.24 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.89 – 8.01 (m, 1 H) 7.66 – 7.73 (m, 1 H) 7.45 – 7.58 (m, 2 H) 7.15 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 4.11 (d, J=13.89 Hz, 4 H).	458.9
45-H	 <p>(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxy)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.53 (s, 1 H) 8.30 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.15 – 8.20 (m, 1 H) 7.88 – 7.92 (m, 1 H) 7.58 (ddd, J=6.13, 3.98, 2.27 Hz, 1 H) 7.39 – 7.46 (m, 2 H) 7.12 (dd, J=9.09, 2.02 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.19 (d, J=9.35 Hz, 4 H).	458.9

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
45-I	 <p>(2-cloro-5-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.53 (s, 1 H) 8.30 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.15 – 8.20 (m, 1 H) 7.88 – 7.92 (m, 1 H) 7.58 (ddd, J=6.13, 3.98, 2.27 Hz, 1 H) 7.39 – 7.46 (m, 2 H) 7.12 (dd, J=9.09, 2.02 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.19 (d, J=9.35 Hz, 4 H).	475.9
45-J	 <p>(4-cloro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.53 (s, 1 H) 8.30 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.15 – 8.20 (m, 1 H) 7.88 – 7.92 (m, 1 H) 7.58 (ddd, J=6.13, 3.98, 2.27 Hz, 1 H) 7.39 – 7.46 (m, 2 H) 7.12 (dd, J=9.09, 2.02 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.19 (d, J=9.35 Hz, 4 H).	475.9
45-K	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-2-metil-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.52 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.87 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.59 (t, J=7.71 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H) 4.18 (br. S., 4 H), 2.61 (s, 3 H).	453.9
45-L	 <p>(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.56 (s, 1 H) 8.33 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.43 – 7.59 (m, 6 H) 7.12 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 4.30 (d, J=12.38 Hz, 4 H) 2.31 (s, 3 H).	453.0

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
45-M	 <p>(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzo-furan-7-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 9.67 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.24 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=5.81, 3.03 Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 6.84 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.09 (d, J=9.35 Hz, 2 H) 4.06 – 4.12 (m, 2 H) 3.08 (s, 2 H) 1.44 (s, 6 H)	442.1
45-N	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-4-fluoro-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.53 (s, 1 H) 8.14 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 7.95 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.58 (t, J=8.08 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.21 (dd, J=8.84, 7.58 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.33 (s, 2 H) 4.21 (t, J=1.64 Hz, 2 H)	458.1
45-O	 <p>(2-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-4-fluoro-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.57 (s, 1 H) 8.13 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.95 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.71 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 7.49 (t, J=8.08 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 4.23 (s, 2 H) 4.10 – 4.13 (m, 2 H)	476.1

Ejemplo de ref. 46

Ref-46-A. (3-metoxi-5 trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

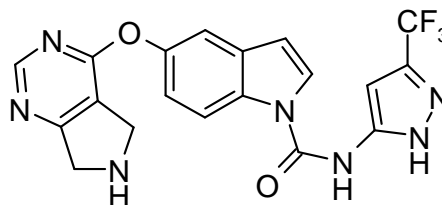


5 A una solución del *ter*butil-éster del ácido 4-(1*H*-indol-5-iloxi)-5,7-dihidro-pirrolo-[3,4-*d*]-pirimidin-6-carboxílico (158 miligramos, 0.44 milimoles) en *N,N*-dimetil-formamida (4 mililitros), se le agrega CDI (145 miligramos, 0.89 milimoles) en una porción, seguida por trietil-amina (0.37 mililitros, 2.7 milimoles). Después de 3 horas a temperatura ambiente, se agregan 3-metoxi-5-trifluoro-metil-fenil-amina (514 miligramos, 2.7 milimoles), y DMAP (5.5 miligramos, 0.04 milimoles), y la reacción se deja agitando durante 40 horas. Se agrega acetato de etilo (2 mililitros), seguido por la adición de una solución de HCl 1*N* (3 mililitros). Los orgánicos se extraen con EtOAc (3 veces), y se concentran. La mezcla cruda se disuelve en CH₂Cl₂ (10 mililitros), y se enfría a 0°C, y se agrega TFA (10 mililitros, 130 milimoles). La reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evapora, se vuelve a disolver en EtOAc, y se agregan unas cuantas gotas de NH₄OH a la base libre de la amina. El solvente se elimina, y el residuo se separa mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (DCM/MeOH/NH₄OH (100:0:0 a 93:6:1)), para dar la (3-metoxi-5 trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo-[3,4-*d*]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

15 MS (ESI) *m/z* 471.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.50 – 8.56 (m, 1 H) 7.93 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=19.71 Hz, 2 H) 7.42 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 6.73 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.52 (s, 1 H) 4.19 (d, J=8.34 Hz, 4 H) 3.76 (s, 3 H)

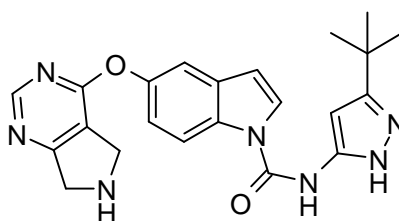
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Ref-46-B. (5-trifluoro-metil-2*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo-[3,4-*d*]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



20 MS (ESI) *m/z* 431.9 (M+1) ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.44 (s, 1 H) 8.32 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.05 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.43 (br. S., 1 H) 5.35 (s, 1 H) 4.12 (d, J=13.14 Hz, 4 H).

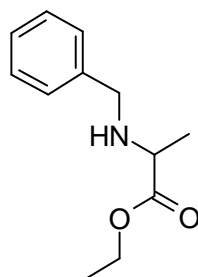
Ref-46-C. (5-*ter*butil-2*H*-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo-[3,4-*d*]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



25 MS (ESI) *m/z* 418.1 (M+1) ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.51 (s, 1 H) 8.31 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.69 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.38 (s, 1 H) 4.17 (d, J=7.07 Hz, 4 H) 1.36 (s, 9 H).

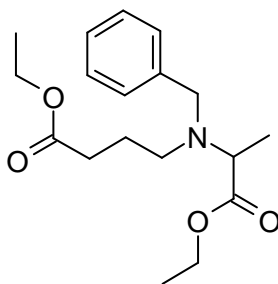
Ejemplo de ref. 47

30 Ref-47-A. (±)-etil-éster del ácido 2-bencil-amino-propiónico.



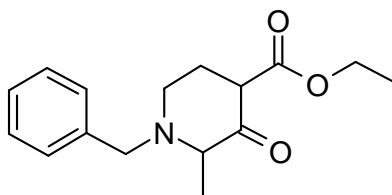
5 El clorhidrato de etil-alanina (5.5 gramos, 36.8 milimoles), benzaldehído (7.9 mililitros, 77.8 milimoles), trietil-amina (10.8 mililitros, 77.8 milimoles), y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (16.5 gramos, 77.8 milimoles), se absorben en 1,2-DCE (200 mililitros), y se agitan a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se divide entonces entre dicloro-metano y NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se elimina, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentra al vacío. El residuo crudo se utiliza sin mayor purificación. MS (ESI) m/z 208.2 (M+1).

Ref-47-B. (\pm)-metil-éster del ácido 4-[bencil-(1-etoxi-carbonil-etil)-amino]-butírico



10 El etil-éster del ácido 2-bencil-amino-propiónico (1.4 gramos, 6.7 milimoles), oxo-butanoato de metilo (1.7 gramos, 13.5 milimoles), trietil-amina (1.9 mililitros, 13.5 milimoles), y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.9 gramos, 13.5 milimoles), se absorben en 1,2-DCE (35 mililitros), y se agitan a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se divide entre dicloro-metano y NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se elimina, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentra al vacío. El residuo crudo se utiliza sin mayor purificación. MS (ESI) m/z 308.3 (M+1).

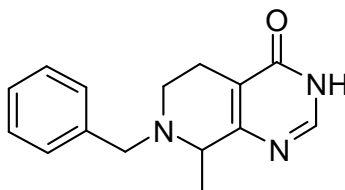
Ref-47-C. (\pm)-metil-éster del ácido 1-bencil-2-metil-3-oxo-piperidin-4-carboxílico.



15 Una mezcla del metil-éster del ácido 4-[bencil-(1-etoxi-carbonil-etil)-amino]-butírico (1.5 gramos, 4.9 milimoles), terbutóxido de potasio (906 miligramos, 8.9 milimoles), y tolueno (100 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se divide entonces entre dicloro-metano y NH_4Cl acuoso saturado. La capa orgánica se elimina, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentra. El residuo crudo se utiliza sin mayor purificación. MS (ESI) m/z 262.2 (M+1).

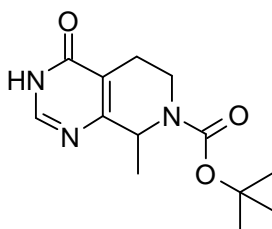
20

Ref-47-D. (\pm)-7-bencil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-ona.



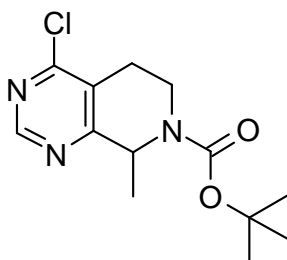
5 Una mezcla del metil-éster del ácido 1-bencil-2-metil-3-oxo-piperidin-4-carboxílico (1.0 gramos, 3.9 milimoles), clorhidrato de formamida (930 miligramos, 11.6 milimoles), y EtOH (6 mililitros), se trata con una solución de NaOEt (5.5 mililitros, 13.57 milimoles, 21 % en peso/peso en EtOH), y la reacción se agita a 90°C durante 2 horas. La reacción se concentra al vacío después de ajustar a un pH de 6. El residuo se pasa por medio de HPLC de semi-preparación (C18; del 10 al 100 % de l/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 256.0 (M+1).

Ref-47-E. (±)-terbutil-éster del ácido 8-metil-4-oxo-4,5,6,8-tetrahidro-3*H*-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico.



10 La 7-bencil-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-3*H*-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-4-ona (359 miligramos, 1.41 milimoles), y anhídrido de Boc (368 miligramos, 1.69 milimoles) se absorben en metanol (20 mililitros), y tetrahidrofurano (20 mililitros). A esta solución, se le agrega Pd/C al 10 % (75 miligramos, 20 % en peso/peso), y la mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 3 horas. La mezcla se filtra a través de un cojín de Celite®, y el filtrado se concentra, para dar el compuesto del título, el cual se utiliza sin mayor purificación. MS (ESI) *m/z* 266.1 (M+H).

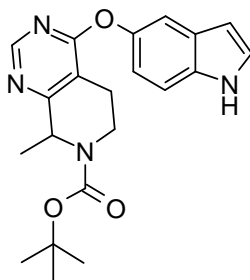
Ref-47-F. (±)-terbutil-éster del ácido 4-cloro-8-metil-5,8-dihidro-6*H*-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico.



15 Una combinación del terbutil-éster del ácido 8-metil-4-oxo-4,5,6,8-tetrahidro-3*H*-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico (374 mili-gramos, 1.41 milimoles), trifenil-fosfina (739 miligramos, 2.82 milimoles), y tetracloruro de carbono (409 microlitros, 4.23 milimoles), y 1,2-DCE (10 mililitros), se calientan a 70°C durante 6 horas. Entonces la solución se concentra al vacío, y el residuo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 5 al 60 % de EtOAc/heptano). MS (ESI) *m/z* 284.2 (M+H).

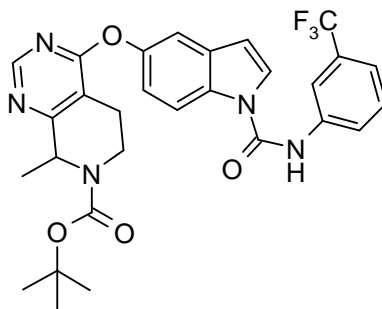
20

Ref-47-G. (±)-terbutil-éster del ácido 4-(1*H*-indol-5-iloxi)-8-metil-5,8-dihidro-6*H*-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico.



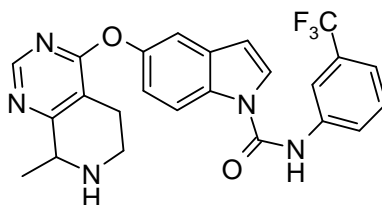
5 A una solución del *tert*-butil-éster del ácido 4-cloro-8-metil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico (228 miligramos, 0.80 milimoles), 5-hidroxi-indol (139 miligramos, 1.05 milimoles), y MeCN (5 mililitros), se le agrega DBU (0.15 mililitros, 1.05 milimoles). La mezcla resultante se calienta a 80°C durante 4 horas. La reacción entonces se concentra al vacío, y el residuo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 5 al 60 % de EtOAc/heptano). MS (ESI) *m/z* 381.1 (M+H).

Ref-47-H. (±)-*tert*-butil-éster del ácido 8-metil-4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico.



10 Una solución del *tert*-butil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxi)-8-metil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico (224 mili-gramos, 0.50 milimoles), y tetrahidrofurano (8 mililitros), se enfría a 0°C. A esto se le agrega NaH (35 miligramos, 0.88 milimoles, al 60 % en aceite mineral), seguido por isocianato de 3-trifluoro-metilo (164 microlitros, 1.18 milimoles), y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción como se ve mediante LCMS, la mezcla se divide entre dicloro-metano y una solución reguladora a un pH de 7. La capa orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra. El residuo crudo se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 5 al 60 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 568.1 (M+1).

Ref-47-I. (±)-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

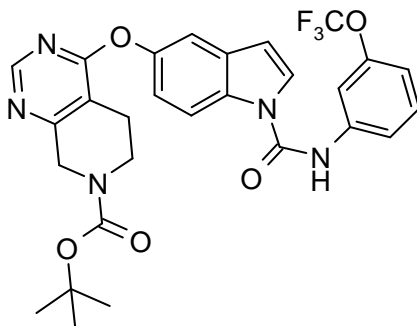


20 Una solución del *tert*-butil-éster del ácido 8-metil-4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico (217 miligramos, 0.38 milimoles), dicloro-metano (5 mililitros), y TFA (5 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. En ese punto, la solución se concentra al vacío, y el residuo se separa por medio de HPLC de semi-preparación (C18; del 10 al 100 % de I/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título.

25 MS (ESI) *m/z* 468.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.39 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.28 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.06 – 8.15 (m, 2 H), 7.97 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.65 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.43 – 7.53 (m, 2 H), 7.13 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 4.19 (q, *J*=6.6 Hz, 1 H), 3.34 – 3.42 (m, 1 H), 3.08 – 3.20 (m, 1 H), 2.88 (t, *J*=5.7 Hz, 2 H), 1.49 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H).

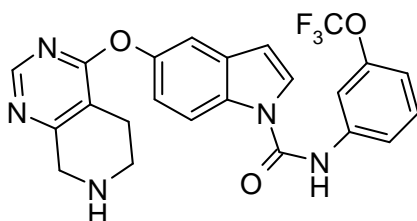
Ejemplo de ref. 48

Ref-48-A. Terbutil-éster del ácido 4-[1-(3-trifluoro-metoxi-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico.



- 5 Una solución del terbutil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxi)-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico (Ejemplo de ref. 31-C, 300 miligramos, 0.82 milimoles), CDI (265 miligramos, 1.64 milimoles), trietil-amina (342 microlitros, 2.46 milimoles), y dicloro-metano (5 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 1 hora antes de
 10 agregar la 3-trifluoro-metoxi-anilina (435 miligramos, 2.46 milimoles). Después de 24 horas adicionales, la reacción se concentra al vacío, y se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 5 al 90 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 564.1 (M+1).

Ref-48-B. (3-trifluoro-metoxi-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

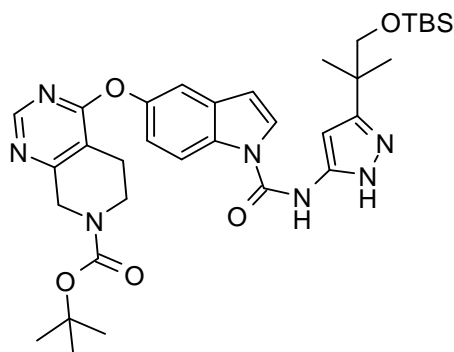


- 15 Una solución del terbutil-éster del ácido 4-[1-(3-trifluoro-metoxi-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico (212 miligramos, 0.37 milimoles), dicloro-metano (5 mililitros), y TFA (5 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces la solución se concentra al vacío, y se purifica por medio de HPLC de semi-preparación (C18; del 10 al 100 % de I/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título.

- 20 MS (ESI) *m/z* 470.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.41 (s, 1 H), 8.33 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.62 (dd, *J*=8.2, 1.1 Hz, 1 H), 7.46 (t, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.00 – 7.15 (m, 2 H), 6.73 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 4.05 (s, 2 H), 3.31 – 3.29 (obs. M, 2 H), 2.96 (t, *J*=5.7 Hz, 2 H).

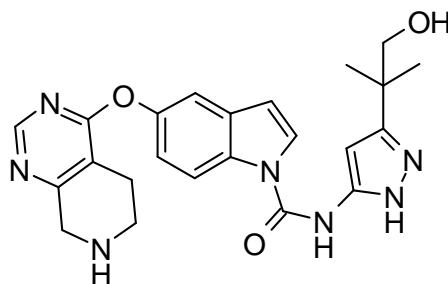
Ejemplo de ref. 49

Ref-49-A. Terbutil-éster del ácido 4-(1-[5-[2-(terbutil-dimetil-silaniloxi)-1,1-dimetil-etil]-2H-pirazol-3-il-carbamoil]-1H-indol-5-iloxi)-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico.



5 Una solución del *tert*-butil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxi)-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico (Ejemplo de ref. 31-C, 200 miligramos, 0.55 milimoles), CDI (177 miligramos, 1.10 milimoles), trietil-amina (0.23 mililitros, 1.64 milimoles), y dimetil-formamida (5 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 1 hora antes de agregar 5-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-1,1-dimetil-etil]-2H-pirazol-3-il-amina (441 miligramos, 1.64 milimoles), y 4-pirrolidino-piridina (4 miligramos, 27 micromoles). Después de 24 horas, la solución se concentra al vacío, y el residuo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 5 al 90 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 662.3 (M+1).

10 Ref-49-B. [5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

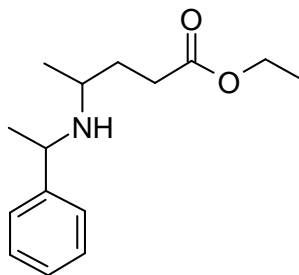


15 Una solución del *tert*-butil-éster del ácido 4-(1-{5-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-1,1-dimetil-etil]-2H-pirazol-3-il-carbamoil}-1H-indol-5-iloxi)-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico (252 miligramos, 0.38 milimoles), dicloro-metano (2 mililitros), y TFA (2 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. En ese punto, la solución se concentra al vacío, y el residuo se separa por medio de HPLC de semi-preparación (C18; del 10 al 100 % de I/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título.

MS (ESI) *m/z* 448.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.92 (t, *J*=5.43 Hz, 2 H) 3.25 (t, *J*=5.94 Hz, 2 H) 3.30 (s, 2 H) 3.57 (s, 2 H) 4.02 (s, 2 H) 6.40 (s, 1 H) 6.70 (d, *J*=3.54 Hz, 1 H) 7.07 (dd, *J*=8.97, 2.15 Hz, 1 H) 7.38 (s, 1 H) 7.88 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 8.31 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H).

20 Ejemplo de ref. 50

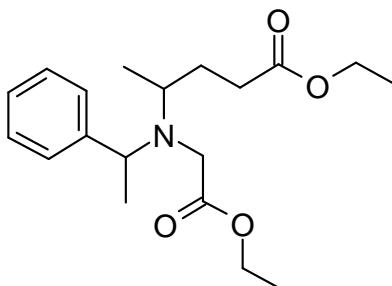
Ref-50-A. Etil-éster del ácido 4-(1-fenil-etil-amino)-pentanoico.



La 1-fenil-etil-amina racémica (10 gramos, 83 milimoles), levulinato de etilo (11.76 mililitros, 83 milimoles), NaBH(OAc)₃

(35 gramos, 165 milimoles), y 1,2-DCE (200 mililitros), se agitan a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se divide entonces entre dicloro-metano y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se elimina, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra al vacío. El residuo crudo se utiliza sin mayor purificación. MS (ESI) *m/z* 250.2 (M+1).

Ref-50-B. Etil-éster del ácido 4-[etoxi-carbonil-metil-(1-fenil-etil)-amino]-pentanoico.

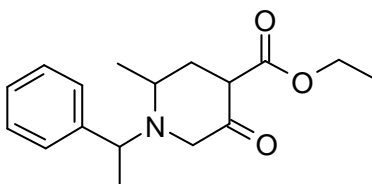


5

Una combinación del etil-éster del ácido 4-(1-fenil-etil-amino)-pentanoico (20.5 gramos, 82 milimoles), glioxilato de etilo (33 mililitros, 165 milimoles, solución en tolueno al 50 %), NaBH(OAc)₃ (34.9 gramos, 165 milimoles), y 1,2-DCE (200 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se divide entonces entre dicloro-metano y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se elimina, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra al vacío. El residuo crudo se utiliza sin mayor purificación. MS (ESI) *m/z* 336.4 (M+1).

10

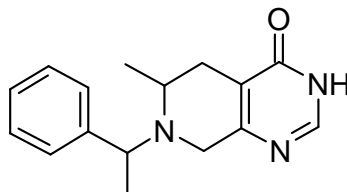
Ref-50-C. Etil-éster del ácido 2-metil-5-oxo-1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-carboxílico.



15

Una mezcla del etil-éster del ácido 4-[etoxi-carbonil-metil-(1-fenil-etil)-amino]-pentanoico (13 gramos, 39 milimoles), KtOBu (10.9 gramos, 97 milimoles), y tolueno (300 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se divide entonces entre dicloro-metano y NH₄Cl acuoso saturado. La capa orgánica se elimina, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra al vacío. El residuo crudo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 5 al 30 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 290.3 (M+1).

Ref-50-D. 6-metil-7-(1-fenil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-ona.

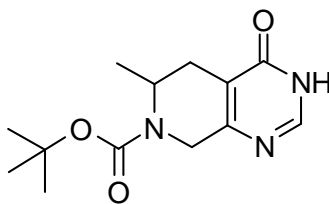


20

Una combinación del etil-éster del ácido 2-metil-5-oxo-1-(1-fenil-etil)-piperidin-4-carboxílico (7.4 gramos, 25.6 milimoles), acetato de formamidina (7.98 gramos, 77 milimoles), y EtOH (60 mililitros), se trata con una solución de NaOEt (36.7 mililitros, 90 milimoles, solución en EtOH al 21 % en peso/peso), y entonces se calienta a 90°C durante 4 horas. En ese punto, el pH se ajusta a 6 y la mezcla se concentra al vacío. El residuo se divide entre dicloro-metano y NH₄Cl acuoso saturado. La capa orgánica se elimina, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra al vacío. El residuo crudo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 1 al 10 % de MeOH/DCM), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 270.1 (M+1).

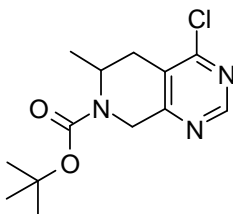
25

Ref-50-E. (±)-terbutil-éster del ácido 6-metil-4-oxo-4,5,6,8-tetrahidro-3H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico

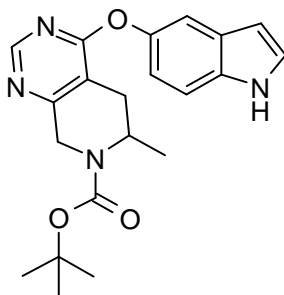


- 5 A una mezcla de la 6-metil-7-(1-fenil-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-ona (6.8 gramos, 25.2 milimoles), formato de amonio (7.96 gramos, 126 milimoles), anhídrido de Boc (8.27 gramos, 37.9 milimoles), metanol (250 mililitros), y tetrahidrofurano (167 mililitros), se le agrega Pd/C al 10 % (1.36 gramos, 20 % en peso/peso), y la reacción se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla entonces se filtra a través de un cojín de Celite®, y el filtrado se concentra. El residuo se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 1 al 10 % de MeOH/DCM), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 266.1 (M+H).

Ref-50-F. (±)-terbutil-éster del ácido 4-cloro-6-metil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico.



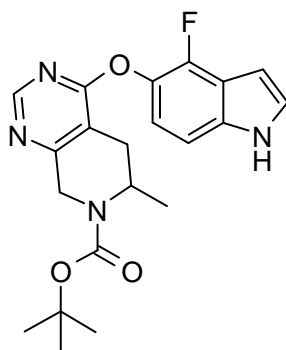
- 10 Una solución del (±)-terbutil-éster del ácido 6-metil-4-oxo-4,5,6,8-tetrahidro-3H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico, (7.5 gramos, 28.3 milimoles), trifenil-fosfina (14.8 gramos, 56.5 milimoles), y tetracloruro de carbono (8.2 mililitros, 85 milimoles) en 1,2-DCE (100 mililitros), se calienta a 80°C durante 6 horas. En ese tiempo, la solución se concentra al vacío, y el residuo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 5 al 60 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 284.1 (M+H).
- 15 Ref-50-G. (±)-terbutil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxi)-6-metil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico.



- 20 Una solución del (±)-terbutil-éster del ácido 4-cloro-6-metil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico (220 miligramos, 0.77 milimoles), 5-hidroxi-indol (155 miligramos, 1.16 milimoles), y MeCN (10 mililitros), se trata con DBU (0.2 mililitros, 1.16 milimoles), y se calienta a 80°C durante 4 horas. El volumen se reduce al vacío, y el residuo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 5 al 90 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 381.3 (M+H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

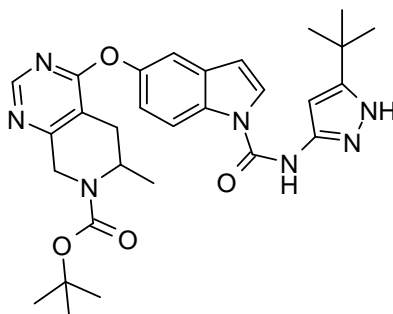
Ref-50-H. (±)-terbutil-éster del ácido 4-(4-fluoro-1H-indol-5-iloxi)-6-metil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico.



MS (ESI) m/z 399.1 (M+H).

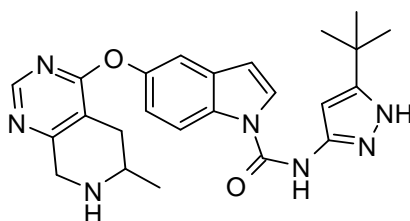
Ejemplo de ref. 51

5 Ref-51-A. (±)-terbutil-éster del ácido 4-[1-(5-terbutil-2H-pirazol-3-il-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-6-metil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico.



10 Una solución del terbutil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxi)-6-metil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico (210 mili-gramos, 0.55 milimoles), CDI (179 miligramos, 1.10 milimoles), trietil-amina (230 microlitros, 1.65 milimoles), y dimetil-formamida (5 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 1 hora antes de agregar la 5-terbutil-2H-pirazol-3-il-amina (77 miligramos, 0.55 milimoles), y la 4-pirrolidino-piridina (16.4 miligramos, 0.11 mili-moles). Después de 24 horas, la reacción se concentra al vacío, y se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 5 al 90 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 546.3 (M+1).

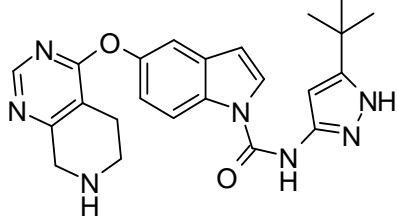
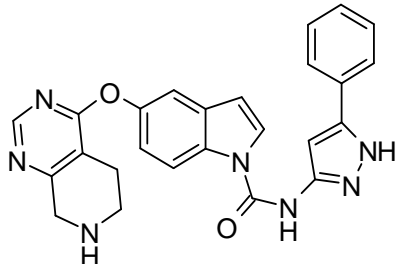
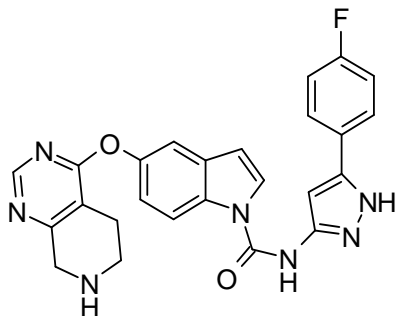
Ref-51-B. (±)-(5-terbutil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

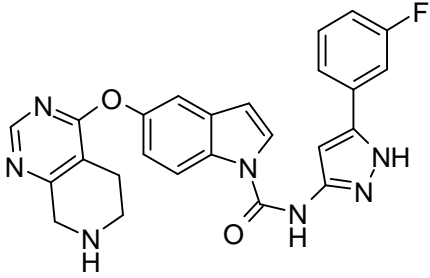
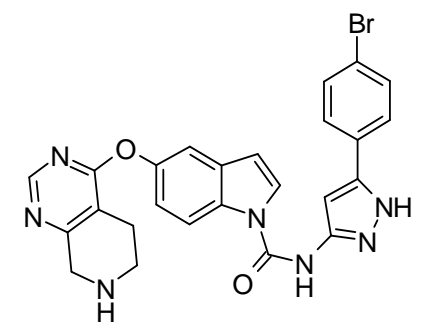
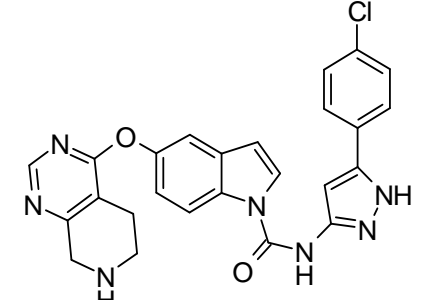


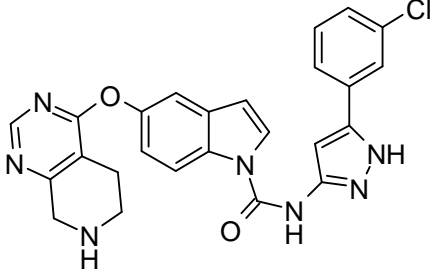
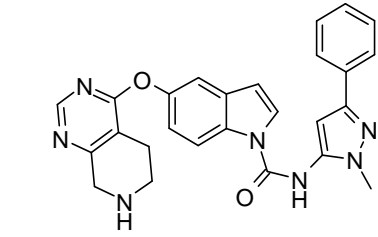
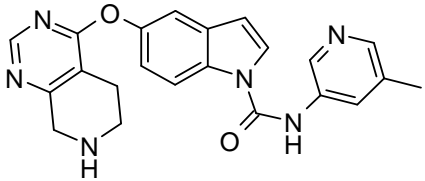
15 Una solución del terbutil-éster del ácido 4-[1-(5-terbutil-2H-pirazol-3-il-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-6-metil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico (300 miligramos, 0.55 milimoles), dicloro-metano (5 mililitros), y TFA (5 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. En ese punto, la solución se concentra, y el residuo se separa por medio de HPLC de semi-preparación (C18; del 10 al 100 % de I/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título.

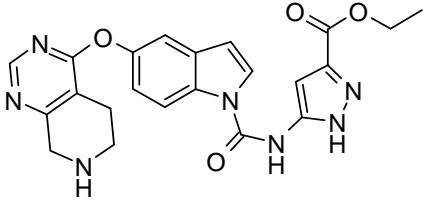
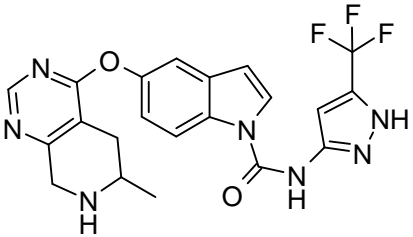
20 MS (ESI) m/z 446.2 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.37 (s, 1 H), 8.32 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.08 (dd, $J=9.1, 2.3$ Hz, 1 H), 6.71 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 6.38 (br. S., 1 H), 6.06 (br. S., 1 H), 4.00 (d, $J=6.1$ Hz, 2 H), 3.05 – 3.15 (m, 1 H), 3.00 (dd, $J=17.2, 3.5$ Hz, 1 H), 2.47 (dd, $J=17.2, 10.4$ Hz, 1 H), 1.36 (s, 9 H), 1.34 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
51-C	 <p>(5-terbutil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.</p>	(MeOD) δ ppm 8.37 (s, 1 H), 8.32 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 7.38 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1 H), 7.08 (dd, <i>J</i> =9.1, 2.3 Hz, 1 H), 6.71 (d, <i>J</i> =3.8 Hz, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.19 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 2 H), 2.89 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 2 H), 1.36 (s, 9 H).	432.1
51-D	 <p>(5-fenil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.32 – 8.40 (m, 2 H), 7.92 (d, <i>J</i> =3.8 Hz, 1 H), 7.73 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 2 H), 7.46 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2 H), 7.34 – 7.41 (m, 2 H), 7.10 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.89 (br. S., 1 H), 6.73 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 3.18 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 2 H), 2.88 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 2 H).	452.1
51-E	 <p>[5-(4-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.31 – 8.40 (m, 2 H), 7.91 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 7.75 (dd, <i>J</i> =8.6, 5.3 Hz, 2 H), 7.40 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1 H), 7.20 (t, <i>J</i> =8.8 Hz, 2 H), 7.10 (dd, <i>J</i> =9.1, 2.3 Hz, 1 H), 6.86 (br. S., 1 H), 6.73 (d, <i>J</i> =3.8 Hz, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 3.18 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 2 H), 2.88 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 2H).	470.1

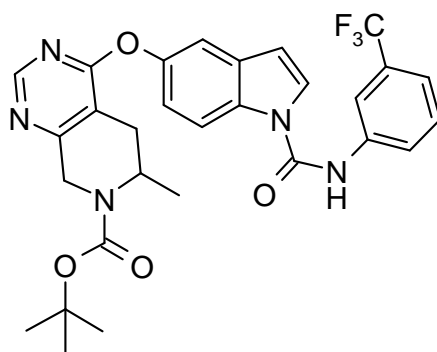
	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
51-F	 <p>[5-(3-fluoro-phenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 13.10 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 10.77 (br. S., 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.33 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.20 (br. S., 1 H), 7.65 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 7.52 (q, J=7.6 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=9.1, 2.3 Hz, 2 H), 6.74 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.04 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 2.73 (t, J=5.3 Hz, 2 H).	470.2
51-G	 <p>[5-(4-bromo-phenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 13.09 (br. S., 1 H), 10.76 (br. S., 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.33 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.72 – 7.79 (m, 2 H), 7.63 – 7.70 (m, 2 H), 7.43 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.99 (br. S., 1 H), 6.74 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 3.04 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 2.73 (t, J=5.6 Hz, 2 H).	531.9
51-H	 <p>[5-(4-cloro-phenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.32 – 8.40 (m, 2 H), 7.92 (d, J=3.7 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.47 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.40 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 6.96 (br. S., 1 H), 6.74 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 3.95 (s, 2 H), 3.19 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 2.89 (t, J=5.7 Hz, 2 H).	486.1

	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
51-I	 <p>[5-(3-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 13.12 (br. S., 1 H), 10.77 (br. S., 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 8.20 (br. S., 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1 H), 7.38 – 7.58 (m, 3 H), 7.11 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.4 Hz, 2 H), 6.73 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.03 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 2 H), 2.72 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 2 H).	486.1
51-J	 <p>(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.42 (s, 1 H), 8.29 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 8.10 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 7.81 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 2 H), 7.38 – 7.48 (m, 3 H), 7.31 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 7.12 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.80 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 3.88 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.09 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 2 H), 2.76 (br. S., 2 H).	466.1
51-K	 <p>(5-metil-piridin-3-il)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.64 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 8.18 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 7.40 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1 H), 7.10 (dd, <i>J</i> =9.1, 2.3 Hz, 1 H), 6.74 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1 H), 3.95 (s, 2 H), 3.18 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 2 H), 2.88 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H).	401.1

	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
51-L	 <p>etil-éster del ácido 5-[[5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carbonil]-amino]-1H-pirazol-3-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 13.65 (br. S., 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.31 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.00 (br. S., 1 H), 6.73 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 4.33 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.04 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 2.73 (t, J=5.4 Hz, 2 H), 1.33 (t, J=7.1 Hz, 3H).	448.1
51-M	 <p>M-1: (+)-(5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p> <p>M-2: (-)-(5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>Enantiómeros separados mediante HPLC quiral (columna IA, 2:8 de heptano/EtOH)</p> <p>M-1: (MeOD) δ ppm</p> <p>8.32 – 8.47 (m, 2 H), 7.88 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=9.1, 2.3 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 3.87 – 4.07 (m, 2 H), 3.05 – 3.17 (m, 1 H), 3.00 (dd, J=16.9, 3.8 Hz, 1 H), 2.39 – 2.56 (m, 1 H), 1.34 (d, J=6.3 Hz, 3 H); HPLC quiral Rt = 20.6 minutos.</p> <p>M-2: (MeOD) δ ppm</p> <p>8.29 – 8.47 (m, 2 H), 7.88 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=9.1, 2.3 Hz, 1 H), 6.73 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 3.92 – 4.05 (m, 2 H), 3.05 – 3.18 (m, 1 H), 3.00 (dd, J=17.3, 3.7 Hz, 1 H), 2.40 – 2.58 (m, 1 H), 1.34 (d, J=6.3 Hz, 3 H); HPLC quiral Rt = 29.7 minutos.</p>	458.0

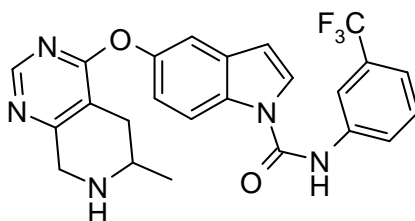
Ejemplo de ref. 52

Ref-52-A. (±)-terbutil-éster del ácido 6-metil-4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico.



Una solución del *tert*-butil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxi)-6-metil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico (150 miligramos, 0.39 milimoles), y tetrahidrofuran (5 mililitros), se enfría a 0°C. A esto se le agrega NaH (23.6 miligramos, 0.59 milimoles, al 60 % en aceite mineral), seguido por isocianato de 3-trifluoro-metil (0.11 mililitros, 0.79 milimoles), y la reacción se deja calentar a temperatura ambiente. Después de que se completa la reacción como se ve mediante LCMS, la mezcla se divide entre dicloro-metano y una solución reguladora a un pH de 7. La capa orgánica se elimina, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra. El residuo crudo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 5 al 90 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 568.3 (M+1).

10 Ref-52-B. 52-B-1: (-)-(S)-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico y 52-B-2: (+)-I-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



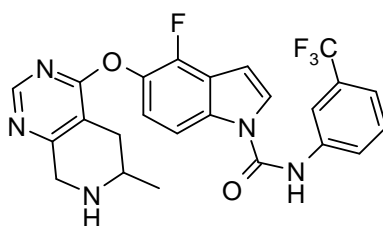
15 Una solución del *tert*-butil-éster del ácido 6-metil-4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoyl)-1H-indol-5-iloxi]-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico (74 miligramos, 0.13 milimoles), dicloro-metano (5 mililitros), y TFA (5 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. En ese punto, la solución se concentra al vacío, y el residuo se separa por medio de HPLC de semi-preparación (C18; del 10 al 100 % de I/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar el compuesto racémico del título. El racemato entonces se separa por medio de cromatografía quiral de líquidos (Columna Chiralpak-AD; heptano/EtOH, 1:1), para dar los dos enantiómeros correspondientes B-1 y B-2.

20 REf-52-B-1: El compuesto con un R_t de 5.5 minutos se asigna como el enantiómero (+)-(S); MS (ESI) *m/z* 468.3 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.37 (s, 1 H) 8.32 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.92 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.56 (t, *J*=7.96 Hz, 1 H) 7.43 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.38 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H) 7.08 (dd, *J*=8.97, 1.89 Hz, 1 H) 6.72 (d, *J*=3.54 Hz, 1 H) 3.92 – 4.08 (m, 2 H) 3.04 – 3.15 (m, 1 H) 2.98 (dd, *J*=17.18, 3.28 Hz, 1 H) 2.46 (dd, *J*=16.93, 10.61 Hz, 1 H) 1.33 (d, *J*=6.32 Hz, 3 H).

25 52-B-2: El compuesto con un R_t de 6.7 minutos se asigna como el enantiómero (-)-I; MS (ESI) *m/z* 468.2 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.37 (s, 1 H) 8.32 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.92 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.56 (t, *J*=7.96 Hz, 1 H) 7.44 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.39 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H) 7.09 (dd, *J*=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.73 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 3.89 – 4.09 (m, 2 H) 3.05 – 3.16 (m, 1 H) 2.99 (dd, *J*=17.18, 3.79 Hz, 1 H) 2.47 (dd, *J*=17.18, 10.36 Hz, 1 H) 1.34 (d, *J*=6.57 Hz, 3 H).

30 Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

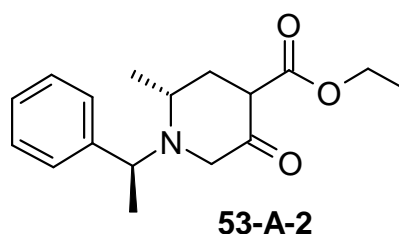
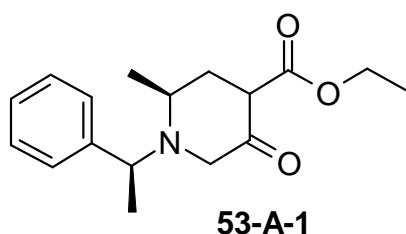
Ref-52-C. (±)-4-fluoro-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



5 MS (ESI) m/z 486.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.58 (s, 1 H), 8.31 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.01 – 8.17 (m, 2 H), 7.76 (t, $J=7.96$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.37 (t, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.00 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 4.20 (d, $J=5.05$ Hz, 2 H), 3.29 (ddd, $J=10.48, 6.32, 4.17$ Hz, 1 H), 3.20 (dd, $J=17.18, 3.79$ Hz, 1 H), 2.69 (dd, $J=17.18, 10.36$ Hz, 1 H), 1.53 (d, $J=6.32$ Hz, 3 H).

Ejemplo de ref. 53

Ref-53-A. Ref-53-A-1: (S)-etil-éster del ácido 2-metil-5-oxo-1-((S)-1-fenil-etil)-piperidin-4-carboxílico y Ref-53-A-2: (R)-etil-éster del ácido 2-metil-5-oxo-1-((S)-1-fenil-etil)-piperidin-4-carboxílico.



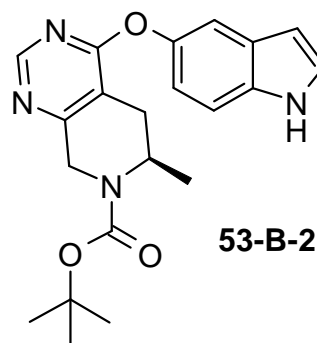
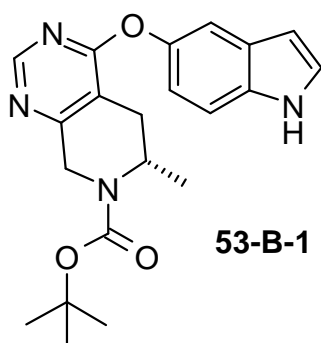
10 Se prepara mediante un método similar al del Ejemplo de ref. 50C, utilizando la (–)-(S)-1-fenil-etil-amina quiral para sustituir a la 1-fenil-etil-amina racémica en el Ejemplo de ref. 50A. Los diaestereómeros A-1 y A-2 se separan por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (2.5 % de EtOAc/heptano).

15 Ref-53-A-1: MS (ESI) m/z 290.2 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.81 (s, 1 H), 7.18 – 7.37 (m, 5 H), 4.16 – 4.27 (m, 2 H), 3.70 (q, $J=6.6$ Hz, 1 H), 3.27 – 3.38 (m, 1 H), 2.82 – 3.13 (m, 2 H), 2.53 (dd, $J=15.5, 5.2$ Hz, 1 H), 2.10 (dd, $J=15.5, 3.7$ Hz, 1 H), 1.33 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H), 1.30 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.05 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H).

Ref-53-A-2: MS (ESI) m/z 290.2 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.94 (s, 1 H), 7.19 – 7.36 (m, 5 H), 4.13 – 4.29 (m, 2 H), 3.63 (q, $J=6.6$ Hz, 1 H), 3.09 – 3.52 (m, 2 H), 2.94 – 3.05 (m, 1 H), 2.34 – 2.47 (m, 1 H), 1.94 (d, $J=15.4$ Hz, 1 H), 1.34 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 0.90 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H).

20 Ref-53-B. Ref-53-B-1: (S)-terbutil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxy)-6-metil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico

y Ref-53-B-2: (R)-terbutil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxy)-6-metil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico

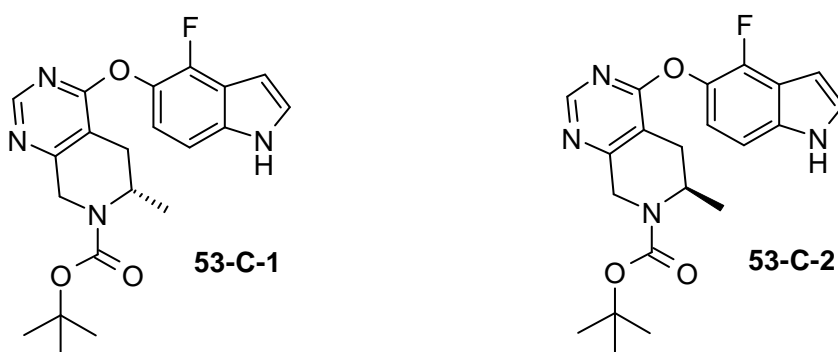


Los enantiómeros Ref-53-B-1 y Ref-53-B-2 se preparan respectivamente a partir del Ejemplo de ref. 53-A-1 y el Ejemplo de ref. 53-A-2, como se describe para el Ejemplo de ref. 50-G. Ref-53-B-1: MS (ESI) m/z 381.1 (M+1). Ref-53-B-2: MS (ESI) m/z 381.1 (M+1).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

- 5 Ref-53-C. Ref-53-C-1: (S)-terbutil-éster del ácido 4-(4-fluoro-1H-indol-5-iloxi)-6-metil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico

y Ref-53-C-2: l-terbutil-éster del ácido 4-(4-fluoro-1H-indol-5-iloxi)-6-metil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico

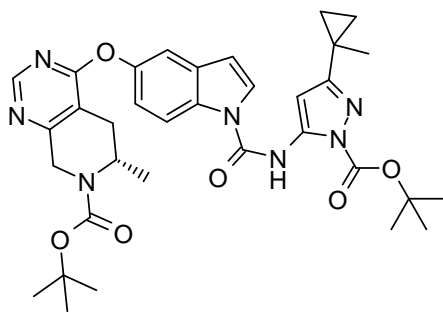


- 10 Los enantiómeros Ref-53-C-1 y Ref-53-C-2 se preparan respectivamente a partir del Ejemplo 53-A-1 y el Ejemplo de ref. 53-A-2, como se describe para el Ejemplo de ref. 50-H. Ref-53-C-1: MS (ESI) m/z 399.1 (M+1).

Ref-53-C-2: MS (ESI) m/z 397.2 (M-1).

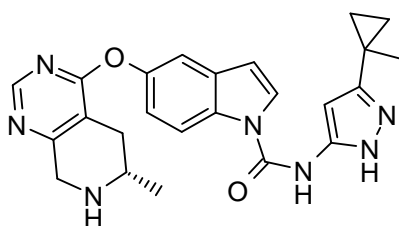
Ejemplo de ref. 54

- 15 Ref-54-A. (S)-terbutil-éster del ácido 4-{1-[2-terbutoxi-carbonil-5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il-carbamoi]-1H-indol-5-iloxi}-6-metil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico.



- 20 Se agrega hidruro de sodio (0.024 gramos, 0.990 milimoles; al 60 % en aceite) a una solución del terbutil-éster del ácido (S)-4-(1H-indol-5-iloxi)-6-metil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico, Ejemplo de ref. 53-B-1, (0.126 gramos, 0.330 milimoles), y dimetil-formamida (7.5 mililitros) a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se agrega entonces el terbutil-éster del ácido 3-(1-metil-ciclopropil)-5-fenoxi-carbonil-amino-pirazol-1-carboxílico, Ejemplo de ref. 5-D, (0.178 gramos, 0.495 milimoles). Después de 1 hora, la mezcla se apaga mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado, y luego se concentra. El residuo se separa directamente por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 20 al 70 % de EtOAc/heptano). MS (ESI) m/z 644.2 (M+1).

- 25 Ref-54-B. 5-((S)-[5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

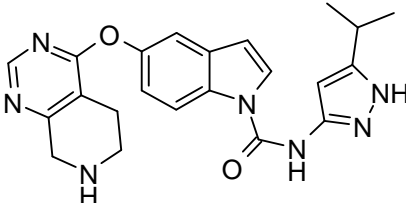
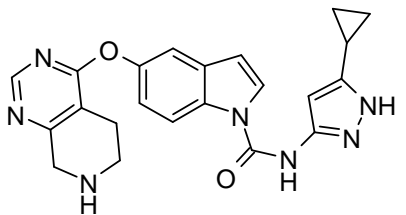
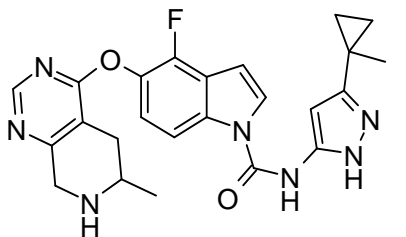


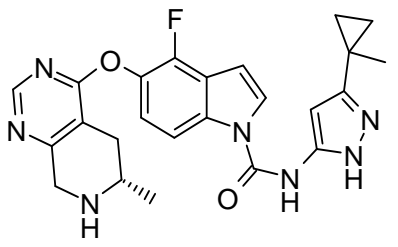
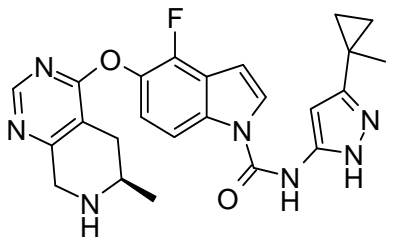
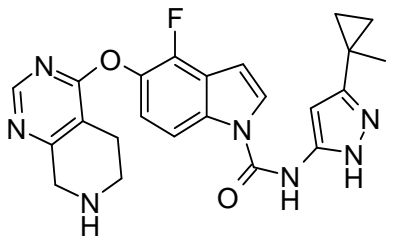
Una solución del terbutil-éster del ácido (S)-4-(1-[2-terbutoxi-carbonil-5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il-carbamoil]-1H-indol-5-iloxi)-6-metil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico (0.212 gramos, 0.330 milimoles), dicloro-
 5 metano (5 mililitros), y TFA (2 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentra al vacío, se absorbe en metanol, y se neutraliza mediante la adición de varias gotas de NH₄OH acuoso. El residuo se separa entonces por medio de HPLC de semi-preparación (C18; del 10 al 100 % de l/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título.

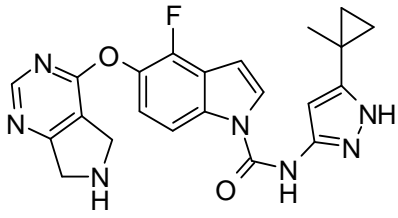
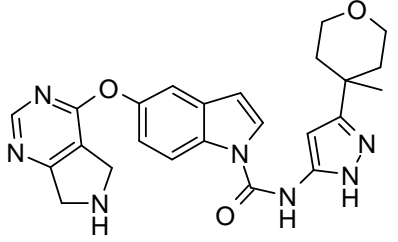
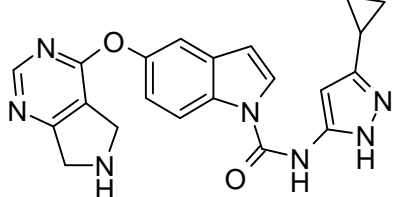
MS (ESI) *m/z* 444.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.13 (br. s., 1 H), 10.55 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.29 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.08 (dd, *J*=9.1, 2.3 Hz, 1 H), 6.70 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 3.76 – 3.98 (m, 2 H), 2.92 – 3.05 (m, 1 H), 2.85 (dd, *J*=16.5, 3.4 Hz, 1 H), 2.27 – 2.40 (m, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.22 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H), 0.89 – 0.97 (m, 2 H), 0.73 – 0.82 (m, 2 H).

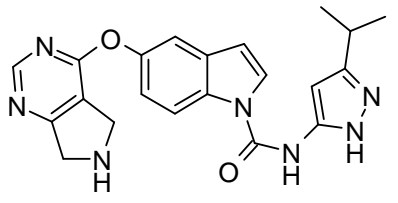
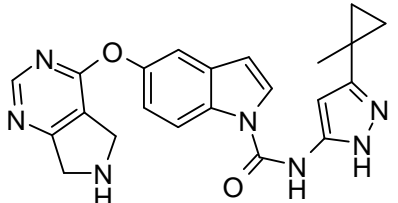
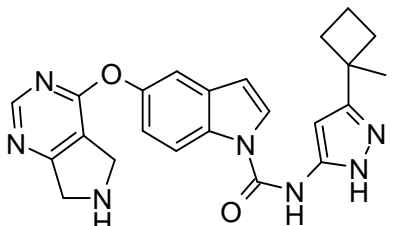
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

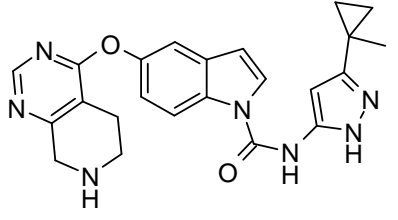
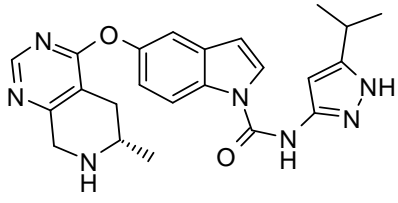
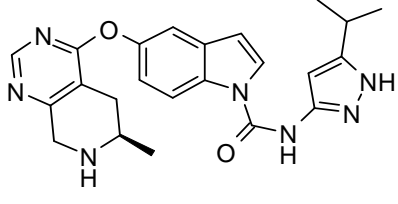
Comp de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
54-C	<p>5-(1-[5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.51 (s, 1 H), 8.34 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i> =3.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1 H), 7.10 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.3 Hz, 1 H), 6.72 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 3.73 – 3.88 (m, 1 H), 2.86 (dd, <i>J</i> =17.9, 10.7 Hz, 1 H), 1.59 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 0.92 – 1.03 (m, 2 H), 0.75 – 0.88 (m, 2H).	444.1
54-D	<p>(±)-[5-(1-metil-ciclobutil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.52 (s, 1 H), 8.35 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1 H), 7.91 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1 H), 7.41 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1 H), 7.10 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.73 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 3.72 – 3.86 (m, 1 H), 2.86 (dd, <i>J</i> =17.8, 11.0 Hz, 1 H), 2.36 – 2.52 (m, 3 H), 2.03 – 2.17 (m, 4 H), 1.90 – 2.02 (m, 2 H), 1.53 – 1.62 (m, 6 H).	485.1

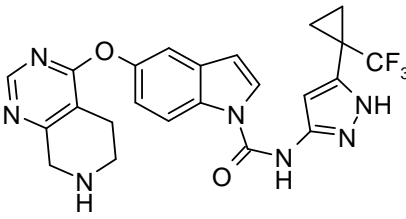
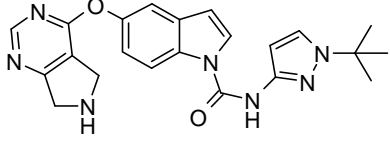
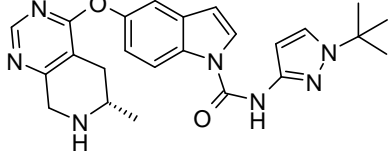
Comp de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
54-E	 <p data-bbox="391 683 798 772">(5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="837 470 1212 728">(DMSO-d₆) δ ppm 12.21 (br. S., 1 H), 10.56 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.29 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=9.1, 2.3 Hz, 1 H), 6.70 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 3.81 (s, 2 H), 2.87 – 3.07 (m, 3 H), 2.72 (t, J=5.6 Hz, 2 H), 1.25 (d, J=6.8 Hz, 6 H).</p>	418.2
54-F	 <p data-bbox="391 1164 798 1243">(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="837 840 1212 1120">(DMSO-d₆) δ ppm 12.23 (br. S., 1 H), 10.54 (br. S., 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.28 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.69 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.22 (br. S., 1 H), 3.81 (s, 2 H), 3.03 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 2.72 (t, J=5.6 Hz, 2 H), 1.82 – 2.00 (m, 1 H), 0.90 – 1.01 (m, 2 H), 0.65 – 0.76 (m, 2 H).</p>	416.2
54-G	 <p data-bbox="391 1590 798 1702">(±)-4-fluoro-5-([5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="837 1310 1212 1612">(MeOD) δ ppm 8.39 (s, 1 H), 8.12 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=8.84, 7.58 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 6.30 (br. S., 1 H), 4.02 (d, J=6.32 Hz, 2 H), 3.13 (ddd, J=10.23, 6.44, 3.79 Hz, 1 H), 3.03 (dd, J=17.18, 3.28 Hz, 1 H), 2.55 (dd, J=17.18, 10.36 Hz, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.35 (d, J=6.32 Hz, 3 H), 0.91 – 1.04 (m, 2 H), 0.74 – 0.88 (m, 2 H).</p>	462.1

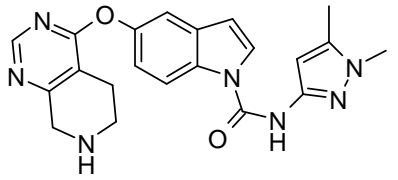
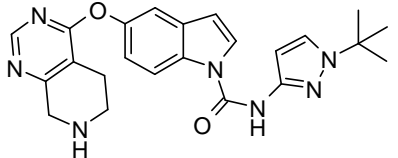
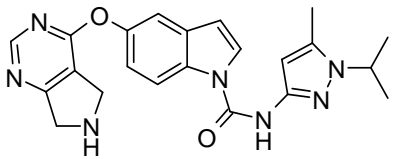
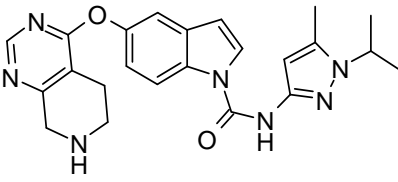
Comp de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
54-H	 <p data-bbox="391 689 790 801">4-fluoro-5-((<i>S</i>)-[5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="831 414 1214 712">(MeOD) δ ppm 8.39 (s, 1 H), 8.12 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=8.84, 7.58 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 6.30 (br. S., 1 H), 4.02 (d, J=6.32 Hz, 2 H), 3.13 (ddd, J=10.23, 6.44, 3.79 Hz, 1 H), 3.03 (dd, J=17.18, 3.28 Hz, 1 H), 2.55 (dd, J=17.18, 10.36 Hz, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.35 (d, J=6.32 Hz, 3 H), 0.91 – 1.04 (m, 2 H), 0.74 – 0.88 (m, 2 H).</p>	462.1
54-I	 <p data-bbox="391 1205 790 1317">4-fluoro-5-((<i>R</i>)-[5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="831 869 1214 1167">(MeOD) δ ppm 8.39 (s, 1 H), 8.12 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=8.84, 7.58 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=3.28 Hz, 1 H), 6.30 (br. S., 1 H), 4.02 (d, J=6.32 Hz, 2 H), 3.13 (ddd, J=10.23, 6.44, 3.79 Hz, 1 H), 3.03 (dd, J=17.18, 3.28 Hz, 1 H), 2.55 (dd, J=17.18, 10.36 Hz, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.35 (d, J=6.32 Hz, 3 H), 0.91 – 1.04 (m, 2 H), 0.74 – 0.88 (m, 2 H).</p>	462.1
54-J	 <p data-bbox="391 1720 790 1832">4-fluoro-[5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="831 1384 1214 1608">MeOD) δ ppm 8.38 (s, 1 H), 8.12 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=8.84, 7.58 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 6.31 (br. S., 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.19 (t, J=5.94 Hz, 2 H), 2.91 (t, J=5.68 Hz, 2 H), 1.46 (s, 3 H) 0.92 – 1.03 (m, 2 H), 0.76 – 0.86 (m, 2 H).</p>	448.1

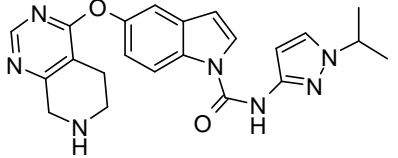
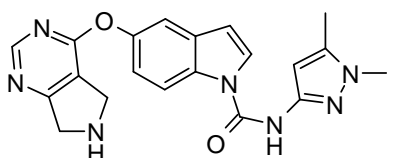
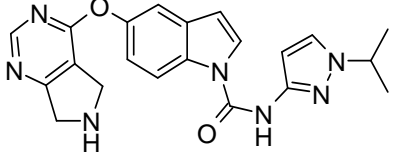
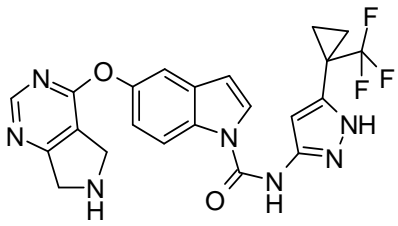
Comp de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
54-K	 <p data-bbox="391 674 790 786">[5-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-dil)-pirimidin-4-iloxi-4-fluoro-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="831 416 1214 640">(DMSO-d₆) δ ppm 12.17 (br. S., 1 H), 10.71 (br. S., 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.20 (d, J=3.54 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 6.84 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 4.21 (s, 2 H), 4.10 (s, 2 H), 1.41 (s, 3 H), 0.85 – 1.01 (m, 2 H), 0.70 – 0.85 (m, 2 H).</p>	434.1
54-L	 <p data-bbox="391 1189 790 1301">[5-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-dil)-pirimidin-4-iloxi-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="831 853 1214 1122">(DMSO-d₆) δ ppm 12.27 (br. S., 1 H) 10.62 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 8.30 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.39 (s, 1 H) 3.96 – 4.26 (m, 4 H) 3.60 – 3.78 (m, 2 H) 3.46 (ddd, J=11.49, 8.46, 2.78 Hz, 2 H) 2.01 (m, 2 H) 1.63 (m, 2 H) 1.29 (s, 3 H)</p>	460.2
54-M	 <p data-bbox="391 1648 790 1738">(5-ciclopropil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-dil)-pirimidin-4-iloxi-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="831 1435 1214 1682">(DMSO-d₆) δ ppm 12.24 (br. S., 1 H) 10.56 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 8.29 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.22 (s, 1 H) 4.07 – 4.13 (m, 4 H) 1.91 (dd, J=13.39, 3.54 Hz, 1 H) 0.95 (dd, J=8.34, 2.27 Hz, 2 H) 0.70 – 0.74 (m, 2 H)</p>	402.1

Comp de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
54-N	 <p data-bbox="391 705 790 795">(5-isopropil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrol-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="837 414 1204 660">(DMSO-d₆) δ ppm 12.22 (br. S., 1 H) 10.58 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 8.30 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 4.07 – 4.12 (m, 2 H) 4.09 (d, J=14.15 Hz, 2 H) 2.95 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 1.25 (d, J=6.82 Hz, 6 H).</p>	404.1
54-O	 <p data-bbox="391 1120 790 1232">[5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrol-3-il)-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="837 862 1204 1108">(DMSO-d₆) δ ppm 12.13 (s, 1H) 10.57 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 8.29 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=9.09, 2.53 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.29 (s, 1 H) 4.09 (d, J=12.63 Hz, 4 H) 1.41 (s, 3 H) 0.91-0.93 (m, 2 H) 0.74-0.78 (m, 2 H)</p>	416.2
54-P	 <p data-bbox="391 1590 790 1702">[5-(1-metil-ciclobutil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrol-3-il)-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="837 1400 1204 1624">(DMSO-d₆) δ ppm 10.11 (s, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 8.43 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=2.53 Hz, 2 H) 7.22 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.76 – 6.90 (m, 2 H) 4.21 (t, J=2.15 Hz, 2 H) 4.14 (t, J=2.27 Hz, 2 H) 3.48 (s, 2 H) 2.78 – 2.82 (m, 2 H) 1.41 – 1.52 (m, 5 H)</p>	430.3

Comp de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
54-Q	 <p data-bbox="391 712 790 824">[5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="837 504 1220 772">(DMSO-d₆) δ ppm 12.13 (br. S., 1 H), 10.55 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 3.84 (s, 2 H), 3.05 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 2.69 – 2.78 (m, 2 H), 1.41 (s, 3 H), 1.25 (br. S., 2 H), 0.89 – 0.97 (m, 2 H)</p>	430.2
54-R	 <p data-bbox="391 1227 790 1339">(5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-((S)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="837 929 1220 1176">(DMSO-d₆) δ ppm 10.56 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.29 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.34 (br. S., 1 H), 3.79 – 3.98 (m, 2 H), 2.89 – 3.04 (m, 2 H), 2.85 (dd, J=16.8, 3.4 Hz, 1 H), 2.27 – 2.39 (m, 1 H), 1.17 – 1.30 (m, 9 H)</p>	432.2
54-S	 <p data-bbox="391 1664 790 1776">(5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(R)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="837 1422 1220 1668">(DMSO-d₆) δ ppm 10.56 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.29 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 3.77 – 3.98 (m, 2 H), 2.90 – 3.03 (m, 2 H), 2.85 (dd, J=16.9, 3.5 Hz, 1 H), 2.27 – 2.39 (m, 1 H), 1.16 – 1.33 (m, 9 H)</p>	432.2

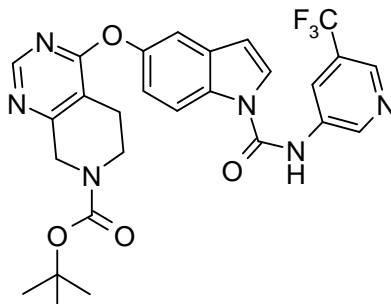
Comp de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
54-T	 <p data-bbox="391 719 798 831">[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="837 533 1214 757">(DMSO-d₆) δ ppm 12.79 (br. S., 1 H), 10.72 (br. S., 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.29 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.16 (br. S., 1 H), 7.42 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=10.9 Hz, 1 H), 6.60 – 6.77 (m, 2 H), 3.84 (br. S., 2 H), 3.06 (br. S., 2 H), 2.74 (br. S., 2 H), 1.39 (br. S., 2 H), 1.29 (br. S., 2 H)</p>	484.1
54-U	 <p data-bbox="391 1155 798 1245">(1-terbutil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="837 992 1214 1216">(MeOD) δ ppm 8.53 (s, 1 H) 8.33 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 4.19 (d, J=7.83 Hz, 4 H) 1.59 (s, 9 H)</p>	418.1
54-V	 <p data-bbox="391 1536 798 1648">5-((S)-(1-terbutil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="837 1335 1214 1671">(DMSO-d₆) δ ppm 8.40 (s, 1 H) 8.30 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.20 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.08 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.52 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 3.87 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 2.96 (ddd, J=10.36, 6.06, 4.29 Hz, 1 H) 2.85 (dd, J=16.80, 3.92 Hz, 1 H) 2.33 (dd, J=16.42, 9.60 Hz, 1 H) 1.54 (s, 9 H) 1.21 (d, J=6.32 Hz, 3 H)</p>	446.1

Comp de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
54-W	 <p>(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.57 (s, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.28 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.08 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 3.81 (s, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 3.03 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 2.72 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 2.27 (s, 3 H)</p>	404.0
54-X	 <p>(1-terbutil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.70 (s, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.30 (d, J=8.97 Hz, 1 H) 8.20 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.08 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 6.52 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 3.81 (s, 2 H) 3.03 (t, J=5.94 Hz, 2 H) 2.72 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 1.54 (s, 9 H)</p>	432.0
54-Y	 <p>(1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.53 (s, 1 H) 8.32 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.32 (s, 1 H) 4.51 (qd, J=6.61, 6.44 Hz, 1 H) 4.19 (d, J=6.06 Hz, 4 H) 2.32 (s, 3 H) 1.44 (d, J=6.82 Hz, 6 H)</p>	418.0
54-Z	 <p>(1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.62 (s, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.29 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.08 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.69 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 6.33 (s, 1 H) 4.48 (quinteto, J=6.57 Hz, 1 H) 3.81 (s, 2 H) 3.02 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 2.72 (t, J=5.56 Hz, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 1.38 (d, J=6.57 Hz, 6 H)</p>	432.0

Comp de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
54-AA	 <p data-bbox="391 683 790 761">(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="837 414 1220 683">(DMSO-d₆) δ ppm 10.72 (s, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.30 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.08 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.51 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 4.45 (dt, J=13.33, 6.60 Hz, 1 H) 3.81 (s, 2 H) 3.03 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 2.72 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 1.44 (d, J=6.57 Hz, 6H)</p>	418.0
54-AB	 <p data-bbox="391 1086 790 1164">(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="837 828 1220 1041">(DMSO-d₆) δ ppm 10.58 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 8.30 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 4.06 – 4.11 (m, 4 H) 3.68 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H)</p>	390.0
54-AC	 <p data-bbox="391 1444 790 1523">(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="837 1243 1220 1478">(MeOD) δ ppm 8.53 (s, 1 H) 8.33 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.53 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 4.46 (dt, J=13.39, 6.69 Hz, 1 H) 4.19 (d, J=6.82 Hz, 4 H) 1.50 (d, J=6.82 Hz, 6 H)</p>	404.1
54-AD	 <p data-bbox="391 1870 790 1971">[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="837 1601 1220 1825">(MeOD) δ ppm 12.80 (br. S., 1 H) 10.74 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 8.30 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 6.72 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 4.08 (d, J=1.52 Hz, 2 H) 4.06 – 4.13 (m, 2 H) 1.40 (br. S., 2 H) 1.30 (br. S., 2 H)</p>	470.9

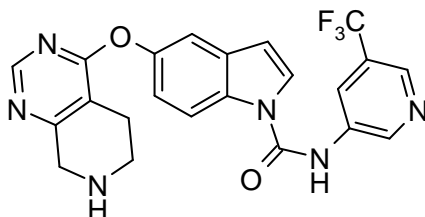
Ejemplo de ref. 55

Ref-55-A. Terbutil-éster del ácido 4-[1-(5-trifluoro-metil-piridin-3-il-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico.



- 5 Una solución del terbutil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxi)-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico (92 miligramos, 0.25 milimoles), y tetrahidrofurano (5 mililitros), se trata con NaH (20 miligramos, 0.50 milimoles, al 60 % en aceite mineral), y entonces se agrega el Ejemplo 13-A (304 miligramos, 0.75 milimoles). Después de 24 horas, la reacción se concentra al vacío, y se divide entre dicloro-metano y agua. La capa orgánica se elimina, se seca, y se concentra. El residuo crudo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 5 al 10 90 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 555.1 (M+1).

Ref-55-B. (5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

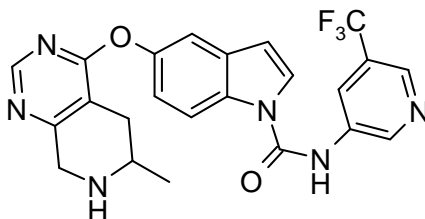


- 15 Una solución del terbutil-éster del ácido 4-[1-(5-trifluoro-metil-piridin-3-il-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico (47 miligramos, 85 micromoles), dicloro-metano (2 mililitros), y TFA (2 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces la solución se concentra, y el residuo se separa por medio de HPLC de semi-preparación (C18; del 10 al 100 % de I/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título.

- MS (ESI) m/z 455.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.54 (s, 1 H), 9.11 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.50 (t, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.30 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.13 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1 H), 6.81 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.04 (t, $J=5.8$ Hz, 2 H), 2.73 (t, $J=5.6$ Hz, 2 H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

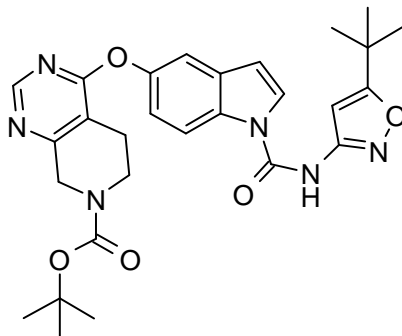
Ref-55-C. (\pm)-(5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



- 25 MS (ESI) m/z 469.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.07 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.32 – 8.42 (m, 2 H), 7.95 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J=9.1, 2.3$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 4.05 (d, $J=7.6$ Hz, 2 H), 3.18 (ddd, $J=10.5, 6.3, 4.2$ Hz, 1 H), 3.04 (dd, $J=17.4, 3.8$ Hz, 1 H), 2.52 (dd, $J=17.4, 10.4$ Hz, 1 H), 1.37 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H).

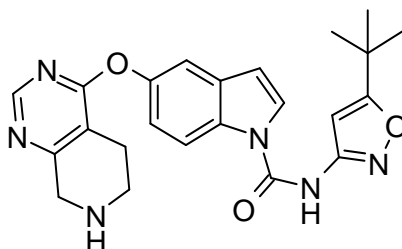
Ejemplo de ref. 56

Ref-56-A. Terbutil-éster del ácido 4-[1-(5-terbutil-isoxazol-3-il-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico.



- 5 A una solución del terbutil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxi)-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico, Ejemplo de ref. 31-C, (1.1 gramos, 3.00 milimoles) en tetrahidrofurano (50 mililitros), se le agrega NaH (0.360 gramos, 9.01 milimoles), bajo nitrógeno a 0°C, y la mezcla resultante se agita durante 1 hora. Entonces se agrega una solución de fenil-éster del ácido (5-terbutil-isoxazol-3-il)-carbámico (1.56 gramos, 6.00 milimoles) en tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agita a 0°C durante 1 hora. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante la
- 10 noche. La mezcla entonces se apaga con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y entonces se extrae con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran, y se condensan. El residuo se separa entonces mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 70 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 533.1 (M+1).

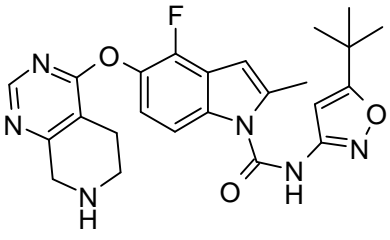
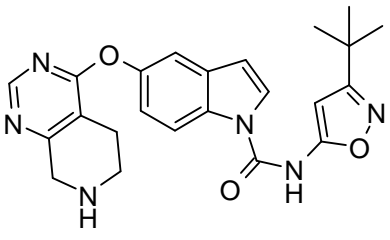
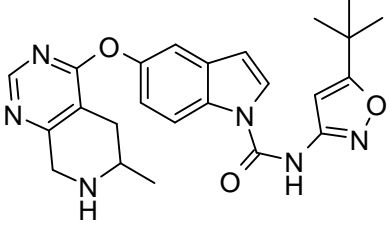
- 15 Ref-56-B. (5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

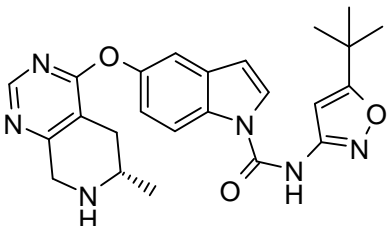
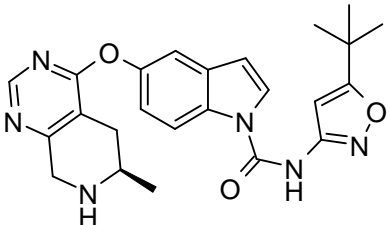
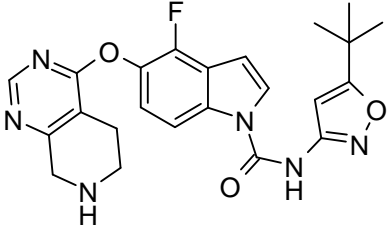


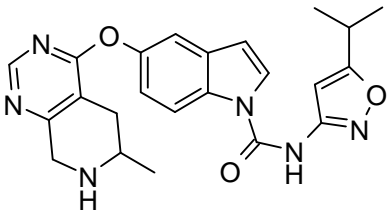
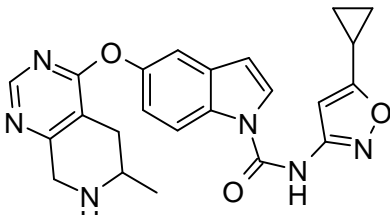
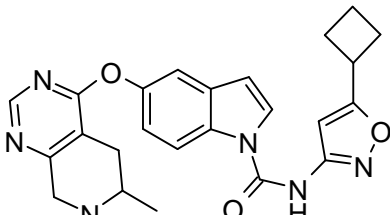
- 20 El terbutil-éster del ácido 4-[1-(5-terbutil-isoxazol-3-il-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico (1.4 gramos), se agita en la mezcla de dicloro-metano (200 mililitros) y TFA (2 mililitros) durante la noche. Después de la remoción de los solventes, el residuo se neutraliza con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrae con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran, y se condensan. El residuo se separa entonces mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 10 % de NH₃ 2 M en metanol / dicloro-metano), para proporcionar el compuesto del título.

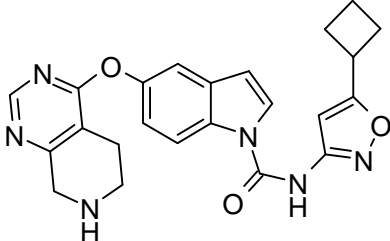
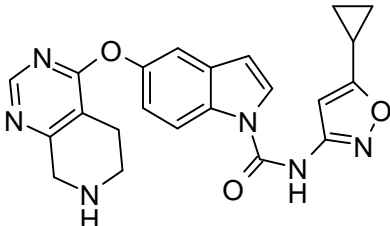
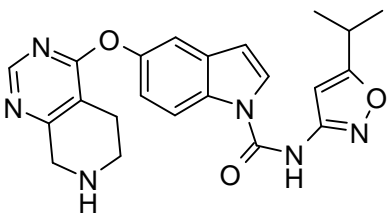
- 25 MS (ESI) m/z 432.9 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.37 (s, 1 H) 8.33 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 7.88 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 7.10 (dd, $J=8.84, 2.27$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 3.94 (s, 2 H) 3.17 (t, $J=5.94$ Hz, 2 H) 2.87 (t, $J=5.68$ Hz, 2 H) 1.38 (s, 9 H).

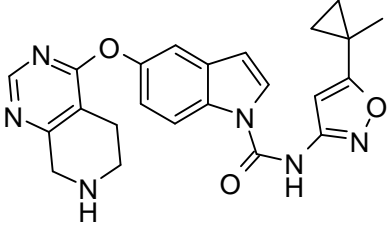
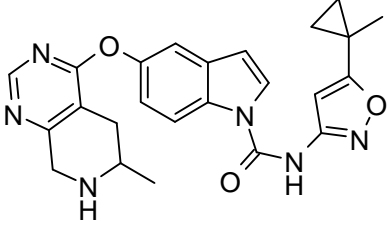
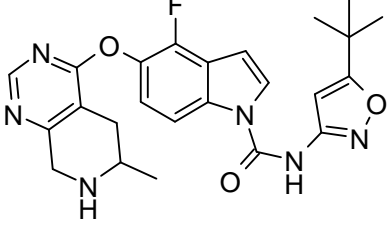
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

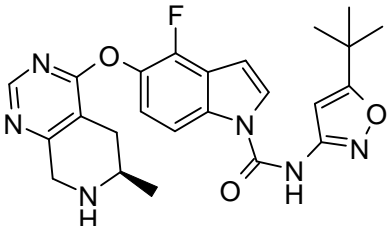
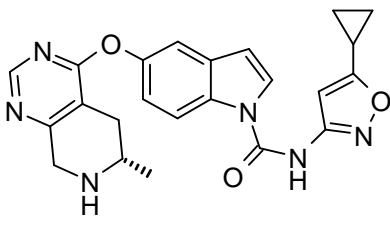
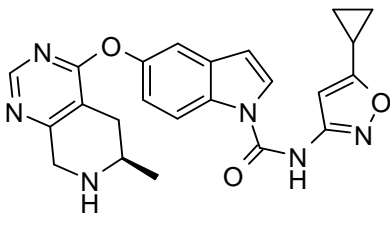
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
56-C	 <p data-bbox="379 696 799 801">4-fluoro-2-metil-(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.</p>	(MeOD) δ ppm 8.35 (br. S., 1 H) 7.48 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 7.04 (t, $J=6.69$ Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 6.49 (br. S., 1 H) 3.93 (br. S., 2 H) 3.15 (br. S., 2 H) 2.87 (br. S., 2 H) 2.58 (br. S., 3 H) 1.38 (s, 9H).	464.9
56-D	 <p data-bbox="379 1182 799 1265">(5-trifluoro-metil-oxazol-2-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.35 – 8.39 (m, 2 H) 7.90 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 6.71 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 6.37 (s, 1 H) 4.00 (s, 2 H) 3.21 – 3.25 (m, 2 H) 2.91 (s, 2 H) 1.36 (s, 9H).	433.0
56-E	 <p data-bbox="379 1664 799 1769">(±)-5-((5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.37 (s, 1 H), 8.34 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.10 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1 H), 6.73 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 3.90 – 4.08 (m, 2 H), 3.05 – 3.16 (m, 1 H), 3.00 (dd, $J=17.1, 3.7$ Hz, 1 H), 2.48 (dd, $J=17.1, 10.7$ Hz, 1 H), 1.39 (s, 9 H), 1.34 (d, $J=6.3$ Hz, 3H).	447.1

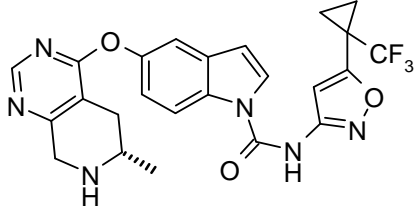
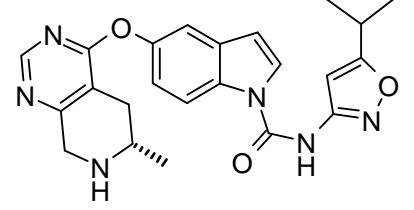
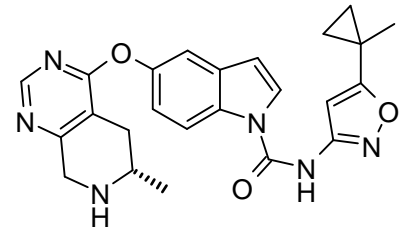
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
56-F	 <p data-bbox="368 750 805 862">(+)5-((S)-(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="831 414 1214 683">(DMSO-d₆) δ ppm 8.40 (s, 1 H) 8.29 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.72, 1.39 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 3.79 – 3.98 (m, 2 H) 2.91 – 3.05 (m, 1 H) 2.85 (d, J=16.17 Hz, 1 H) 2.34 (dd, J=16.17, 9.60 Hz, 1 H) 1.34 (s, 9 H) 1.21 (d, J=6.32 Hz, 3 H).</p> <p data-bbox="847 719 1198 772">R_t 8.92 minutos (Columna Chiralpak IA – MeCN/EtOH 4:6)</p>	447.2
56-G	 <p data-bbox="368 1243 805 1355">(-)5-((R)-(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.</p>	<p data-bbox="831 974 1214 1243">(DMSO-d₆) δ ppm 8.40 (s, 1 H) 8.29 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.75 (d, J= 3.79 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 3.81 – 3.95 (m, 2 H) 2.90 – 3.02 (m, 1 H) 2.85 (dd, J=17.05, 3.66 Hz, 1 H) 2.34 (dd, J=16.67, 9.85 Hz, 1 H) 1.34 (s, 9 H) 1.21 (d, J=6.32 Hz, 3H).</p> <p data-bbox="847 1279 1198 1332">R_t 11.77 minutos (Columna Chiralpak IA – MeCN/EtOH 4:6)</p>	447.1
56-H	 <p data-bbox="368 1736 805 1848">4-fluoro-(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="831 1456 1214 1646">(DMSO-d₆) δ ppm 8.41 (s, 1 H), 8.18 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.21 – 7.32 (m, 1 H), 6.87 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 3.85 (s, 2 H), 3.06 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 2.76 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 1.34 (s, 9 H).</p>	451.1

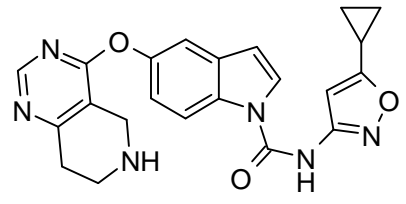
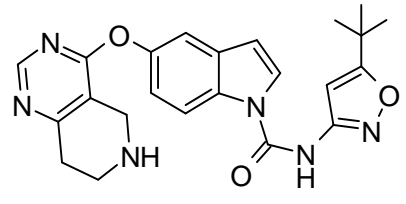
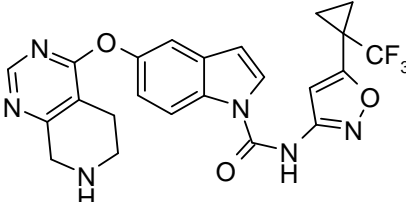
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
56-I	 <p data-bbox="383 728 798 840">(±)-(5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="829 414 1212 716">(DMSO-d₆) δ ppm 8.40 (s, 1 H), 8.29 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.69 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 3.79 – 3.96 (m, 2 H), 3.04 – 3.18 (m, 1 H), 2.90 – 3.03 (m, 1 H), 2.85 (dd, J=16.8, 3.4 Hz, 1 H), 2.33 (dd, J=16.7, 10.4 Hz, 1 H), 1.29 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 1.21 (d, J=6.3 Hz, 3 H).</p>	433.1
56-J	 <p data-bbox="383 1243 798 1355">(±)-5-((5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="829 907 1212 1209">(DMSO-d₆) δ ppm 8.40 (s, 1 H), 8.28 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 3.80 – 3.95 (m, 2 H), 2.90 – 3.03 (m, 1 H), 2.84 (dd, J=16.9, 3.5 Hz, 1 H), 2.33 (dd, J=16.7, 10.4 Hz, 1 H), 2.12 – 2.21 (m, 1 H), 1.21 (d, J=6.1 Hz, 3 H), 1.03 – 1.12 (m, 2 H), 0.91 – 0.97 (m, 2 H).</p>	431.0
56-K	 <p data-bbox="383 1780 798 1892">(±)-(5-ciclobutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.</p>	<p data-bbox="829 1422 1212 1724">(DMSO-d₆) δ ppm 8.40 (s, 1 H), 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 6.72 – 6.78 (m, 2 H), 3.81 – 3.95 (m, 2 H), 3.64 – 3.76 (m, 1 H), 2.90 – 3.03 (m, 1 H), 2.85 (dd, J=16.5, 3.4 Hz, 1 H), 2.31 – 2.41 (m, 3 H), 2.18 – 2.31 (m, 2 H), 1.98 – 2.12 (m, 1 H), 1.87 – 1.98 (m, 1 H), 1.18 – 1.24 (m, 3 H).</p>	445.1

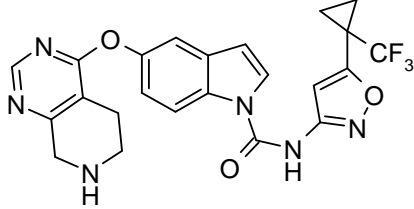
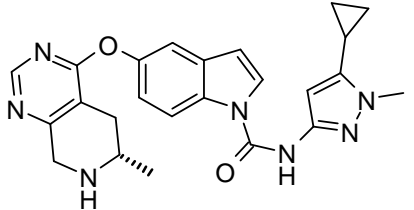
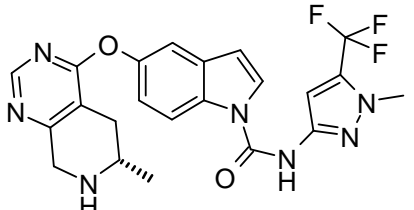
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
56-L	 <p data-bbox="368 772 804 853">(5-ciclobutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="831 414 1214 689">(DMSO-d₆) δ ppm 8.39 (s, 1 H), 8.30 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.71 – 6.78 (m, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 3.63 – 3.75 (m, 1 H), 3.03 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 2.72 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 2.30 – 2.43 (m, 2 H), 2.17 – 2.31 (m, 2 H), 1.99 – 2.11 (m, 1 H), 1.86 – 1.99 (m, 1 H).</p>	431.3
56-M	 <p data-bbox="368 1198 804 1279">(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="831 922 1214 1167">(DMSO-d₆) δ ppm 8.39 (s, 1 H), 8.28 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.03 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 2.72 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 2.12 – 2.22 (m, 1 H), 1.04 – 1.13 (m, 2 H), 0.89 – 0.98 (m, 2 H).</p>	417.2
56-N	 <p data-bbox="368 1668 804 1749">(5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="831 1348 1214 1592">(DMSO-d₆) δ ppm 8.40 (s, 1 H), 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.69 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.06 – 3.16 (m, 1 H), 3.03 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 2.72 (t, J=5.6 Hz, 2 H), 1.29 (d, J=7.1 Hz, 6 H).</p>	419.0

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
56-O	 <p data-bbox="391 757 782 869">[5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="837 421 1209 667">(DMSO-d₆) δ ppm 8.40 (s, 1 H), 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.03 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 2.72 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 1.46 (s, 3 H), 1.12 – 1.18 (m, 2 H), 0.90 – 0.97 (m, 2 H).</p>	431.2
56-P	 <p data-bbox="391 1211 782 1323">(±)-[5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="837 934 1209 1225">(DMSO-d₆) δ ppm 8.40 (s, 1 H), 8.28 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 3.80 – 3.95 (m, 2 H), 2.91 – 3.03 (m, 1 H), 2.85 (dd, J=16.9, 3.5 Hz, 1 H), 2.34 (dd, J=16.8, 10.2 Hz, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 1.21 (d, J=6.3 Hz, 3 H), 1.12 – 1.17 (m, 2 H), 0.91 – 0.96 (m, 2H).</p>	445.3
56-Q	 <p data-bbox="391 1666 782 1778">(±)-4-fluoro-5-((5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="837 1388 1209 1657">(DMSO-d₆) δ ppm 8.42 (s, 1 H), 8.19 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 3.90 (d, J=7.07 Hz, 2 H), 3.00 (ddd, J=10.23, 6.44, 3.79 Hz, 1 H), 2.86 (dd, J=17.18, 3.28 Hz, 1 H), 2.40 (dd, J=17.18, 10.36 Hz, 1 H), 1.34 (s, 9 H), 1.22 (d, J=6.32 Hz, 3 H).</p>	465.1

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
56-R	 <p data-bbox="379 750 798 862">4-fluoro-5-((<i>R</i>)-(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="837 414 1204 683">(DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.42 (s, 1 H), 8.19 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 3.90 (d, J=7.07 Hz, 2 H), 3.00 (ddd, J=10.23, 6.44, 3.79 Hz, 1 H), 2.86 (dd, J=17.18, 3.28 Hz, 1 H), 2.40 (dd, J=17.18, 10.36 Hz, 1 H), 1.34 (s, 9 H), 1.22 (d, J=6.32 Hz, 3 H).</p>	465.1
56-S	 <p data-bbox="379 1232 798 1344">5-((<i>S</i>)-(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="837 996 1204 1310">(DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.40 (s, 1 H), 8.27 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 3.79 – 3.95 (m, 2 H), 2.90 – 3.01 (m, 1 H), 2.85 (dd, J=16.9, 3.5 Hz, 1 H), 2.34 (dd, J=16.8, 10.2 Hz, 1 H), 2.12 – 2.23 (m, 1 H), 1.21 (d, J=6.3 Hz, 3 H), 1.05 – 1.12 (m, 2 H), 0.91 – 0.97 (m, 2 H)</p>	431.2
56-T	 <p data-bbox="379 1769 798 1881">5-((<i>R</i>)-(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="837 1444 1204 1758">(DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.40 (s, 1 H), 8.27 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 3.78 – 3.95 (m, 2 H), 2.91 – 3.04 (m, 1 H), 2.80 – 2.90 (m, 1 H), 2.27 – 2.40 (m, 1 H), 2.12 – 2.22 (m, 1 H), 1.21 (d, J=6.3 Hz, 3 H), 1.04 – 1.12 (m, 2 H), 0.90 – 0.98 (m, 2 H)</p>	431.0

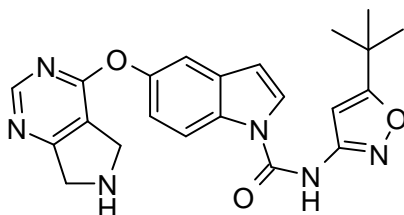
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
56-U	 <p data-bbox="384 674 788 786">5-((S)-[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="831 416 1214 689">(DMSO-d₆) δ ppm 8.41 (s, 1 H), 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.75 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 3.77 – 3.96 (m, 2 H), 2.95 – 3.05 (m, 1 H), 2.86 (dd, J=17.1, 3.4 Hz, 1 H), 2.32 (dd, J=3.9, 1.9 Hz, 1 H), 1.50 – 1.60 (m, 4 H), 1.22 (d, J=6.3 Hz, 3 H)</p>	499.1
56-V	 <p data-bbox="384 1113 788 1225">(5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-((S)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="831 855 1214 1128">(DMSO-d₆) δ ppm 1.21 (d, J=6.3 Hz, 3 H), 1.29 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 2.27 – 2.40 (m, 1 H), 2.85 (dd, J=16.9, 3.5 Hz, 1 H), 2.92 – 3.02 (m, 1 H), 3.05 – 3.18 (m, 1 H), 3.80 – 3.95 (m, 2 H), 6.69 (s, 1 H), 6.75 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H)</p>	433.2
56-W	 <p data-bbox="384 1621 788 1733">[5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-((S)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="831 1290 1214 1585">(DMSO-d₆) δ ppm 0.90 – 0.97 (m, 2 H), 1.11 – 1.18 (m, 2 H), 1.21 (d, J=6.3 Hz, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 2.34 (dd, J=16.8, 10.2 Hz, 1 H), 2.85 (dd, J=16.9, 3.5 Hz, 1 H), 2.90 – 3.03 (m, 1 H), 3.79 – 3.96 (m, 2 H), 6.67 (s, 1 H), 6.75 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=3.7 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H)</p>	445.2

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
56-X	 <p>(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 8.41 (s, 1 H), 8.27 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 3.92 (s, 2 H), 3.06 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 2.74 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 2.12 – 2.22 (m, 1 H), 1.04 – 1.13 (m, 2 H), 0.90 – 0.98 (m, 2 H).</p>	417.1
56-Y	 <p>(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[4,3-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 8.44 (s, 1 H), 8.29 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 4.00 (s, 2 H), 3.14 (app t, J=5.7 Hz, 2 H), 2.79 (app t, J=5.7 Hz, 2 H), 1.34 (s, 9 H)</p>	433.1
56-X	 <p>[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 8.40 (s, 1 H), 8.30 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.75 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 3.84 (s, 2 H), 3.05 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 2.73 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 1.46 – 1.61 (m, 4 H)</p>	485.1

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
56-Y	 <p data-bbox="379 734 794 846">[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.40 (s, 1 H), 8.30 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.75 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 3.84 (s, 2 H), 3.05 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 2.73 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 1.46 – 1.61 (m, 4 H)	485.1
56-Z	 <p data-bbox="379 1167 794 1279">(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-((S)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.58 (s, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.27 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.07 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.16 (s, 1 H) 3.87 (d, J=6.32 Hz, 2 H) 3.75 – 3.82 (m, 3 H) 2.94 – 2.96 (m, 1 H) 2.82 – 2.87 (m, 1H) 2.33 (ddd, J=3.85, 1.83, 1.64 Hz, 1 H) 1.85 – 1.96 (m, 1 H) 1.21 (d, J=6.32 Hz, 3 H) 0.92 – 1.02 (m, 2 H) 0.62 – 0.70 (m, 2 H)	444.1
56-AA	 <p data-bbox="379 1570 794 1682">(1-metil-5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-((S)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.40 (s, 1 H) 8.29 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.07 – 7.12 (m, 2 H) 6.74 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.87 (d, J=6.06 Hz, 2 H) 2.92 – 3.00 (m, 1 H) 2.85 (dd, J=16.93, 3.54 Hz, 1 H) 2.33 (dd, J=16.55, 10.48 Hz, 1 H) 1.21 (d, J=6.06 Hz, 3 H)	472.0

Ejemplo de ref. 57

Ref-57-A. (5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrol-3-il)-indol-1-carboxílico.

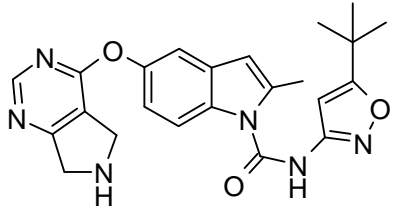
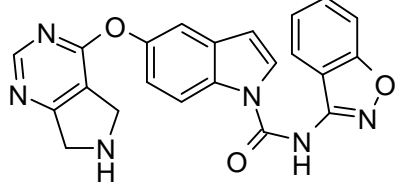
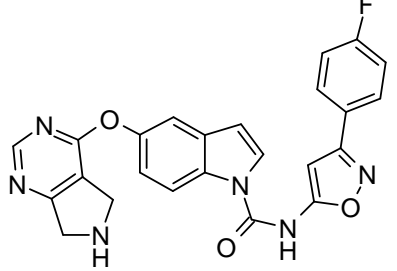


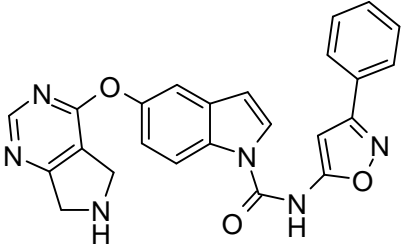
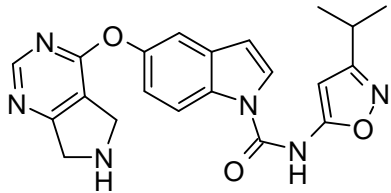
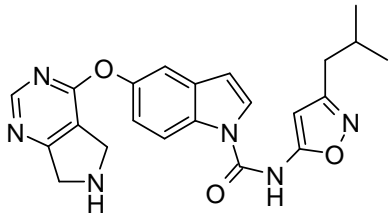
5 El 4-(1H-indol-5-iloxi)-5H-pirrolo-[3,4-*d*]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de terbutilo (127 miligramos, 0.360 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano (8 mililitros), se inunda con nitrógeno, y se enfría a 0°C. Se agrega hidruro de sodio (23 miligramos, 0.575 milimoles, al 60 % en aceite mineral), y la mezcla se agita durante 10 minutos. Se agrega 5-terbutil-isoxazol-3-il-carbamato de fenilo puro (140 miligramos, 0.538 milimoles), y la reacción se deja agitándose a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfría en un baño de hielo, y se apaga con una solución saturada de cloruro de amonio (100 mililitros). La mezcla entonces se diluye con acetato de etilo, y el producto se extrae (100 mililitros de EtOAc, 2 veces). Las capas orgánicas se combinan, se secan y se concentran, hasta obtener un aceite color café, el cual se disuelve en 10 mililitros de dicloro-metano, y se enfría en un baño de hielo, y se agregan 10 mililitros de TFA. En seguida de que se completa la reacción, el dicloro-metano y el TFA se eliminan, y se agrega acetato de etilo al residuo, junto con hidróxido de amonio, para apagar el TFA restante. La mezcla se diluye con agua, y se extrae con acetato de etilo (50 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas se eliminan, se secan, y se concentran. El residuo se absorbe sobre sílice, y se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 6 % de metanol / dicloro-metano), para obtener la N-(5-terbutil-isoxazol-3-il)-5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-*d*]-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol-1-carboxamida.

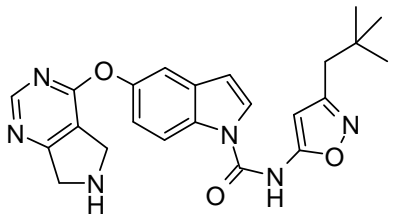
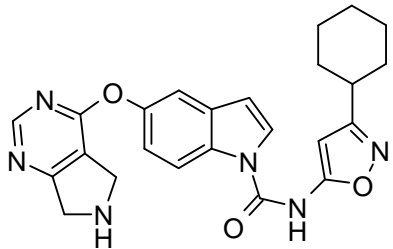
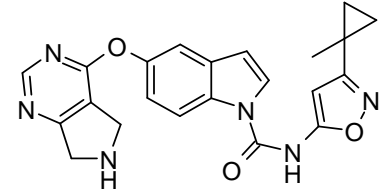
MS (ESI) m/z 419.2 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.56 (s, 1 H) 8.29 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 4.07 – 4.14 (m, 4 H) 1.34 (s, 9 H).

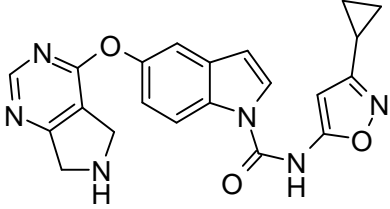
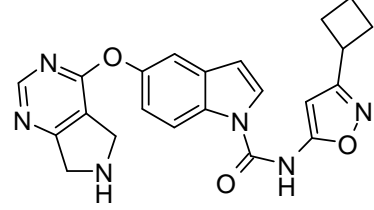
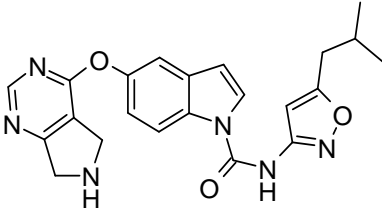
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

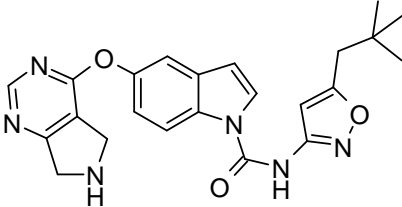
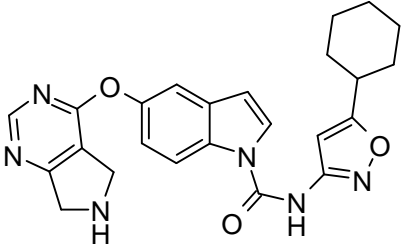
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	^1H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
57-B	<p>(3-terbutil-isoxazol-5-il)-amida del ácido 6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-<i>d</i>]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO- d_6) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 8.42 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=9.22, 2.40 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.22 (s, 1 H) 4.25 (br. S., 4 H) 1.28 (s, 9 H).	419.9

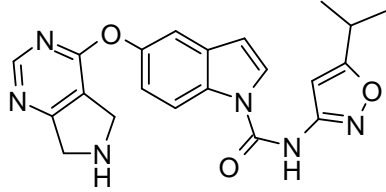
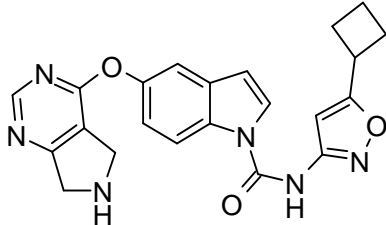
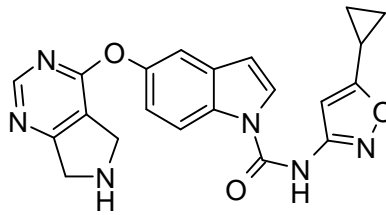
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
57-C	 <p data-bbox="379 824 783 936">(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-2-metil-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="820 667 1230 831">(MeOD) δ ppm 8.52 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 4.19 (d, J=5.56 Hz, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 1.39 (s, 9 H).</p>	433.2
57-D	 <p data-bbox="379 1451 783 1541">1,2-bencisoxazol-3-il-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="820 1151 1230 1368">(DMSO-d₆) δ ppm 8.58 (s, 1 H) 8.35 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.72 – 7.75 (m, 1 H) 7.68 (dd, J=6.82, 1.26 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.39 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.16 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.79 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.12 (d, J=14.91 Hz, 4H).</p>	413.1
57-E	 <p data-bbox="379 1921 783 2033">[3-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="820 1599 1230 1794">(DMSO-d₆) δ ppm 8.68 (s, 1 H) 8.58 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.88 (dd, J=8.84, 5.56 Hz, 2 H) 7.42 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.32 (dd, J=8.84, 4.55 Hz, 2 H) 7.08 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.60 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.58 (s, 1 H) 4.38 (d, J=5.31 Hz, 4 H).</p>	457.1

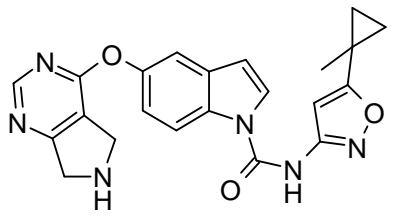
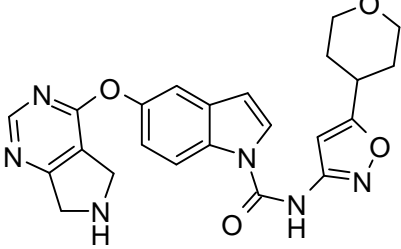
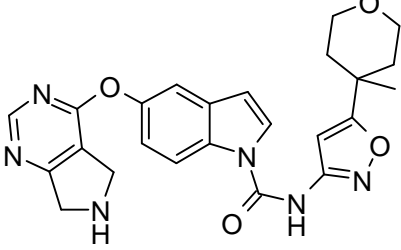
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
57-F	 <p data-bbox="379 712 783 797">(3-fenil-isoxazol-5-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="820 416 1235 577">(DMSO-d₆) δ ppm 8.68 (s, 1 H) 8.58 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.42 – 7.52 (m, 5 H) 7.09 (dd, J=8.97, 1.89 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.59 (s, 1 H) 4.36 (d, J=3.54 Hz, 4 H).</p>	439.1
57-G	 <p data-bbox="379 1104 783 1189">(3-isopropil-isoxazol-5-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.</p>	<p data-bbox="820 864 1235 1048">(DMSO-d₆) δ ppm 8.62 (s, 1 H) 8.44 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=9.09, 2.53 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.17 (s, 1 H) 4.26 (d, J=5.56 Hz, 4 H) 2.88 – 2.96 (m, 1 H) 1.23 (d, J=6.82 Hz, 6 H).</p>	405.1
57-H	 <p data-bbox="379 1574 783 1659">(3-isobutil-isoxazol-5-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.</p>	<p data-bbox="820 1256 1235 1462">(DMSO-d₆) δ ppm 8.62 (s, 1 H) 8.43 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 4.25 (br. S., 3 H) 4.08 (br. S., 1 H) 2.41 – 2.45 (m, 2 H) 1.96 (dd, J=13.52, 6.69 Hz, 1 H) 0.94 (d, J=6.57 Hz, 6H).</p>	419.0

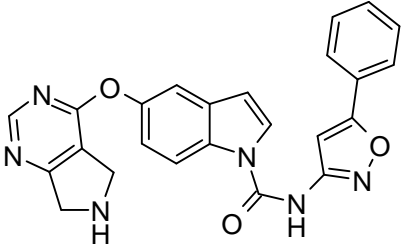
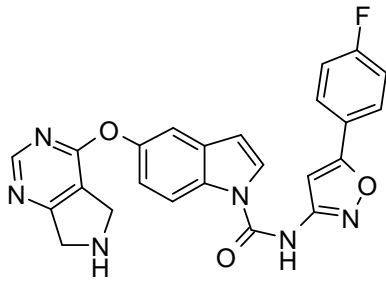
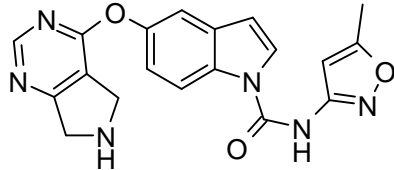
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
57-I	 <p data-bbox="379 678 782 786">[3-(2,2-dimetil-propil)-isoxazol-5-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.54 (s, 1 H) 8.39 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.32 (s, 1 H) 4.26 (br. S., 4 H) 2.56 (s, 2 H) 0.98 – 1.04 (m, 9H).	433.1
57-J	 <p data-bbox="379 1211 782 1290">(3-ciclohexil-isoxazol-5-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.62 (s, 1 H) 8.42 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.14 (s, 1 H) 4.22 – 4.29 (m, 4 H) 2.63 (s, 1 H) 1.89 (d, J=12.13 Hz, 2 H) 1.73 – 1.79 (m, 2 H) 1.23 – 1.50 (m, 6 H).	445.0
57-K	 <p data-bbox="379 1601 782 1709">[3-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-5-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.58 (s, 1 H) 8.51 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 4.15 (s, 4 H) 1.37 (s, 3 H) 0.92 (m, 2 H) 0.77 (m, 2 H)	417.1

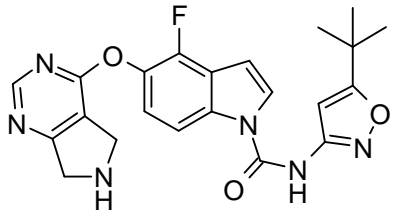
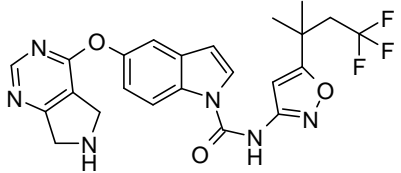
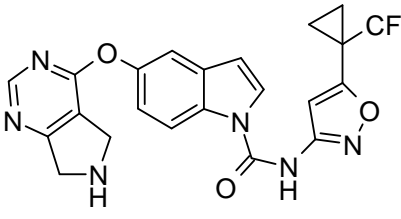
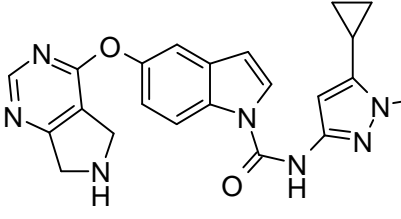
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
57-L	 <p data-bbox="376 734 783 819">(3-ciclopropil-isoxazol-5-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="820 416 1235 607">(sal de TFA) (DMSO-d₆) δ ppm 8.68 (s, 1 H) 8.37 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.15 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.03 (s, 1 H) 4.42 (d, J=10.11 Hz, 4 H) 1.96 (m, 1 H) 0.97 – 1.03 (m, 2 H) 0.77 – 0.80 (m, 2 H)</p>	403.1
57-M	 <p data-bbox="376 1144 783 1229">(3-ciclobutil-isoxazol-5-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="820 882 1235 1072">(DMSO-d₆) δ ppm 8.62 (s, 1 H) 8.45 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.19 (s, 1 H) 4.26 (d, J=1.77 Hz, 4 H) 2.24 – 2.34 (m, 4 H) 1.82-2.08 (m, 3 H)</p>	417.2
57-N	 <p data-bbox="376 1608 783 1693">(5-isobutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.</p>	<p data-bbox="820 1290 1235 1480">(DMSO-d₆) δ ppm 8.56 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.17 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 4.07 – 4.13 (m, 4 H) 2.68 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 2.01-2.03 (m, 1 H) 0.95 (d, J=6.82 Hz, 6 H)</p>	419.1

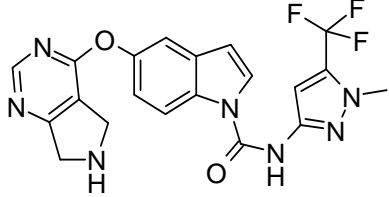
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
57-O	 <p data-bbox="379 645 783 757">[5-(2,2-dimetil-propil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="815 416 1240 584">(DMSO-d₆) δ ppm 8.56 (s, 1 H) 8.29 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 4.06 – 4.30 (m, 4 H) 2.69 (s, 2 H) 0.98 (s, 9 H)</p>	433.1
57-P	 <p data-bbox="379 1413 783 1496">(5-ciclohexil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="815 1196 1240 1413">(DMSO-d₆) δ ppm 8.56 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.16 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 4.07 – 4.13 (m, 4 H) 2.83 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 1.99 (br. S., 2 H) 1.76 (d, J=16.17 Hz, 2 H) 1.34 – 1.51 (m, 6 H).</p>	445.0

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
57-Q	 <p data-bbox="379 658 767 741">(5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.56 (s, 1 H) 8.29 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 4.00 – 4.20 (m, 4 H) 3.11 (m, 1 H) 1.29 (d, J=7.07 Hz, 6 H).	405.1
57-R	 <p data-bbox="379 1144 767 1227">(5-ciclobutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.56 (s, 1 H) 8.30 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.72 – 6.82 (m, 2 H) 4.00 – 4.20 (m, 4 H) 3.70 (m, 1 H) 2.32 – 2.43 (m, 2 H) 2.17 – 2.31 (m, 2 H) 1.85 – 2.14 (m, 2 H).	417.1
57-S	 <p data-bbox="379 1615 767 1697">(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.55 (s, 1 H) 8.29 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 4.04 – 4.16 (m, 4 H) 2.07 – 2.26 (m, 1 H) 1.01 – 1.15 (m, 2 H) 0.87 – 0.98 (m, 2 H).	403.1

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
57-T	 <p data-bbox="379 674 782 786">[5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="815 416 1240 607">(DMSO-d₆) δ ppm 8.56 (s, 1 H) 8.29 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 4.01 – 4.19 (m, 4 H + 1 N-H) 1.46 (s, 3 H) 1.07 – 1.21 (m, 2 H) 0.86 – 1.02 (m, 2 H).</p>	417.1
57-U	 <p data-bbox="379 1144 782 1256">[5-(tetrahidro-piran-4-il)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="815 855 1240 1068">(DMSO-d₆) δ ppm 8.56 (s, 1 H) 8.29 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.73 – 6.78 (m, 2 H) 4.06 – 4.13 (m, 4 H) 3.89 – 3.94 (m, 2 H) 3.43 – 3.45 (m, 1 H) 3.09 – 3.18 (m, 2 H) 1.90 – 1.96 (m, 2 H) 1.64 – 1.75 (m, 2 H).</p>	447.1
57-V	 <p data-bbox="379 1619 782 1731">[5-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="815 1330 1240 1570">(DMSO-d₆) δ ppm 8.56 (s, 1 H) 8.29 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.76 (m, 2 H) 4.08 (d, J=2.02 Hz, 2 H) 4.07 – 4.14 (m, 2 H) 3.71 – 3.77 (m, 2 H) 3.42 – 3.49 (m, 2 H) 2.06 (d, J=5.56 Hz, 1 H) 2.06 (dd, J=18.19, 3.54 Hz, 1 H) 1.64 – 1.72 (m, 2 H) 1.35 (s, 3 H)</p>	461.1

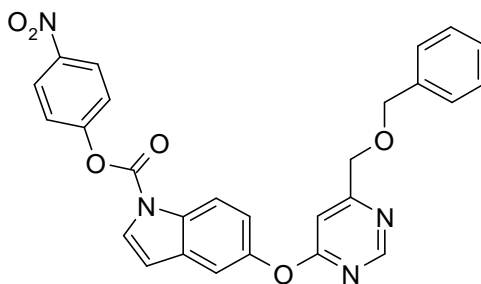
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
57-W	 <p data-bbox="379 712 783 801">(5-fenil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.</p>	<p data-bbox="815 416 1240 584">(DMSO-d₆) δ ppm 8.56 (s, 1 H) 8.21 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=5.56 Hz, 2 H) 7.55 (s, 2 H) 7.45 (s, 2 H) 7.48 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 4.08 (d, J=1.77 Hz, 4 H)</p>	439.1
57-X	 <p data-bbox="379 1238 783 1350">[5-(4-fluoro-fenil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="815 864 1240 999">(DMSO-d₆) δ ppm 8.55 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.20 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.92 (m, 2 H) 7.52 (m, 2 H) 7.44 (d, J=2.53 Hz, 2 H) 7.42 (s, 2 H) 7.12 (m, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 4.07 (m, 4 H).</p>	457.1
57-Y	 <p data-bbox="379 1630 783 1720">(5-metil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="815 1413 1240 1581">(DMSO-d₆) δ ppm 8.56 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.17 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 4.09 – 4.13 (m, 4 H) 2.44 (s, 3 H).</p>	337.1

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
57-Z	 <p data-bbox="379 674 782 757">(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-4F-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.56 (s, 1 H) 8.20 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.31 (dd, J=7.83 Hz, 9.09 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 4.23 (s, 2 H) 4.10 – 4.12 (m, 2 H) 1.34 (s, 9 H).	435.2 (M-1)
57-AA	 <p data-bbox="379 1048 782 1153">[5-(3,3,3-trifluoro-1,1-dimetil-propil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.62 (s, 1 H), 8.30 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.78 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 2.71 – 2.91 (m, 2 H), 1.46 (s, 6 H)	487.0
57-AB	 <p data-bbox="379 1480 782 1585">[5-(1 trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.56 (s, 1 H) 8.30 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.15-7.16 (m, 1 H) 7.16 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 6.76 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 4.06 – 4.18 (m, 2 H) 4.11 (m, 2 H) 1.53 – 1.60 (m, 4 H)	471.1
57-AC	 <p data-bbox="379 1917 782 2022">(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.60 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.29 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=9.09, 2.53 Hz, 1 H) 6.72 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.16 (s, 1H) 4.59 (br. S., 4 H) 3.79 (s, 3 H) 1.91 (s, 1 H) 0.87 – 1.06 (m, 2 H) 0.50 – 0.71 (m, 2 H)	416.1

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
57-AD	 <p>(1-metil-5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.55 (s, 1 H) 8.30 (d, <i>J</i> =8.84 Hz, 1 H) 8.17 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H) 7.46 (d, <i>J</i> =2.27 Hz, 1 H) 7.14 (dd, <i>J</i> =9.09, 2.53 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 6.75 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H) 4.03 – 4.16 (m, 4 H) 3.95 (s, 3H)	444.0

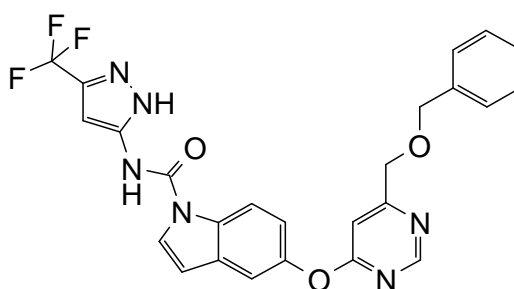
Ejemplo de ref. 58

Ref-58-A. 4-nitro-fenil-éster del ácido 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



- 5 A una solución de 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol (943 miligramos, 2.85 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros), se le agrega hidruro de sodio (102 miligramos, 4.27 milimoles, al 60 % en aceite mineral) bajo nitrógeno a 0°C, y la mezcla resultante se agita durante 1 hora. Entonces esta mezcla de reacción se agrega a la solución de cloroformato de *p*-nitro-fenilo en tetrahidrofurano a 0°C. La mezcla se agita a 0°C durante 1 hora. Entonces la mezcla se apaga con agua, y el producto se extrae con EtOAc (2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua,
- 10 salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se condensan. El residuo se separa mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 60 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 496.9 (M+1).

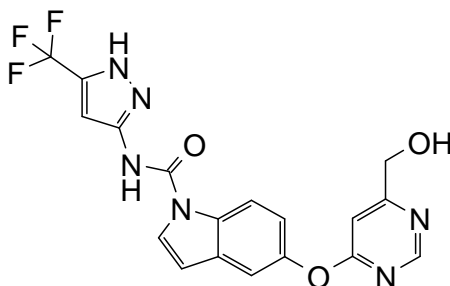
58-B. (5-trifluoro-metil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



- 15 A una solución de 5-trifluoro-metil-2H-pirazol-3-il-amina (876 miligramos, 5.80 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros), se le agrega NaH (348 miligramos, 8.70 milimoles, al 60 % en aceite mineral) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se agita a 0°C durante 1 hora. En ese punto, se agrega el 4-nitro-fenil-éster del ácido 5-(6-benciloxi-metil-

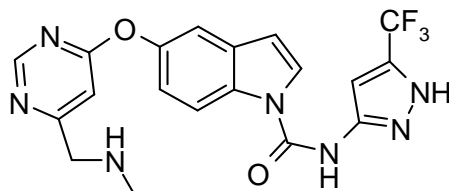
5 pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico (1440 miligramos, 2.90 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros). La mezcla resultante se agita durante la noche, Entonces la mezcla se apaga con cloruro de amonio acuoso saturado. El producto se extrae con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se condensan. El residuo se separa mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 70 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 509.0(M+1).

58-C. (5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



10 Una solución de la (5-trifluoro-metil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico (150 miligramos, 0.295 milimoles), y TFA (1.5 mililitros), se agita a 110°C durante 1.5 horas. Después de la remoción del exceso de TFA, el residuo se apaga con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla entonces se extrae con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se condensan. El residuo se separa mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 100 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 418.9(M+1).

15 58-D. (5-trifluoro-metil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



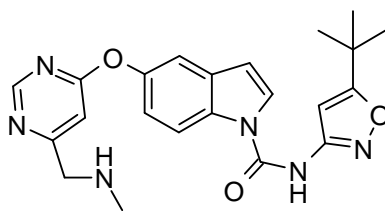
20 La (5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico (50 miligramos, 0.120 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano (5 mililitros), y se agrega trietil-amina (0.033 mililitros, 0.239 milimoles) a 0°C, seguida por MsCl (0.014 mililitros, 0.179 milimoles). La mezcla se agita a 0°C durante 0.5 horas. Entonces, la mezcla se diluye con EtOAc, y se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se condensa. El residuo se utiliza entonces directamente como está, en el siguiente paso.

25 A una solución del 6-[1-(5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil-éster del ácido metano-sulfónico (50 miligramos, 0.101 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros), se le agrega metil-amina en metanol (0.5 mililitros, 2.0 M). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 días, y entonces se condensa. El residuo se separa entonces mediante HPLC de semi-preparación para proporcionar el compuesto del título.

MS (ESI) m/z 431.9 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1 H), 8.43 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 7.11 (dd, $J=8.97, 2.40$ Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.74 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 2.44 (s, 3 H).

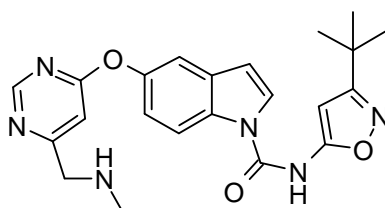
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

30 58-E. (5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



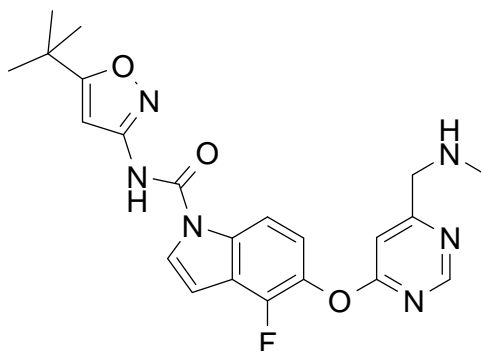
MS (ESI) m/z 421.0 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1 H) 8.37 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 7.91 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 7.41 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.12 (dd, $J=8.84, 2.27$ Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 6.74 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 3.79 (s, 2 H) 2.41 (s, 3 H) 1.39 (s, 9 H).

- 5 58-F. (3-terbutil-isoxazol-5-il)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



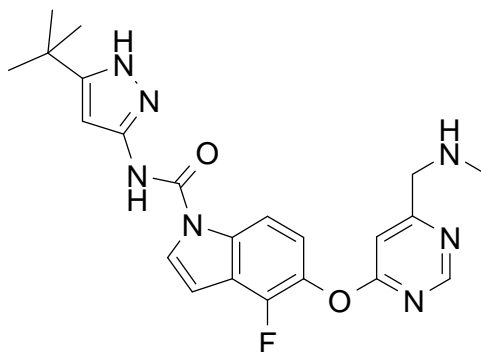
MS (ESI) m/z 421.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1 H), 8.42 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.05 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.64 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.34 (s, 9 H).

- 10 58-G. 4-fluoro-(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico



MS (ESI) m/z 439.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.66 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 8.19 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 8.15 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.22 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 3.79 (s, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 1.34 (s, 9 H).

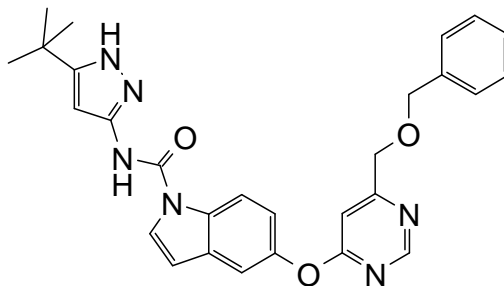
- 15 58-H. (5-terbutil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-fluoro-5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico



MS (ESI) m/z 439.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.63 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J=8.84, 7.58$ Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.80 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.36 (s, 9H).

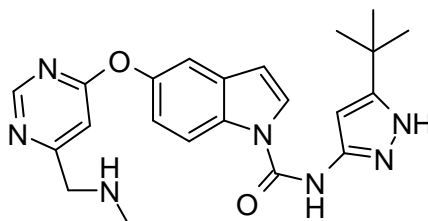
Ejemplo 59

- 5 59-A. (5-terbutil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



- 10 A una solución del 4-nitro-fenil-éster del ácido 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico, Ejemplo 58A, (100 mili-gramos, 0.201 milimoles), y 5-terbutil-1H-pirazol-3-il-amina (56.1 miligramos, 0.403 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros), se le agrega di-isopropil-etil-amina (0.11 mililitros, 0.604 milimoles). La mezcla resultante se agita a 65°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se apaga con agua. El producto se extrae con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se condensan. El residuo se separa mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 60 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 497.0(M+1)

- 15 59-B. (5-terbutil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

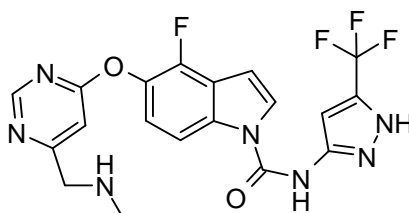


La elaboración de la (5-terbutil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico hasta la (5-terbutil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico, se lleva a cabo de una forma similar a la descrita anteriormente para el Ejemplo 58D.

- 20 MS (ESI) m/z 420.0 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (br. S., 1 H), 8.35 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H), 7.41 (br. S., 1 H), 7.10 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 6.99 (br. S., 1 H), 6.72 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H), 6.37 (br. S., 1 H), 3.78 (br. S., 2 H), 2.41 (br. S., 3 H), 1.36 (br. S., 9 H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

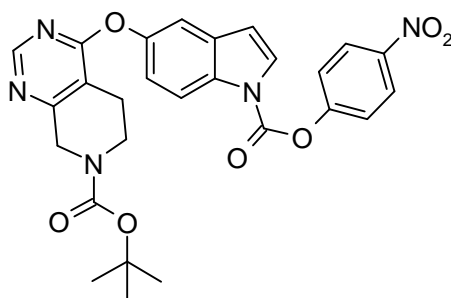
- 25 59-C. (5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-fluoro-5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



MS (ESI) m/z 450.0 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.73 (s, 1 H), 8.32 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.09 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.20 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 4.02 – 4.14 (m, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 2.45 (s, 3 H).

Ejemplo de ref. 60

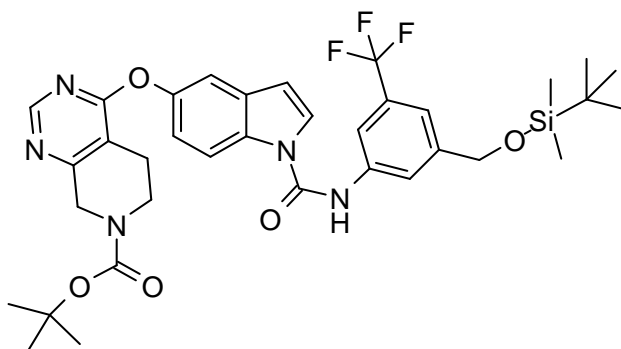
- 5 Ref-60-A. 4-(1-((4-nitro-fenoxi)-carbonil)-1H-indol-5-iloxi)-5,6-dihidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7(8H)-carboxilato de terbutilo.



- 10 A una solución de 4-(1H-indol-5-iloxi)-5,6-dihidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7(8H)-carboxilato de terbutilo, Ejemplo de ref. 31-C, (1 gramo, 2.73 milimoles) en 20 mililitros de tetrahidrofurano, se le agrega hidruro de sodio (0.164 gramos, 4.09 milimoles, al 60 % en aceite mineral) a 0°C. Después de 1.5 horas, se agrega una solución de carbono-clorhidato de 4-nitro-fenilo (1.65 gramos, 8.19 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros). La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante la noche antes de apagarse con agua helada, y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera antes de secarse (Na_2SO_4), y se concentran. El residuo se separa entonces mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 20 al 80 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título.

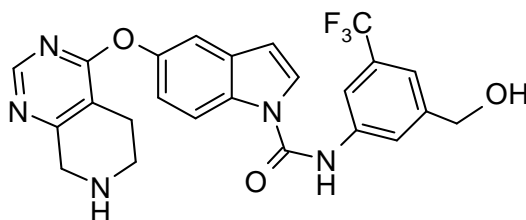
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.54 (s, 1 H), 8.34 – 8.43 (m, 2 H), 7.79 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 7.49 – 7.57 (m, 2 H), 7.41 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 5.31 (s, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 3.80 (t, $J=5.8$ Hz, 2 H), 2.95 (t, $J=5.6$ Hz, 2 H), 1.53 (s, 9 H).

- 20 Ref-60-B. 4-(1-(3-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-5-trifluoro-metil)-fenil-carbamoi)-1H-indol-5-iloxi)-5,6-dihidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7(8H)-carboxilato de terbutilo.



- 25 A una solución de la 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (0.067 mililitros, 0.391 milimoles) en tetrahidrofurano (1.5 mililitros), se le agrega $n\text{-BuLi}$ (0.13 mililitros, 0.331 milimoles), a -78°C . Después de 15 minutos, se agrega 3-(terbutil-dimetil-silaniloxi-metil)-5-trifluoro-metil-fenil-amina. Después de 15 minutos adicionales, se agrega por goteo una solución de 4-(1-((4-nitro-fenoxi)-carbonil)-1H-indol-5-iloxi)-5,6-dihidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7(8H)-carboxilato de terbutilo en tetrahidrofurano (3 mililitros), a -78°C . Después de 1 hora, la reacción se diluye con EtOAc, se apaga con agua helada, y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan (Na_2SO_4), y se concentran. El residuo se separa mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 10 al 60 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 698.3 (M+1).

- 30 Ref-60-C. (3-hidroxi-metil-5-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

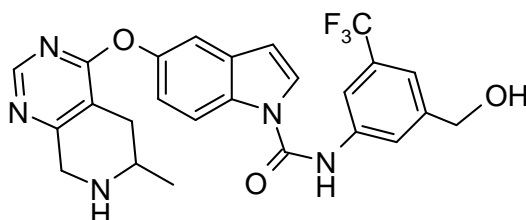


- 5 El 4-(1-(3-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-5-(trifluoro-metil)-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi)-5,6-dihidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7(8H)-carboxilato de terbutilo se trata con TFA al 50 % en dicloro-metano durante 1 hora. Entonces la solución se concentra, y el residuo se absorbe en EtOAc, se lava con bicarbonato saturado de sodio y salmuera antes de secarse (Na_2SO_4), y se concentra. El residuo se separa entonces mediante HPLC (C18; del 12 al 42 % de $\text{I}/\text{H}_2\text{O}$ con TFA al 0.1 %), para dar el compuesto del título.

MS (ESI) m/z 484.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.37 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.27 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $J=3.7$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=10.9$ Hz, 2 H), 7.38 – 7.49 (m, 2 H), 7.12 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J=3.7$ Hz, 1 H), 5.50 (t, $J=5.7$ Hz, 1 H), 4.62 (d, $J=5.7$ Hz, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 3.03 (t, $J=5.7$ Hz, 2 H), 2.72 (t, $J=5.5$ Hz, 2 H).

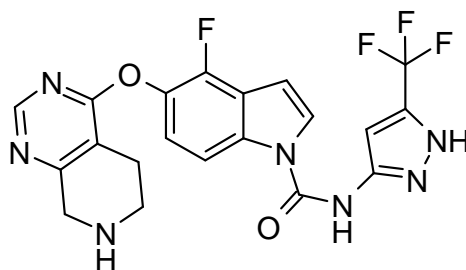
- 10 Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Ref-60-D. (\pm)-(3-hidroxi-metil-5-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



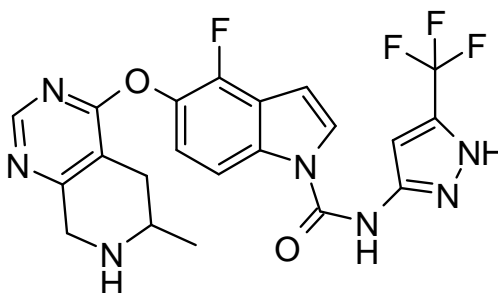
- 15 MS (ESI) m/z 498.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.35 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.27 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=11.1$ Hz, 2 H), 7.40 – 7.46 (m, 2 H), 7.11 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 5.48 (t, $J=5.7$ Hz, 1 H), 4.62 (d, $J=5.6$ Hz, 2 H), 3.79 – 3.96 (m, 2 H), 2.90 – 3.03 (m, 1 H), 2.85 (dd, $J=17.1, 3.4$ Hz, 1 H), 2.29 – 2.38 (m, 1 H), 1.22 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H).

Ref-60-E. (5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-fluoro-5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



- 20 MS (ESI) m/z 462.3 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.38 (br. S., 1 H), 8.13 – 8.24 (m, 1 H), 7.83 – 7.96 (m, 1 H), 7.12 – 7.24 (m, 1 H), 6.81 – 6.87 (m, 1 H), 6.54 (br. S., 1 H), 3.97 (s, 2 H), 3.14 – 3.24 (m, 2 H), 2.92 (br. S., 2 H).

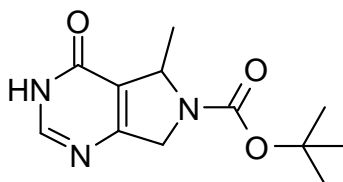
Ref-60-F. (\pm)-4-fluoro-(5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



MS (ESI) m/z 476.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.44 (s, 1 H), 8.24 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 7.22 (t, J=8.08 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=4.04 Hz, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 3.90-3.96 (m, 2 H), 3.07 (ddd, J=10.11, 6.06, 4.04 Hz, 1 H), 2.90-2.94 (m, 1 H), 2.38-2.45 (m 1H), 1.24 (d, J=4.04 Hz, 3H).

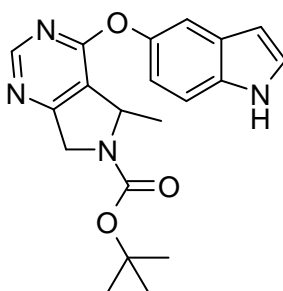
5 Ejemplo de ref. 61

Ref-61-A. (±)-terbutil-éster del ácido 5-metil-4-oxo-3,4,5,7-tetrahidro-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6-carboxílico.



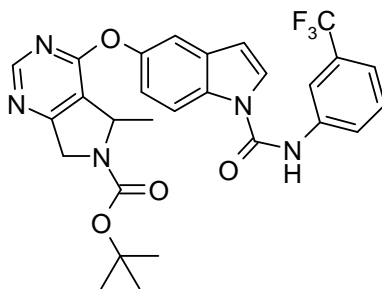
A una suspensión de NaH (9.72 gramos, 243 milimoles, al 60 % en aceite mineral) en tolueno (100 mililitros), se le agrega el etil-éster del ácido etoxi-carbonil-amino-acético (38 gramos, 187 milimoles) a 0°C. La reacción se deja agitando durante 5 horas a la misma temperatura. En ese punto, se agrega el etil-éster del ácido but-2-enoico (25.6 gramos, 224 milimoles), y la reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y se agita durante 2 horas adicionales. Se agrega etanol (30 mililitros), y la reacción entonces se evapora. El 3-etil-2-metil-4-oxo-pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-terbutilo crudo se disuelve en EtOH (1500 mililitros), entonces se agrega acetato de formamidina (343 gramos, 1189 milimoles), seguida por etóxido de sodio (47.2 gramos, 694 milimoles). La reacción se deja agitando a 90°C durante 8 horas. Entonces se elimina el solvente, y al material crudo se le agrega una solución saturada de NH₄Cl (200 mililitros), seguida por dicloro-metano (1 litro). La capa de agua se extrae dos veces con dicloro-metano. Los orgánicos se secan y se evaporan. El producto crudo se separa mediante FCC (DCM/MeOH, de 100:0 a 90:10), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 252.2 (M+1).

Ref-61-B. (±)-terbutil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxi)-5-metil-5,7-dihidro-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6-carboxílico.



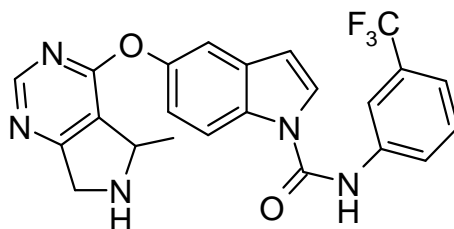
A una solución del terbutil-éster del ácido 5-metil-4-oxo-3,4,5,7-tetrahidro-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6-carboxílico (1 gramo, 3.98 milimoles) en acetonitrilo (40 mililitros), se le agrega PyBOP (2.69 gramos, 5.17 milimoles), seguido por DBU (1.200 mililitros, 7.96 milimoles). Después de 20 minutos, se agrega 5-hidroxi-indol (1.060 gramos, 7.96 milimoles). La reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción entonces se evapora, el producto crudo se agrega a una columna de gel de sílice, y se eluye con heptano/acetato de etilo (de 100:0 a 60:40), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 367.05 (M+1).

Ref-61-C. (±)-terbutil-éster del ácido 5-metil-4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,7-dihidro-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6-carboxílico.



5 A una solución del *tert*-butil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxi)-5-metil-5,7-dihidro-pirroló-[3,4-*d*]-pirimidin-6-carboxílico (400 miligramos, 1.092 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) a 0°C, se le agrega hidruro de sodio (74.2 miligramos, 1.856 milimoles, al 60 % en aceite mineral). Después de 10 minutos, se agrega el 1-isocianato-3-trifluorometil-benceno (0.314 mililitros, 2.183 milimoles), y la reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente. Después de 2 horas, se agrega una solución saturada de NH₄Cl en agua (5 mililitros). Los orgánicos se extraen con EtOAc (3 veces), se secan y se evaporan, para dar el *tert*-butil-éster del ácido 5-metil-4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,7-dihidro-pirroló-[3,4-*d*]-pirimidin-6-carboxílico crudo. MS (ESI) *m/z* 554.9 (M+1).

10 Ref-61-D. (±)-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló-[3,4-*d*]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



15 A una solución del *tert*-butil-éster del ácido 5-metil-4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,7-dihidro-pirroló-[3,4-*d*]-pirimidin-6-carboxílico en dicloro-metano (20 mililitros), se le agrega TFA (20 mililitros, 134 milimoles) a 0°C. Después de 30 minutos, la reacción se calienta a temperatura ambiente. En este punto, la reacción se evapora, y el producto crudo se disuelve en EtOAc. Se agregan unas cuantas gotas de NH₄OH a la base libre de la amina, y entonces se evapora la mezcla entera. El producto crudo se agrega a una columna de gel de sílice, y se eluye con dicloro-metano / MeOH / NH₄OH (de 100:0:0 a 93:6:1), para dar la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló-[3,4-*d*]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico racémica.

20 MS (ESI) *m/z* 454.9 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.50 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 7.94 (br. S., 2 H) 7.57 (s, 1 H) 7.42 (br. S., 2 H) 7.12 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 4.70 (br. S., 1 H) 4.10-4.22 (m, 2 H) 1.60 (d, J=6.57 Hz, 3 H).

Entonces se separa el racemato utilizando HPLC quiral (columna IA; 40 % de heptano, 60 % de etanol), para dar los enantiómeros correspondientes D-1 y D-2.

25 Ref-61-D-1. (+)-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló-[3,4-*d*]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

R_t = 6.09 minutos; MS (ESI) *m/z* 454.9 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.48 (s, 1 H) 8.30 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 7.87 (d, J=3.54 Hz, 2 H) 7.52 (t, J=8.08 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=2.27 Hz, 2 H) 7.07 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.66 (q, J=6.57 Hz, 1 H) 4.12-4.22 (m, 2 H) 1.56 (d, J=6.57 Hz, 3 H).

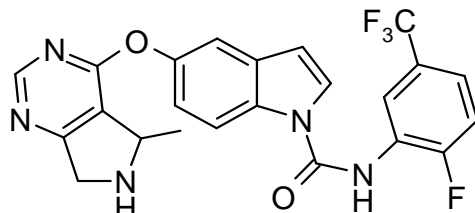
30 Ref-61-D-2. (-)-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló-[3,4-*d*]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

R_t = 7.71 minutos; MS (ESI) *m/z* 454.9 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.47 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.28 (dd, J=9.09, 1.77 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 7.85 (dd, J=3.66, 2.40 Hz, 2 H) 7.49 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=2.02 Hz, 1 H)

7.38 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 6.65 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 4.63 (d, J=6.06 Hz, 1 H) 4.15 – 4.23 (m, 1 H) 4.05 – 4.12 (m, 1 H) 1.55 (d, J=6.57 Hz, 3 H)

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

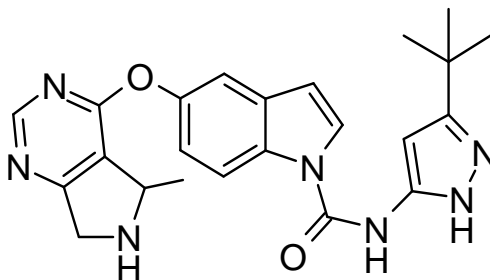
5 Ref-61-E. (±)-(2-fluoro-5-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico



10 MS (ESI) m/z 472.9 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.49 (s, 1 H) 8.29 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=8.72, 1.39 Hz, 1 H) 7.29 – 7.45 (m, 2 H) 7.10 (dd, J=8.84, 2.02 Hz, 1 H) 6.73 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.68 (q, J=6.48 Hz, 1 H) 4.20 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 4.06 – 4.15 (m, 1 H) 1.58 (d, J=6.82 Hz, 3 H).

Ejemplo de ref. 62

Ref-62-A. (±)-(5-terbutil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

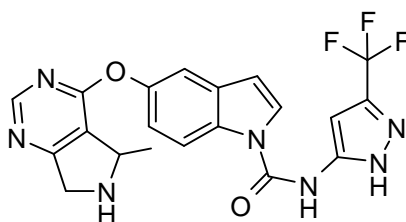


15 A una solución del 4-(1H-indol-5-iloxi)-5-metil-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de terbutilo (150 miligramos, 0.409 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (4 mililitros) a temperatura ambiente, se le agrega di-(1H-imidazol-1-il)-metanona (86 miligramos, 0.532 milimoles), seguida por trietil-amina (0.34 mililitros, 2.46 milimoles). Después de 3 horas a temperatura ambiente, se agrega la 5-terbutil-1H-pirazol-3-amina (342 miligramos, 2.46 milimoles), y la reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 48 horas. En este punto se agrega una
20 solución de HCl 1N en agua (2 mililitros), y se agrega EtOAc (5 mililitros). Las capas se separan, y la capa de agua se extrae 3 veces con EtOAc. Los orgánicos se secan y se evaporan. Se agregan dicloro-metano (4 mililitros) y TFA (10 mililitros, 130 milimoles) a 0°C, y la reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente durante una hora. En este punto, la reacción está completa. El TFA/dicloro-metano se evapora, y entonces el producto se absorbe en EtOAc (100 mililitros). Se agrega NH₄OH (20 mililitros), y luego agua. Los orgánicos se separan, y la capa de agua se extrae
25 con EtOAc (2 veces). Los orgánicos se secan y se evaporan. El producto crudo se agrega a una columna de gel de sílice, (ISCO), y se eluye con dicloro-metano/MeOH/NH₄OH (de 100:0:0 a 93:6:1) para aislar la (5-terbutil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

30 MS (ESI) m/z 432.0 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.50 (s, 1 H) 8.33 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.37 (s, 1 H) 4.71 (d, J=6.57 Hz, 1 H) 4.10-4.22 (m, 2 H) 1.60 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.37 (s, 9 H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

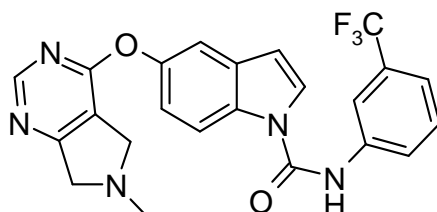
Ref-62-B. (±)-(5-trifluoro-metil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico



MS (ESI) m/z 444.9 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.50 (s, 1 H) 8.41 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 7.88 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.43 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.14 (dd, $J=8.97, 2.40$ Hz, 1 H) 6.77 (d, $J=3.79$ Hz, 2 H) 4.71 (d, $J=6.32$ Hz, 1 H) 4.22 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 4.16 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 1.60 (d, $J=6.82$ Hz, 3 H).

5 Ejemplo de ref. 63

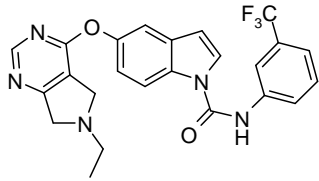
Ref-63-A. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

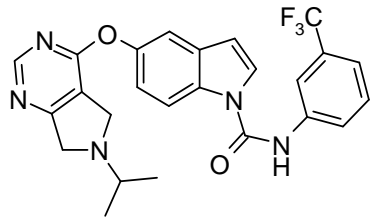
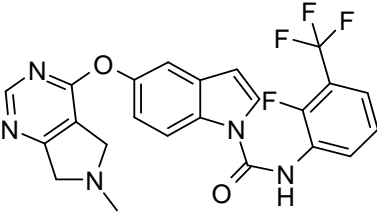
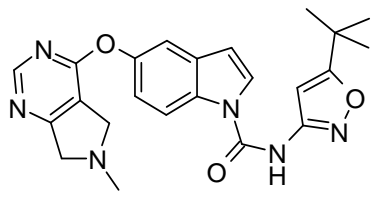


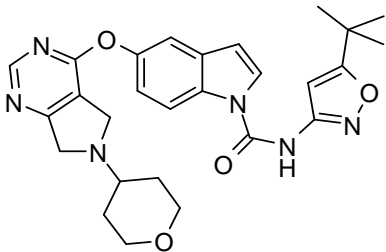
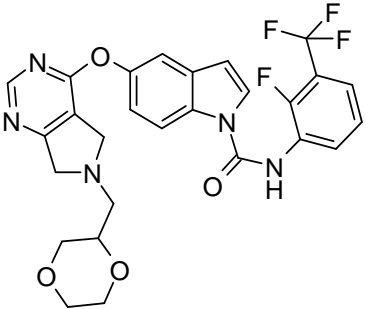
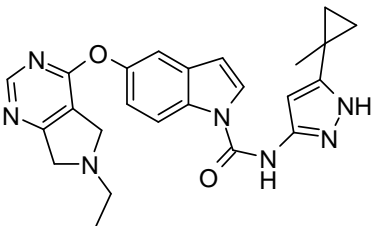
La 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida (140 miligramos, 0.320 milimoles) se suspende en 1,2-dicloro-etano (5 mililitros), y formaldehído (50 microlitros, 0.672 milimoles), y se agregan ácido acético (36 microlitros, 0.629 milimoles) y triacetoxi-borohidruro de sodio (139 miligramos, 0.656 milimoles), y la mezcla se calienta a 60°C durante la noche. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua, salmuera y dicloro-metano. La fase orgánica se elimina, se seca, y se concentra hasta obtener un aceite que se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 10 % de $\text{NH}_3/\text{MeOH}:\text{DCM}$), para obtener la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

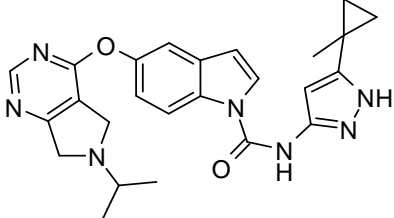
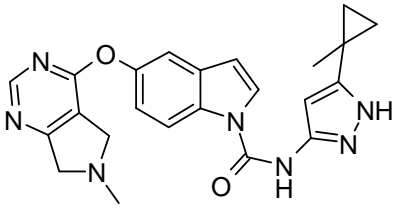
MS (ESI) m/z 454.95 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.38 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.27 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 8.09 – 8.13 (m, 2 H), 7.96 (s, 1 H), 7.65 (t, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.48 – 7.51 (m, 2 H), 7.15 (dd, $J=8.97, 2.40$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 3.91 (s, 4 H), 2.52 (s, 3 H).

20 Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

	Estructura/Nombre Químico	^1H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
63-B	 (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico	($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.38 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.27 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.09 – 8.13 (m, 2 H) 7.96 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.48 – 7.52 (m, 2 H) 7.15 (dd, $J=8.84, 2.27$ Hz, 1 H) 6.80 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 3.92 – 3.96 (m, 4 H) 2.75 (q, $J=7.33$ Hz, 2 H) 1.07 – 1.14 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H)	468.9

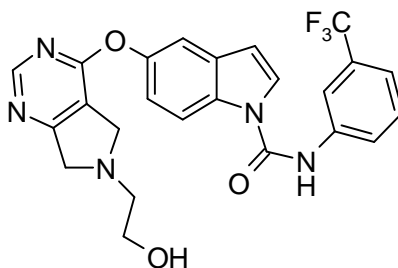
	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
63-C	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-isopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.38 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.27 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.09 – 8.13 (m, 2 H) 7.96 – 7.99 (m, 1 H) 7.62 – 7.67 (m, 1 H) 7.48 – 7.52 (m, 2 H) 7.15 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 6.80 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 3.98 (d, J=13.14 Hz, 4 H) 2.83 (s, 1 H) 1.07 – 1.14 (d, J=6.32 Hz, 6 H)	483.0
63-D	 <p>(2-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.56 (s, 1 H) 8.27 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1H) 7.55-7.55 (m, 1H) 7.40 – 7.55 (m, 2 H) 7.14 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.79 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 3.90 (s, 4 H) 2.52 (s, 3H)	472.0
63-E	 <p>(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 11.28 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.17 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 3.90 (d, J=1.52 Hz, 4 H) 2.52 (s, 3 H) 1.34 (s, 9 H)	433.1

	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
63-F	 <p>(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-[6-(tetrahidro-piran-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 11.28 (br. S., 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.29 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.77 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 3.96 – 4.04 (m, 4 H) 3.89 (dt, J=11.56, 3.44 Hz, 2 H) 3.36 (td, J=11.31, 1.89 Hz, 2 H) 2.71 (s, 1 H) 1.85 (d, J=1.26 Hz, 2 H) 1.48 (d, J=4.04 Hz, 2 H) 1.34 (s, 9 H)	503.1
63-G	 <p>(2-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-1,4-dioxinan-2-il-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.52 (s, 1 H) 8.31 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.01 (m, 1 H) 7.93 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 7.34 – 7.50 (m, 2 H) 7.13 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.02 (d, J=17.43 Hz, 4 H) 3.84 – 3.96 (m, 1 H) 3.71 – 3.81 (m, 3 H) 3.64 – 3.71 (m, 2 H) 3.53 – 3.64 (m, 2 H) 3.33 – 3.53 (m, 1 H)	558.0
63-H	 <p>[5-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-etil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 12.13 (s, 1 H) 10.57 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.30 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.17 (br. S., 1 H) 7.44 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.29 (br. S., 1 H) 3.92 (d, J=1.52 Hz, 4 H) 2.75 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 1.41 (s, 3 H) 1.11 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 0.86 – 1.03 (m, 2 H) 0.78 (m, 2H)	444.1

	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
63-I	 <p>[5-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]- amida del ácido 5-(6-isopropil-6,7- dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4- iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 12.13 (br. S., 1 H) 10.57 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 8.30 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.29 (s, 1 H) 3.83 – 4.08 (m, 4 H) 2.68 – 2.93 (m, 1 H) 1.41 (s, 3 H) 1.12 (d, J=6.32 Hz, 6 H) 0.88 – 0.97 (m, 2 H) 0.63 – 0.80 (m, 2 H)	458.1
63-J	 <p>[5-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]- amida del ácido 5-(6-metil-6,7- dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4- iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 12.13 (br. S., 1 H) 10.57 (br. S., 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.30 (m, 1 H) 8.16 (m, 1 H) 7.44 (m, 1 H) 7.12 (m, 1 H) 6.70 (m, 1 H) 6.29 (s, 1 H) 3.90 (s, 4 H) 2.55 (s, 3 H) 1.40 (s, 3 H) 0.92 (m, 2 H) 0.78 (m, 2 H)	430.1

Ejemplo de ref. 64

Ref-64-A. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.



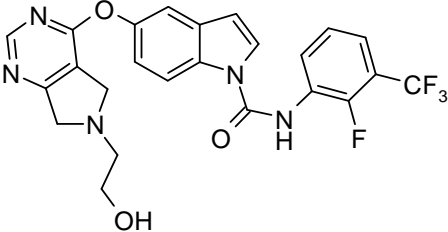
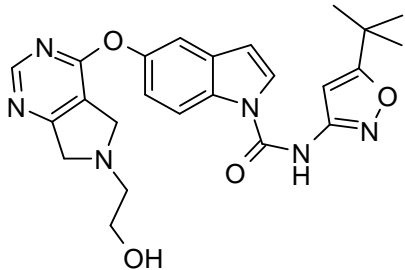
5

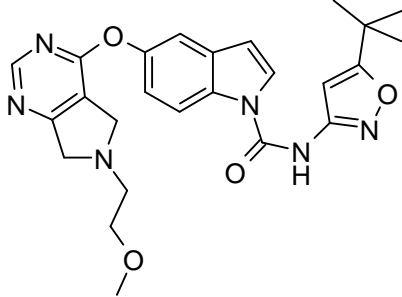
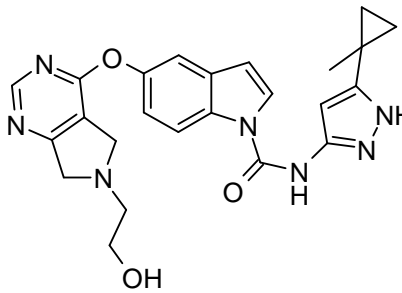
La 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida (125.9 miligramos, 0.287 milimoles) se disuelve en N,N-dimetil-formamida (5 mililitros), y se le agrega trietil-amina (80 microlitros, 0.577 milimoles), seguida por 2-bromo-etanol (80 microlitros, 1.133 milimoles). La solución se agita a temperatura ambiente durante la noche. Entonces la reacción se concentra, y se absorbe sobre gel de sílice, y se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 10 % de NH₄ al 10 % en MeOH:DCM), para obtener la 5-(6-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida.

10

MS (ESI) m/z 484.0 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.38 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.27 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.09 – 8.14 (m, 2 H) 7.97 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 7.65 (t, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.48 – 7.52 (m, 2 H) 7.15 (dd, $J=8.84$, 2.53 Hz, 1 H) 6.80 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 4.57 (t, $J=5.56$ Hz, 1 H) 3.98 – 4.03 (m, 4 H) 3.58 (q, $J=6.06$ Hz, 2 H) 2.82 (t, $J=6.06$ Hz, 2 H).

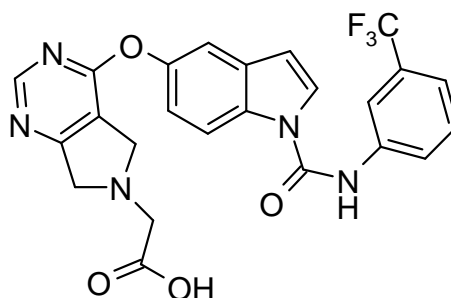
5 Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	^1H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
64-B	 <p>(2-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 10.27 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.24 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.09 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.49 (d, $J=2.02$ Hz, 2 H) 7.15 (dd, $J=9.09$, 2.27 Hz, 1 H) 6.81 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 4.56 (t, $J=5.43$ Hz, 1 H) 3.90 – 4.08 (m, 4 H) 3.58 (q, $J=5.89$ Hz, 2 H) 2.82 (t, $J=6.06$ Hz, 2 H)	502.0
64-C	 <p>(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-[6-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO- d_6) δ ppm 9.95 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.27 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.03 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.36 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 7.07 (dd, $J=8.97$, 2.40 Hz, 1 H) 6.66 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 3.95 – 3.98 (m, 2 H) 3.90 (t, $J=2.27$ Hz, 2 H) 3.60 (q, $J=5.56$ Hz, 2 H) 3.42 – 3.46 (m, 1 H) 2.82 (t, $J=5.81$ Hz, 2 H) 1.21 – 1.27 (m, 9H)	463.4

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
64-D	 <p>(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-[6-(2-metoxi-etil)-6,7-dihidro-5H-pirroló-[3,4d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.55 (s, 1 H) 8.46 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.04 (dd, J=9.09, 2.53 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.59 (br. S., 1 H) 3.96 (s, 4 H) 3.50 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 3.26 (s, 3 H) 2.89 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 1.31 – 1.36 (m, 9 H)	477.1
64-E	 <p>[5-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-[6-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-5H-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.57 (br. S., 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.28 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 7.44 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=9.09, 2.53 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 6.29 (br. S., 1 H) 4.00 (s, 4 H) 3.58 (q, J=5.56 Hz, 2 H) 2.78-2.80 (m, 2 H) 1.41 (s, 3 H) 0.93 (m, 2 H) 0.78 (m, 2H)	460.1

Ejemplo de ref. 65

Ref-65-A. Ácido {4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,7-dihidro-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-6-il]-acético.



5

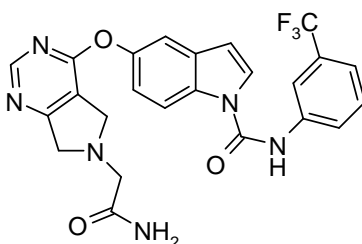
La 5-(6,7-dihidro-5H-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida (121.9 miligramos, 0.277 milimoles) se disuelve en N,N-dimetil-formamida (5 mililitros), y se agrega trietil-amina (200 microlitros, 1.435 milimoles), seguida por bromo-acetato de terbutilo (101 microlitros, 0.693 milimoles). La solución se

5 agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentra, y entonces se diluye con dicloro-metano (10 mililitros), y se enfría a 0°C. Entonces se agrega TFA (5 mililitros), el baño de hielo se elimina, y la reacción se agita a temperatura ambiente. La reacción se concentra, se basicifica con hidróxido de amonio, y se diluye con acetato de etilo. La solución se trata entonces con HCl 1N. El acetato de etilo se elimina, se seca, y se concentra hasta obtener un residuo. El residuo se disuelve en sulfóxido de dimetilo, y se purifica por medio de HPLC (C18; del 20 al 100 % de I/H₂O con TFA al 0.1 %, para obtener el ácido {4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,7-dihidro-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6-il}-acético.

10 MS (ESI) *m/z* 498.9 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.50 (s, 1 H) 8.32 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 7.88 – 7.95 (m, 2 H) 7.57 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.40 – 7.45 (m, 2 H) 7.12 (dd, J=9.09, 2.02 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.19 (d, J=9.35 Hz, 4 H), 3.43 (s, 2H).

Ejemplo de ref. 66

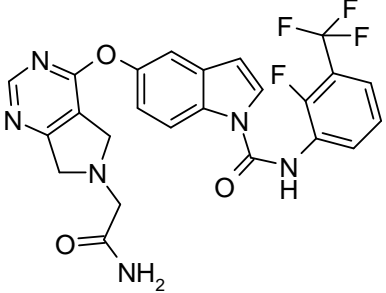
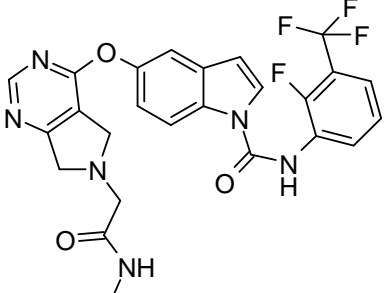
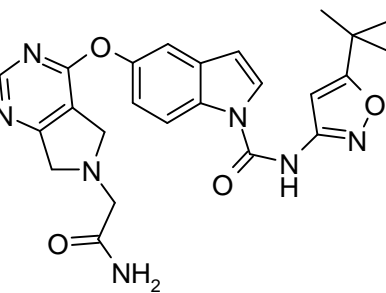
Ref-66-A. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-carbamoil-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

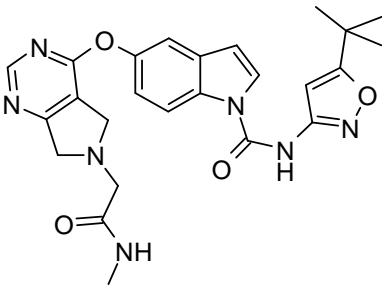


15 La 5-(6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida (217 miligramos, 0.494 milimoles) se disuelve en N,N-dimetil-formamida (5 mililitros), y se agrega trietil-amina (160 microlitros, 1.15 milimoles), seguida por 2-bromo-acetamida (250 miligramos, 1.81 milimoles). La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentra, y el residuo se absorbe sobre gel de sílice, y se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 10 % de NH₄ al 10 % en MeOH:DCM), para obtener la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-carbamoil-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

20 MS (ESI) *m/z* 497.9 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 10.38 (br. S., 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.27 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.09 – 8.13 (m, 2 H) 7.96 (s, 1 H) 7.65 (t, J=8.08 Hz, 1 H) 7.48 – 7.51 (m, 2 H) 7.38 (br. S., 1 H) 7.09 – 7.17 (m, 2 H) 6.80 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 4.12 (dd, J=10.61, 2.02 Hz, 4H) 3.38 (s, 2 H).

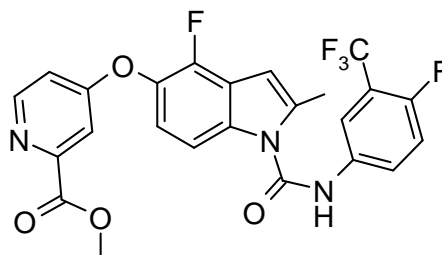
25 Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
66-B	 <p>(2-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-carbamoil-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló-[3,4d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.27 (s, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.09 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.66 (br. S., 1 H) 7.44 – 7.52 (m, 1 H) 7.14 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 3 H) 6.79 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 4.11 (dd, J=8.34, 2.02 Hz, 4 H) 3.34 – 3.43 (m, 2 H)</p>	515.1
66-C	 <p>(2-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metil-carbamoil-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.27 (s, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.09 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.67 (br. S., 1 H) 7.48 (traslape, m, 2 H) 7.13 (dd, J=9.09, 2.53 Hz, 1 H) 6.80 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.09 (dd, J=7.45, 1.89 Hz, 4 H) 3.40 (s, 2 H) 2.63 (d, J=4.55 Hz, 3 H)</p>	529.0
66-D	 <p>(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-carbamoil-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló-[3,4d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 11.28 (s, 1 H) 8.57 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.17 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.77 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 4.09 – 4.15 (m, 4 H) 3.38 (s, 2 H) 1.34 (s, 9 H)</p>	476.1

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
66-E	 <p>(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-carbamoil-metil-6,7-dihidro-5H-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.11 (s, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 8.43 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.44 – 7.51 (m, 1 H) 7.22 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 4.21 (t, J=2.15 Hz, 2 H) 4.14 (t, J=2.27 Hz, 2 H) 3.48 (s, 2 H) 2.77 – 2.81 (m, 3 H) 1.42 (s, 9 H)	490.4

Ejemplo de ref. 67

Ref-67-A. Metil-éster del ácido 4-[4-fluoro-1-(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-2-metil-1H-indol-5-iloxi]-piridin-2-carboxílico.



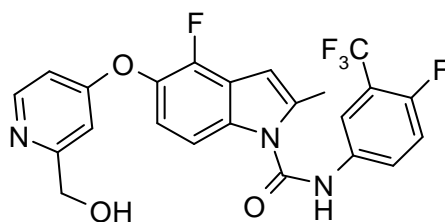
5

Una solución 1 M de LiHMDS en tetrahidrofurano (4.33 mililitros, 4.33 milimoles) se agrega a una solución de 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-picolinato de metilo (1 gramo, 3.33 milimoles) en tetrahidrofurano (50 mililitros) a -78°C. Después de 10 minutos, se agrega el 1-fluoro-4-isocianato-2-(trifluoro-metil)-benceno (0.569 mililitros, 4.00 milimoles). Después de 40 minutos, se agregan NH₄Cl acuoso saturado y EtOAc. La capa acuosa se extrae adicionalmente con EtOAc (200 mililitros). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (40 mililitros), se secan sobre Na₂SO₄, y se concentran al vacío. El residuo se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 35 % al 90 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el compuesto del título.

MS (ESI) m/z 505.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.02 (s, 1 H), 8.61 (d, J=5.56 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J=6.32, 2.53 Hz, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.60 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.60 (t, J=9.73 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=2.53 Hz, 1 H), 7.20 – 7.26 (m, 2H), 6.67 (s, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H).

15

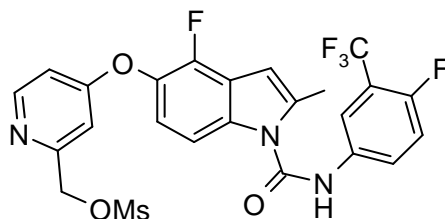
Ref-67-B. (4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 4-fluoro-5-(2-hidroxi-metil-piridin-4-iloxi)-2-metil-indol-1-carboxílico.



5 El metil-éster del ácido 4-[4-fluoro-1-(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-2-metil-1H-indol-5-iloxi]-piridin-2-carboxílico (450 miligramos, 0.890 milimoles) se coloca en tetrahidrofurano (10 mililitros), y se enfría a 0°C. Se agrega una solución 1 M de DIBAL-H en hexanos (2.67 mililitros, 2.67 milimoles). La reacción se agita a 0°C durante 40 minutos. La reacción entonces se deja calentar a temperatura ambiente. Después de 45 minutos adicionales, la LC todavía indica la presencia del aldehído intermediario, de modo que se agrega 1 mililitro adicional de DIBAL-H 1 M en hexanos. Después de 1 hora, se agregan además 3 mililitros de metanol y NaBH₄ (0.14 gramos, 3.70 milimoles) para forzar la reacción a completarse. La reacción se agita durante 10 minutos, y entonces se diluye con EtOAc y H₂O, y se agita con 10 gramos de tartrato de sodio y potasio durante 1 hora. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 50 % al 100 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el compuesto del título.

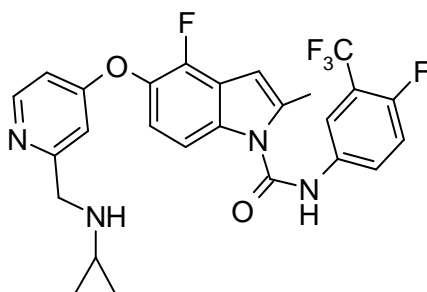
MS (ESI) *m/z* 477.9 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.01 (s, 1 H), 8.36 (d, *J*=5.56 Hz, 1 H), 8.13 (dd, *J*=6.57, 2.53 Hz, 1 H), 7.94 – 7.98 (m, 1 H), 7.56 – 7.62 (m, 2 H), 7.14 – 7.19 (m, 1 H), 6.89 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H), 6.85 (dd, *J*=5.56, 2.53 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.37 (t, *J*=5.68 Hz, 1 H), 4.49 (d, *J*=5.81 Hz, 2 H), 2.59 (s, 3 H).

15 Ref-67-C. 4-[4-fluoro-1-(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-2-metil-1H-indol-5-iloxi]-piridin-2-il-metil-éster del ácido metano-sulfónico.



20 La (4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 4-fluoro-5-(2-hidroxi-metil-piridin-4-iloxi)-2-metil-indol-1-carboxílico (370 mili-gramos, 0.775 milimoles) se coloca en dicloro-metano (10 mililitros), y se agregan cloruro de metano-sulfonilo (0.15 mililitros, 1.92 milimoles) y trietil-amina (0.4 mililitros, 2.87 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de diluirse con dicloro-metano y NH₄Cl acuoso saturado. La capa acuosa se extrae adicionalmente con dicloro-metano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran, para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 555.8 (M+1)

25 Ref-67-D. (4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-ciclopropil-amino-metil-piridin-4-iloxi)-4-fluoro-2-metil-indol-1-carboxílico.



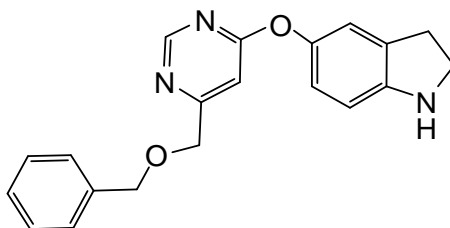
30 El 4-[4-fluoro-1-(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-2-metil-1H-indol-5-iloxi]-piridin-2-il-metil-éster del ácido metano-sulfónico (80 miligramos, 0.144 milimoles) se coloca en tetrahidrofurano (2 mililitros), y se agrega ciclopropil-amina (0.030 mililitros, 0.432 milimoles), y la reacción se agita a 40°C durante 18 horas. En ese punto, se agrega dimetil-formamida (0.2 mililitros), y la temperatura de reacción se incrementa hasta 50°C. Después de 4 horas adicionales, se juzga que la reacción está completa mediante análisis de LCMS. La reacción se diluye con EtOAc y H₂O. La capa acuosa se lava con EtOAc (50 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se lavan entonces con salmuera,

y se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran al vacío. El residuo se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 7 % de metanol con NH_3 al 5 % en dicloro-metano), para proporcionar el compuesto del título.

5 MS (ESI) m/z 516.9 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.34 (d, $J=5.81$ Hz, 1 H), 8.06 (dd, $J=6.06$, 2.53 Hz, 1 H), 7.85 – 7.98 (m, 1 H), 7.53 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 7.38 (t, $J=9.60$ Hz, 1 H), 7.06 (t, $J=8.21$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H), 6.81 (dd, $J=5.81$, 2.27 Hz, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 3.85 (s, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.11 (ddd, $J=7.01$, 3.35, 3.03 Hz, 1 H), 0.34 – 0.49 (m, 4 H).

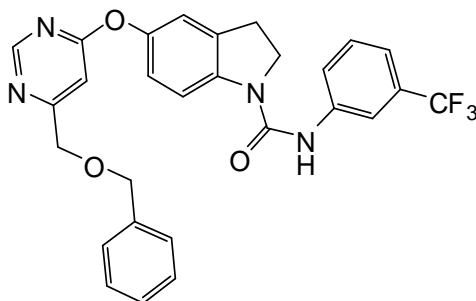
Ejemplo de ref. 68

Ref-68-A. 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-indol.



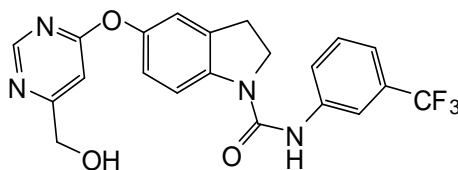
10 Se agregan trietil-silano (4 mililitros, 24.7 milimoles) y TFA (6 mililitros) al 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol (0.22 gramos, 0.682 milimoles) en 6 mililitros de acetonitrilo, y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentra hasta obtener un aceite que se disuelve en EtOAc, y se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se elimina, se seca, y se concentra para obtener el 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-indol crudo. MS (ESI) m/z 334.2 (M+1).

Ref-68-B. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico.



20 El 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-1H-indol (0.17 gramos, 0.509 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano (3 mililitros), y se enfría a 0°C , y se agregan 1-isocianato-3-trifluoro-metil-benceno (80 microlitros, 0.571 milimoles), y la reacción se calienta a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentra hasta obtener un aceite y se absorbe sobre gel de sílice, y se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 50 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 521.1 (M+1).

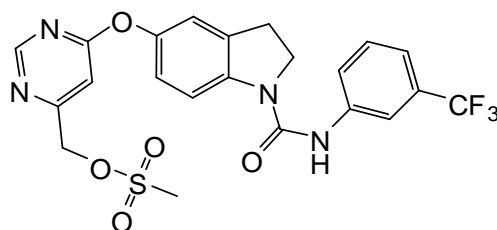
Ref-68-C. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



25 La (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (4.11 gramos, 7.90 milimoles) se disuelve en TFA (100 mililitros), y se calienta a 60°C durante la noche. La reacción se enfría a temperatura ambiente, y se divide entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se elimina, se seca, y se concentra, y el residuo se absorbe sobre gel de sílice, y se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 100 % de acetato de etilo:heptano) para obtener el compuesto del título. MS (ESI) m/z 431.1 (M+1).

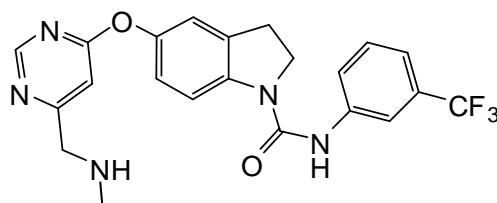
30

Ref-68-D. 6-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil-éster del ácido metano-sulfónico.



5 La (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (0.1001, 0.232 mili-moles) se disuelve en tetrahidrofurano (6 mililitros), y se agrega trietil-amina (0.18 mililitros, 1.29 milimoles), seguida por cloruro de metano-sulfonilo (0.028 mililitros, 0.361 milimoles). La solución se agita durante 15 minutos antes de dividirse entre acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso saturado. Las capas se separan, y la capa orgánica se lava adicionalmente con agua. La capa orgánica luego se elimina, se seca, y se concentra, para obtener el compuesto del título. MS (ESI) m/z 510.0 (m+1).

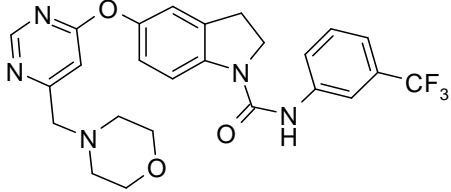
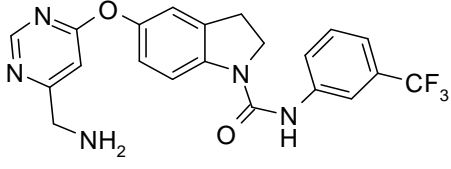
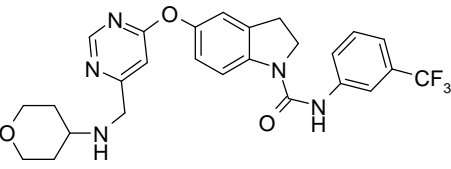
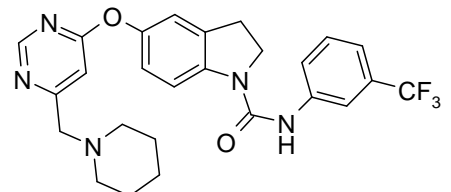
10 Ref-68-E. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico.

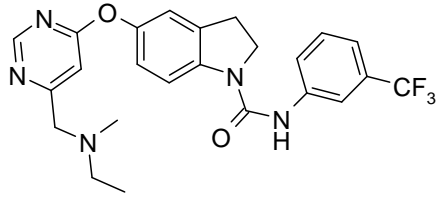
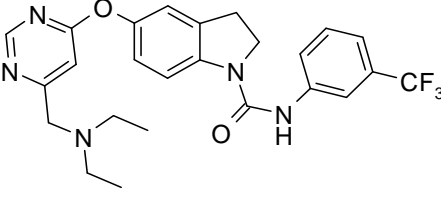
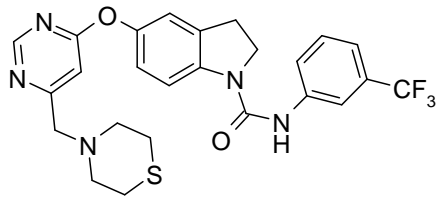


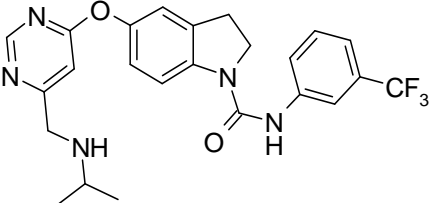
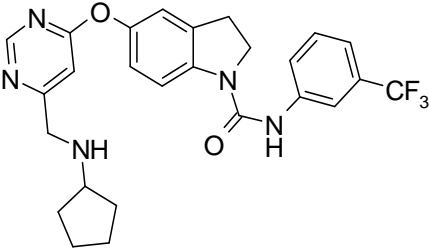
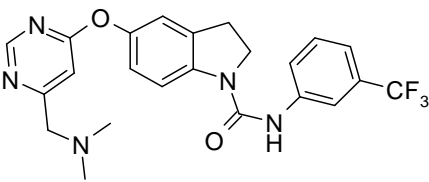
15 El 6-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil-éster del ácido metano-sulfónico (0.1331 gramos, 0.261 milimoles) en 10 mililitros de tetrahidrofurano, se agrega a una solución de metil-amina al 40 % en agua (0.4 mililitros, 4.58 milimoles), y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. La capa orgánica se elimina, se seca, y se concentra hasta obtener un aceite que se disuelve en éter, se enfría a 0°C, y se trata con 0.3 mililitros de HCl 1N en éter, para obtener la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico, sal de HCl.

20 MS (ESI) m/z 444.1 (m+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.26 (br. S., 1 H) 8.93 (s, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.94 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 7.54 (t, J=8.08 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.11 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 6.98 (dd, J=8.72, 2.40 Hz, 1 H) 4.31 (br. S., 2 H) 4.23 (t, J=8.59 Hz, 2 H) 3.23 (t, J=8.46 Hz, 2 H) 2.64 (br. S., 3 H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

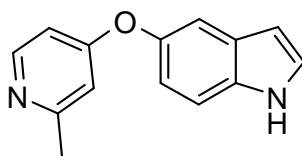
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
68-F	 <p data-bbox="379 719 831 801">clorhidrato de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-morfolin-4-il-metil-pirimidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 416 1214 689">(DMSO-d₆) δ ppm 8.93 (s, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.88 – 7.96 (m, 2 H) 7.54 (t, J=8.08 Hz, 1 H) 7.31 – 7.38 (m, 2 H) 7.11 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 6.99 (dd, J=8.72, 2.15 Hz, 1 H) 4.47 (br. S., 2 H) 4.23 (t, J=8.59 Hz, 2 H) 3.86 (br. S., 3 H) 3.78 (d, J=5.05 Hz, 1 H) 3.31 – 3.40 (m, 2 H) 3.24 (m, 4 H)</p>	500.0
68-G	 <p data-bbox="379 1070 831 1153">clorhidrato de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 864 1214 1115">(DMSO-d₆) δ ppm 8.93 (s, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 8.15 (br. S., 2 H) 8.05 (s, 1 H) 7.88 – 7.95 (m, 2 H) 7.54 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.10 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 6.97 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 4.15 – 4.26 (m, 4 H) 3.23 (t, J=8.59 Hz, 2 H).</p>	430.0
68-H	 <p data-bbox="379 1473 831 1585">clorhidrato de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-{6-[(tetrahidro-piran-4-il-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 1216 1214 1552">(DMSO-d₆) δ ppm 9.45 (br. S., 1 H) 8.93 (s, 1 H) 8.86 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.88 – 8.00 (m, 2 H) 7.54 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.11 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 6.98 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 4.34 – 4.39 (m, 2 H) 3.93 (d, J=11.37 Hz, 2 H) 3.19 – 3.32 (m, 4 H) 1.99 (d, J=1.52 Hz, 2 H) 1.67 (dd, J=12.13, 4.55 Hz, 2 H) 1.04 (d, J=6.06 Hz, 3 H).</p>	514.1
68-I	 <p data-bbox="379 1955 831 2033">clorhidrato de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-piperidin-1-il-metil-pirimidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 1653 1214 1955">(DMSO-d₆) δ ppm 10.71 (br. S., 1 H) 9.00 (br. S., 1 H) 8.85 (s, 1 H) 8.07 (br. S., 1 H) 7.93 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.48 – 7.58 (m, 1 H) 7.43 (br. S., 1 H) 7.35 (d, J=6.57 Hz, 1 H) 7.11 (br. S., 1 H) 6.99 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 4.41 (br. S., 2 H) 4.20 – 4.30 (m, 2 H) 3.29 – 3.48 (m, 3 H) 3.23 (br. S., 2 H) 3.00 (br. S., 2 H) 1.80 (br. S., 4 H) 1.36 (br. S., 1 H)</p>	498.0

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
68-J	 <p data-bbox="373 712 836 824">clorhidrato de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-{6-[(etil-metil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.35 (br. S., 1 H) 8.94 (s, 1 H) 8.87 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.88 – 7.96 (m, 2 H) 7.54 (t, J=8.08 Hz, 1 H) 7.32 – 7.37 (m, 1 H) 7.12 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 6.99 (dd, J=8.72, 2.65 Hz, 1 H) 4.42 (br. S., 4 H) 4.23 (t, J=8.72 Hz, 2 H) 3.23 (t, J=8.59 Hz, 2 H) 2.78 (s, 3 H) 1.27 (t, J=7.20 Hz, 3 H)	472.0
68-K	 <p data-bbox="373 1133 836 1216">clorhidrato de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-(diethyl-amino)-metil-pirimidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.90 (d, J=19.71 Hz, 2 H) 8.05 (s, 1 H) 7.88 – 7.96 (m, 2 H) 7.54 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.32 – 7.37 (m, 2 H) 7.12 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 6.99 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 4.47 (d, J=3.79 Hz, 2 H) 4.23 (t, J=8.59 Hz, 2 H) 3.14 – 3.26 (m, 6 H) 1.15 – 1.28 (m, 6 H).	486.1
68-L	 <p data-bbox="373 1574 836 1686">clorhidrato de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-(tiomorfolin-4-il)-metil-pirimidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 9.08 (br. S., 1 H) 8.94 (s, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.84 – 8.00 (m, 2 H) 7.54 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.29 – 7.42 (m, 1 H) 7.11 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 6.99 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 4.48 (br. S., 2 H) 4.23 (t, J=8.59 Hz, 2 H) 3.53 (br. S., 4 H) 3.17 – 3.29 (m, 3 H) 2.99 (br. S., 2 H) 2.81 – 2.90 (m, 1 H)	516.2

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
68-M	 <p>clorhidrato de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(Isopropil-amino-metil)-pirimidin-4-iloxi]-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 9.23 (br. S., 1 H) 8.94 (s, 1 H) 8.86 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.88 – 7.96 (m, 2 H) 7.54 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.11 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 6.98 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 4.32 (s, 2 H) 4.23 (t, J=8.59 Hz, 2 H) 3.40-3.50 (m, 1H) 3.23 (t, J=8.59 Hz, 2 H) 1.29 (d, J=6.57 Hz, 6 H)	472.0
68-N	 <p>clorhidrato de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-ciclopentil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 9.34 (br. S., 2 H) 8.93 (s, 1 H) 8.86 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.88 – 7.96 (m, 1 H) 7.54 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 6.98 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 4.32 (t, J=5.94 Hz, 2 H) 4.23 (t, J=8.59 Hz, 2 H) 3.40-3.50 (m, 1H) 3.23 (t, J=8.72 Hz, 2 H) 1.97 (br. S., 2 H) 1.64 – 1.76 (m, 4 H) 1.49 – 1.58 (m, 2 H)	498.0
68-O	 <p>clorhidrato de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-dimetil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.50 (br. S., 1 H) 8.94 (s, 1 H) 8.86 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.88 – 7.96 (m, 1 H) 7.54 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 6.99 (dd, J=8.72, 2.65 Hz, 1 H) 4.46 (s, 2 H) 4.23 (t, J=8.72 Hz, 2 H) 3.23 (t, J=8.46 Hz, 2 H) 2.83 (s, 6 H).	458.0

Ejemplo de ref. 69

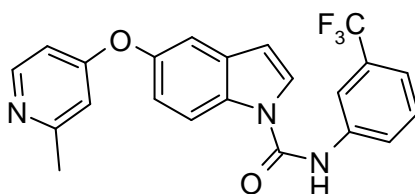
Ref-69-A. 5-(2-metil-piridin-4-iloxi)-1H-indol.



5 El 5-hidroxi-indol (133 miligramos, 3.76 milimoles), 4-bromo-2-metil-piridina (711 miligramos, 4.13 milimoles), y carbonato de cesio (2.45 gramos, 7.52 milimoles), se agitan en sulfóxido de dimetilo (3 mililitros) a 110°C durante 12 horas. La mezcla se divide entonces entre dicloro-metano y agua. La capa orgánica se elimina, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (EtOAc/heptanos, 2:8 hasta EtOAc), para proporcionar el compuesto del título.

MS (ESI) *m/z* 225.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.20 (d, *J*=5.8 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J*=3.0 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 6.86 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 6.67 – 6.77 (m, 2 H), 6.48 (d, *J*=3.0 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H).

10 Ref-69-B. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-metil-piridin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

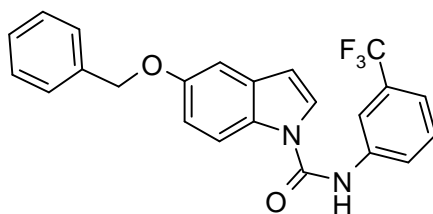


15 A una solución de la 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (0.27 mililitros, 1.08 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros) a -78°C, se le agrega *n*BuLi (0.69 mililitros, 1.72 milimoles, 2.5M en hexanos). La solución se deja agitándose durante 15 minutos antes de agregar una solución en tetrahidrofurano (2 mililitros) de 5-(2-metil-piridin-4-iloxi)-1H-indol (242 miligramos, 1.08 milimoles). Esta solución se agita entonces durante 30 minutos antes de la adición de isocianato de 3-trifluoro-metil-fenilo (0.30 mililitros, 2.16 milimoles). La reacción se deja agitándose a temperatura ambiente durante 3 horas antes de dividirse entre EtOAc y una solución reguladora a un pH de 7. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentra. El residuo se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 10 al 70 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título.

20 MS (ESI) *m/z* 412.3 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.38 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.24 (d, *J*=5.8 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.97 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 7.91 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.59 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.09 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 6.72 – 6.78 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H).

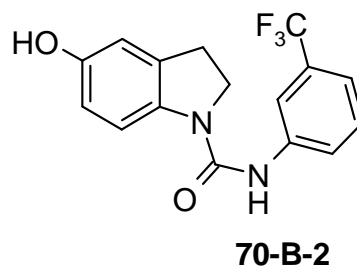
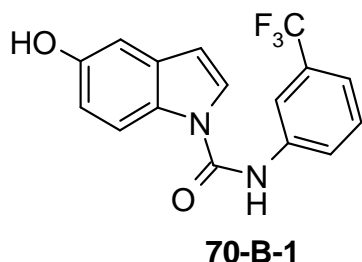
Ejemplo de ref. 70

Ref-70-A. 5-(benciloxi)-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida.



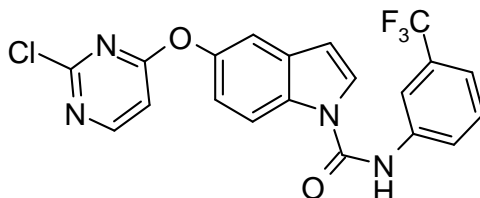
25 A una solución de la 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (8.38 mililitros, 49.3 milimoles) en 200 mililitros de tetrahidrofurano a -78°C, se le agrega *n*-butil-litio 2.5 M (18 mililitros, 44.8 milimoles). Después de 15 minutos, se agrega 5-(benciloxi)-1H-indol. Después de otros 15 minutos, se agrega por goteo 1-isocianato-3-(trifluoro-metil)-benceno a -78°C, y entonces se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentra, y el sólido resultante se tritura con heptano, y se recolecta mediante filtración, para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 411.1 (M+1).

30 Ref-70-B. Ref-70-B-1: 5-hidroxi-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida y Ref-70-B-2: 5-hidroxi-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-indolin-1-carboxamida.



- Una mezcla de la 5-(benciloxi)-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida (6 gramos, 14.6 milimoles) en 60 mililitros de EtOH y 30 mililitros de EtOAc con Pd/C (0.6 gramos), se agita bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 3.5 horas. Se agrega Pd/C adicional (0.6 gramos), y la mezcla se deja agitándose durante la noche. Después de la filtración y de la concentración, el sólido se trituro con dicloro-metano y heptano, para dar una mezcla de 5-hidroxi-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida y 5-hidroxi-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-indolin-1-carboxamida (6:4), la cual se lleva adelante hasta el siguiente paso.

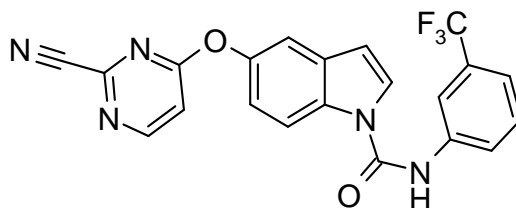
Ref-70-C. 5-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida



- Una mezcla de 5-hidroxi-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida y 5-hidroxi-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-indolin-1-carboxamida (6:4) (3 gramos) se mezcla con hidróxido de sodio (0.45 gramos, 11.2 milimoles), y 2,4-dicloro-pirimidina (1.68 gramos, 11.2 milimoles) en 50 mililitros de acetona y 50 mililitros de agua a 0°C, y se agita durante 1.5 horas. Se agregan hidróxido de sodio (0.075 gramos, 1.88 milimoles) y 2,4-dicloro-pirimidina (0.279 gramos, 1.88 milimoles) adicionales. Después de 30 minutos adicionales de agitación, la reacción se concentra, se diluye con EtOAc, y se lava con agua y salmuera antes de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio, y se concentra. El residuo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 5 al 50 % de EtOAc en heptano), para dar la 5-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida.

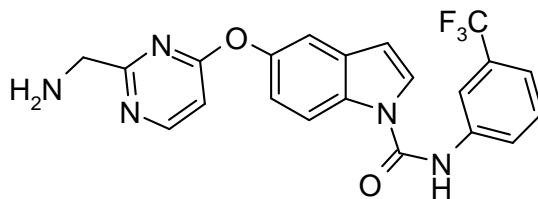
- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.45 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.24 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.78 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J*=3.7 Hz, 1 H), 7.55 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.45 – 7.50 (m, 2 H), 7.42 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.15 (dd, *J*=8.9, 2.3 Hz, 1 H), 6.82 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 6.73 (dd, *J*=3.7, 0.6 Hz, 1 H).

Ref-70-D. 5-(2-ciano-pirimidin-4-iloxi)-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida.



- A una solución de la 5-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida (1.76 gramos, 4.074 milimoles) en 80 mililitros de una mezcla de sulfóxido de dimetilo y H₂O (85:15), se le agrega DABCO (0.92 gramos, 8.148 milimoles), seguido por KCN (0.53 gramos, 8.148 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2.5 horas, antes de diluirse con EtOAc, se lava con H₂O y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 50 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 424.0 (M+1)

Ref-70-E. 5-(2-(amino-metil)-pirimidin-4-iloxi)-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida.

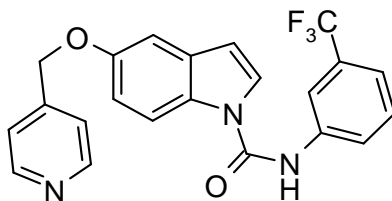


A una solución de la 5-(2-ciano-pirimidin-4-iloxi)-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida (1.49 gramos, 3.52 milimoles) en 70 mililitros de tetrahidrofurano a -78°C , se le agrega por goteo DIBAL (1 M en dicloro-metano, 10.6 mililitros), y se agita durante 45 minutos a -78°C . La reacción se apaga con una solución de sal de Rochelle, y se extrae con dicloro-metano (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración, el residuo se purifica mediante HPLC (del 5 al 90 % de I en H_2O con TFA al 0.1 %) para dar el compuesto del título.

MS (ESI) m/z 428.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.41 (s, 1 H), 8.73 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 8.23 – 8.37 (m, 3 H), 8.17 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.97 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.65 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.48 – 7.56 (m, 2 H), 7.18 (dd, $J=8.8, 2.5$ Hz, 1 H), 7.02 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 4.12 – 4.20 (m, 2 H)

Ejemplo de ref. 71

Ref-71-A. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(piridin-4-il-metoxi)-indol-1-carboxílico.

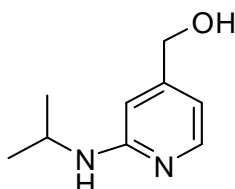


La (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-hidroxi-indol-1-carboxílico, Ejemplo de ref. 70-B-1 (150 miligramos, 0.47 milimoles), piridin-4-il-metanol (51 miligramos, 0.47 milimoles), y ciano-metilen-tri-n-butil-fosforano (0.17 mililitros, 0.70 milimoles), se calientan en un tubo sellado a 100°C durante 15 horas. La reacción entonces se concentra al vacío, y se separa directamente por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 10 al 90 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título.

MS (ESI) m/z 412.3 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.26 (s, 1 H), 8.58 (d, $J=6.1$ Hz, 2 H), 8.16 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.03 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.63 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.43 – 7.51 (m, 3 H), 7.23 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.05 (dd, $J=9.1, 2.5$ Hz, 1 H), 6.71 (d, $J=3.3$ Hz, 1 H), 5.24 (s, 2 H).

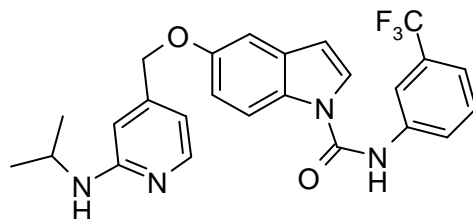
Ejemplo de ref. 72

Ref-72-A. (2-isopropil-amino-piridin-4-il)-metanol.



Una mezcla de (2-bromo-piridin-4-il)-metanol (500 miligramos, 2.66 milimoles), isopropil-amina (0.45 mililitros, 5.32 milimoles), NaOBu (790 miligramos, 7.98 milimoles), y $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$ (136 miligramos, 0.26 milimoles) en 1,4-dioxano (5 mililitros), se calienta en un reactor de microondas a 110°C durante 45 minutos. La reacción se diluye con dicloro-metano (50 mililitros), y se lava con NH_4Cl acuoso saturado. La capa orgánica se elimina, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentra al vacío, para dar el compuesto del título que se utiliza sin mayor purificación. MS (ESI) m/z 167.1 (M+1).

Ref-72-B. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-isopropil-amino-piridin-4-il-metoxi)-indol-1-carboxílico.

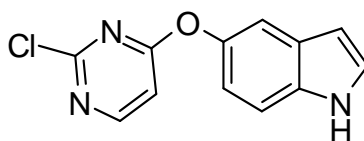


La (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-hidroxi-indol-1-carboxílico (100 miligramos, 0.31 milimoles), (2-isopropil-amino-piridin-4-il)-metanol (63 miligramos, 0.37 milimoles), y ciano-metilen-tri-n-butyl-fosforano (112 miligramos, 0.46 milimoles), se calientan en un tubo sellado a 90°C durante 2 horas. Entonces la solución se concentra al vacío, y el residuo se separa por medio de HPLC de semi-preparación (C18; del 10 al 100 % de I/H₂O con TFA al 0.1 %), para dar el compuesto del título.

MS (ESI) m/z 469.2 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.26 (s, 1 H), 8.14 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.02 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 7.90 – 7.98 (m, 2 H), 7.63 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 7.00 (dd, $J=9.0, 2.7$ Hz, 1 H), 6.70 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 6.45 – 6.52 (m, 2 H), 6.35 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 3.90 – 4.03 (m, 1 H), 1.12 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H).

Ejemplo de ref. 73

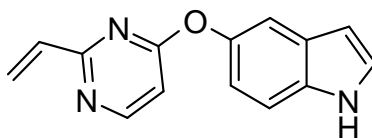
Ref-73-A. 5-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol.



A una solución de 1H-indol-5-ol (5.0 gramos, 37.6 milimoles) en 40 mililitros de I, se le agrega 2,4-dicloro-pirimidina (5.6 gramos, 37.6 milimoles), y la solución se enfría a 0°C, y se agregan por goteo DBU (5.71 mililitros, 37.6 milimoles). La reacción se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante 2 horas antes de concentrarse. El residuo se absorbe en EtOAc, se lava con H₂O (2 veces), salmuera, y la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el sólido resultante se tritura con dicloro-metano y heptano, y se recolecta mediante filtración, para dar el compuesto del título.

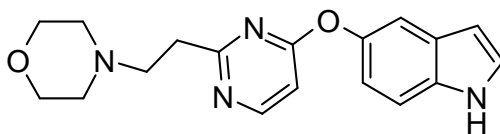
¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 8.29 – 8.50 (m, 2 H), 7.35 – 7.49 (m, 2 H), 7.29 (t, $J=2.9$ Hz, 1 H), 6.97 (dd, $J=8.6, 2.3$ Hz, 1 H), 6.70 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 6.53 – 6.60 (m, 1 H).

Ref-73-B. 5-(2-vinil-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol.



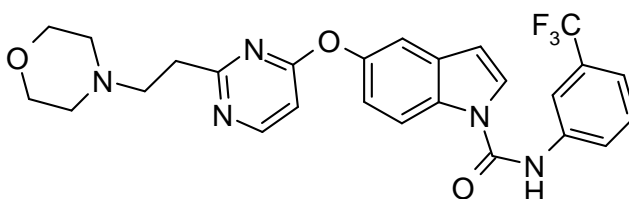
Una mezcla de 5-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol (1 gramo, 4.082 milimoles), tri-butyl-(vinil)-estano (1.79 mililitros, 6.12 milimoles), y Pd(PPh₃)₄ (0.377 gramos, 0.327 milimoles) en 1,4-dioxano (10 mililitros) y tolueno (10 mililitros), se calienta en un reactor de microondas a 140°C durante 30 minutos. La reacción entonces se diluye con EtOAc, se lava con H₂O (3 veces), salmuera y la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 50 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 238.0 (M+1).

Ref-73-C. 4-(2-(4-(1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-2-il)-etil)-morfolina.



Una mezcla de 5-(2-vinil-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol (0.45 gramos, 1.90 milimoles), morfolina (0.33 mililitros, 3.80 milimoles), y ácido acético (0.20 mililitros, 3.42 milimoles) en 15 mililitros de EtOH, se calienta en un reactor de microondas a 120°C durante 30 minutos. En ese punto, la solución se concentra, y el residuo se absorbe en EtOAc, se lava con H₂O (2 veces), NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, y la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, se obtiene el compuesto del título y se lleva adelante hasta el siguiente paso sin mayor purificación. MS (ESI) *m/z* 325.1 (M+1).

Ref-73-D. 5-(2-(2-morfolino-etil)-pirimidin-4-iloxi)-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida.

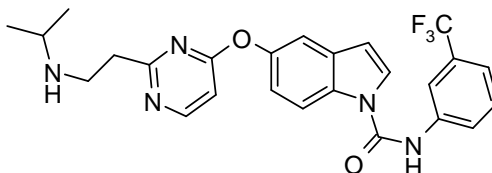


A una mezcla de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (TMP, 0.18 mililitros, 1.05 milimoles), y tetrahidrofurano (12 mililitros) a -78°C, se le agrega *n*-BuLi (0.42 mililitros, 1 M en hexano). Después de 10 minutos, se agrega por goteo una solución de 4-(2-(4-(1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-2-il)-etil)-morfolina en 5 mililitros de tetrahidrofurano. La solución se agita a -78°C durante 30 minutos, y entonces se agregan por goteo 1-isocianato-3-(trifluoro-metil)-benceno, y se continúa la agitación a -78°C durante 1 hora adicional. La reacción se apaga con metanol, y entonces se concentra. El residuo se absorbe en EtOAc, se lava con H₂O (2 veces), salmuera, y la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 5 % de MeOH/DCM), y entonces mediante HPLC de semi-preparación (del 20 al 60 % de CH₃CN en H₂O con NH₄OH al 0.1 %, para dar el compuesto del título.

MS (ESI) *m/z* 512.2 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.38 (br. s., 1 H), 8.56 (d, *J*=5.8 Hz, 1 H), 8.29 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.97 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 7.64 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.44 – 7.53 (m, 2 H), 7.14 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J*=5.8 Hz, 1 H), 6.78 – 6.82 (m, 1 H), 3.46 – 3.52 (m, 4 H), 2.85 (t, *J*=7.3 Hz, 2 H), 2.64 (t, *J*=7.3 Hz, 2 H), 2.27 – 2.37 (m, 4 H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

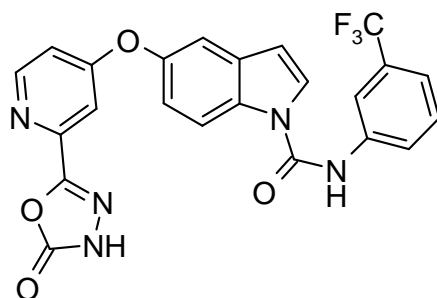
Ref-73-E. 5-(2-(2-(isopropil-amino)-etil)-pirimidin-4-iloxi)-N-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida.



MS (ESI) *m/z* 484.3 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.56 (d, *J*=5.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.97 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.64 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.45 – 7.53 (m, 2 H), 7.15 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 6.87 (d, *J*=5.8 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 2.80 (s, 4 H), 2.55 – 2.68 (m, 1 H), 0.85 (d, *J*=6.1 Hz, 6 H)

30 Ejemplo de ref. 74

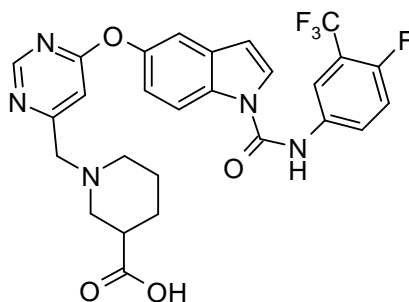
Ref-74-A. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.



- 5 A una solución de ácido 4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoyl)-1H-indol-5-iloxy]-piridin-2-carboxílico, Ejemplo de ref. 28-A (0.100 gramos, 0.226 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros), se le agregan Et₃N (0.09 mililitros), dimetil-formamida (2 gotas), y cloruro de oxalilo (0.17 mililitros, 0.340 milimoles, dicloro-metano 2.0 M). Después de 0.5 horas, se agrega carbazato de terbutilo (0.045 gramos, 0.340 milimoles). Después de 1.5 horas, la solución se diluye con dicloro-metano (10 mililitros), y luego se lava con un regulador a un pH de 7 (15 mililitros). La capa orgánica se seca entonces (Na₂SO₄), se filtra, y se concentra. El residuo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 30 al 60 % de EtOAc/heptano), para dar el terbutil-éster del ácido N'-(4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoyl)-1H-indol-5-iloxy]-piridin-2-carbonyl)-hidrazin-carboxílico. MS (ESI) *m/z* 484.3 (M+1).
- 10 Entonces, el terbutil-éster del ácido N'-(4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoyl)-1H-indol-5-iloxy]-piridin-2-carbonyl)-hidrazin-carboxílico (0.105 gramos, 0.189 milimoles) se absorbe en dicloro-metano (2 mililitros), y se trata con TFA (0.5 mililitros). Después de 2 horas, la solución se concentra al vacío. El residuo resultante se absorbe entonces en tetrahidrofurano (3 mililitros), y se agregan Et₃N (0.079 mililitros) y carbonil-di-imidazol, (0.046 gramos, 0.283 milimoles). Después de 0.5 horas, la solución se concentra, y el residuo se separa por medio de HPLC de semi-preparación (del 20 al 100 % de I/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 484.3 (M+1).
- 15

Ejemplo de ref. 75

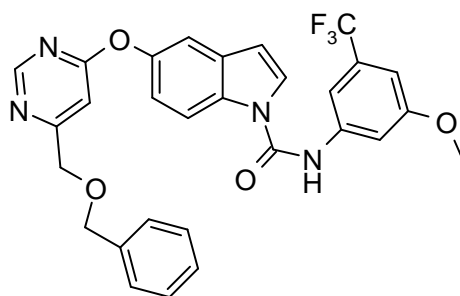
Ref-75-A. Ácido 1-{6-[1-(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil-carbamoyl)-1H-indol-5-iloxy]-pirimidin-4-il-metil}-piperidin-3-carboxílico.



- 20 A una solución de etil-éster del ácido 1-{6-[1-(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil-carbamoyl)-1H-indol-5-iloxy]-pirimidin-4-il-metil}-piperidin-3-carboxílico (preparado mediante un método similar al del Ejemplo 19) (0.32 gramos, 0.55 milimoles) en tetrahidrofurano (5.5 mililitros), se le agrega LiOH (0.92 gramos, 22 milimoles) en H₂O (8.75 mililitros), y la reacción se deja agitándose durante la noche. La reacción se acidifica a un pH de 4 con HCl 1N, y entonces se extrae con EtOAc (3 veces). El compuesto se purifica entonces mediante HPLC de semi-preparación (del 12 al 48 % de CH₃CN/H₂O con TFA al 0.1 %), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 558.9 (M+1).
- 25

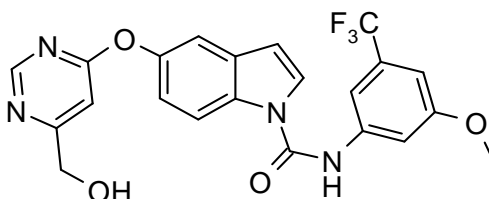
Ejemplo de ref. 76

Ref-76-A. 5-(6-(benciloxi-metil)-pirimidin-4-iloxy)-N-(3-metoxi-5-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida.



- A una solución de TMP (1.15 mililitros, 6.757 milimoles) en 30 mililitros de tetrahidrofurano a -78°C , se le agrega n-BuLi (1.15 mililitros, 2.88 milimoles). Después de 10 minutos, se agrega por goteo una solución de 5-(6-(benciloxi-metil)-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol (0.868 gramos, 2.62 milimoles) en 5 mililitros de tetrahidrofurano, y se agita a -78°C .
- 5 Reacción 2: A una solución de 3-metoxi-5-(trifluoro-metil)-anilina (0.6 gramos, 3.14 milimoles) en 20 mililitros de dicloro-etano a 0°C , se le agrega trifosgeno (0.931 gramos, 3.14 milimoles), seguido por trietil-amina (1.74 mililitros, 12.6 milimoles). La solución se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y se agita durante 45 minutos. En ese punto, se agrega la Reacción 2 a la Reacción 1 por goteo a -78°C , y se agita durante 2 horas. La reacción entonces se apaga con metanol, y se concentra. El residuo se absorbe en EtOAc, se lava con H_2O (2 veces), salmuera, y la capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 5 al 65 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título, el cual se lleva adelante hasta el siguiente paso como está. MS (ESI) m/z 549.1 (M+1).
- 10

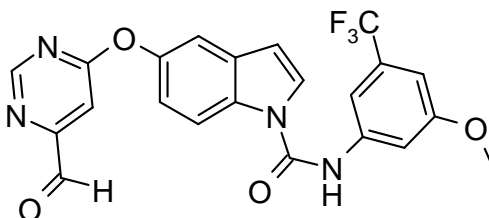
Ref-76-B. 5-(6-(hidroxi-metil)-pirimidin-4-iloxi)-N-(3-metoxi-5-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida.



- 15 La 5-(6-(benciloxi-metil)-pirimidin-4-iloxi)-N-(3-metoxi-5-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida (0.94 gramos, 1.72 milimoles) se trata con TFA (9.5 mililitros) a 60°C durante 24 horas. Después de la concentración, el residuo se absorbe en EtOAc, se lava con NaHCO_3 saturado (2 veces), salmuera, y la capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 20 al 90 % de EtOAc/heptano), y luego mediante HPLC de semi-preparación (del 20 al 60 % de CH_3CN en H_2O con NH_4OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título.
- 20

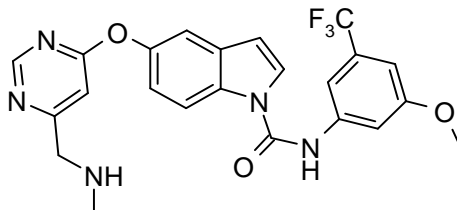
MS (ESI) m/z 459.0 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.35 (br. s., 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.31 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 8.12 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.60 (t, $J=1.9$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1 H), 6.95 – 7.06 (m, 2 H), 6.80 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 5.61 (t, $J=5.7$ Hz, 1 H), 4.52 (d, $J=5.8$ Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H).

Ref-76-C. 5-(6-formil-pirimidin-4-iloxi)-N-(3-metoxi-5-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida.



- 25
- A una solución de la 5-(6-(hidroxi-metil)-pirimidin-4-iloxi)-N-(3-metoxi-5-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida (0.260 gramos, 0.568 milimoles) en dicloro-metano (8 mililitros), se le agrega DMP (0.265 gramos, 0.624 milimoles) a 0°C . La mezcla entonces se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante 2 horas antes de diluirse con EtOAc, y se lava con NaHCO_3 acuoso / $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. La capa orgánica se seca entonces y se concentra, y el residuo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 10 al 60 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 457.0 (M+1).
- 30

Ref-76-D. N-(3-metoxi-5-(trifluoro-metil)-fenil)-5-(6-((metil-amino)-metil)-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol-1-carboxamida.

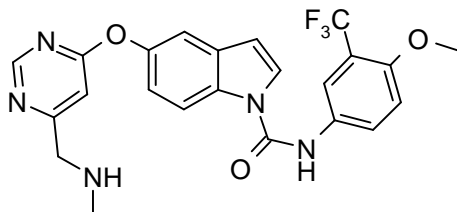


A una solución de la 5-(6-formil-pirimidin-4-iloxi)-N-(3-metoxi-5-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida (0.219 gramos, 0.479 milimoles) en 3 mililitros de dicloro-metano, se le agrega metil-amina 2 M en tetrahidrofurano (0.72 mililitros, 1.43 milimoles), y se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. En ese punto, se agrega Na(OAc)₃BH (0.406 gramos, 1.92 milimoles), seguido por ácido acético (0.14 mililitros), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas antes de diluirse con EtOAc, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado (2 veces), y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se purifica mediante HPLC de semi-preparación (C-fenilo; del 20 al 60 % de l/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título.

- 5 MS (ESI) *m/z* 472.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.34 (br. S., 1 H), 8.65 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 8.29 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.49 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.15 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.01 – 7.06 (m, 2 H), 6.80 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.71 (s, 2 H), 2.29 (s, 3 H).

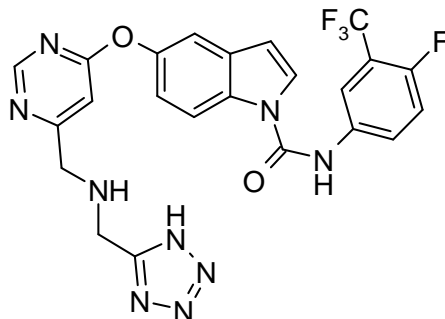
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Ref-76-E. N-(4-metoxi-3-(trifluoro-metil)-fenil)-5-(6-((metil-amino)-metil)-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol-1-carboxamida.



- 15 MS (ESI) *m/z* 472.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.18 (br. S., 1 H), 8.65 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 8.28 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.10 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.90 (dd, *J*=9.0, 2.7 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.03 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.70 (s, 2 H), 2.29 (s, 3 H).

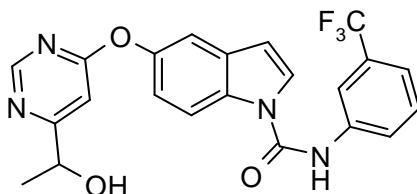
- 20 Ref-76-F. 5-(6-(((1H-tetrazol-5-il)-metil-amino)-metil)-pirimidin-4-iloxi)-N-(4-fluoro-3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida.



- 25 MS (ESI) *m/z* 528.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.41 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.31 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.09 – 8.15 (m, 2 H), 7.95 – 8.05 (m, 1 H), 7.58 (t, *J*=9.9 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.16 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 4.56 – 4.67 (m, 2 H), 4.39 – 4.49 (m, 2 H).

Ejemplo de ref. 77

Ref-77-A. (±)-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(1-hidroxi-etil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.



Una solución de bromuro de metil-magnesio (3 M en éter, 20 mililitros) se agrega a una solución de (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-formil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico (5.0 gramos 11.7 milimoles) en tetrahidrofurano (400 mililitros) a 0°C. La mezcla se agita a esa temperatura durante 3 horas antes de apagar entonces la reacción con NH₄Cl acuoso saturado. El producto se extrae con EtOAc (40 mililitros, 3 veces), y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran, y se concentran. El residuo se purifica mediante HPLC de semi-preparación (C18; del 30 al 100 % de 1/H₂O con TFA al 0.1 %), para dar el compuesto del título como un racemato.

MS (ESI) *m/z* 441.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.62 (s, 1 H), 8.36 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.95 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H), 7.58 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H), 7.43 (d, *J*=2.27 Hz, 2 H), 7.12 (dd, *J*=8.97, 2.40 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.75 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H), 4.75 (d, *J*=6.57 Hz, 1 H), 1.45 (d, *J*=6.57 Hz, 3H).

El racemato del Ejemplo de ref. 77-A se separa por medio de HPLC quiral (columna Chiralpak OD; SFC con el 20 % de MeOH, velocidad de flujo: 3.2 mililitros/minuto), para dar los dos enantiómeros correspondientes 77-A-1 (R_t 3.33 minutos), y 77-A-2 (R_t 4.65 minutos).

Ref-77-A-1. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(1-hidroxi-etil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.

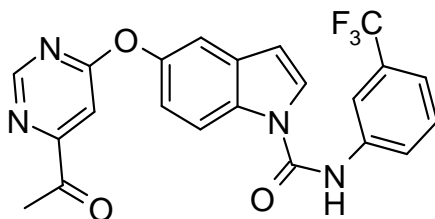
MS (ESI) *m/z* 443.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.61 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H), 8.35 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.94 (d, *J*=3.54 Hz, 1 H), 7.89 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H), 7.56 (t, *J*=8.08 Hz, 1 H), 7.41 (d, *J*=2.27 Hz, 2 H), 7.44 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J*=8.97, 2.40 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.74 (d, *J*=3.54 Hz, 1 H), 4.76 (q, *J*=6.65 Hz, 1 H), 1.45 (d, *J*=6.57 Hz, 3 H).

Ref-77-A-2. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(1-hidroxi-etil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.

MS (ESI) *m/z* 443.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.62 (s, 1 H), 8.36 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.94 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H), 7.89 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 7.56 (t, *J*=7.96 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J*=8.97, 2.40 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.74 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H), 4.76 (d, *J*=6.82 Hz, 1 H), 1.45 (d, *J*=6.57 Hz, 3 H).

Ejemplo de ref. 78

(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-formil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

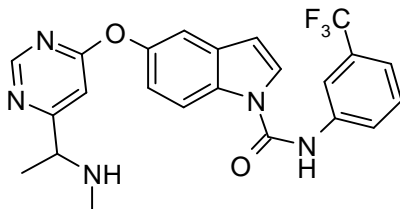


A una suspensión de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico (310 mili-gramos, 0.724 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros), se le agrega DMP (337 miligramos, 0.795 milimoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta completarse, como se ve mediante LCMS (aproximadamente 1 hora). La reacción se apaga con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrae con EtOAc (10 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan entonces con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran, y se concentran. El residuo crudo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 40 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el compuesto del título.

MS (ESI) m/z 443.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.84 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.96 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.55 – 7.60 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.40 (d, $J=1.01$ Hz, 2 H), 7.44 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 7.13 (dd, $J=8.97, 2.40$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 2.66 (s, 3 H).

Ejemplo de ref. 79

- 5 Ref-79-A. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(1-metil-amino-etil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.



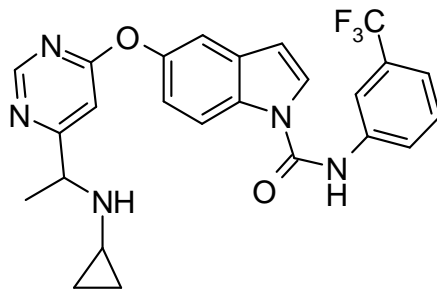
A una solución de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-formil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico (200 miligramos, 0.45 milimoles) en metanol (10 mililitros), se le agrega ácido acético (0.1 mililitros), seguido por metilamina en metanol (0.25 mililitros). La mezcla se agita durante 10 minutos antes de agregar $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ (86 miligramos, 1.35 milimoles). La mezcla se agita durante la noche, y entonces se elimina el metanol. El residuo se divide entre NaHCO_3 acuoso saturado y EtOAc. La capa acuosa se extrae adicionalmente con EtOAc (30 mililitros, 2 veces), y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran, y se concentran. El residuo se purifica mediante HPLC de semi-preparación (C18; del 10 al 100 % de $\text{I}/\text{H}_2\text{O}$ con TFA al 0.1 %), para dar el compuesto del título.

15 MS (ESI) m/z 456.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.66 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 8.35 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.94 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.56 (t, $J=7.96$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 7.11 (dd, $J=8.97, 2.40$ Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.74 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 3.71 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 1.36 (d, $J=6.82$ Hz, 3 H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

- 20 Ref-79-A B.

(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(1-ciclopropil-amino-etil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.



25 MS (ESI) m/z 482.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.66 (s, 1 H), 8.34 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.93 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.55 (t, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.09 (dd, $J=8.97, 2.40$ Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.73 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 3.89 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H), 1.98 (dd, $J=10.48, 2.91$ Hz, 1 H), 1.35 (d, $J=6.82$ Hz, 3 H), 0.34 (tt, $J=4.01, 1.93$ Hz, 4 H).

El racemato se separa por medio de HPLC quiral (Columna Chiralpak AD; heptano/EtOH, 1:1), velocidad de flujo: 14 mililitros/ minuto), para dar los dos enantiómeros correspondientes 79-A B-1 (R_t 7.10 minutos), y 79-A B-2 (R_t 7.80 minutos).

- 30 Ref-79-A B-1.

(-)-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(1-ciclopropil-amino-etil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.

MS (ESI) m/z 482.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.66 (s, 1 H) 8.35 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 7.94

(d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 7.89 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.56 (t, $J=7.96$ Hz, 1 H) 7.41 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.44 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.11 (dd, $J=9.09, 2.27$ Hz, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 6.74 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 3.89 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H) 1.98 (dd, $J=10.48, 2.91$ Hz, 1 H) 1.35 (d, $J=6.82$ Hz, 3 H) 0.31 – 0.43 (m, 4 H).

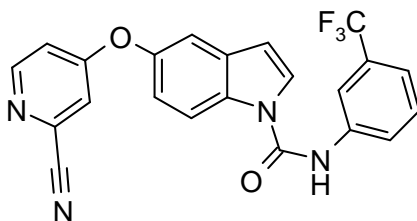
Ref-79-A B-2.

- 5 (+)-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-((S)-1-ciclopropil-amino-etil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.

MS (ESI) m/z 482.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.66 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 8.35 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 7.94 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 7.90 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.57 (t, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.42 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.44 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.11 (dd, $J=8.84, 2.27$ Hz, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 6.74 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 3.89 (q, $J=6.82$ Hz, 1 H) 1.98 (dd, $J=10.48, 2.91$ Hz, 1 H) 1.35 (d, $J=6.82$ Hz, 3 H) 0.31 – 0.43 (m, 4 H).

10 **Ejemplo de ref. 80**

(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-ciano-piridin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

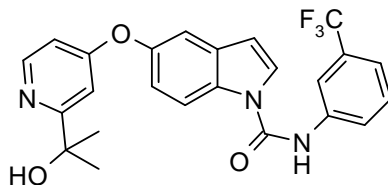


- 15 Se agrega DIBAL-H (0.75 mililitros, 1.0 M) a una solución del *tert*-butil-éster del ácido 4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-piridin-2-carboxílico (0.250 gramos, 0.502 milimoles) a 0°C en dicloro-metano (5 mililitros). Después de 1 hora, la solución se deja calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora adicional, la reacción se apaga con una solución acuosa saturada de sal de Rochelle. El procesamiento se hace con dicloro-metano y una solución acuosa saturada de sal de Rochelle. Después de secar el aldehído crudo se concentra, y se lleva hasta el siguiente paso como está.

- 20 El aldehído se prepara como anteriormente, se absorbe en dicloro-metano (2 mililitros), y se agrega Et_3N (0.08 mililitros) y clorhidrato de hidroxilamina (0.021 gramos, 0.300 milimoles). Después de 1.5 horas, se agrega Et_3N (0.9 mililitros), seguido por cloruro de metano-sulfonilo (0.025 mililitros, 0.300 milimoles). Después de agitar durante la noche, la reacción se diluye con dicloro-metano, y se lava con salmuera. El residuo se separa por medio de HPLC de semi-preparación (del 10 al 90 % de $\text{I}/\text{H}_2\text{O}$ con NH_4OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 423.1 (M+1).

25 **Ejemplo de ref. 81**

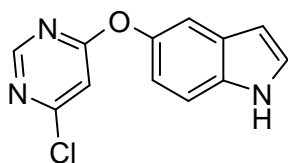
(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.



- 30 Se agrega yoduro de metil-magnesio (0.30 mililitros, 3.0 M) a una solución del *tert*-butil-éster del ácido 4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-piridin-2-carboxílico (0.150 gramos, 0.302 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la reacción se diluye con metanol (5 mililitros), y el procesamiento se hace con dicloro-metano y un regulador a un pH de 7. En seguida de la concentración, el residuo se separa mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 80 al 100 % de EtOAc /heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 456.1 (M+1).

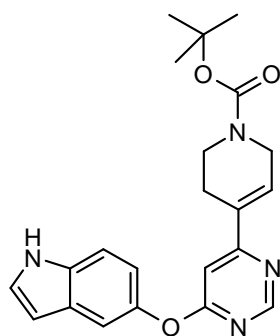
Ejemplo de ref. 82

- 35 Ref-82-A. 5-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol

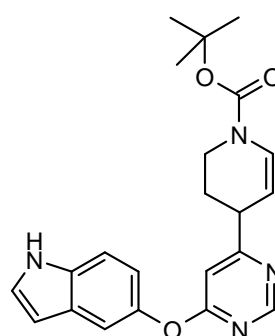


- 5 A una solución de 1H-indol-5-ol (3.0 gramos, 22.54 milimoles), y 4,6-dicloro-pirimidina (3.7 gramos, 24.8 milimoles) en acetonitrilo (40 mililitros), se le agrega DBU (3.52 mililitros, 24.8 milimoles). La mezcla se agita durante la noche. Después de la remoción del acetonitrilo, el residuo se divide entre EtOAc y agua. La fase acuosa entonces se extrae adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran, y se concentran. El residuo se purifica entonces mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 30 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 246.1 (M+1).

Ref-82-B. Ref-82-B-1: terbutil-éster del ácido 4-[6-(1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-4-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico y Ref-82-B-2: terbutil-éster del ácido 4-[6-(1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-4-il]-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico.



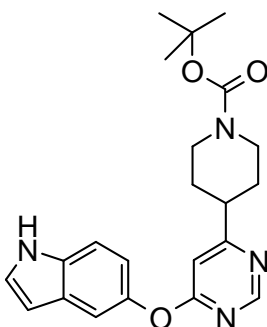
82-B-1



82-B-2

- 10 Una mezcla del terbutil-éster del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (1.24 gramos, 4.0 milimoles), 5-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol (750 miligramos, 3.05 milimoles), tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (106 miligramos, 0.03 milimoles), y carbonato de potasio (1.26 gramos, 9.15 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (15 mililitros), se desgasifica y se vuelve a llenar con nitrógeno en un frasco para microondas sellado. Esta mezcla se agita entonces a 150°C en un reactor de microondas durante 40 minutos. Después de que la mezcla se ha enfriado a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc/Heptano (8:2), y se lava con agua (3 veces), y salmuera, y la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica entonces mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 50 % de EtOAc/Heptano), para proporcionar ambos compuestos del título (B-1 y B-2). MS (ESI) *m/z* 393.1 (M+1).

- 20 Ref-82-C. Terbutil-éster del ácido 4-[6-(1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-4-il]-piperidin-1-carboxílico

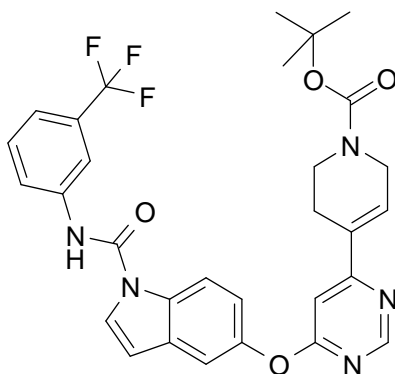


Se agrega Pd/C al 10 % (20 miligramos) a una solución del terbutil-éster del ácido 4-[6-(1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-4-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico y el terbutil-éster del ácido 4-[6-(1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-4-il]-3,4-dihidro-2H-

piridin-1-carboxílico (200 miligramos) en EtOAc (5 mililitros). La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante la noche antes de filtrarse sobre Celite® y se concentra al vacío, para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 395.0 (M+1).

Ejemplo de ref. 83

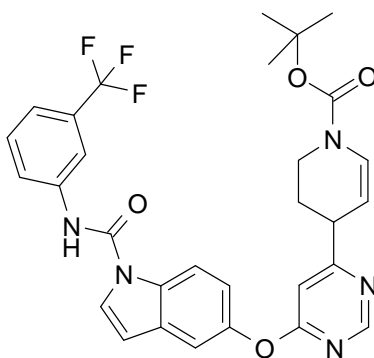
- 5 83-A. Terbutil-éster del ácido 4-{6-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico.



- 10 A una solución de la 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (46.8 miligramos, 0.33 milimoles) en 10 mililitros de tetrahidrofurano a -78°C , se le agrega n-butil-litio (1.6 M en hexano, 0.22 mililitros), seguido por el terbutil-éster del ácido 4-[6-(1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-4-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (130 miligramos, 0.33 milimoles) mientras se mantiene la temperatura debajo de -70°C . La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos, y luego se agrega el 1-isocianato-3-trifluoro-metil-benceno (61.7 miligramos, 0.33 milimoles). La mezcla de reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente, y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La concentración bajo presión reducida es seguida por la división del residuo entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrae adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran, y se concentran. El residuo se purifica entonces mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 50 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el compuesto del título. MS(ESI) m/z 579.9 (M+1).

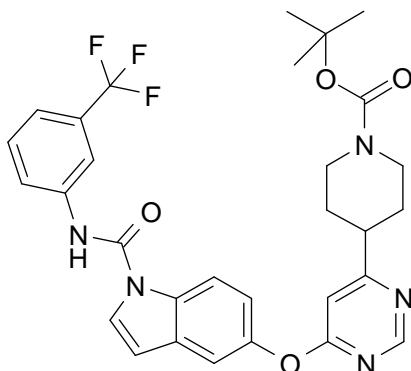
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

- 20 Ref-83-B. Terbutil-éster del ácido 4-{6-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il}-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico.



MS(ESI) m/z 579.9 (M+1).

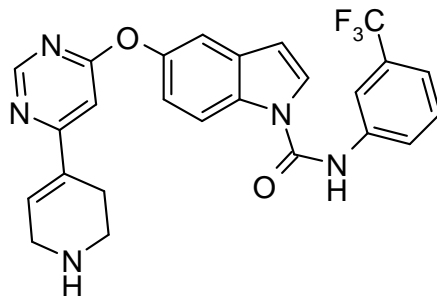
- Ref-83-C. Terbutil-éster del ácido 4-{6-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il}-piperidin-1-carboxílico.



MS(ESI) m/z 581.9 (M+1).

Ejemplo de ref. 84

5 Ref-84-A. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(1,2,3,6-tetrahydro-piridin-4-il)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico

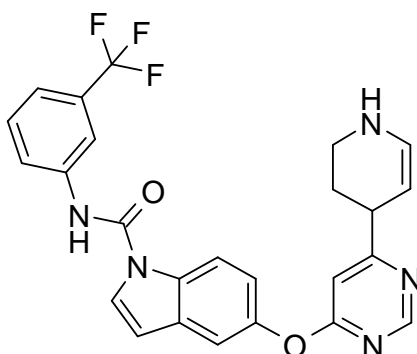


10 Se agrega TFA (0.5 mililitros) a una solución del terbutil-éster del ácido 4-{6-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (160 miligramos, 0.276 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros). La solución se agita durante la noche, y entonces el solvente se elimina. El residuo se disuelve dicloro-metano, y se lava con NaHCO_3 acuoso saturado. El producto se extrae adicionalmente con EtOAc (25 mililitros, 2 veces), y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran, y se concentran. El residuo se purifica entonces mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 10 % de NH_3 2 M en metanol / dicloro-metano), para proporcionar el compuesto del título.

15 MS (ESI) m/z 480.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.60 (s, 1 H), 8.36 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.95 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.58 (t, $J=8.21$ Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.42 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J=8.97$, 2.40 Hz, 1 H), 7.00 (dt, $J=3.35$, 1.74 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.75 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 3.70 – 3.75 (m, 2 H), 3.07 (t, $J=5.81$ Hz, 2 H), 1.87 (ddd, $J=6.44$, 3.41, 3.28 Hz, 2 H).

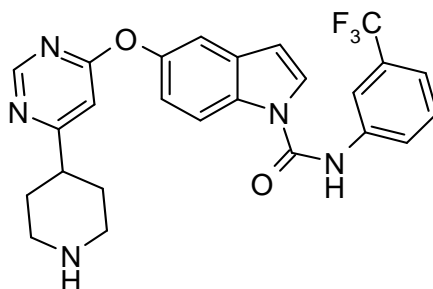
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

20 Ref-84-B. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(1,2,3,4-tetrahydro-piridin-4-il)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.



5 MS (ESI) m/z 480.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.59 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 8.63 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 8.35 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.94 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H), 7.54 – 7.60 (m, 2 H), 7.41 (d, $J=1.77$ Hz, 2 H), 7.44 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.11 (dd, $J=9.09, 1.52$ Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.74 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 4.33 – 4.35 (m, 1 H), 3.03 – 3.21 (m, 2 H), 2.76 (dt, $J=11.37, 2.15$ Hz, 2 H).

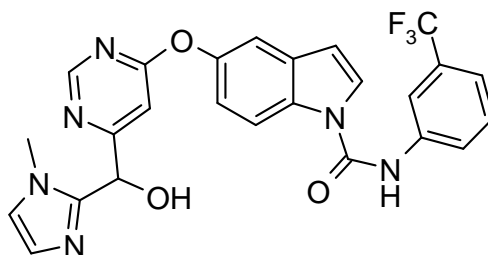
Ref-84-C. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-piperidin-4-il-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



10 MS (ESI) m/z 482.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.60 (s, 1 H), 8.35 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.94 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.57 (t, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.10 (dd, $J=8.97, 2.40$ Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.74 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 3.13 (d, $J=12.63$ Hz, 2 H), 2.70 (td, $J=12.44, 2.40$ Hz, 2 H), 2.66 – 2.83 (m, 1 H), 1.89 (d, $J=12.13$ Hz, 2 H), 1.69 (dd, $J=12.63, 3.79$ Hz, 2 H).

Ejemplo de ref. 85

(±)-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-{6-[hidroxi-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico.



15

A una solución de 1-metil-1H-imidazol (77 miligramos, 0.94 milimoles) en 5 mililitros de tetrahidrofurano a -78°C , se le agrega n-butil-litio (1.6 M en hexano, 0.44 mililitros). La solución se agita a -78°C durante 1 hora. Entonces, se agrega una solución de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-formil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico (200 miligramos, 0.47 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros). La reacción se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante la noche. En ese tiempo, la reacción se apaga con agua, y entonces se extrae con EtOAc (25 mililitros,

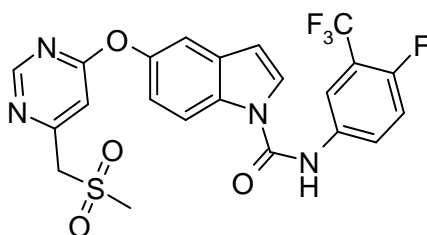
20

3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran, y se concentran. El residuo se purifica entonces mediante HPLC de semi-preparación (C18; del 30 al 100 % de $\text{I}/\text{H}_2\text{O}$ con TFA al 0.1 %), para dar el compuesto del título. Las fracciones se reservan, y el pH se ajusta a 9 con bicarbonato de sodio. El producto se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtra. El filtrado se concentra, para dar el compuesto del título.

MS (ESI) m/z 509.0 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.59 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.94 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.46 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.16 (dd, $J=8.97, 2.40$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 3.72 (s, 3 H).

10 Ejemplo de ref. 86

Ref-86-A. N-(4-fluoro-3-(trifluoro-metil)-fenil)-5-(6-(metil-sulfonil-metil)-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol-1-carboxamida.

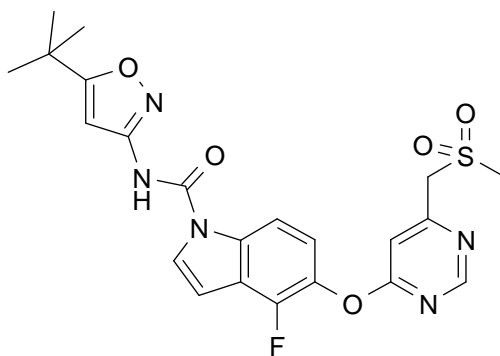


A una solución del metano-sulfonato de (6-(1-(4-fluoro-3-(trifluoro-metil)-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-4-il)-metilo (0.22 gramos, 0.42 milimoles) en 5 mililitros de tetrahidrofurano y 3 mililitros de N,N-dimetil-formamida, se le agrega NaI (0.095 gramos, 0.63 milimoles), seguido por DIEA (0.11 mililitros, 0.63 milimoles) y metano-sulfonato de sodio (0.129 gramos, 1.26 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se diluye con EtOAc, se lava con NaHCO_3 saturado (2 veces), salmuera, y la capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 20 al 90 % de EtOAc/heptano), y luego mediante HPLC de semi-preparación (del 22 al 65 % de $\text{I}/\text{H}_2\text{O}$ con NH_4OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título.

MS (ESI) m/z 509.0 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.38 (br. s., 1 H), 8.78 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 8.30 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.06 – 8.17 (m, 2 H), 7.97 – 8.05 (m, 1 H), 7.58 (t, $J=9.7$ Hz, 1 H), 7.52 – 7.54 (m, 1 H), 7.21 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1 H), 6.82 (dd, $J=3.7, 0.6$ Hz, 1 H), 4.70 (s, 2 H), 3.11 (s, 3 H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

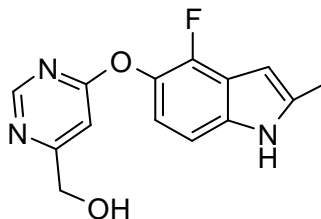
25 Ref-86-B. (5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 4-fluoro-5-(6-(metano-sulfonil-metil)-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico



MS (ESI) m/z 488.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.78 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 8.21 (d, $J=4.04$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 6.91 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 1.35 (s, 9 H).

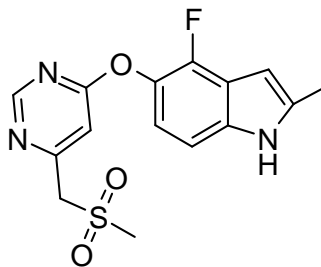
Ejemplo de ref. 87

Ref-87-A. [6-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-4-il]-metanol



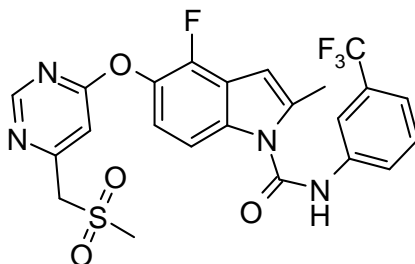
5 En un frasco para microondas de 20 mililitros, se coloca el 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-4-fluoro-2-metil-1H-indol (2.59 gramos, 7.13 milimoles) en ácido metano-sulfónico (15 mililitros), y la solución se calienta en un reactor de microondas a 100°C durante 5 minutos. La reacción entonces se diluye con 250 mililitros de EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa acuosa se lava con EtOAc (100 mililitros, 4 veces). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua (150 mililitros, 2 veces), seguida por salmuera (60 mililitros, 1 vez), se secan sobre Na₂SO₄, y se concentran al vacío. El residuo se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 20 % de MeOH / DCM), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 274.1 (M+1).

10 Ref-87-B. 4-fluoro-5-(6-metano-sulfonil-metil-pirimidin-4-iloxi)-2-metil-1H-indol.



15 El [6-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-4-il]-metanol (1 gramo, 3.66 milimoles) se coloca en dicloro-metano (40 mililitros). Se agregan cloruro de metano-sulfonilo (0.34 mililitros, 4.39 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (0.89 mililitros, 5.12 milimoles), y entonces, después de 15 minutos, la reacción se diluye con agua, y se extrae con dicloro-metano. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra al vacío. El 6-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-4-il-metil-éster del ácido metano-sulfónico resultante se disuelve en N,N-dimetil-formamida (10 mililitros), y se agrega metano-sulfonato de sodio (1.12 gramos, 11.0 milimoles), y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se divide entre H₂O y acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 10 % de MeOH/DCM), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 336.0 (M+1)

20 Ref-87-C. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 4-fluoro-5-(6-metano-sulfonil-metil-pirimidin-4-iloxi)-2-metil-indol-1-carboxílico.



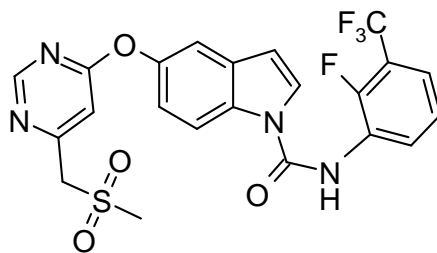
25 El 4-fluoro-5-(6-metano-sulfonil-metil-pirimidin-4-iloxi)-2-metil-1H-indol (250 miligramos, 0.745 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros), se enfría a -78°C, y se agrega una solución 1 M de LiHMDS en tetrahidrofurano (1.86 mililitros, 1.86 milimoles). Después de 12 minutos, se agrega 1-isocianato-3-(trifluoro-metil)-benceno (0.12 mililitros, 0.895 milimoles), y la reacción se deja agitando a -78°C. Después de 1 hora, la reacción se apaga con NH₄Cl acuoso saturado, y entonces se extrae con EtOAc (100 mililitros, 3 veces), Las fases orgánicas se combinan y se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, y se concentran al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía

en columna por evaporación instantánea (del 0 al 3 % de MeOH/DCM), para proporcionar la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 4-fluoro-5-(6-metano-sulfonil-metil-pirimidin-4-iloxi)-2-metil-indol-1-carboxílico.

5 MS (ESI) m/z 523.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.99 (s, 1 H), 8.77 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.53 (d, $J=9.35$ Hz, 2 H), 7.36 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 3.13 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H).

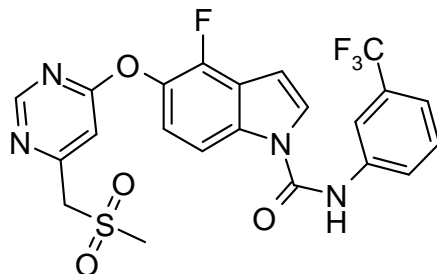
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Ref-87-D. (2-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metano-sulfonil-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



10 MS (ESI) m/z 509.0 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.78 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 8.27 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.47 – 7.54 (m, 2 H), 7.16 – 7.21 (m, 2 H), 6.83 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 3.11 (s, 3 H).

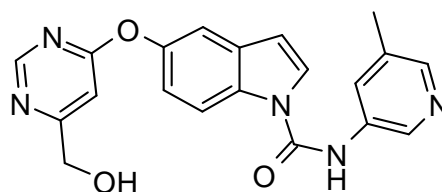
Ref-87-E. 4-fluoro-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metano-sulfonil-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



15 MS (ESI) m/z 509.0 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.50 (br. S., 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.09 – 8.24 (m, 3 H), 7.97 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.66 (t, $J=7.96$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.33 (t, $J=8.34$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 3.14 (s, 3 H).

Ejemplo de ref. 88

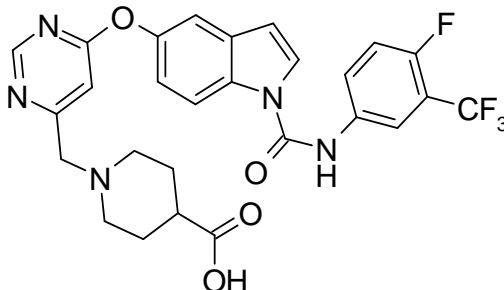
20 (5-metil-piridin-3-il)-amida del ácido 5-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



La urea se prepara por analogía con el Ejemplo de ref. 51-A, mediante el acoplamiento del Ejemplo de ref. 14-A con la 3-amino-5-metil-piridina, seguida por la remoción del grupo protector de bencilo, como se describe en el Ejemplo de ref. 16-A. MS (ESI) m/z 376.0 (M+1).

Ejemplo 89

Ácido 1-((6-(1-(4-fluoro-3-(trifluoro-metil)-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-4-il)-metil)-piperidin-4-carboxílico.

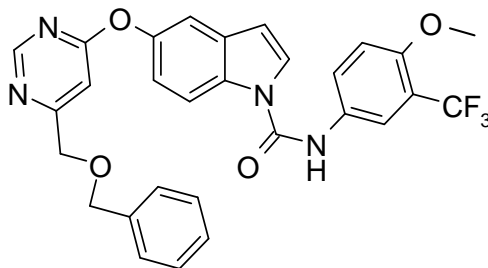


5 A una solución de 1-((6-(1-(4-fluoro-3-(trifluoro-metil)-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-4-il)-metil)-piperidin-4-carboxilato de metilo (0.13 gramos, 0.228 milimoles) en 40 mililitros de tetrahidrofurano/H₂O (3:1), se le agrega una solución acuosa de LiOH 2 M (0.23 mililitros). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3.5 horas antes de concentrarse, y se purifica mediante HPLC de semi-preparación (del 12 al 48 % de CAN/H₂O con TFA al 0.1 %), para dar el compuesto del título.

10 MS (ESI) *m/z* 558.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.43 (s, 1 H), 9.93 – 10.12 (m, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.32 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.08 – 8.17 (m, 2 H), 7.96 – 8.06 (m, 1 H), 7.58 (t, *J*=9.9 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.25 (br. S., 1 H), 7.17 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 4.39 – 4.60 (m, 2 H), 3.45 – 3.57 (m, 2 H), 2.98 – 3.17 (m, 2 H), 1.95 – 2.14 (m, 3 H), 1.73 – 1.91 (m, 2 H)

Ejemplo de ref. 90

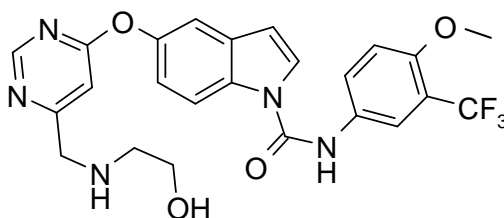
Ref-90-A. (±)-5-(6-(benciloxi-metil)-pirimidin-4-iloxi)-N-(4-metoxi-3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida.



15 A una solución del 5-(6-(benciloxi-metil)-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol (0.8 gramos, 2.41 milimoles) en 35 mililitros de DCE, se le agrega CDI (1.17 gramos, 7.24 milimoles), seguida por trietil-amina (1 mililitro, 7.24 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se agrega 4-metoxi-3-(trifluoro-metil)-anilina (1.38 gramos, 7.24 milimoles), seguida por agitación durante 4 días. La reacción se diluye con dicloro-metano, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado (2 veces), salmuera, y la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 5 al 60 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 549.1(M+1).

20

Ref-90-B. 5-(6-((2-hidroxi-etil-amino)-metil)-pirimidin-4-iloxi)-N-(4-metoxi-3-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida.



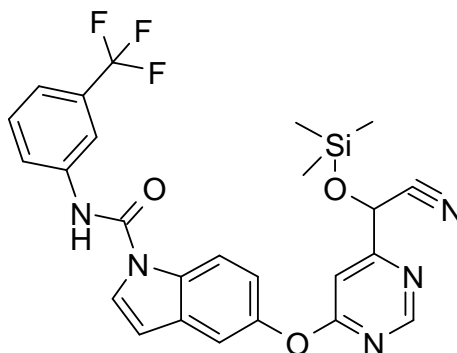
25

Se prepara de una manera similar a la descrita para el Ejemplo de ref. 19.

MS (ESI) m/z 502.1(M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.15 (br. S., 1 H), 8.65 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 8.28 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H), 7.91 (dd, $J=8.8, 2.5$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.13 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.79 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.78 (s, 2 H), 3.45 (t, $J=5.7$ Hz, 2 H), 2.59 (t, $J=5.8$ Hz, 2 H).

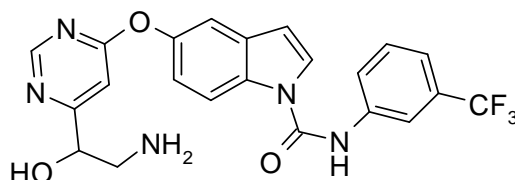
Ejemplo de ref. 91

Ref-91-A. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(ciano-trimetil-silaniloxi-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.



- 10 A una solución de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-formil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico (200 miligramos, 0.471 milimoles), y yoduro de metil-trifenil-fosfonio (19 miligramos, 0.05 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros), se le agrega TMSCN (0.063 mililitros, 0.471 milimoles) mediante una jeringa. La mezcla se agita durante 3 horas, entonces se diluye con dicloro-metano (20 mililitros), se lava con agua, salmuera, y la capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se condensa, para obtener el compuesto del título que se utiliza en el siguiente paso sin mayor purificación. MS (ESI) m/z 525.9 (M+1).

Ref-91-B. (\pm)-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(2-amino-1-hidroxi-etil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.

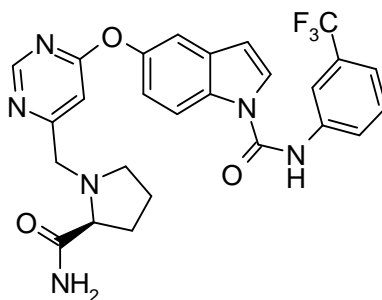


- 20 El níquel de Raney (20 miligramos) se lava con metanol (5 mililitros, 3 veces) antes de agregar una solución de la (\pm)-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(ciano-trimetil-silaniloxi-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico (100 miligramos, 0.19 milimoles) en metanol (5 mililitros) y tetrahidrofurano (3 mililitros). La mezcla se agita bajo una atmósfera de H_2 (globo) durante la noche. La mezcla se filtra a través de Celite®, y el filtrado se concentra. El residuo se separa entonces mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 10 % de MeOH/EtOAc), para proporcionar el compuesto del título.

- 25 MS (ESI) m/z 458.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.60 – 8.70 (m, 1 H), 8.36 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 8.06 (br. S., 1 H), 7.90 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J=3.28$ Hz, 2 H), 7.73 (d, $J=4.55$ Hz, 1 H), 7.57 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.37 – 7.47 (m, 3 H), 7.12 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 6.75 (br. S., 1 H), 4.89 (d, $J=5.05$ Hz, 1 H), 3.67 (dd, $J=12.25, 7.71$ Hz, 2 H).

Ejemplo de ref. 92

- 30 Ref-92-A. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-((S)-2-carbamoil-pirrolidin-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico

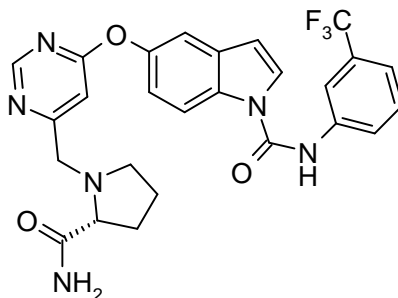


5 A una solución de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-formil-pirimidin-4-iloxy)-indol-1-carboxílico (60 miligramos, 0.141 milimoles) en metanol (5 mililitros), se le agrega AcOH (0.1 mililitros), seguido por (S)-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico (19 miligramos, 0.169 milimoles). La mezcla se agita durante 10 minutos antes de agregar $\text{NaBH}_3(\text{CN})$. La mezcla resultante se agita durante la noche. En ese punto, la mezcla se apaga con bicarbonato de sodio acuoso saturado. El producto se extrae con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, y entonces se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se condensan. El residuo se separa entonces mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 10 % de amoníaco 2M en metanol / dicloro-metano), para proporcionar el compuesto del título.

10 MS (ESI) m/z 524.9 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.63 (s, 1 H), 8.34 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.94 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.57 (t, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.07 – 7.14 (m, 1 H), 7.12 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H), 6.74 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H), 3.94 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H), 3.66 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H), 3.23 (dd, $J=9.73$, 5.18 Hz, 1 H), 3.12 (dd, $J=8.72$, 4.67 Hz, 1 H), 2.46 (t, $J=8.21$ Hz, 1 H), 2.23 (td, $J=9.09$, 4.29 Hz, 1 H), 1.79 – 1.91 (m, 3 H).

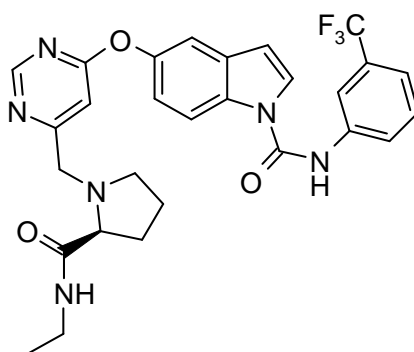
15 Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Ref-92-B. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(l-2-carbamoil-pirrolidin-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxy]-indol-1-carboxílico.



20 MS (ESI) m/z 524.9 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.63 (s, 1 H), 8.34 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.93 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.56 (t, $J=7.96$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.06 – 7.13 (m, 1 H), 7.11 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 6.73 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H), 3.93 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H), 3.65 (d, $J=14.65$ Hz, 1 H), 3.22 (dd, $J=9.73$, 5.18 Hz, 1 H), 3.10 (d, $J=4.55$ Hz, 1 H), 2.44 (t, $J=8.08$ Hz, 1 H), 2.21 (dd, $J=7.83$, 2.78 Hz, 1 H), 2.15 – 2.36 (m, 1 H), 1.78 – 1.92 (m, 3 H).

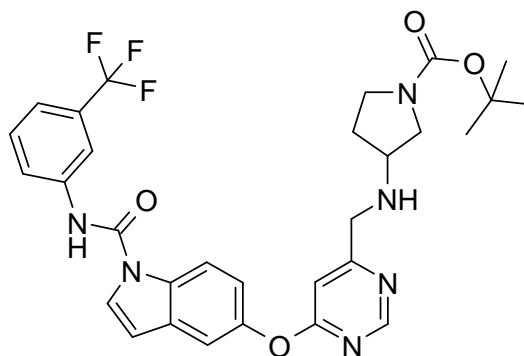
25 Ref-92-C. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-((S)-2-etil-carbamoil-pirrolidin-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxy]-indol-1-carboxílico.



5 MS (ESI) m/z 552.9 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.66 (s, 1 H), 8.36 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.95 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J=6.57$ Hz, 1 H), 7.57 (t, $J=7.96$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J=2.27$ Hz, 2 H), 7.11 (dd, $J=8.97$, 2.40 Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 6.75 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 3.88 (d, $J=14.40$ Hz, 1 H), 3.69 (d, $J=14.40$ Hz, 1 H), 3.18 (qd, $J=7.28$, 1.14 Hz, 2 H), 3.09 – 3.27 (m, 2 H), 2.44 – 2.52 (m, 1 H), 2.21 (td, $J=9.09$, 4.04 Hz, 1 H), 1.74 – 1.87 (m, 3 H), 1.07 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H).

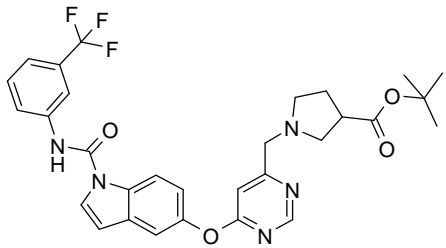
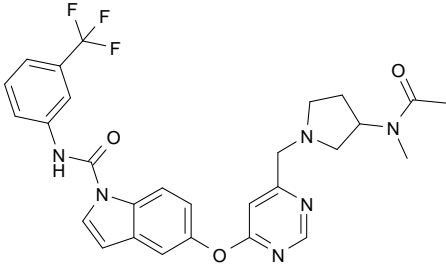
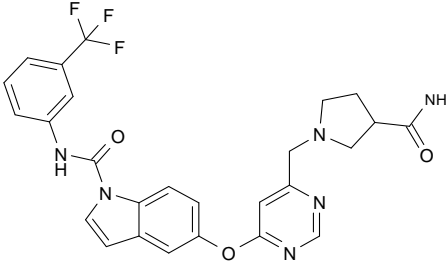
Ejemplo de ref. 93

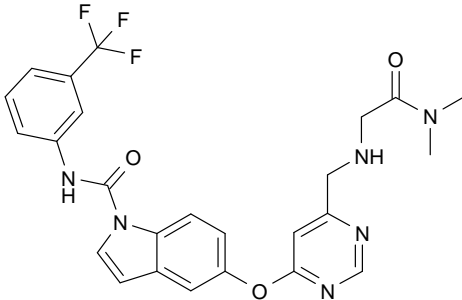
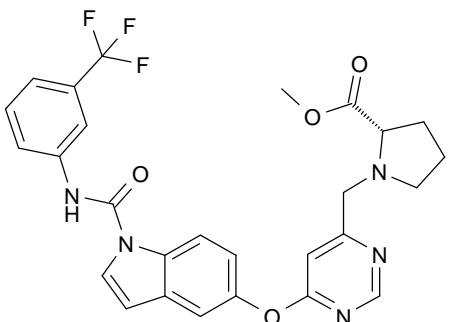
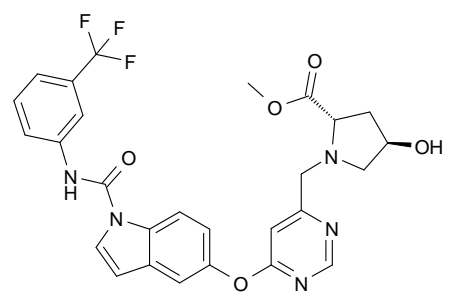
Ref-93-A. (\pm)-terbutil-éster del ácido 3-({6-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil}-amino)-pirrolidin-1-carboxílico.

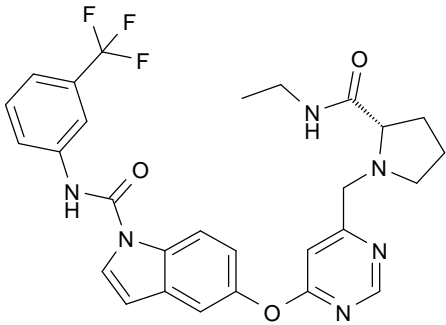


10 A la solución del (\pm)-6-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil-éster del ácido metano-sulfónico (80 miligramos, 0.158 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros), se le agregan terbutil-éster del ácido 3-amino-pirrolidin-1-carboxílico (88 miligramos, 0.474 milimoles) y di-isopropil-etil-amina (61 miligramos, 0.474 milimoles). La solución resultante se agita a 60°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, y se lava con agua y entonces con salmuera. La capa orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra, y se condensa. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 10 % de MeOH/DCM), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 597.2 (M+1).

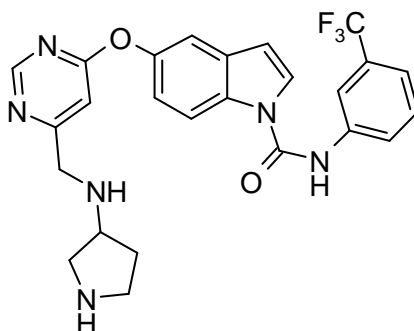
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
93-B	 <p>(±)-terbutil-éster del ácido 1-[6-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxy]-pirimidin-4-il-metil]-pirrolidin-3-carboxílico</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.59 (s, 1 H), 8.39 (br. S., 1 H), 8.14 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.67 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 7.28 – 7.39 (m, 1 H), 7.23 (br. S., 1 H), 6.95 – 7.01 (m, 2 H), 6.47 (d, J=2.78 Hz, 1 H), 3.63 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 2.79 – 2.91 (m, 3 H), 2.65 (d, J=6.06 Hz, 1 H), 2.53 (q, J=7.75 Hz, 1 H), 1.99 (t, J=6.95 Hz, 2 H), 1.35 (s, 9H).</p>	582.2
93-C	 <p>(±)-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-[3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-il-metil]-pirimidin-4-iloxy]-indol-1-carboxílico</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.63 (s, 1 H) 8.34 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 7.94 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.57 (t, J=8.08 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.07 – 7.14 (m, 3 H) 6.74 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 4.85 (s, 2H) 3.94 (m, 1 H) 3.66 (m, 1 H) 3.23 (m, 1 H) 3.12 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.02 (s, 3H) 1.79 – 1.91 (m, 4 H)</p>	553.2
93-D	 <p>(±)-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(3-carbamoil-pirrolidin-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxy]-indol-1-carboxílico</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.64 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 7.95 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.57 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 3.77 (d, J=4.55 Hz, 2 H) 2.98 (m, 1 H) 2.89 (m, 1 H) 2.68 – 2.79 (m, 3 H) 2.04 (m, 2 H)</p>	524.9

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
93-E	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-{6-[(dimetil-carbamoil-metil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.63 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 8.35 (d, <i>J</i>=9.09 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 7.94 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 7.90 (d, <i>J</i>=8.08 Hz, 1 H) 7.57 (t, <i>J</i>=7.96 Hz, 1 H) 7.42 (d, <i>J</i>=2.53 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i>=7.83 Hz, 1 H) 7.11 (dd, <i>J</i>=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.04 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 6.74 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 3.86 (s, 2 H) 3.51 (s, 2 H) 2.95 (d, <i>J</i>=15.41 Hz, 6 H)</p>	512.9
93-F	 <p>(S)-metil-éster del ácido 1-{6-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil}-pirrolidin-2-carboxílico</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.60 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 8.35 (d, <i>J</i>=9.09 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 7.88 – 7.95 (m, 1 H) 7.94 (d, <i>J</i>=3.54 Hz, 1 H) 7.57 (t, <i>J</i>=8.08 Hz, 1 H) 7.42 (d, <i>J</i>=2.53 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i>=7.83 Hz, 1 H) 7.11 (t, <i>J</i>=4.42 Hz, 1 H) 7.12 (d, <i>J</i>=8.84 Hz, 1 H) 6.74 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 3.96 (s, 1 H) 3.74 (d, <i>J</i>=15.16 Hz, 1 H) 3.63 (s, 3 H) 3.44 (dd, <i>J</i>=8.84, 5.56 Hz, 1 H) 3.08 (ddd, <i>J</i>=8.97, 6.69, 4.29 Hz, 1 H) 2.54 (d, <i>J</i>=8.84 Hz, 1 H) 2.15 (dd, <i>J</i>=11.37, 2.78 Hz, 1 H) 1.81 – 1.96 (m, 3 H).</p>	539.8
93-G	 <p>(2S,4R)-metil-éster del ácido 4-hidroxi-1-{6-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil}-pirrolidin-2-carboxílico</p>	<p>(MeOD) δ ppm 8.60 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 8.35 (d, <i>J</i>=8.84 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.93 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 7.89 (d, <i>J</i>=8.08 Hz, 1 H) 7.56 (t, <i>J</i>=8.08 Hz, 1 H) 7.41 (d, <i>J</i>=2.27 Hz, 1 H) 7.43 (d, <i>J</i>=7.83 Hz, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.11 (dd, <i>J</i>=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.73 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 4.35 (dd, <i>J</i>=8.97, 2.65 Hz, 1 H) 4.02 (d, <i>J</i>=15.66 Hz, 1 H) 3.83 (s, 1 H) 3.73 (t, <i>J</i>=7.83 Hz, 1 H) 3.64 (s, 3 H) 3.34 (d, <i>J</i>=4.80 Hz, 1 H) 2.53 (dd, <i>J</i>=10.11, 3.54 Hz, 1 H) 2.04 – 2.18 (m, 2H).</p>	555.9

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
93-H	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-((S)-2-etil-carbamoil-pirrolidin-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.66 (s, 1 H) 8.36 (d, <i>J</i> =8.84 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 7.95 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H) 7.90 (d, <i>J</i> =6.57 Hz, 1 H) 7.57 (t, <i>J</i> =7.96 Hz, 1 H) 7.42 (d, <i>J</i> =2.27 Hz, 2 H) 7.11 (dd, <i>J</i> =8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 6.75 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H) 3.88 (d, <i>J</i> =14.40 Hz, 1 H) 3.69 (d, <i>J</i> =14.40 Hz, 1 H) 3.18 (qd, <i>J</i> =7.28, 1.14 Hz, 2 H) 3.09 – 3.27 (m, 2 H) 2.44 – 2.52 (m, 1 H) 2.21 (td, <i>J</i> =9.09, 4.04 Hz, 1 H) 1.74 – 1.87 (m, 3 H) 1.07 (t, <i>J</i> =7.33 Hz, 3 H)	552.9

Ref-94-A. (±)-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(pirrolidin-3-il-amino-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.



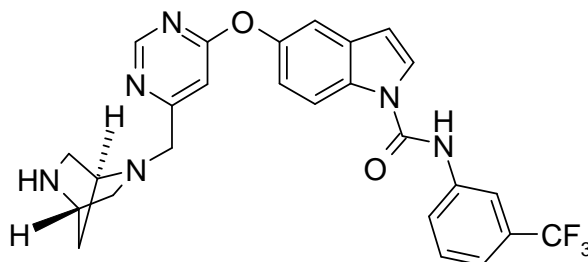
- 5 El (±)-terbutil-éster del ácido 3-({6-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil}-amino)-pirrolidin-1-carboxílico (20 miligramos, 3.30 milimoles), se agita en una solución de dicloro-metano (2 mililitros) y TFA (0.5 mililitros) durante la noche. Después de la remoción de los solventes, el residuo se apaga con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla entonces se extrae con EtOAc (3 veces), y las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran, y se condensan. El residuo se purifica mediante
- 10 cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 10 % de NH₃ 2 M en metanol / dicloro-metano), para proporcionar el compuesto del título.

MS (ESI) *m/z* 496.8 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1 H), 8.36 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.95 (d, *J*=3.54 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.57 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H), 7.03 – 7.13 (m, 2 H), 6.75 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H), 3.80 – 3.85 (m, 2 H), 2.81 – 3.02 (m, 3 H), 2.52 – 2.75 (m, 2 H), 2.19 – 2.35 (m, 2 H).

15

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

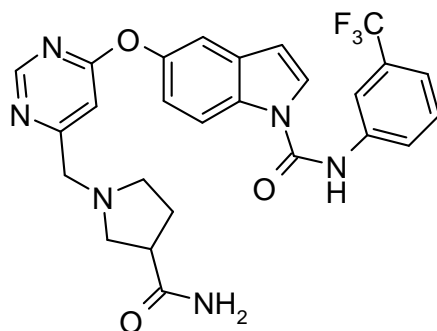
Ref-94-B. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-{6-[(1S,4S)-1-(2,5-diaza-biciclo-[2.2.1]-hept-2-il)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico.



5 MS (ESI) m/z 509.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.61 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H), 8.35 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.94 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.56 (t, $J=7.96$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H), 7.40 – 7.45 (m, 1 H), 7.10 (dd, $J=8.97$, 2.40 Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 6.73 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 3.81 (d, $J=13.39$ Hz, 1 H), 3.75 – 3.87 (m, 1 H), 3.57 (s, 1 H), 3.43 (s, 1 H), 3.09 (d, $J=10.61$ Hz, 1 H), 2.87 (dd, $J=9.85$, 2.53 Hz, 1 H), 2.77 (dd, $J=10.48$, 2.40 Hz, 1 H), 2.57 (d, $J=9.85$ Hz, 1 H), 1.85 (d, $J=10.36$ Hz, 1 H), 1.58 (d, $J=9.60$ Hz, 1 H).

Ejemplo de ref. 95

(±)-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(3-carbamoil-pirrolidin-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.

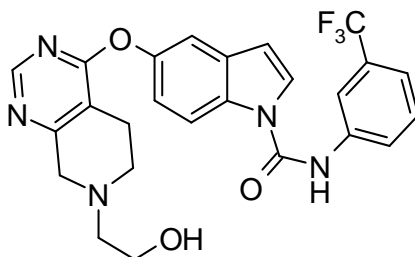


10 El *tert*-butil-éster del ácido 3-carbamoil-pirrolidin-1-carboxílico (0.22 gramos, 1.03 milimoles) se disuelve en dicloro-
metano (5 mililitros). Se agrega TFA (2 mililitros, 26.0 milimoles), y la reacción se deja agitándose a temperatura
ambiente durante la noche. El solvente se elimina al vacío, y se agrega tetrahidrofurano (5.0 mililitros), seguido por el
15 6-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil-éster del ácido metano-sulfónico (0.347
gramos, 0.685 milimoles), y DIEA (0.60 mililitros, 3.42 milimoles). La reacción se calienta a 60°C durante 19 horas. El
solvente se elimina al vacío, y el residuo se separa mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea
(del 0 al 15 % de NH_3 al 10 % en MeOH/DCM), para proporcionar la (±)-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-
(3-carbamoil-pirrolidin-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.

20 MS (ESI) m/z 524.9 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.41 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.30 (d, $J=8.84$ Hz, 1
H), 8.14 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.65 (t, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J=2.53$ Hz, 2 H), 7.16 (dd,
 $J=8.84$, 2.27 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.81 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H), 3.63 (br. S., 1 H), 3.14 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H), 2.94 (br. S.,
1 H), 1.99 (br. S., 1 H), 1.25 (d, $J=6.06$ Hz, 6 H).

Ejemplo de ref. 96

Ref-96-A. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[7-(2-hidroxi-etil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-
indol-1-carboxílico.

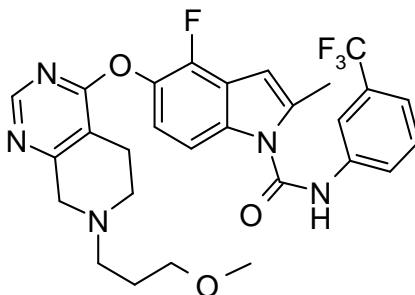


5 Una solución de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico, Ejemplo de ref. 33-C (150 miligramos, 0.33 milimoles), 2-bromo-etanol (28 microlitros, 0.40 milimoles), y trietil-amina (0.1 mililitros, 0.66 mililitros) en el I (3 mililitros), se calienta a 85°C durante 24 horas. La reacción entonces se concentra al vacío, y el residuo se separa por medio de HPLC de semi-preparación (C18; del 10 al 100 % de I/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título.

10 MS (ESI) *m/z* 498.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.38 (s, 1 H), 8.33 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.93 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.58 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 3.81 (t, *J*=5.8 Hz, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 2.96 (s, 4 H), 2.79 (t, *J*=5.8 Hz, 2 H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Ref-96-B. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 4-fluoro-5-[7-(3-metoxi-propil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-2-metil-indol-1-carboxílico.

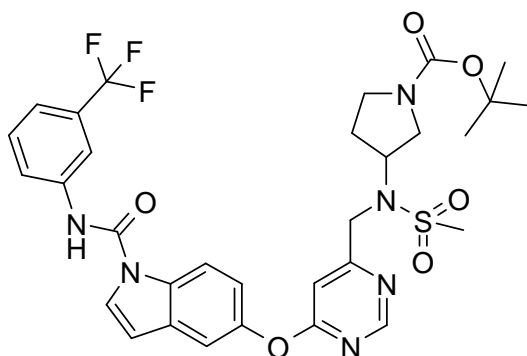


15 La 4-fluoro-2-metil-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico (250 miligramos, 0.515 milimoles) se disuelve en N,N-dimetil-formamida (5 mililitros), y se agregan 1-bromo-3-metoxi-propano (79 miligramos, 0.515 milimoles), y DIEA (0.11 mililitros, 0.618 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. En ese punto, la reacción se diluye con EtOAc y H₂O. La capa orgánica se lava con agua y salmuera antes de secarse sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra. El residuo se separa mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 20 al 100 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 557.9 (M+1).

20

Ejemplo de ref. 97

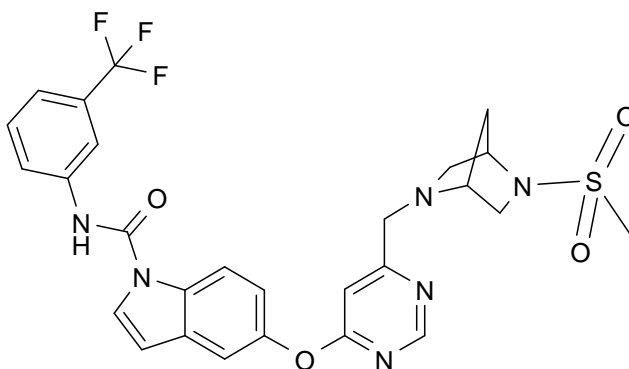
Ref-97-A. (±)-terbutil-éster del ácido 3-(metano-sulfonil)-{6-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil}-amino)-piperolidin-1-carboxílico.



- 5 A una solución del (±)-terbutil-éster del ácido 3-({6-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil}-amino)-pirrolidin-1-carboxílico (20 miligramos, 0.033 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros), se le agregan cloruro de metano-sulfonilo (6.0 miligramos, 0.05 milimoles) y trietil-amina (7 miligramos, 0.066 milimoles) a 0°C. Después de 30 minutos, la mezcla se diluye con EtOAc, se lava con agua, salmuera, y entonces la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se condensa. El residuo se separa mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 10 % de NH₃ 2 M en metanol/dicloro-metano), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 674.1 (M+1).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

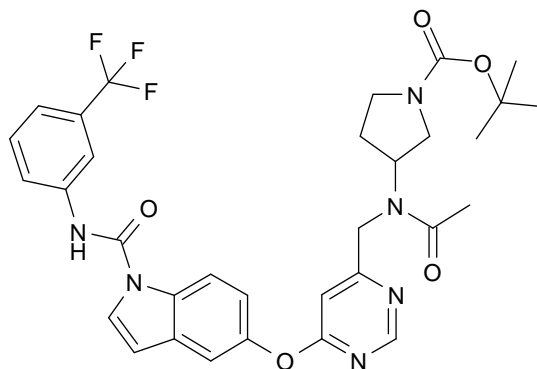
- 10 Ref-97-B. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-((1R,4S)-5-metano-sulfonil-2,5-diaza-biciclo-[2.2.1]-hept-2-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.



- 15 MS (ESI) *m/z* 587.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.61 (d, *J*=5.05 Hz, 1 H), 8.35 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.94 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H), 7.89 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H), 7.57 (t, *J*=8.08 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H), 7.41 – 7.46 (m, 1 H), 7.04 – 7.14 (m, 2 H), 6.74 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H), 4.63 (s, 1 H), 4.26 (s, 1 H), 3.87 (d, *J*=5.31 Hz, 1 H), 3.61 (s, 1 H), 3.45 (d, *J*=9.60 Hz, 1 H), 3.24 (dd, *J*=9.35, 2.27 Hz, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 2.82 – 2.91 (m, 3 H), 1.93 (d, *J*=10.61 Hz, 1 H).

Ejemplo de ref. 98

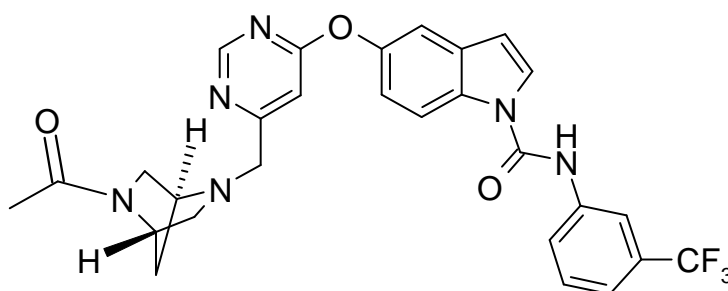
- 20 Ref-98-A. (±)-terbutil-éster del ácido 3-(acetil-{6-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil}-amino)-pirrolidin-1-carboxílico.



5 A una solución del (±)-terbutil-éster del ácido 3-((6-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil)-amino)-pirrolidin-1-carboxílico (60 miligramos, 0.10 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros), se le agregan cloruro de acetilo (12 miligramos, 0.15 milimoles) y trietil-amina (20 miligramos, 0.2 milimoles) a 0°C. Después de 30 minutos, la mezcla se diluye con EtOAc, se lava con agua, salmuera, y la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se condensa. El residuo se separa mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 10 % de NH₃ 2 M en metanol / dicloro-metano), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 638.1 (M+1).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

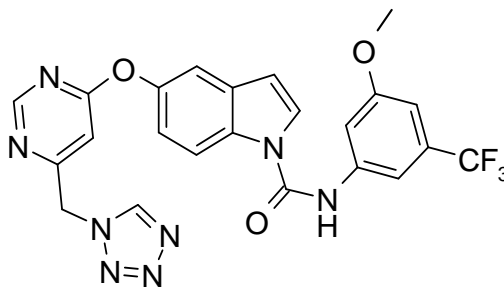
10 Ref-98-B. 5-[6-((1R,4S)-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-acetil-2,5-diaza-biciclo-[2.2.1]-hept-2-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.



15 MS (ESI) *m/z* 551.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.62 (d, *J*=4.55 Hz, 1 H), 8.37 (dd, *J*=8.97, 4.93 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.96 (dd, *J*=3.79, 2.27 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H), 7.58 (t, *J*=8.08 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.44 (t, *J*=6.06 Hz, 1 H), 7.12 (ddd, *J*=8.97, 3.79, 2.40 Hz, 1 H), 7.07 (d, *J*=4.55 Hz, 1 H), 6.76 (t, *J*=3.41 Hz, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 3.86 (s, 2 H), 3.62 (s, 1 H), 3.56 (dd, *J*=10.74, 6.95 Hz, 1 H), 3.24 (dd, *J*=11.49, 1.89 Hz, 1 H), 2.71 (dd, *J*=13.89, 9.85 Hz, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 1.91 – 2.01 (m, 3 H).

Ejemplo de ref. 99

Ref-99-A. 5-(6-((1H-tetrazol-1-il)-metil)-pirimidin-4-iloxi)-N-(3-metoxi-5-(trifluoro-metil)-fenil)-1H-indol-1-carboxamida.

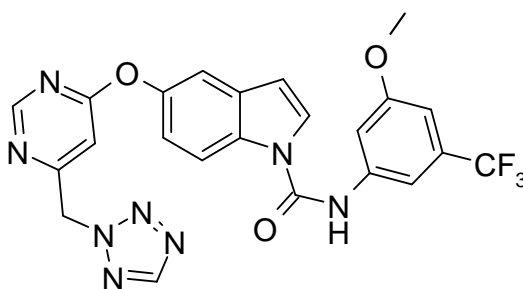


20 A una solución del metano-sulfonato de (6-(1-(3-metoxi-5-(trifluoro-metil)-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-4-

- 5 il)-metilo (1.05 milimoles) en 4 mililitros de tetrahidrofurano, se le agrega una solución de 1H-tetrazol (0.221 gramos, 3.14 milimoles) en 3 mililitros de dimetil-formamida, seguida por Cs₂CO₃ (1.02 gramos, 3.14 milimoles), y NaI (0.472 gramos, 3.14 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces se diluye con EtOAc, se lava con NaHCO₃ saturado (2 veces), salmuera, y la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 5 al 90 % de EtOAc/heptano), para proporcionar dos tetrazoles regioisoméricos de los Ejemplos de ref. 99A y 99B.

MS (ESI) *m/z* 511.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.35 (s, 1 H), 9.53 (s, 1 H), 8.68 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H), 8.29 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.60 (t, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.14 (s, 2 H), 6.99 – 7.04 (m, 1 H), 6.81 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 5.89 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H)

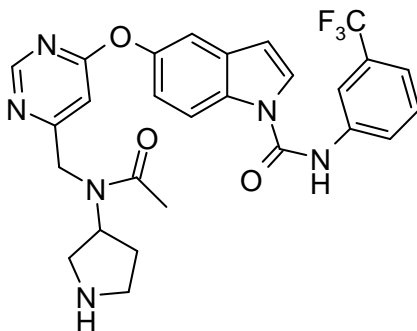
- 10 Ref-99-B. (3-metoxi-5-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-((2H-tetrazol-2-il)-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



- 15 MS (ESI) *m/z* 511.4 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.35 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 8.67 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 8.24 – 8.35 (m, 1 H), 8.08 – 8.17 (m, 1 H), 7.67 – 7.74 (m, 1 H), 7.57 – 7.63 (m, 1 H), 7.52 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.15 – 7.19 (m, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.01 – 7.05 (m, 1 H), 6.79 – 6.83 (m, 1 H), 6.13 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H).

Ejemplo de ref. 100

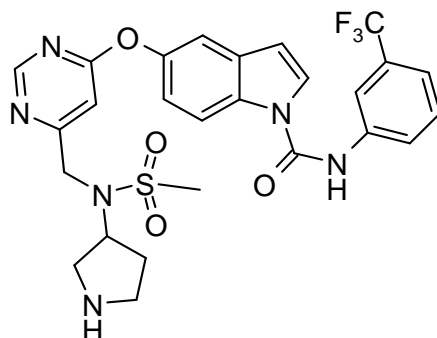
(±)-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-{6-[(acetil-pirrolidin-3-il-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico.



- 20 El (±)-terbutil-éster del ácido 3-(acetil-{6-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil}-amino)-pirrolidin-1-carboxílico (30 miligramos, 0.056 milimoles), se agita en una solución de dicloro-metano (2 mililitros) y TFA (0.5 mililitros) durante la noche. Después de la remoción de los solventes, el residuo se apaga con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrae con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, y la capa orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra, y se condensa. El residuo se separa entonces mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 10 % de NH₃ 2 M en metanol / dicloro-metano), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 538.9 (M+1).
- 25

Ejemplo de ref. 101

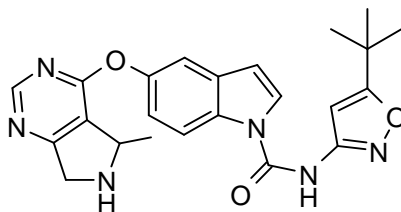
Ref-101-A. (±)-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-{6-[(metano-sulfonil-pirrolidin-3-il-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico.



- 5 El (±)-terbutil-éster del ácido 3-(metano-sulfonil-{6-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil}-amino)-piperolidin-1-carboxílico (12 miligramos, 0.018 milimoles) se agita en una solución de dicloro-metano (2 mililitros) y TFA (0.5 mililitros) durante la noche. Después de la remoción de los solventes, el residuo se apaga con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrae con EtOAc (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, y la capa orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra, y se condensa. El residuo se separa entonces mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 10 % de NH₃ 2 M en metanol / dicloro-metano), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 574.8 (M+1).

Ejemplo de ref. 102

- 10 Ref-102-A. (±)-(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(metil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d)-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



- 15 Se prepara mediante un método similar al del Ejemplo de ref. 57. MS (ESI) *m/z* 433.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.50 (s, 1 H) 8.35 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.73 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 4.70 (q, J=6.48 Hz, 1 H) 4.10-4.16 (m, 2H) 1.59 (d, J=6.57 Hz, 3 H) 1.38 (s, 9 H).

La HPLC quiral (Columna IA, 40 % de acetonitrilo, 60 % de isopropanol) proporciona los dos enantiómeros 102-A-1 y 102-A-2:

- 20 Ref-102-A-1: (-)-(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(metil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d)-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

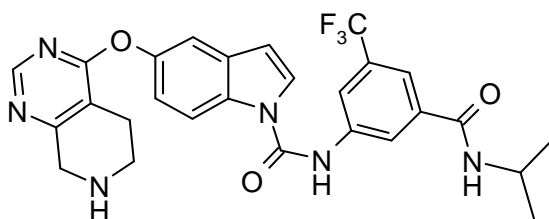
R_t = 5.44 minutos; MS (ESI) *m/z* 433.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.54 (s, 1 H) 8.30 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 4.62 (d, J=6.57 Hz, 1 H) 4.12 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 4.08 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 1.44 (d, J=6.57 Hz, 3 H) 1.34 (s, 9 H).

- 25 Ref-102-A-2: (+)-(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d)-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

R_t = 6.54 minutos; MS (ESI) *m/z* 433.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.54 (s, 1 H) 8.30 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 4.62 (q, J=6.65 Hz, 1 H) 4.12 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 4.08 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 1.44 (d, J=6.57 Hz, 3 H) 1.34 (s, 9 H)

Ejemplo de ref. 103

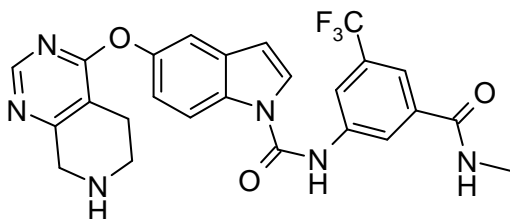
- 30 Ref-103-A. N-(3-(isopropil-carbamoil)-5-(trifluoro-metil)-fenil)-5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol-1-carboxamida



A una solución del terbutil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxi)-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico (0.16 gramos, 0.437 milimoles) en 4 mililitros de tetrahidrofurano a 0°C, se le agrega NaH (0.105 gramos, 2.62 milimoles). Después de agitar durante 45 minutos, se agrega por goteo una solución de 3-(isopropil-carbamoil)-5-(trifluoro-metil)-fenil-carbamato de fenilo, Ejemplo de ref. 13-B (0.224 gramos, 0.611 milimoles) en 2 mililitros de tetrahidrofurano y 1 mililitro de dimetil-formamida. La mezcla resultante se agita durante 4 horas antes de dividirse entre EtOAc y H₂O fría. La capa acuosa se extrae adicionalmente con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavan con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, y se secan sobre Na₂SO₄. En seguida de la concentración, el residuo se separa mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (heptano/EtOAc). El producto resultante (0.23 gramos, 0.360 milimoles) se trata entonces con 70 mililitros de TFA al 50 % en dicloro-metano a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración, el residuo se separa mediante HPLC de semi-preparación (del 10 al 100 % de CAN/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 539.2 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.49 (br. S., 1 H), 8.54 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 8.38 – 8.46 (m, 2 H), 8.25 – 8.32 (m, 2 H), 8.15 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.46 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 4.07 – 4.21 (m, *J*=13.9, 6.9, 6.7, 6.7 Hz, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.07 (t, *J*=5.8 Hz, 2 H), 2.75 (t, *J*=5.7 Hz, 2 H), 1.20 (d, *J*=6.6 Hz, 6 H).

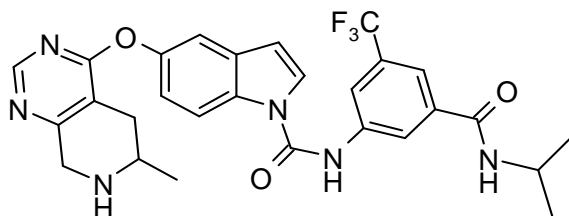
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Ref-103-B. N-(3-(metil-carbamoil)-5-(trifluoro-metil)-fenil)-5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol-1-carboxamida.



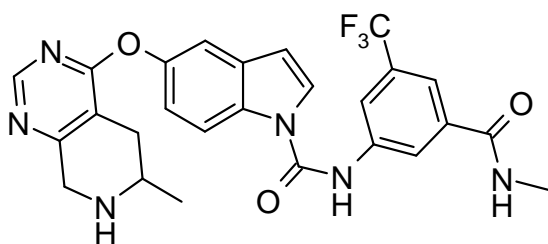
MS (ESI) *m/z* 511.1(M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.50 (br. S., 1 H), 8.73 (q, *J*=4.0 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.24 – 8.32 (m, 2 H), 8.14 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.46 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.03 (t, *J*=5.8 Hz, 2 H), 2.83 (d, *J*=4.3 Hz, 3 H), 2.72 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H).

Ref-103-C. (±)-(3-isopropil-carbamoil-5-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



MS (ESI) *m/z* 533.2 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.49 (br. S., 1 H), 8.53 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 8.39 – 8.44 (m, 2 H), 8.25 – 8.33 (m, 2 H), 8.14 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.45 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 4.06 – 4.21 (m, 1 H), 3.81 – 3.97 (m, 2 H), 2.91 – 3.03 (m, 1 H), 2.85 (dd, *J*=16.9, 3.5 Hz, 1 H), 2.29 – 2.39 (m, 1 H), 1.17 – 1.24 (m, 9 H).

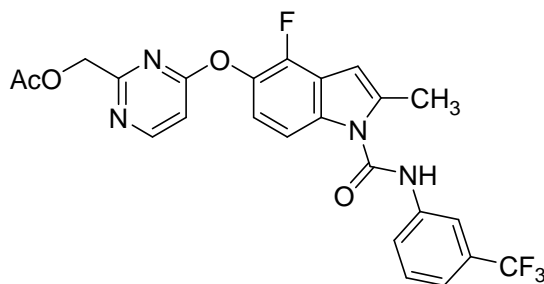
Ref-103-D. (±)-(3-metil-carbamoil-5-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



MS (ESI) m/z 525.2 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.49 (br. S., 1 H), 8.70 – 8.77 (m, 1 H), 8.42 – 8.47 (m, 1 H), 8.44 (br. S., 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.30 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 8.25 – 8.28 (m, 1 H), 8.14 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 7.93 (br. S., 1 H), 7.45 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 3.80 – 3.95 (m, 2 H), 2.90 – 3.03 (m, 1 H), 2.80 – 2.89 (m, 4 H), 2.34 (dd, $J=16.3, 10.5$ Hz, 1 H), 1.22 (d, $J=6.3$ Hz, 3 H).

Ejemplo de ref. 104

Ref-104-A. 4-[4-fluoro-2-metil-1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-2-il-metil-éster del ácido acético.

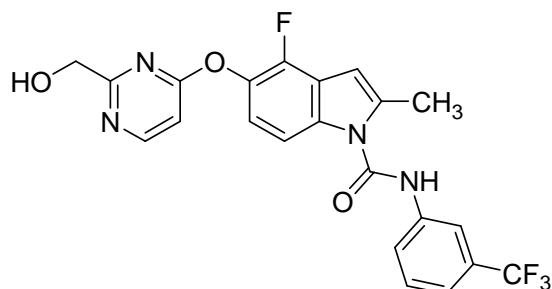


10 Se agrega por goteo DBU (5.48 mililitros, 36.3 milimoles) a una suspensión de 4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ol (5.00 gramos, 30.3 milimoles) y 2,4-dicloro-pirimidina (4.60 gramos, 30.9 milimoles) en CH_3CN (60 mililitros) a 0°C . La mezcla resultante se calienta y se agita a 23°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentra, y el residuo se divide entre 1:1 de EtOAc- CH_2Cl_2 (300 mililitros), y agua (150 mililitros). La capa acuosa se extrae con EtOAc (100 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (100 mililitros), se secan (Na_2SO_4), y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 100 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el 5-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-4-fluoro-2-metil-1H-indol.

20 Se agrega 1,2-dibromo-etano (425 microlitros, 5.0 milimoles) se agrega a una suspensión de polvo de zinc (2.83 gramos, 43.2 milimoles) en dimetil-formamida seca (8 mililitros). La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 10 minutos, entonces se enfría a temperatura ambiente. Se agrega TMSCl (500 microlitros, 4.0 milimoles), (precaución: ¡reacción exotérmica!), y la mezcla resultante se sonica durante 30 minutos. El polvo de zinc se deja asentarse, y el sobrenadante se elimina mediante una jeringa. Se agrega dimetil-formamida (8 mililitros), seguida por bromo-acetato de metilo (2.12 mililitros, 21.61 milimoles). La mezcla se agita a 23°C durante 2.5 horas. El zinc se deja asentarse, y la solución de bromuro de acetoxi-metil-zinc se transfiere entonces a una solución de 5-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-4-fluoro-2-metil-1H-indol (2.00 gramos, 7.20 milimoles), acetato de paladio (0.081 gramos, 0.360 milimoles), y S-fos (0.355 gramos, 0.864 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (10 mililitros) a 23°C . La mezcla resultante se agita a 23°C durante 15 horas. Se agrega NH_4Cl acuoso saturado (100 mililitros), y la mezcla se divide entonces entre EtOAc (150 mililitros), y agua (150 mililitros). La capa acuosa se extrae con EtOAc (100 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (60 mililitros), se secan (Na_2SO_4), y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 100 % de EtOAc/heptano), para dar el (4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-2-il)-acetato de metilo.

35 Se agrega LHMDs (1.0 M en tetrahidrofurano, 7.68 mililitros, 7.68 milimoles), durante 1 minuto, a una solución de (4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-2-il)-acetato de metilo (1.21 gramos, 3.84 milimoles), y 1-isocianato-3-(trifluoro-metil)-benceno (0.70 mililitros, 5.08 milimoles) en tetrahidrofurano (40 mililitros) a -78°C durante 40 minutos. Se agregan NH_4Cl acuoso saturado (100 mililitros), y agua (20 mililitros), y la mezcla se extrae con EtOAc (60 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (30 mililitros), se secan (Na_2SO_4), y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 100 % de EtOAc/heptano), para dar la 4-[4-fluoro-2-metil-1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-2-il-metil-éster del ácido acético. MS (ESI) m/z 503.0 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.99 (s, 1 H) 8.68 (d, $J=5.81$ Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.92 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.66 (t, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.51-7.55 (m, 2 H) 7.11-7.18 (m, 2 H) 6.64 (s, 1 H) 5.02 (s, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 1.88 (s, 3H).

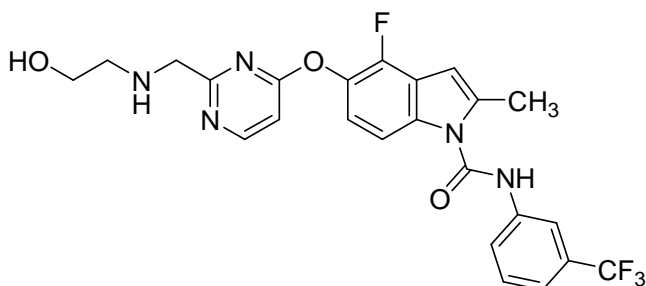
Ref-104-B. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 4-fluoro-5-(2-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-2-metil-indol-1-carboxílico.



5 Se agrega carbonato de potasio (289 miligramos, 2.09 milimoles) a una solución del 4-[4-fluoro-2-metil-1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-2-il-metil-éster del ácido acético (1.05 gramos, 2.09 milimoles) en metanol (40 mililitros) a 23°C. La mezcla resultante se agita a 23°C durante 1 hora. Se agregan NH₄Cl acuoso saturado (50 mililitros) y agua (20 mililitros), y la mezcla se extrae con EtOAc (50 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera (30 mililitros), se secan (Na₂SO₄), y se concentran. El residuo se purifica mediante
10 cromatografía en gel de sílice (del 10 al 100 % de EtOAc/heptano), para proporcionar la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 4-fluoro-5-(2-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-2-metil-indol-1-carboxílico. MS (ESI) *m/z* 461.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.02 (s, 1 H) 8.69 (d, *J*=5.56 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.66 (t, *J*=7.96 Hz, 1 H) 7.52 (t, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.17 (dd, *J*=8.84, 7.83 Hz, 1 H) 7.05 (d, *J*=5.56 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 5.14 (t, *J*=6.19 Hz, 1 H) 4.38 (d, *J*=6.32 Hz, 2 H) 2.59 (s, 3 H).

Ejemplo de ref. 105

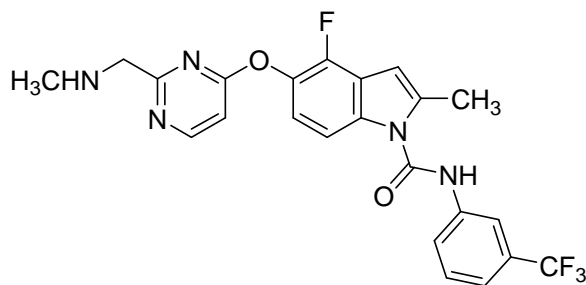
15 Ref-105-A. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 4-fluoro-5-{2-[(2-hidroxi-etil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-2-metil-indol-1-carboxílico.



20 Se agrega cloruro de metano-sulfonilo (0.046 mililitros, 0.586 milimoles) a una solución de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 4-fluoro-5-(2-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-2-metil-indol-1-carboxílico (180 miligramos, 0.391 milimoles), y Et₃N (0.109 mililitros, 0.782 milimoles) en CH₂Cl₂ (5 mililitros) a 0°C. Después de 10 minutos, se agrega etanolamina (0.236 mililitros, 3.91 milimoles), y la mezcla resultante se calienta y se agita a 23°C durante 4 horas. Se agrega metanol (2 mililitros), y la reacción se agita durante otras 15 horas. La mezcla de reacción se divide entre EtOAc (40 mililitros) y agua (40 mililitros). La capa acuosa se extrae con EtOAc (40 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (30 mililitros), se secan (Na₂SO₄), y se concentran. El residuo se purifica
25 mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 10 % de MeOH/CH₂Cl₂), para dar la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 4-fluoro-5-{2-[(2-hidroxi-etil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-2-metil-indol-1-carboxílico. MS (ESI) *m/z* 504.2 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.60 (d, *J*=5.81 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.57 – 7.62 (m, 1 H) 7.46 – 7.51 (m, 2 H) 7.09 (dd, *J*=8.84, 7.33 Hz, 1 H) 6.98 (d, *J*=5.81 Hz, 1 H) 6.54 (s, 1 H) 3.82 (s, 2 H) 3.55 – 3.58 (m, 2 H) 2.65 – 2.71 (m, 2 H) 2.62 (s, 3 H).

30 Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

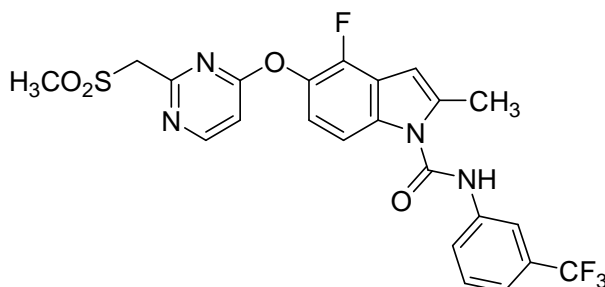
Ref-105-B. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 4-fluoro-2-metil-5-(2-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



MS (ESI) m/z 474.0 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.67 (d, $J=5.81$ Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 7.87 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.58 – 7.62 (m, 1 H) 7.47 – 7.53 (m, 2 H) 7.05 – 7.11 (m, 2 H) 6.53 (s, 1 H) 4.09 (s, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H).

5 Ejemplo de ref. 106

Ref-106-A. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 4-fluoro-5-(2-metano-sulfonil-metil-pirimidin-4-iloxi)-2-metil-indol-1-carboxílico.



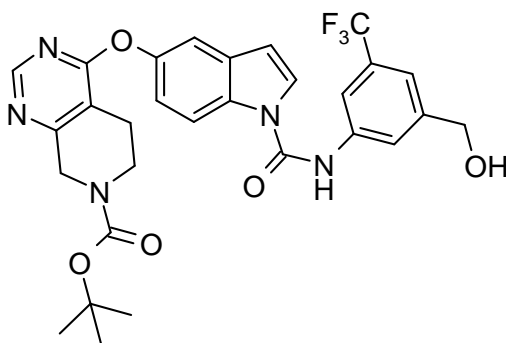
10 Se agrega cloruro de metano-sulfonilo (0.046 mililitros, 0.586 milimoles) a una solución de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 4-fluoro-5-(2-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-2-metil-indol-1-carboxílico (180 miligramos, 0.391 milimoles) y Et_3N (0.109 mililitros, 0.782 milimoles) en CH_2Cl_2 (5 mililitros) a 0°C . Después de 10 minutos, se agrega metanol, seguido por metano-sulfonato de sodio (798 miligramos, 7.82 milimoles). La mezcla resultante se calienta y se agita a 23°C durante 14 horas. La mezcla se concentra, y el residuo se absorbe en N,N -dimetil-formamida (5 mililitros). La mezcla resultante se agita a 23°C durante 24 horas, y entonces se divide entre EtOAc (40 mililitros) y agua (40 mililitros). La capa acuosa se extrae con EtOAc (40 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (20 mililitros), se secan (Na_2SO_4), y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía

15 en gel de sílice (del 0 al 100 % de EtOAc/heptano), para dar la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 4-fluoro-5-(2-metano-sulfonil-metil-pirimidin-4-iloxi)-2-metil-indol-1-carboxílico.

20 MS (ESI) m/z 474.0 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H) 8.76 (d, $J=5.81$ Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.91 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.64 – 7.69 (m, 1 H) 7.53 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H) 7.18 – 7.25 (m, 2 H) 6.63 (s, 1 H) 4.55 (s, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 2.59 (s, 3 H).

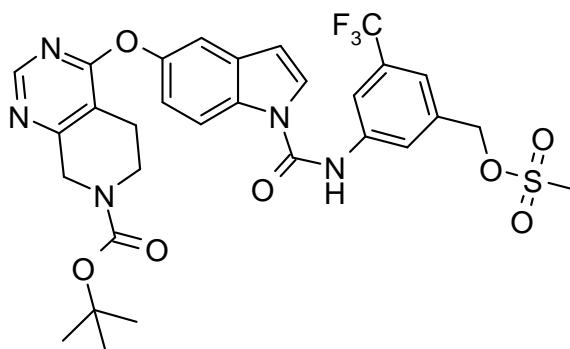
Ejemplo de ref. 107

Ref-107-A. 4-(1-(3-(hidroxi-metil)-5-(trifluoro-metil)-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi)-5,6-dihidro-pirido-[3,4- d]-pirimidin-7(8H)-carboxilato de terbutilo.



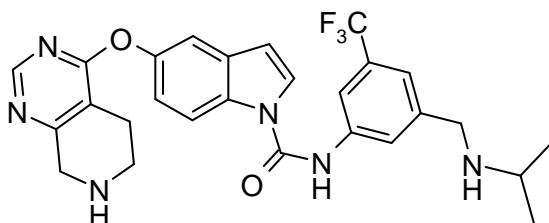
5 A una solución del 4-(1-(3-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-5-(trifluoro-metil)-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi)-5,6-dihidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7(8H)-carboxilato de terbutilo (0.252 gramos, 0.361 milimoles) en 6 mililitros de tetrahidrofurano y 14 mililitros de agua, se le agregan 26 mililitros del ácido acético. La mezcla se calienta a 32°C durante 5 horas en cuyo punto, la reacción se diluye con EtOAc, se lava con agua/piridina, bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra, para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 584.2 (M+1).

Ref-107-B. 4-(1-(3-((metil-sulfoniloxi)-metil)-5-(trifluoro-metil)-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi)-5,6-dihidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7(8H)-carboxilato de terbutilo.



10 A una solución del 4-(1-(3-(hidroxi-metil)-5-(trifluoro-metil)-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi)-5,6-dihidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7(8H)-carboxilato de terbutilo (0.211 gramos, 0.361 milimoles) en 6 mililitros de dicloro-metano con DIEA (0.19 mililitros, 1.08 milimoles) a 0°C, se le agrega cloruro de metano-sulfonilo (0.037 mililitros, 0.469 milimoles), y la reacción se agita durante 3 horas. En ese punto, la reacción se diluye con EtOAc, se lava con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio. La concentración proporciona una mezcla del compuesto del título y el 4-(1-(3-(cloro-metil)-5-(trifluoro-metil)-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi)-5,6-dihidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7(8H)-carboxilato de terbutilo (3:7), el cual se lleva adelante hasta el siguiente paso.

Ref-107-C. N-(3-((isopropil-amino)-metil)-5-(trifluoro-metil)-fenil)-5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol-1-carboxamida.

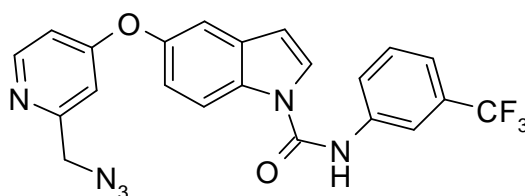


20 A una solución de la mezcla anterior (0.15 gramos, 0.227 milimoles) en 3 mililitros de dicloro-metano, se le agrega isopropil-amina (0.06 mililitros, 0.680 milimoles), seguida por yoduro de sodio (0.1 gramos, 0.68 milimoles). Después de 45 minutos, la LC-MS muestra que el 4-(1-(3-((metil-sulfoniloxi)-metil)-5-(trifluoro-metil)-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-

5 iloxi)-5,6-dihidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7(8H)-carboxilato de terbutilo se convierte hasta el producto deseado y el 4-(1-(3-(cloro-metil)-5-(trifluoro-metil)-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi)-5,6-dihidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7(8H)-carboxilato de terbutilo se aparta. A la reacción se le agregan 3 mililitros (0.227 milimoles) de isopropil-amina, seguida por NaI (0.1 gramos, 0.68 milimoles), y la mezcla se calienta a 45°C durante 2 horas. Entonces se elimina el solvente, y el residuo se diluye con EtOAc, se lava con H₂O, salmuera, y la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄. En seguida de la concentración, el residuo se separa mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 25 al 100 % de EtOAc/heptano). Este producto se trata entonces con 60 mililitros de TFA/dicloro-metano al 50 % a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Después de la concentración, el residuo se separa mediante HPLC de semi-preparación (C-18; del 10 al 100 % de I/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 525.2 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.33 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.27 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J*=15.2 Hz, 2 H), 7.38 – 7.52 (m, 2 H), 7.11 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 3.81 (d, *J*=7.6 Hz, 4 H), 3.03 (t, *J*=5.8 Hz, 2 H), 2.68 – 2.79 (m, 3 H), 1.03 (d, *J*=6.1 Hz, 6 H).

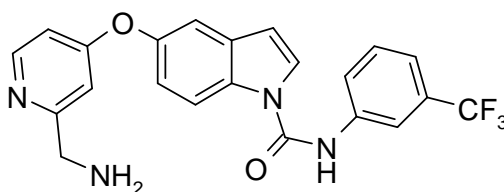
Ejemplo de ref. 108

Ref-108-A. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-azido-metil-piridin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico



15 Una mezcla del 4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-piridin-2-il-metil-éster del ácido metano-sulfónico (505 miligramos, 1.03 milimoles), y azida de sodio (201 miligramos, 3.12 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (5 mililitros), se calienta a 80°C durante 2 horas. La mezcla entonces se diluye con dicloro-metano (100 mililitros) y agua. La capa orgánica se lava adicionalmente con salmuera, y entonces se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. En seguida de la concentración, el residuo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 20 al 90 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 453.1 (M+1).

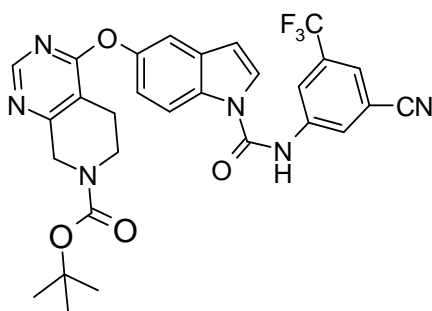
Ref-108-B. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-amino-metil-piridin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico



25 La (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(2-azido-metil-piridin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico (165 miligramos, 0.36 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano (5 mililitros) a 0°C, y se agrega hidruro de litio y aluminio (0.55 mililitros, 0.55 milimoles, solución en tetrahidrofurano 1.0 M). Después de 2 horas, la mezcla se apaga con agua antes de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lava con NH₄Cl acuoso saturado, y entonces se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. En seguida de la concentración, el residuo se separa por medio de HPLC de semi-preparación (C18; del 10 al 100 % de I/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 427.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.29 – 8.39 (m, 2 H), 8.15 (d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.97 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.64 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.45 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.81 (d, *J*=3.3 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 3.76 (s, 2 H).

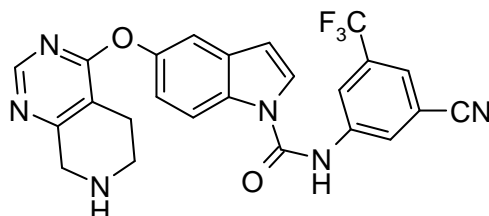
Ejemplo de ref. 109

35 Ref-109-A. Terbutil-éster del ácido 4-[1-(3-ciano-5-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico



5 Terbutil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxi)-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico, Ejemplo de ref. 31-F (140 miligramos, 0.38 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano (5 mililitros), y se agrega NaH (31 miligramos, 0.76 milimoles, al 60 % en aceite mineral), seguido por el fenil-éster del ácido (3-ciano-5-trifluoro-metil-fenil)-carbámico (428 miligramos, 1.15 milimoles). Después de 24 horas, la reacción se concentra, y entonces se divide entre dicloro-metano y agua. El residuo crudo se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 5 al 90 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 579.2 (M+1).

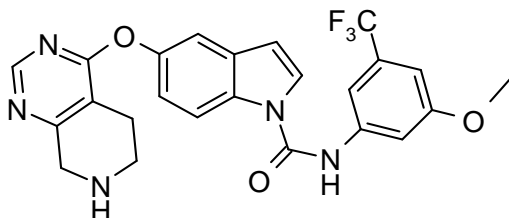
Ref-109-D. (3-ciano-5-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



10 Una solución del terbutil-éster del ácido 4-[1-(3-ciano-5-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico (132 miligramos, 0.28 milimoles) en dicloro-metano (2 mililitros) y TFA (2 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentra al vacío, y se purifica por medio de HPLC de semi-preparación (C18; del 10 al 100 % de I/H₂O con NH₄OH al 0.1 %), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 479.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.38 – 8.42 (m, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 8.28 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.07 – 8.12 (m, 2 H), 7.47 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.14 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1 H), 6.83 (d, $J=3.3$ Hz, 1 H), 3.85 (s, 2 H), 3.06 (t, $J=5.8$ Hz, 2 H), 2.74 (t, $J=5.7$ Hz, 2 H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

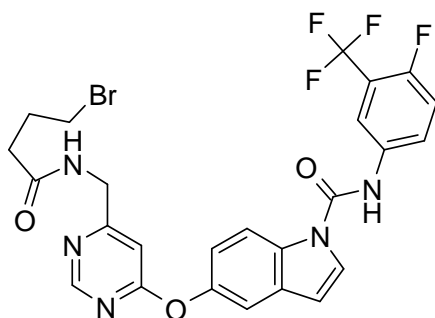
20 Ref-109-E. (3-metoxi-5-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



MS (ESI) m/z 484.3 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.33 (br. S., 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.26 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.12 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.79 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.82 (s, 2 H), 3.03 (t, $J=5.8$ Hz, 2 H), 2.67 – 2.76 (m, 2 H).

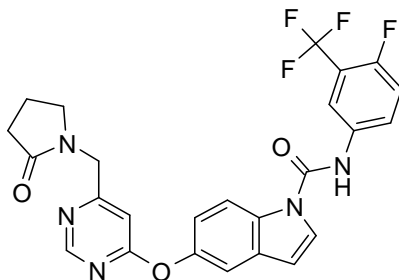
25 Ejemplo de ref. 110

Ref-110-A. (4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-{6-[(4-bromo-butiril-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico.



5 La 5-((4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 6-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico (52.5 miligramos, 0.117 milimoles) se disuelve en dicloro-metano (5 mililitros) a 0°C. Se agrega DIEA (0.025 mililitros, 0.143 milimoles), seguida por cloruro de 4-bromo-butirilo (0.020 mililitros, 0.172 milimoles). La reacción se agita durante 30 minutos antes de diluirse con acetato de etilo, y se lava con agua. La capa orgánica se elimina, se seca, y se concentra, para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 595.6 (M+1).

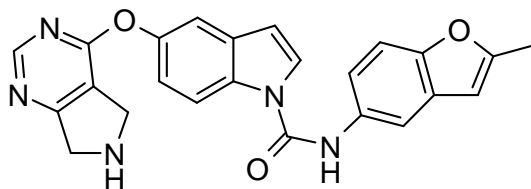
Ref-110-B. (4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[6-(2-oxo-pirrolidin-1-il-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.



10 La (4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-{6-[(4-bromo-butiril-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico (0.353 gramos, 0.595 milimoles) se disuelve en 10 mililitros de tetrahidrofurano, y se enfría a 0°C. Se agrega hidruro de sodio (63 miligramos, 1.5 milimoles, al 60 % en aceite mineral), y la reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apaga con agua, y se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se elimina, se seca, y se concentra, y el residuo se separa por medio de HPLC de semi-preparación (C18; del 20 al 100 % de I/H₂O con TFA al 0.1 %), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 514.9 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.40 (s, 1 H), 8.68 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 8.09 – 8.12 (m, 2 H), 7.99 – 8.03 (m, 1 H), 7.57 (t, J=9.85 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=1.01 Hz, 1 H), 6.81 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 3.42 (t, J=6.95 Hz, 2 H), 2.29 – 2.34 (m, 3 H), 2.00 (t, J=7.58 Hz, 2 H).

20 Ejemplo de ref. 111

Ref-111-A. (2-metil-benzo-furan-5-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

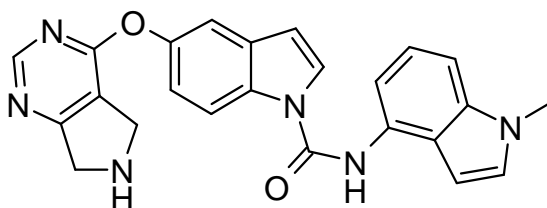


25 El 4-(1H-indol-5-iloxi)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de terbutilo (152.2 miligramos, 0.432 milimoles) se suspende en tetrahidrofurano (5 mililitros), se inunda con nitrógeno, y se enfría a 0°C. Se agrega NaH (33 miligramos, 0.825 milimoles, al 60 % en aceite mineral), y la mezcla se agita durante 10 minutos. Se agrega 2-metil-benzo-furan-5-il-carbamato de fenilo puro (280 miligramos, 1.048 milimoles), y la reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfría en un baño de hielo, y se apaga con una solución saturada de cloruro de amonio (100 mililitros). La solución entonces se diluye con acetato de etilo, y el producto se extrae (100 mililitros).

de acetato de etilo, 2 veces). Las capas orgánicas se combinan, se secan y se concentran, hasta obtener un aceite color café, el cual se disuelve en 10 mililitros de dicloro-metano, y se enfría en un baño de hielo, después de lo cual, se agregan 10 mililitros de TFA. El TFA se elimina, y se agrega al residuo acetato de etilo e hidróxido de amonio, para apagar el TFA restante. La solución se concentra y se disuelve en sulfóxido de dimetilo, y se purifica por medio de HPLC de semi-preparación (C18; del 20 al 100 % de I/H₂O con TFA al 0.1 %), para dar la (2-metil-benzo-furan-5-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico. MS (ESI) *m/z* 426.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.53 (s, 1 H) 8.30 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.15 – 8.20 (m, 1 H) 7.88 – 7.92 (m, 1 H) 7.58 (ddd, J=6.13, 3.98, 2.27 Hz, 1 H) 7.39 – 7.46 (m, 2 H) 7.12 (dd, J=9.09, 2.02 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 4.19 (d, J=9.35 Hz, 4 H) 2.45 (s, 3 H).

10 Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

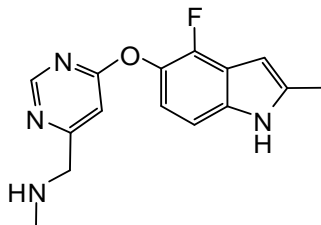
Ref-111-B. (1-metil-1H-indol-4-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



15 MS (ESI) *m/z* 425.0 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.54 (s, 1 H) 8.30 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.19 – 7.33 (m, 4 H) 7.11 (dd, J=9.09, 2.27 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 4.19 (d, J=1.52 Hz, 4 H) 3.84 (s, 3 H).

Ejemplo de ref. 112

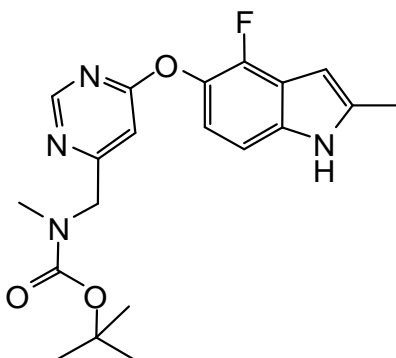
Ref-112-A. [6-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-4-il-metil]-metil-amina.



20 El 6-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-4-il-metil-éster del ácido metano-sulfónico (2.5 gramos, 8.78 milimoles) se agita en dicloro-metano (40.0 mililitros) con metil-amina 1 M en tetrahidrofurano (4.39 mililitros, 8.78 milimoles) a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se diluye con H₂O y EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea, eluyendo primero con del 10 al 100 % de EtOAc en heptanos, y luego lavando con del 0 al 25 % de metanol con NH₃ en EtOAc, para proporcionar el compuesto del título.

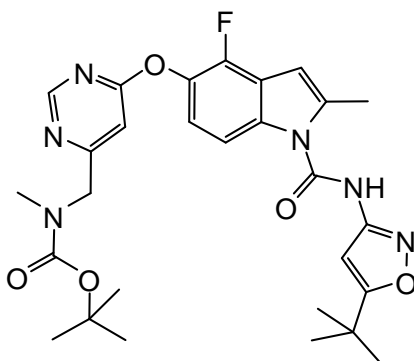
25 MS (ESI) *m/z* 287.2 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.63 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 6.85 (dd, J=8.59, 7.33 Hz, 1 H) 6.23 (s, 1 H) 3.81 (s, 2 H) 2.41 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H).

Ref-112-B. Terbutil-éster del ácido [6-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-4-il-metil]-metil-carbámico.



5 A una solución de la [6-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-4-il-metil]-metil-amina (0.68 gramos, 2.37 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros), se le agregan BOC₂O (0.551 mililitros, 2.37 milimoles), y trietil-amina (0.33 mililitros, 2.37 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas antes de agregar NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y 150 mililitros de EtOAc. La fase acuosa se extrae adicionalmente con 50 mililitros de EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, y se secan sobre Na₂SO₄. En seguida de la concentración, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 5 % de de metanol en dicloro-metano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 385.1 (M+1).

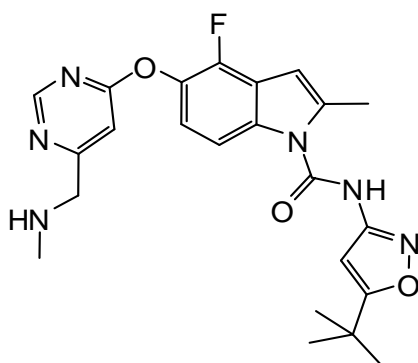
10 Ref-112-C. Terbutil-éster del ácido {6-[1-(5-terbutil-isoxazol-3-il-carbamoil)-4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil}-metil-carbámico.



15 A una solución del terbutil-éster del ácido [6-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-4-il-metil]-metil-carbámico (275 miligramos, 0.712 milimoles) en tetrahidrofurano (7 mililitros), se le agrega NaH (85 miligramos, 2.13 milimoles) bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla resultante se agita durante 2 horas. Entonces, a esta mezcla se le agrega el fenil-éster del ácido (5-terbutil-isoxazol-3-il)-carbámico (370 miligramos, 1.42 milimoles). La mezcla resultante se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante 18 horas. La mezcla entonces se apaga con cloruro de amonio acuoso saturado. La fase acuosa se extrae con EtOAc (2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se concentran, y se purifican mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 70 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 553.1 (M+1).

20

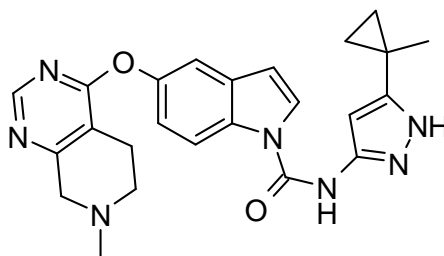
Ref-112-D. 4-fluoro-2-metil-(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



5 A una solución del terbutil-éster del ácido {6-[1-(5-terbutil-isoxazol-3-il-carbamoil)-4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-il-metil}-metil-carbámico (0.25 gramos, 0.452 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros), se le agrega TFA (1.5 mililitros). Después de 3 horas, el solvente se elimina mediante evaporación giratoria, y el residuo se diluye con dicloro-metano y agua. Se agrega NH₄OH concentrado para neutralizar, y la fase acuosa se extrae dos veces con dicloro-metano. Las capas orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, y se concentran, para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 453.1 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.64 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1H) 7.15 (dd, *J*=8.72, 7.71 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 6.58 (s, 1 H) 3.76 (s, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 1.34 (s, 9 H).

10 Ejemplo de ref. 113

[5-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

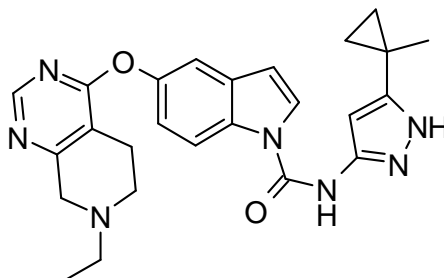


15 Se prepara a partir del Ejemplo de ref. 54-Q mediante un método similar al que se describe para el Ejemplo de ref. 63-A.

MS (ESI) *m/z* 444.3 (M+1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.13 (br. S., 1 H), 10.56 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.29 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.16 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.09 (dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 3.51 (s, 2 H), 2.84 (t, *J*=5.7 Hz, 2 H), 2.66 – 2.76 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 0.89 – 0.97 (m, 2 H), 0.74 – 0.83 (m, 2 H).

20 Ejemplo de ref. 114

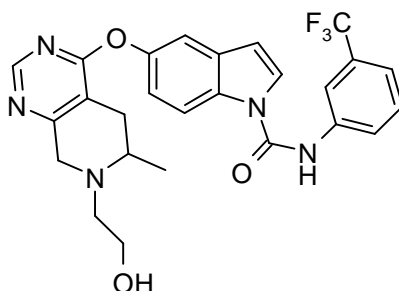
[5-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



Se prepara a partir del Ejemplo de ref. 54-Q mediante un método similar al del Ejemplo de ref. 37-A. MS (ESI) m/z 458.4 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.13 (s, 1 H), 10.55 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.09 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1 H), 6.70 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 6.30 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 3.56 (s, 2 H), 2.80 – 2.88 (m, 2 H), 2.73 – 2.80 (m, 2 H), 2.58 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 1.41 (s, 3 H), 1.12 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 0.89 – 0.96 (m, 2 H), 0.75 – 0.81 (m, 2 H).

Ejemplo de ref. 115

115-A. (\pm)-(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[7-(2-hidroxi-etil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.

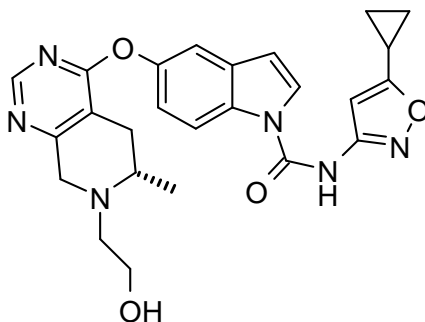


10 Se agrega bromo-acetato de metilo (0.15 mililitros, 1.58 milimoles) a una solución de la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico, Ejemplo de ref. 52-B (0.370 gramos, 0.792 milimoles), y trietil-amina (0.44 mililitros, 3.17 milimoles) en ACN (10 mililitros). La solución se deja agitando durante la noche. Entonces la solución se concentra, y el residuo se separa directamente por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 30 al 100 % de EtOAc/heptano), para dar el metil-éster del ácido {6-metil-4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-il}-acético.

20 Se agrega LiAlH_4 (0.46 mililitros, 1.0 M THF) a una solución del metil-éster del ácido {6-metil-4-[1-(3-trifluoro-metil-fenil-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-il}-acético (0.125 gramos, 0.232 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros). Después de 0.5 horas, se apaga el exceso de LiAlH_4 mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado. El procesamiento se hace con NH_4Cl acuoso saturado y dicloro-metano (25 mililitros de cada uno). El residuo se separa entonces por medio de HPLC de semi-preparación, para dar la (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-[7-(2-hidroxi-etil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico. MS (ESI) m/z 512.3 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.42 (s, 1 H), 8.30 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.94 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.57 – 7.65 (m, 1 H), 7.41 – 7.46 (m, 2 H), 7.11 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1 H), 6.72 – 6.78 (m, 1 H), 4.47 (t, $J=5.4$ Hz, 1 H), 3.75 (s, 2 H), 3.57 (q, $J=6.1$ Hz, 2 H), 3.12 – 3.22 (m, 1 H), 2.88 – 3.00 (m, 1 H), 2.54 – 2.76 (m, 3 H), 1.10 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Ref-115-B. (5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-[(S)-7-(2-hidroxi-etil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.

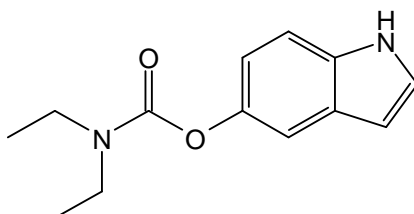


30 MS (ESI) m/z 475.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.21 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.27 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H)

8.15 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 4.47 (t, J=5.43 Hz, 1 H) 3.74 (s, 2 H) 3.57 (q, J=6.06 Hz, 2 H) 3.13 – 3.19 (m, 1 H) 2.93 (dd, J=16.67, 5.05 Hz, 1 H) 2.60 – 2.73 (m, 2 H) 2.56 (dd, J=17.31, 5.68 Hz, 1 H) 2.17 (tt, J=8.49, 5.02 Hz, 1 H) 1.05 – 1.11 (m, 5 H) 0.92 – 0.97 (m, 2 H).

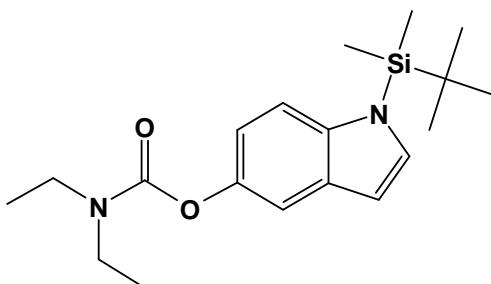
5 Ejemplo de ref. 116

Ref-116-A. 1H-indol-5-il-éster del ácido dietil-carbámico



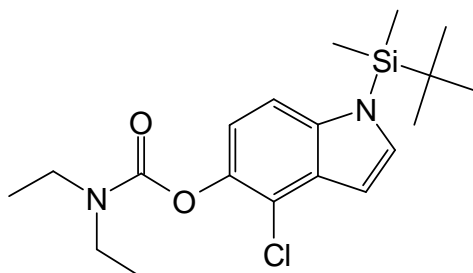
10 El 5-hidroxi-indol (4.4 gramos, 33.0 milimoles) se coloca en piridina (31 mililitros), y se agrega trietil-amina (5.8 mililitros, 41.6 milimoles). Se agrega cloruro de dietil-carbamoilo puro (7 mililitros, 55.2 milimoles), y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción entonces se apaga con agua helada, y se diluye con acetato de etilo. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae además con EtOAc (250 mililitros, 2 veces), y las capas orgánicas se combinan, se secan (sulfato de sodio), y se concentran hasta obtener un aceite color naranja que se absorbe sobre sílice, y se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 50 % de acetato de etilo:heptanos) para obtener el compuesto del título. MS (ESI) m/z 233.28 (M+1).

15 Ref-116-B. 1-(terbutil-dimetil-silanil)-1H-indol-5-il-éster del ácido dietil-carbámico.



20 El 1H-indol-5-il-éster del ácido dietil-carbámico (5.72 gramos, 24.6 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano (200 mililitros), y se enfría a 0°C. El matraz se purga con nitrógeno, y entonces se agrega NaH al 60 % (1.1 gramos, 27.5 milimoles), y la mezcla se agita en un baño de hielo durante 30 minutos; en ese punto, se agrega TBDMSCI (0.210 gramos, 1.39 milimoles), y la reacción se deja agitándose durante la noche (14 horas). La reacción se apaga con una solución saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se diluye con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se elimina, se seca (sulfato de sodio), y se concentra, para obtener el compuesto del título como un aceite que se utiliza sin mayor purificación. MS (ESI) m/z 347.21 (M+1).

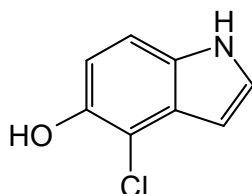
Ref-116-C. 1-(terbutil-dimetil-silanil)-4-cloro-1H-indol-5-il-éster del ácido dietil-carbámico.



25 El 1-(terbutil-dimetil-silanil)-1H-indol-5-il-éster del ácido dietil-carbámico (9.26 gramos, 26.7 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano (250 mililitros), se inunda con nitrógeno, y se enfría a -78°C. Entonces se agrega TMEDA (5 mililitros,

- 33.1 milimoles), seguido por *sec*-butil-litio (24.8 mililitros, 34.7 milimoles), y la reacción se agita durante 30 minutos. A la reacción se le agrega hexacloro-etano (12.73 gramos, 53.8 milimoles) en 50 mililitros de tetrahidrofurano durante 10 minutos. La reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche (15 horas). La reacción se enfría utilizando un baño de hielo y se agrega una solución (acuosa) saturada de cloruro de amonio (150 mililitros). La mezcla entonces se extrae con acetato de etilo, se seca (sulfato de sodio), y se concentra, para obtener el compuesto del título como un aceite que se utiliza sin mayor purificación. MS (ESI) m/z 381.1 (M+1).

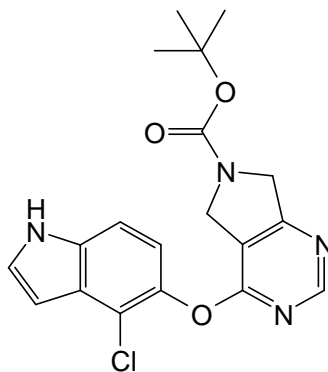
Ref-116-D. 4-cloro-1H-indol-5-ol.



- El 1-(*ter*butil-dimetil-silanil)-4-cloro-1H-indol-5-il-éster del ácido dietil-carbámico (12.2 gramos, 31.9 milimoles) se disuelve en dietil-éter (250 mililitros), se agrega LAH (1.21 gramos, 31.9 milimoles), y se calienta a 40°C durante 5 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se coloca en un baño de hielo, y se apaga con NaOH (acuoso) 0.5 N. La reacción se diluye con acetato de etilo, y la capa orgánica se elimina, se seca (sulfato de sodio), y se concentra, y el producto crudo se utiliza sin mayor purificación. MS (ESI) m/z 282.19 (M+1).

- El 1-(*ter*butil-dimetil-silanil)-4-cloro-1H-indol-5-ol (5.35 gramos, 18.98 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano (90 mililitros), y se enfría a 0°C. Se agrega TBAF (4.96 gramos, 18.98 milimoles) durante 5 minutos a la solución color café. Después de 1 hora, la reacción se apaga con cloruro de amonio. La reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua y luego con salmuera. La fase orgánica se elimina, se seca (sulfato de sodio), y se concentra. La mezcla se absorbe sobre sílice, y se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 40 % de acetato de etilo:heptanos) para obtener el compuesto del título como un sólido. MS (ESI) m/z 168.15 (M+1).

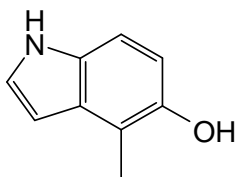
- Ref-116-E. *Ter*butil-éster del ácido 4-(4-cloro-1H-indol-5-iloxi)-5,7-dihidro-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6-carboxílico.



Se prepara mediante un método similar al descrito en el Ejemplo de ref. 44-B. MS (ESI) m/z 388.96 (M+2).

Ejemplo de ref. 117

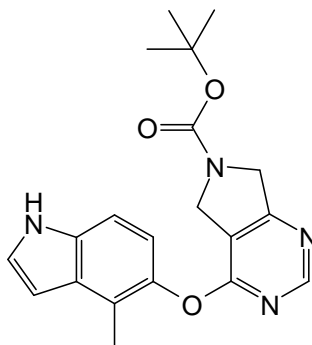
Ref-117-A. 4-metil-1H-indol-5-ol.



El 5-metoxi-4-metil-1H-indol (10 gramos, 62.0 milimoles) se disuelve en dicloro-metano (400 mililitros), y se enfría a 0°C. Se agrega por goteo BBr₃ (155 mililitros, 155 milimoles), durante 1 hora, y la mezcla negra se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche (17 horas). La reacción se vierte sobre una mezcla de hielo y solución (acuosa) de bicarbonato de sodio, se extrae con acetato de etilo (1.5 litros), y se concentra hasta obtener un aceite color negro.

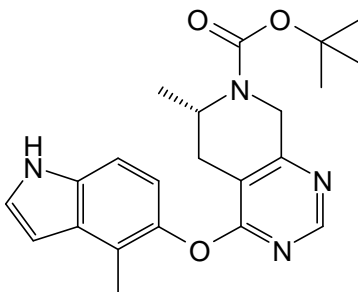
- 5 El aceite se absorbe sobre sílice, y se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 50 % de acetato de etilo:heptanos) para obtener el compuesto del título como un sólido. MS (ESI) m/z 148.23 (M+1).

Ref-117-B. Terbutil-éster del ácido 4-(4-metil-1H-indol-5-iloxi)-5,7-dihidro-pirrolo-[3,4-*d*]-pirimidin-6-carboxílico.



- 10 Se prepara mediante un método similar al descrito en el Ejemplo de ref. 44B. MS (ESI) m/z 367.01 (M+1).

Ref-117-C. (*S*)-terbutil-éster del ácido 6-metil-4-(4-metil-1H-indol-5-iloxi)-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-*d*]-pirimidin-7-carboxílico.

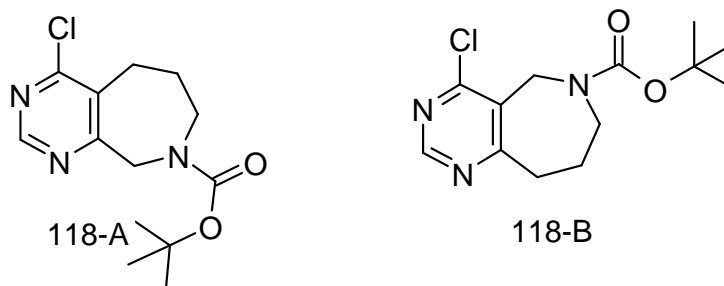


Se prepara mediante un método similar al descrito para el Ejemplo de ref. 31-C. MS (ESI) m/z 395.2 (M+1).

15 **Ejemplo de ref. 118**

Ref-118-A. Terbutil-éster del ácido 4-cloro-5,6,7,9-tetrahidro-pirimido-[4,5-*c*]-azepin-8-carboxílico y

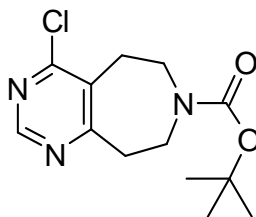
Ref-118-B. Terbutil-éster del ácido 4-cloro-5,7,8,9-tetrahidro-1,3,6-triaza-benzo-ciclohepten-6-carboxílico.



5 Una mezcla de 4-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido 3-oxo-azepan-1,4-dicarboxílico y 3-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido 4-oxo-azepan-1,3-dicarboxílico se prepara como se describe en *J Med Chem* 1986, 29, 224, y entonces se convierte, mediante un método similar al descrito en el Ejemplo 47D, hasta una mezcla de terbutil-éster del ácido 4-oxo-3,4,5,7,8,9-hexahidro-1,3,6-triaza-benzo-ciclohepten-6-carboxílico y terbutil-éster del ácido 4-oxo-3,4,5,6,7,9-hexahidro-pirimido-[4,5-c]-azepin-8-carboxílico, la cual entonces se convierte hasta los compuestos del título mediante un método similar al descrito en el Ejemplo de ref. 47F y la subsiguiente separación de los isómeros 118-A y 118-B mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 15 al 45 % de EtOAc/heptano). MS (ESI) m/z 284.0 (M+1) para cada uno.

10 Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Ref-118-C. Terbutil-éster del ácido 4-cloro-5,6,8,9-tetrahidro-pirimido-[4,5-d]-azepin-7-carboxílico.

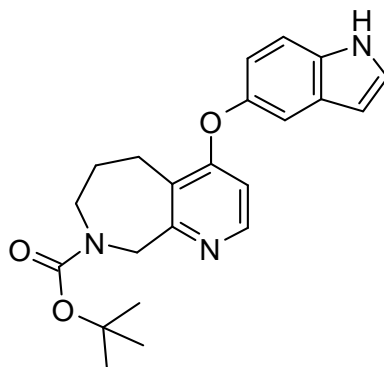


MS (ESI) m/z 284.0 (M+1)

Ejemplo de ref. 119

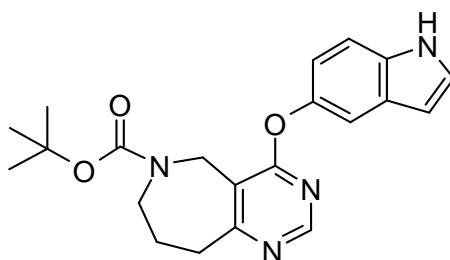
15 Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar al del Ejemplo 47-G.

Ref-119-A. Terbutil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxi)-5,6,7,9-tetrahidro-pirido-[2,3-c]-azepin-8-carboxílico.



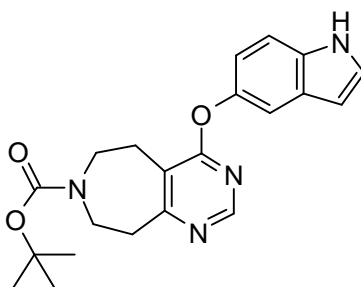
MS (ESI) m/z 381.1 (M+1)

Ref-119-B. Terbutil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxi)-5,7,8,9-tetrahidro-1,3,6-triaza-benzo-ciclohepten-6-carboxílico.



MS (ESI) m/z 381.1 (M+1)

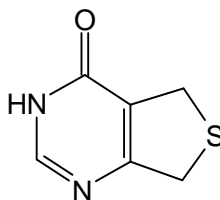
Ref-119-C. Terbutil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxi)-5,6,8,9-tetrahidropirimido-[4,5-d]-azepin-7-carboxílico.



5 MS (ESI) m/z 381.0 (M+1)

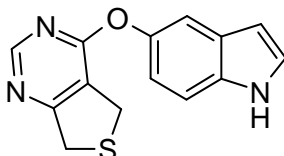
Ejemplo de ref. 120

Ref-120-A. 5,7-dihidro-3H-tieno-[3,4-d]-pirimidin-4-ona.



10 La 4-carbometoxi-tetrahidro-3-tiofenona comercialmente disponible (5 gramos, 31.2 milimoles) se disuelve en EtOH (284 mililitros). Se agrega entonces acetato de formamidina (22 gramos, 211 milimoles), seguida por etóxido de sodio (45 mililitros, 121 milimoles, 21 % en peso/peso), y la mezcla se calienta a 90°C durante 14 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente, y se concentra hasta obtener un residuo, el cual se absorbe sobre sílice, y se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 10 % de de metanol:CH₂Cl₂), para dar el compuesto del título como un sólido. MS (ESI) m/z 155.14 (M+1).

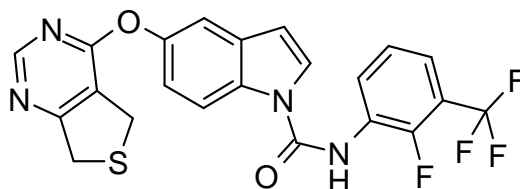
15 Ref-120-B. 4-(1H-indol-5-iloxi)-5,7-dihidro-tieno-[3,4-d]-pirimidina.



Se prepara mediante un método similar al descrito para el Ejemplo 31-C. MS (ESI) m/z 270.07 (M+1).

Ref-120-C. (2-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,7-dihidro-tieno-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-

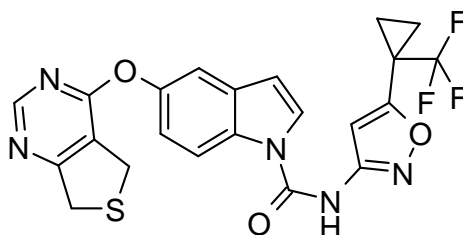
carboxílico.



5 Se prepara mediante un método similar al descrito para el Ejemplo de ref. 45-A. MS (ESI) m/z 475.4 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.27 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.25 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.09 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.91 – 7.95 (m, 1 H) 7.68 – 7.72 (m, 1 H) 7.47 – 7.51 (m, 2 H) 7.17 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 6.82 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 4.33 (d, $J=1.77$ Hz, 4 H).

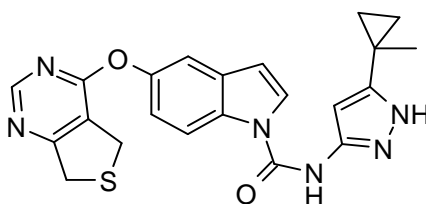
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Ref-120-D. [5-(1 trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(5,7-dihidro-tieno-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



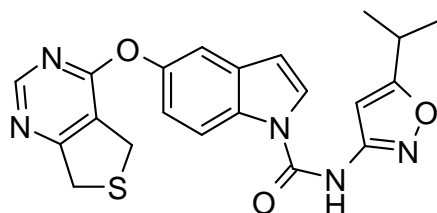
10 MS (ESI) m/z 488.9 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.44 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.30 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.16 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.49 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 7.18 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 6.78 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 4.33 (d, $J=1.77$ Hz, 4 H) 1.57 (d, $J=1.52$ Hz, 2 H) 1.57 (d, $J=9.60$ Hz, 2 H).

15 Ref-120-E. [5-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(5,7-dihidro-tieno-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



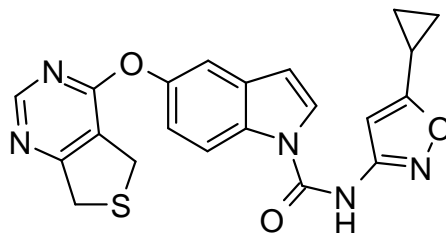
MS (ESI) m/z 433.0 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.55 (s, 1 H) 8.30 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.46 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H) 7.13 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 6.72 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 6.28 (s, 1 H) 4.33 (d, $J=2.02$ Hz, 4 H) 1.41 (s, 3 H) 0.93 (d, $J=2.02$ Hz, 2 H) 0.78 (d, $J=2.02$ Hz, 2 H).

20 Ref-120-F. (5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(5,7-dihidro-tieno-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



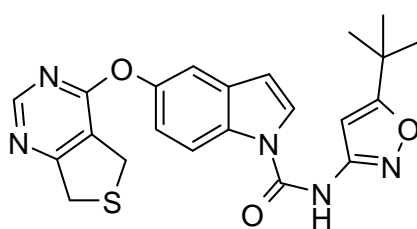
MS (ESI) m/z 422.12 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.27 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.30 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.49 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 7.17 (dd, $J=8.97$, 2.40 Hz, 1 H) 6.77 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 4.33 (d, $J=1.77$ Hz, 4 H) 3.11 (quinteto, $J=6.82$ Hz, 1 H) 1.29 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H).

- 5 Ref-120-G. (5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(5,7-dihidro-tieno-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



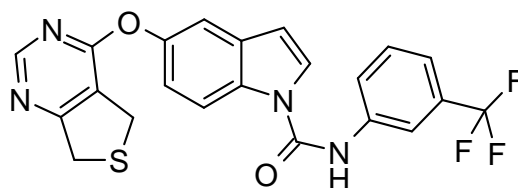
- 10 MS (ESI) m/z 420.11 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.23 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.29 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.16 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.48 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.17 (dd, $J=8.97$, 2.40 Hz, 1 H) 6.77 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 4.33 (d, $J=1.52$ Hz, 4 H) 2.14 – 2.21 (m, 1 H) 1.06 – 1.11 (m, 2 H) 0.92 – 0.97 (m, 2 H).

Ref-120-H. (5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(5,7-dihidro-tieno-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



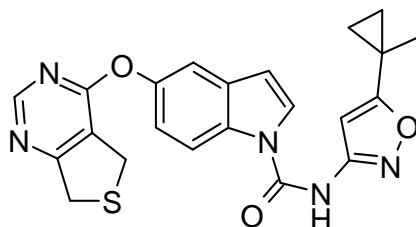
- 15 MS (ESI) m/z 436.14 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.28 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.30 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.49 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 7.17 (dd, $J=8.97$, 2.40 Hz, 1 H) 6.77 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 4.33 (d, $J=1.52$ Hz, 4 H) 1.34 (s, 9 H).

Ref-120-I. (3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(5,7-dihidro-tieno-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



MS (ESI) m/z 457.09 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.39 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.28 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.08 – 8.15 (m, 2 H) 7.98 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.61 – 7.69 (m, 1 H) 7.47 – 7.54 (m, 2 H) 7.17 (dd, $J=8.97, 2.40$ Hz, 1 H) 6.81 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 4.33 (d, $J=2.53$ Hz, 4 H).

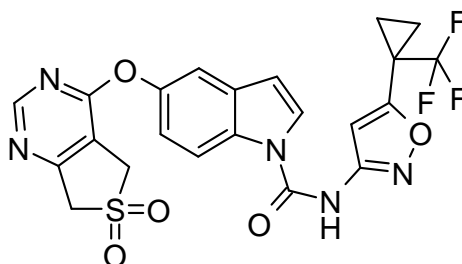
5 Ref-120-J. [5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(5,7-dihidro-tieno-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



MS (ESI) m/z 434.12 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.24 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.30 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.48 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.17 (dd, $J=8.97, 2.40$ Hz, 1 H) 6.77 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 4.33 (d, $J=1.26$ Hz, 4 H) 1.46 (s, 3 H) 1.13 – 1.17 (m, 2 H) 0.91 – 0.96 (m, 2 H).

10 Ejemplo de ref. 121

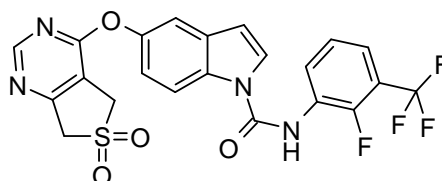
Ref-121-A. [5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,6-dioxo-6,7-dihidro-5H-6lambda*6*-tieno-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



15 Una solución de suministro de tetrahidrato de molibdato de amonio (240 miligramos, 0.19 milimoles) en peróxido acuoso al 50 % en peso/volumen (0.6 mililitros) se prepara a 0°C y se agregan 0.13 mililitros de la solución de suministro a una solución de la [5-(1 trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(5,7-dihidro-tieno-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico (55 miligramos, 0.113 milimoles) en EtOH (8 mililitros) a 0°C. Después de agitar durante la noche, la reacción se apaga con agua, y se extrae con EtOAc. El compuesto del título se separa utilizando
20 cromatografía en columna por evaporación instantánea eluyendo con dicloro-metano:MeOH, de 100:0 a 95:5. MS (ESI) m/z 520.8 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.45 (s, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 8.31 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.20 (dd, $J=8.84, 2.53$ Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 6.79 (d, $J=4.29$ Hz, 1 H) 4.72 (d, $J=12.88$ Hz, 4 H) 1.52 – 1.64 (m, 4 H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

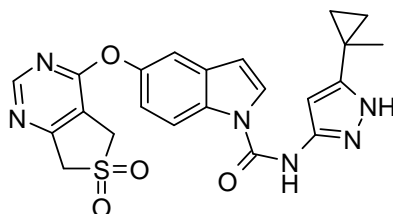
25 Ref-121-B. (2-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6,6-dioxo-6,7-dihidro-5H-6lambda*6*-tieno-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



MS (ESI) m/z 507.8 (M+1).

Ref-121-C. [5-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,6-dioxo-6,7-dihidro-5H-6lambda*6*-tieno-[3,4-

d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

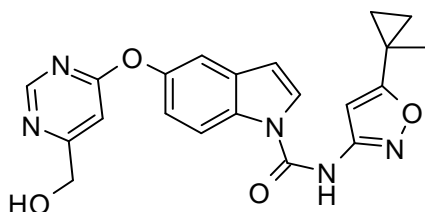


MS (ESI) m/z 465.9 (M+1).

Ejemplo 122

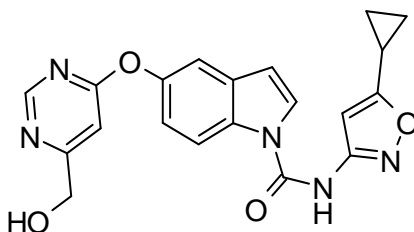
5 Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar al descrito para el Ejemplo de ref. 16-A.

122-A. [5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



MS (ESI) m/z 406.1 (M+1)

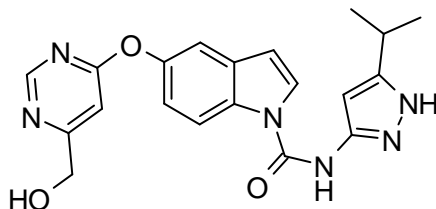
122-B. (5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



10

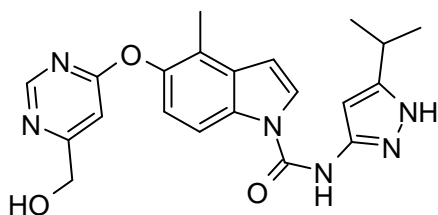
MS (ESI) m/z 392.1 (M+1)

122-C. (5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



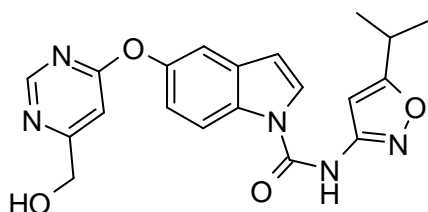
15 MS (ESI) m/z 393.1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.22 (br. S., 1 H) 10.59 (s, 1 H) 8.65 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.18 (br. S., 1 H) 7.46 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 7.11 – 7.13 (m, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 6.72 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 5.58-5.61 (m, 1 H) 4.51 (d, $J=5.81$ Hz, 2 H) 2.97 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H) 1.25 (d, $J=7.07$ Hz, 6 H).

122-D. (5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-indol-1-carboxílico.



MS (ESI) m/z 407.1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.21 (s, 1 H) 10.57 (s, 1 H) 8.62 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 8.15 – 8.17 (m, 2 H) 7.05 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 6.83 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 4.50 – 4.53 (m, 2 H) 2.94 – 2.97 (m, 1 H) 2.24 (s, 3 H) 1.25 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H).

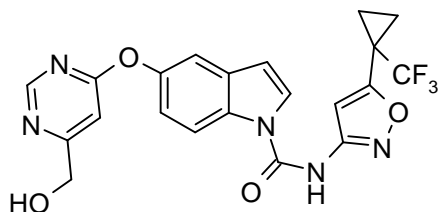
- 5 122-E. (5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



MS (ESI) m/z 394.05 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.28 (s, 1 H) 8.65 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 8.32 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.18 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 7.49 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.16 (dd, $J=8.97$, 2.40 Hz, 1 H) 6.99 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 6.78 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 5.61 (t, $J=5.81$ Hz, 1 H) 4.52 (d, $J=5.81$ Hz, 2 H) 3.08 – 3.15 (m, 1 H) 1.29 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H).

10

122-F. [5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



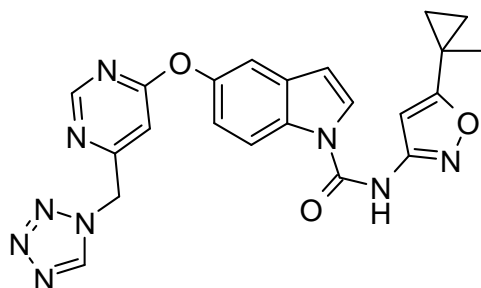
MS (ESI) m/z 460.12 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.45 (s, 1 H) 8.65 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 8.32 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.18 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.49 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.17 (dd, $J=8.97$, 2.40 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 6.99 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 6.79 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 5.59 – 5.63 (m, 1 H) 4.51 – 4.54 (m, 2 H) 1.54 – 1.60 (m, 4H).

15

Ejemplo 123

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar al descrito en el Ejemplo de ref. 27-A.

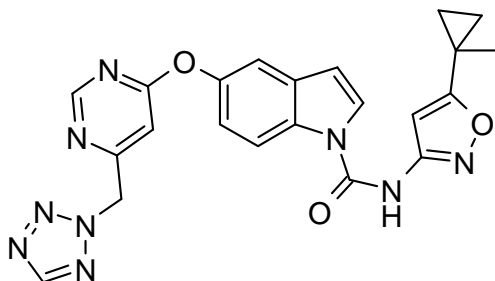
123-A. [5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-tetrazol-1-il-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



20

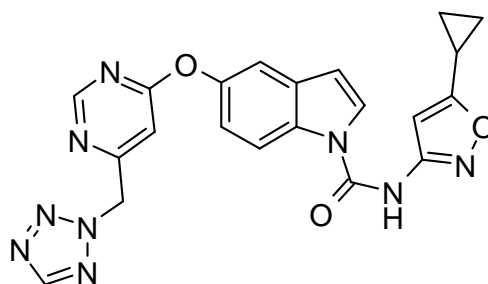
MS (ESI) m/z 458.0 (M+1).

123-B. [5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-tetrazol-2-il-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



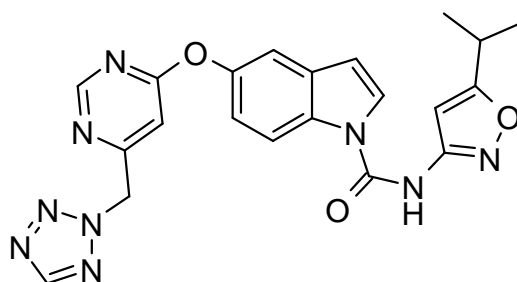
MS (ESI) m/z 458.9 (M+1)

5 123-C. (5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-tetrazol-2-il-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



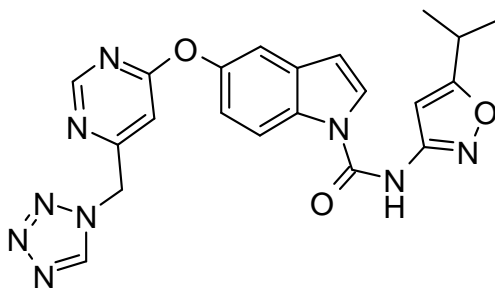
MS (ESI) m/z 444.01 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.24 (s, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.30 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.50 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 7.17 (dd, $J=8.97$, 2.40 Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 6.77 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 6.13 (s, 2 H) 2.14 – 2.21 (m, 1 H) 1.06 – 1.11 (m, 2 H) 0.93 – 0.97 (m, 2 H).

10 123-D. (5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-tetrazol-2-il-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



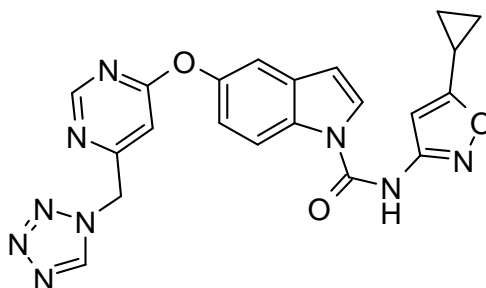
MS (ESI) m/z 446.99 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.29 (s, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 8.67 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 8.31 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.18 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.51 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.18 (dd, $J=8.97$, 2.40 Hz, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 6.78 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 6.69 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 6.13 (s, 2 H) 3.11 (t, $J=6.95$ Hz, 1 H) 1.29 (d, 6 H).

15 123-E. (5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-tetrazol-1-il-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



MS (ESI) m/z 446.98 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.29 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H) 8.68 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 8.31 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.18 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.50 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 7.13 – 7.19 (m, 2 H) 6.78 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 5.89 (s, 2 H) 3.11 (t, $J=6.57$ Hz, 1 H) 1.29 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H).

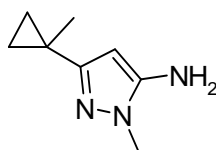
- 5 123-F. (5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-tetrazol-1-il-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



MS (ESI) m/z 444.99 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.24 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H) 8.68 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 8.31 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 7.49 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.13 – 7.18 (m, 2 H) 6.77 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 5.88 (s, 2 H) 2.14 – 2.21 (m, 1 H) 1.09 (dd, $J=8.59, 2.53$ Hz, 2 H) 0.95 (dd, $J=4.93, 2.40$ Hz, 2 H).

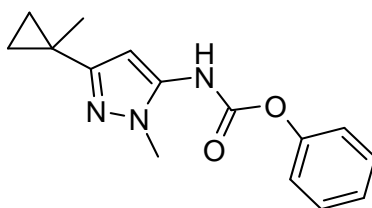
10 **Ejemplo de ref. 124**

Ref-124-A. 1-metil-3-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-5-il-amina.



- 15 Una solución del 3-(1-metil-ciclopropil)-3-oxo-propionitrilo (1.0 gramos, 8.1 milimoles), metil-hidrazina (0.56 gramos, 12.2 milimoles), y metanol (40 mililitros), se calienta a 80°C durante 16 horas. Entonces la solución se concentra al vacío, y el residuo se suspende en 5 mililitros de dicloro-metano y 20 mililitros heptano, y se filtra, para dar la el producto. MS (ESI) m/z 152.3 (M+1).

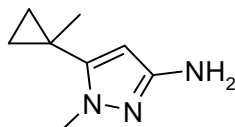
Ref-124-B. Fenil-éster del ácido [2-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-carbámico.



Se prepara mediante un método similar al que se describe en el Ejemplo de ref. 5-D. MS (ESI) m/z 272.2 (M+1).

Ejemplo de ref. 125

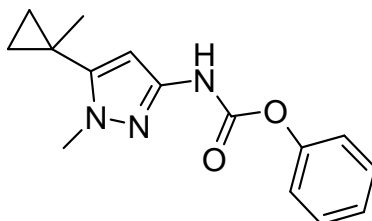
1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il-amina.



- 5 A una solución del 3-(1-metil-ciclopropil)-3-oxo-propionitrilo (1.0 gramos, 8.1 milimoles) en EtOH (10 mililitros), se le agrega HCl 4N en dioxano (10 mililitros). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentra bajo presión reducida, el residuo se disuelve en metanol (40 mililitros), y se trata con metil-hidrazina (0.56 gramos, 12.2 milimoles). La mezcla se calienta a 80°C durante 16 horas. Entonces la solución se concentra al vacío, y el residuo se purifica mediante HPLC para dar el producto. MS (ESI) m/z 152.3 (M+1).

Ejemplo de ref. 126

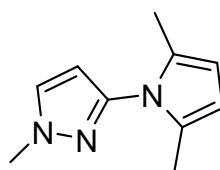
- 10 fenil-éster del ácido [1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-carbámico.



Se prepara a partir del Ejemplo de ref. 125 mediante un método similar al que se describe en el Ejemplo de ref. 5-D. MS (ESI) m/z 272.2 (M+1).

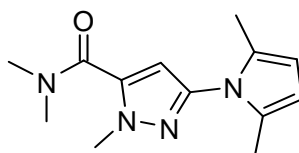
Ejemplo de ref. 127

- 15 Ref-127-A. 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-1-metil-1H-pirazol.



- 20 A una solución de la 1-metil-1H-pirazol-3-amina (9.5 gramos, 98 milimoles), y acetoniil-acetona (11.2 gramos, 98 milimoles) en tolueno (150 mililitros), se le agrega AcOH (1.5 mililitros), y se calienta a reflujo con un separador de agua hasta que cesa la formación de agua. Se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante una columna por evaporación instantánea, para dar la el producto. MS (ESI) m/z 176.3 (M+1).

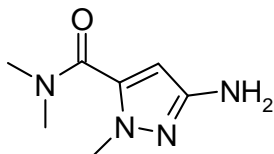
Ref-127-B. Dimetil-amida del ácido 5-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico.



A una solución de 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-1-metil-1H-pirazol (2.0 gramos, 11.4 milimoles) en tetrahidrofurano (100 mililitros) a -78°C, se le agrega nBuLi 2.5M en hexano (5.5 mililitros, 13.7 milimoles). Después de agitar durante 1.5

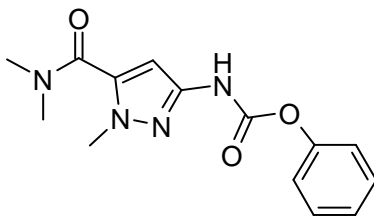
5 horas, se agrega cloruro de dimetil-carbamilo (1.26 mililitros, 13.7 milimoles). Después de 10 minutos, se elimina el baño de hielo, y la reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente, y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas antes de verterse en agua, se separa, y la capa de agua se extrae con dicloro-metano. Las capas orgánicas se combinan y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 247.2 (M+1).

Ref-127-C. Dimetil-amida del ácido 5-amino-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico.



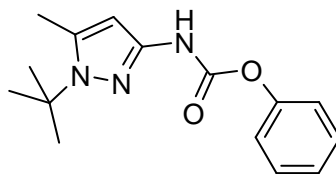
10 Una solución de hidróxido de potasio (1.1 gramos, 19.5 milimoles) en agua (30 mililitros) y etanol (30 mililitros) se agrega a una pasta acuosa de clorhidrato de hidroxilamina (2.7 gramos, 39 milimoles) en etanol (50 mililitros). Se agrega la dimetil-amida del ácido 5-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (1.6 gramos, 6.5 milimoles), y la mezcla se pone a reflujo durante 48 horas. El contenido del matraz se concentra entonces bajo presión reducida, y el residuo se suspende en dicloro-metano. La suspensión se calienta a reflujo, y entonces se enfría a temperatura ambiente, se filtra, y el filtrado se concentra, para dar la el producto crudo. MS (ESI) m/z 169.3 (M+1).

Ref-127-D. Fenil-éster del ácido (5-dimetil-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-carbámico.



15 Se prepara mediante un método similar al que se describe en el Ejemplo de ref. 5-D. MS (ESI) m/z 289.1 (M+1).

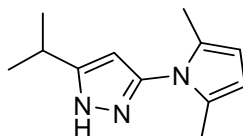
Ref-127-E. Fenil-éster del ácido (1-terbutil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-carbámico



20 Se prepara mediante un método similar al que se describe en los Ejemplos de ref. 127-A a 127-D, empezando con la 1-terbutil-1H-pirazol-3-il-amina. En el paso de alquilación, se utiliza yodo-metano en lugar de cloruro de dimetil-carbamilo. MS (ESI) m/z 274.3 (M+1).

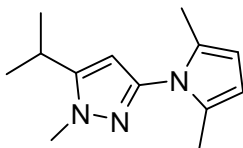
Ejemplo de ref. 128

Ref-128-A. 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5-isopropil-1H-pirazol



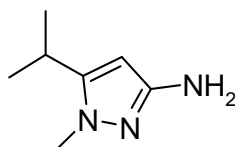
25 Se prepara mediante un método similar al que se describe en el Ejemplo de ref. 127-A, empezando a partir de la 5-isopropil-1H-pirazol-3-il-amina. MS (ESI) m/z 204.3 (M+1).

Ref-128-B. 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5-isopropil-1-metil-1H-pirazol



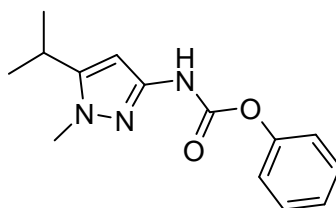
5 A una solución del 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5-isopropil-1H-pirazol (7.7 gramos, 37.9 milimoles) en tetrahidrofurano (400 mililitros) que se purga con nitrógeno, se le agrega NaH (2.272 gramos, 56.8 milimoles) a 0°C. La mezcla se agita durante 10 minutos en el baño de hielo, y luego durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agrega MeI (4.74 mililitros, 76 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. En ese punto, la reacción se diluye con dicloro-metano, y se trata con una solución saturada de cloruro de amonio (10 mililitros). La mezcla se concentra a sequedad, y el residuo se divide en agua y dicloro-metano. La capa orgánica se combina, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra, y se absorbe sobre sílice para purificarse mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 30 % de EtOAc/Heptano), para dar el 5-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-3-isopropil-1-metil-1H-pirazol (2.4 gramos, 29 %) como el primer pico, y el 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5-isopropil-1-metil-1H-pirazol (5.24 gramos, 63 %) como el segundo pico. MS (ESI) m/z 218.3 (M+1).

Ref-128-C. 5-isopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il-amina



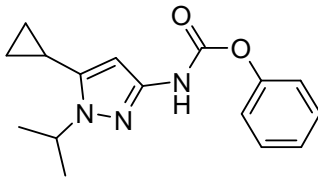
15 Se prepara mediante un método similar al que se describe en el Ejemplo de ref. 127-C, empezando con el 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5-isopropil-1-metil-1H-pirazol. MS (ESI) m/z 140.3 (M+1).

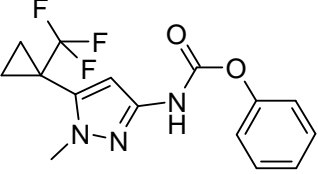
Ref-128-D. Fenil-éster del ácido (5-isopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-carbámico



20 Se prepara mediante un método similar al que se describe en el Ejemplo de ref. 5-D, empezando con la 5-isopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il-amina. MS (ESI) m/z 260.2 (M+1).

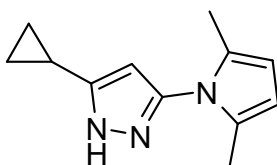
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Comp. De ref.	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) m/z (M-1)
128-E	 <p>Fenil-éster del ácido (5-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-carbámico</p>	286.2

Comp. De ref.	Estructura/Nombre Químico	MS (ESI) <i>m/z</i> (M-1)
128-F	 <p data-bbox="395 638 1193 689">Fenil-éster del ácido [1-metil-5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-carbámico</p>	326.2

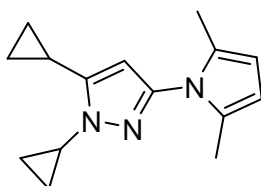
Ejemplo de ref. 129

Ref-129-A. 5-ciclopropil-3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-1H-pirazol



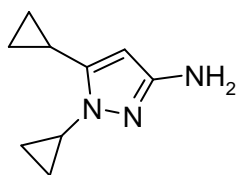
- 5 Se prepara mediante un método similar al que se describe en el Ejemplo de ref. 127-A, empezando a partir de la 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il-amina. MS (ESI) *m/z* 202.4 (M+1).

Ref-129-B. 1,5-diciclopropil-3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-1H-pirazol



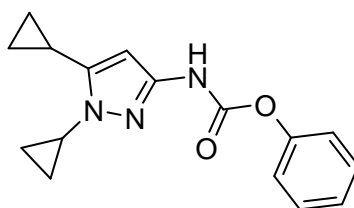
- 10 Una suspensión acetato de cobre (II) (0.902 gramos, 4.97 milimoles), y 2,2'-bipiridina (0.776 gramos, 4.97 milimoles) en dicloro-etano (20 mililitros), se agita a 70°C durante 15 minutos, entonces se transfiere a una suspensión de sal potásica de trifluoro-borato de ciclopropilo (1.47 gramos, 9.94 milimoles), 5-ciclopropil-3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-1H-pirazol (1 gramo, 4.97 milimoles), y carbonato de sodio (1.053 gramos, 9.94 milimoles) en dicloro-etano (40 mililitros). La mezcla color verde oscuro resultante se agita a 70°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se divide entre EtOAc y HCl 1N. La capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), y se concentran. El residuo (1.64 gramos) se purifica mediante ISCO (EtOAc-heptano, del 0 al 30 %), para proporcionar el producto deseado (1.25 gramos) como un aceite incoloro. MS (ESI) *m/z* 242.3 (M+1).
- 15

Ref-129-C. 1,5-diciclopropil-1H-pirazol-3-il-amina



Se prepara mediante un método similar al que se describe en el Ejemplo de ref. 127-C, empezando a partir del 1,5-diciclopropil-3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-1H-pirazol. MS (ESI) m/z 164.4 (M+1).

Ref-129-D. Fenil-éster del ácido (1,5-diciclopropil-1H-pirazol-3-il)-carbámico

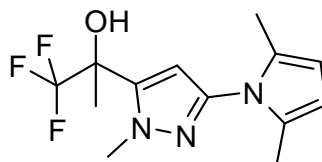


5

Se prepara mediante un método similar al que se describe en el Ejemplo de ref. 5-D, empezando con la 1,5-diciclopropil-1H-pirazol-3-il-amina. MS (ESI) m/z 284.2 (M+1).

Ejemplo de ref. 130

Ref-130-A. 2-[5-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-2-metil-2H-pirazol-3-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol.

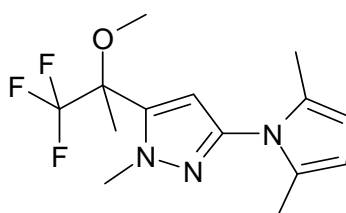


10

A una solución de 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-1-metil-1H-pirazol (1.5 gramos, 8.6 milimoles) en tetrahidrofurano (100 mililitros) a -78°C , se le agrega $n\text{BuLi}$ 2.5M en hexano (4.1 mililitros, 10.3 milimoles), y se agita durante 1.5 horas, seguido por la adición de etil-éster de TFA (1.5 gramos, 10.3 milimoles). Después de 10 minutos, se elimina el baño de hielo, y la reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente. Entonces la reacción se enfría a -78°C nuevamente, y se agrega bromuro de metil-magnesio (solución 1.0 M en hexano, 8.6 mililitros) se agrega. Después de 5 minutos, se elimina el baño de hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte en agua, se separa, y la capa de agua se extrae con dicloro-metano. Las capas orgánicas se combinan y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea, para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 288.1 (M+1).

20

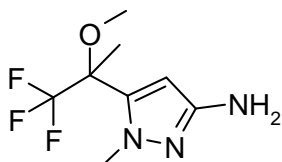
Ref-130-B. 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-metil-etil)-1H-pirazol.



A una solución del 2-[5-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-2-metil-2H-pirazol-3-il]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (0.5 gramos, 1.7 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) a 0°C , se le agrega hidruro de sodio (0.21 gramos, 60 %, 5.2 milimoles), y la mezcla se agita durante 10 minutos, seguido por la adición de yoduro de metilo (0.22 mililitros, 3.5 milimoles). Se

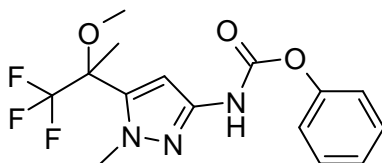
elimina el baño de hielo, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas, se vierte en agua, se separa, y la capa de agua se extrae con dicloro-metano. Las capas orgánicas se combinan y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea, para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 302.0 (M+1).

5 Ref-130-C. 1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-metil-etil)-1H-pirazol-3-il-amina.



10 Una solución de hidróxido de potasio (280 miligramos, 5 milimoles) en agua (6 mililitros) y etanol (6 mililitros) se agrega a una pasta acuosa de clorhidrato de hidroxilamina (700 miligramos, 10 milimoles) en etanol (9 mililitros). Entonces se agrega 3-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-metil-etil)-1H-pirazol (500 miligramos, 1.7 milimoles), y la mezcla se pone a reflujo durante 24 horas. En este punto, el contenido del matraz se concentra bajo presión reducida, y el residuo se divide en agua y dicloro-metano, y se separa. La capa de agua se extrae con dicloro-metano, y las capas orgánicas se combinan y se concentran, para dar el compuesto del título crudo. MS (ESI) m/z 224.2 (M+1).

Ref-130-D. Fenil-éster del ácido [1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-metil-etil)-1H-pirazol-3-il]-carbámico.

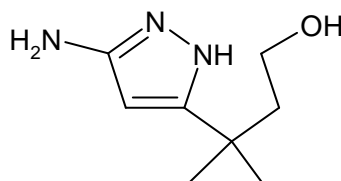


15

Se prepara mediante un método similar al que se describe en el Ejemplo de ref. 5-D. MS (ESI) m/z 344.0 (M+1).

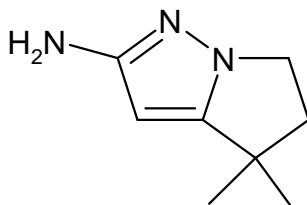
Ejemplo de ref. 131

Ref-131-A. 3-(5-amino-2H-pirazol-3-il)-3-metil-butan-1-ol.



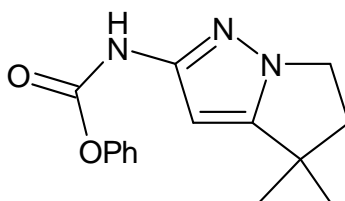
20 Se prepara mediante un método similar al descrito anteriormente para el Ejemplo de ref. 5-B, empezando a partir de la α,α -dimetil- γ -butirolactona. MS (ESI) m/z 170.1 (M+1).

Ref-131-B. 4,4-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrol-[1,2-*b*]-pirazol-2-il-amina.



5 A una solución del pirazol anterior (3.35 gramos, 19.8 milimoles) en tetrahidrofurano (100 mililitros) a temperatura ambiente, se le agrega cloruro de tionilo (7.22 mililitros, 99 milimoles). La agitación se continúa durante 2 horas antes de agregar la mezcla lentamente a 200 mililitros de NH_4OH al 28 % y 100 gramos de hielo. La pasta acuosa se extrae entonces con dicloro-metano (200 mililitros, 2 veces), y las capas orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4), se filtran, y se concentran. El residuo se separa entonces por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 1 al 10 % de MeOH / DCM), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 152.1 (M+1).

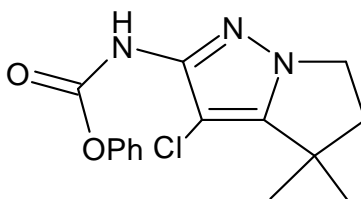
Ref-131-C. Fenil-éster del ácido (4,4-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo-[1,2-b]-pirazol-2-il)-carbámico.



10 A una solución del Ejemplo de ref. 131-B (1.43 gramos, 9.46 milimoles), y dicloro-metano (50 mililitros) a 0°C, se le agrega lutidina (3.30 mililitros, 28.4 milimoles), seguida por cloroformato de fenilo (1.31 mililitros, 10.4 milimoles). La solución se deja agitándose a temperatura ambiente durante 4 horas. En ese punto, la solución se lava con HCl 2M, y entonces la capa orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra, y se concentra. El residuo se separa entonces mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 30 al 100 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el
15 compuesto del título. MS (ESI) m/z 272.1 (M+1).

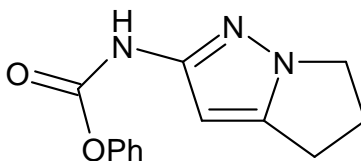
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

131-D. Fenil-éster del ácido (3-cloro-4,4-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo-[1,2-b]-pirazol-2-il)-carbámico.



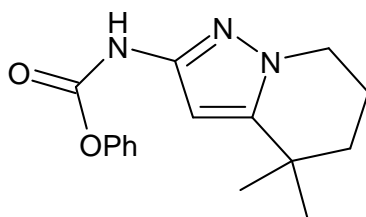
20 Se prepara a partir de la 3-cloro-4,4-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo-[1,2-b]-pirazol-2-il-amina, la cual se aísla como un producto secundario en la preparación del Ejemplo de ref. 131-B anterior. MS (ESI) m/z 306.0, 308.0 (M+1).

Ref-131-E. Fenil-éster del ácido (5,6-dihidro-4H-pirrolo-[1,2-b]-pirazol-2-il)-carbámico.



MS (ESI) m/z 244.086.1 (M+1).

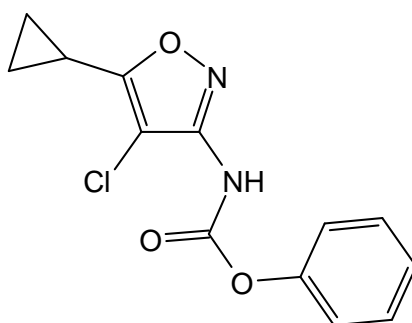
Ref-131-F. Fenil-éster del ácido (4,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo-[1,5-a]-piridin-2-il)-carbámico.



MS (ESI) m/z 286.1 (M+1).

Ejemplo de ref. 132

Ref-132-A. Fenil-éster del ácido (4-cloro-5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-carbámico.



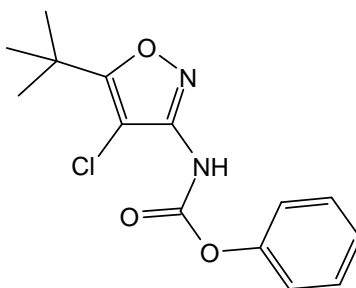
5

El fenil-éster del ácido (5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-carbámico (0.25 gramos, 1.024 milimoles) se disuelve en AcOH (7.31 mililitros), y se agrega NCS (0.205 gramos, 1.53 milimoles), y la reacción se calienta a 79°C durante 2 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente, y se diluye con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con 500 mililitros de agua para remover el ácido. La capa orgánica se seca (sulfato de sodio) y se concentra hasta obtener un aceite (352 miligramos), con el fin de obtener el compuesto del título que se utiliza sin mayor purificación. MS (ESI) m/z 279.00 (M+1).

10

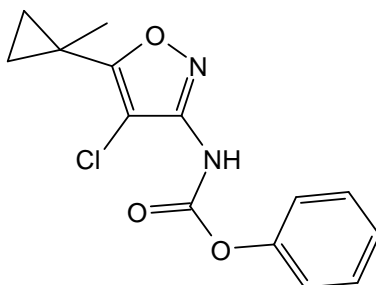
Los siguientes se preparan mediante un método similar.

Ref-132-B. Fenil-éster del ácido (5-terbutil-4-cloro-isoxazol-3-il)-carbámico.



15 MS (ESI) m/z 295.02 (M+1).

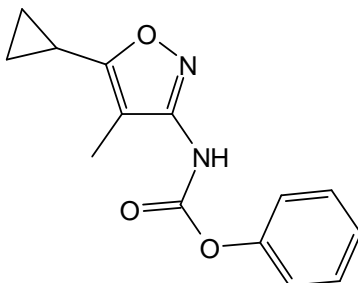
Ref-132-C. Fenil-éster del ácido [4-cloro-5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-carbámico.



MS (ESI) m/z 293.01 (M+1).

Ejemplo de ref. 133

Ref-133-A. Fenil-éster del ácido (5-ciclopropil-4-metil-isoxazol-3-il)-carbámico.



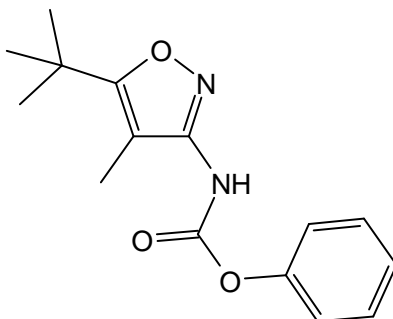
5

El fenil-éster del ácido (5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-carbámico (0.368 gramos, 1.51 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano (10 mililitros), se enfría a -78°C , y se inunda con nitrógeno. Entonces se agrega n-butil-litio (2.17 mililitros, 3.47 milimoles). La mezcla se agita en el baño de hielo seco / acetona durante 30 minutos. Se agrega yoduro de metilo puro (0.10 mililitros, 1.66 milimoles), y la reacción se agita durante 2 horas a -78°C . La reacción se apaga (0 $^{\circ}\text{C}$) con 20 mililitros de una solución saturada de cloruro de amonio, se diluye con acetato de etilo, y la capa orgánica se elimina, se seca (sulfato de sodio), y se concentra hasta obtener un aceite que se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 40 % de acetato de etilo:heptanos), para dar el compuesto del título como un aceite. MS (ESI) m/z 259.20 (M+1).

10

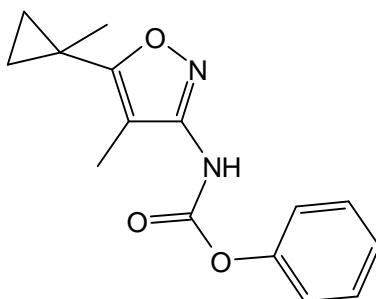
Los siguientes se preparan mediante un método similar.

15 Ref-133-B. Fenil-éster del ácido (5-terbutil-4-metil-isoxazol-3-il)-carbámico.



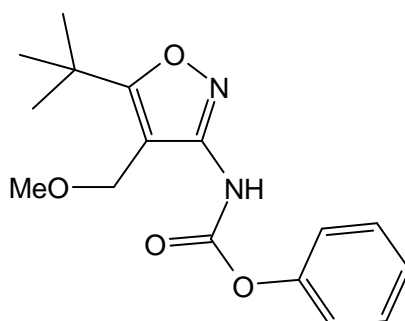
MS (ESI) m/z 275.24 (M+1)

Ref-133-C. Fenil-éster del ácido [4-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-carbámico.



MS (ESI) m/z 273.17 (M+1).

Ref-133-D. Fenil-éster del ácido (5-terbutil-4-metoxi-metil-isoxazol-3-il)-carbámico.

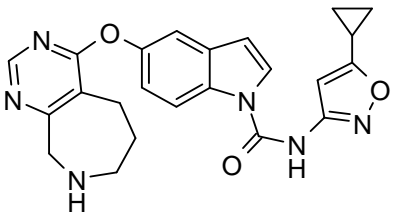
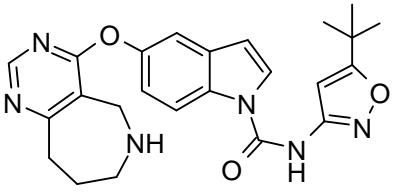
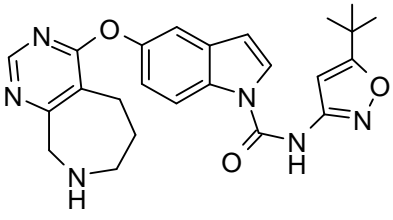
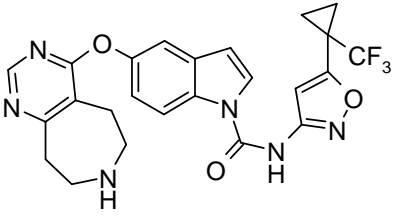


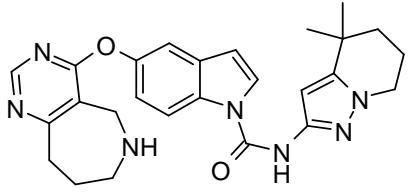
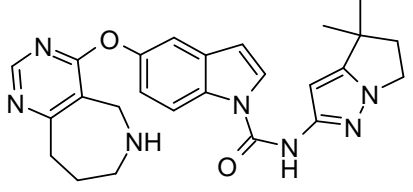
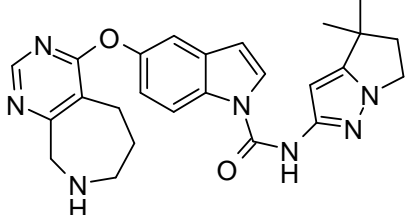
5 MS (ESI) m/z 305.00 (M+1).

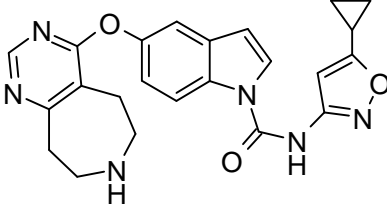
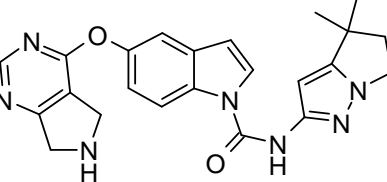
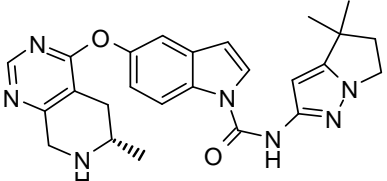
Ejemplo de ref. 134

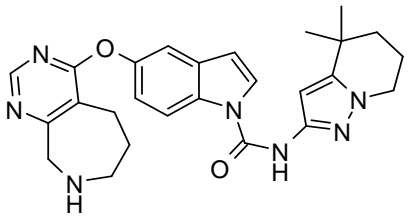
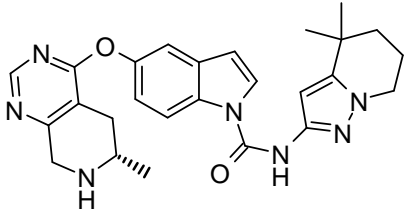
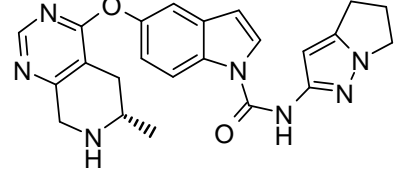
Los siguientes compuestos se preparan mediante métodos similares a los descritos para los Ejemplos de ref. 54 y 56.

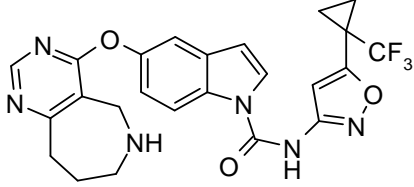
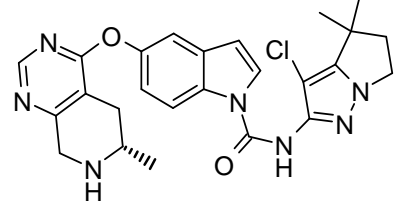
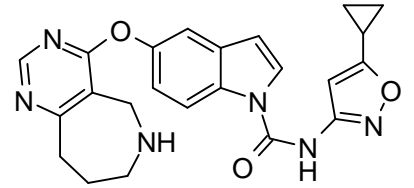
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	^1H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
134-A	<p>[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido-[4,5-c]-azepin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d_6) δ ppm 8.36 (s, 1 H), 8.30 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 8.14 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 7.08 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.74 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.00 – 3.12 (m, 4 H), 1.70 – 1.81 (m, 2 H), 1.49 – 1.60 (m, 4H)</p>	499.1

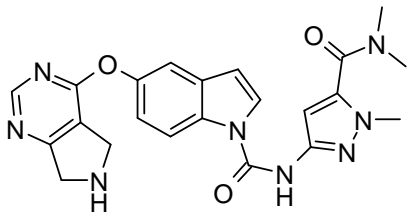
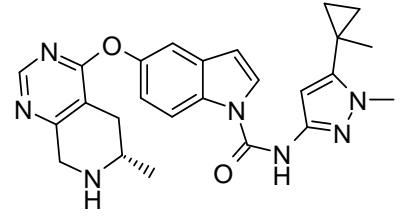
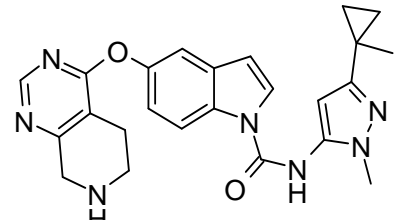
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
134-B	 <p>(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido-[4,5-c]-azepin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.35 (s, 1 H), 8.30 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=9.0, 2.1 Hz, 1 H), 6.70 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 3.93 (s, 2 H), 2.96 – 3.13 (m, 4 H), 2.09 – 2.22 (m, 1 H), 1.68 – 1.82 (m, 2 H), 1.03 – 1.15 (m, 2 H), 0.88 – 0.97 (m, 2 H)	431.1
134-C	 <p>(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.37 (s, 1 H), 8.29 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 4.03 (s, 2 H), 3.02 – 3.13 (m, 4 H), 1.63 – 1.75 (m, 2 H), 1.34 (s, 9 H)	447.1
134-D	 <p>(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido-[4,5-c]-azepin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.36 (s, 1 H) 8.28 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 3.94 (s, 2 H) 3.01 – 3.10 (m, 4 H) 1.69 – 1.81 (m, 2 H) 1.34 (s, 9 H)	447.1
134-E	 <p>[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido-[4,5-d]-azepin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.32 – 8.38 (m, 2 H) 8.12 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 6.68 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 3.06 (t, J=9.22 Hz, 4 H) 2.89 – 2.98 (m, 4 H) 1.49 – 1.57 (m, 4 H)	499.0

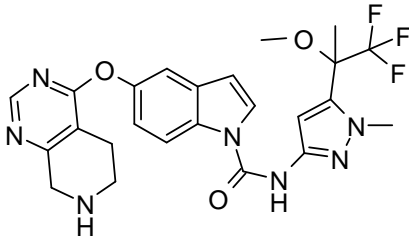
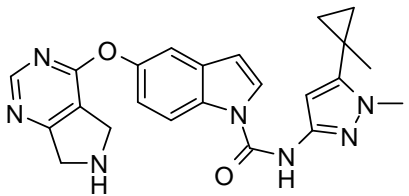
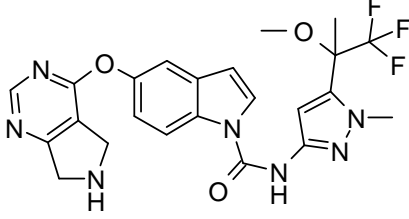
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
134-F	 <p>(4,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido 5-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.62 (s, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.28 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.69 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 6.40 (s, 1 H) 4.02 (s, 2 H) 3.96 (t, J=6.19 Hz, 2 H) 3.02 – 3.11 (m, 4 H) 1.95 – 2.06 (m, 2 H) 1.64 – 1.74 (m, 4 H) 1.30 (s, 6 H)</p>	472.2
134-G	 <p>(4,4-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrol-2-il)-amida del ácido 5-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3,6-triazabenzociclohepten-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.61 (br. S., 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.27 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 6.27 (s, 1 H) 4.09 (t, J=6.95 Hz, 2 H) 4.04 (s, 2 H) 3.08 (ddd, J=10.80, 5.68, 5.49 Hz, 4 H) 2.31 – 2.36 (m, 2 H) 1.67 – 1.77 (m, 2 H) 1.32 (s, 6 H)</p>	458.2
134-H	 <p>(4,4-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrol-2-il)-amida del ácido 5-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-c]-azepin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.61 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.27 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.27 (s, 1 H) 4.09 (t, J=6.82 Hz, 2 H) 3.94 (s, 2 H) 3.00 – 3.10 (m, 4 H) 2.34 (t, J=6.95 Hz, 2 H) 1.70 – 1.79 (m, 2 H) 1.32 (s, 6 H)</p>	458.2

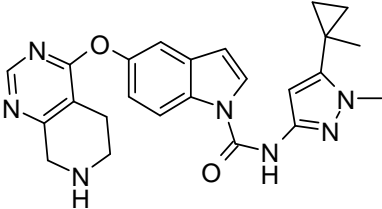
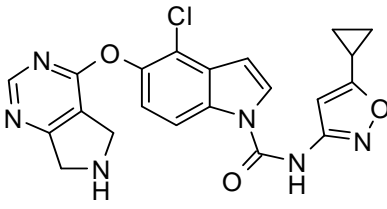
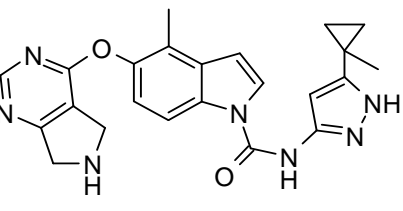
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
134-I	 <p data-bbox="395 734 815 846">(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido-[4,5-d]-azepin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="847 421 1214 689">(DMSO-d₆) δ ppm 8.36 (s, 1 H) 8.28 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.08 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 3.04 (dt, J=10.04, 4.96 Hz, 4 H) 2.85 – 2.93 (m, 4 H) 2.16 (tt, J=8.37, 5.02 Hz, 1 H) 1.03 – 1.10 (m, 2 H) 0.89 – 0.96 (m, 2 H)</p>	431.1
134-J	 <p data-bbox="395 1211 815 1323">(4,4-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo-[1,2-b]-pirazol-2-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="847 913 1214 1137">(DMSO-d₆) δ ppm 10.63 (br. S., 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.28 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 4.05 – 4.13 (m, 6 H), 2.34 (app t, J=6.9 Hz, 2 H), 1.32 (s, 6 H)</p>	430.1
134-K	 <p data-bbox="395 1621 815 1733">(4,4-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo-[1,2-b]-pirazol-2-il)-amida del ácido 5-((S)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="847 1391 1214 1682">(DMSO-d₆) δ ppm 10.62 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.27 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.08 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 4.09 (app t, J=6.9 Hz, 2 H), 3.75 – 3.98 (m, 2 H), 2.89 – 3.05 (m, 1 H), 2.85 (dd, J=16.8, 3.4 Hz, 1 H), 2.24 – 2.40 (m, 3 H), 1.32 (s, 6 H), 1.21 (d, J=6.3 Hz, 3 H)</p>	458.1

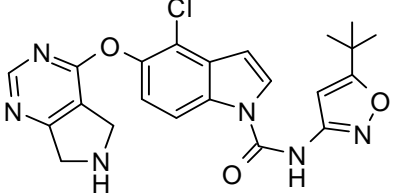
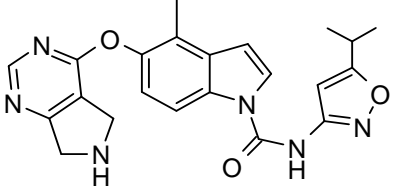
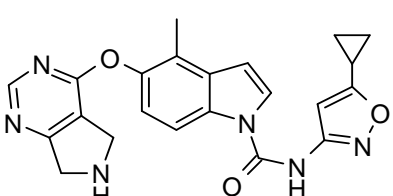
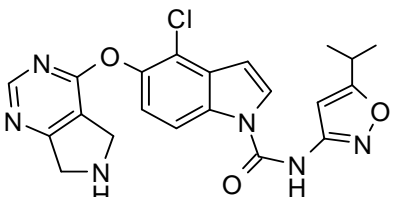
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
134-L	 <p data-bbox="400 674 810 786">(4,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo-[1,5-a]-piridin-2-il)-amida del ácido 5-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido-[4,5-c]-azepin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="847 416 1214 689">(DMSO-d₆) δ ppm 10.62 (s, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.28 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 6.69 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.40 (s, 1 H) 3.93 – 4.01 (m, 4 H) 3.03 – 3.13 (m, 4 H) 1.98 – 2.06 (m, 2 H) 1.73 – 1.81 (m, 2 H) 1.64 – 1.70 (m, 2 H) 1.30 (s, 6 H)</p>	472.2
134-M	 <p data-bbox="400 1173 810 1308">(4,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo-[1,5-a]-piridin-2-il)-amida del ácido 5-((S)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="847 855 1214 1205">(DMSO-d₆) δ ppm 10.64 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.31 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.72 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 4.18 – 4.41 (m, 2 H), 3.90 – 4.02 (m, 2 H), 3.44 – 3.64 (m, 1 H), 3.13 (dd, J=17.6, 4.2 Hz, 1 H), 2.66 (dd, J=16.8, 10.7 Hz, 1 H), 1.94 – 2.08 (m, 2 H), 1.60 – 1.75 (m, 2 H), 1.39 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.30 (s, 6 H)</p>	472.2
134-N	 <p data-bbox="400 1644 810 1756">(5,6-dihidro-4H-pirrolo-[1,2-b]-pirazol-2-il)-amida del ácido 5-((S)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="847 1438 1214 1742">(DMSO-d₆) δ ppm 10.59 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.28 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 4.04 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.76 – 3.94 (m, 2 H), 2.91 – 3.03 (m, 1 H), 2.78 – 2.92 (m, 3 H), 2.54 – 2.62 (m, 1 H), 2.33 (dd, J=16.7, 10.4 Hz, 1 H), 1.21 (d, J=6.3 Hz, 3H)</p>	430.0

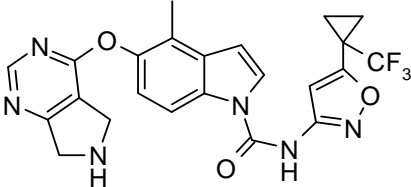
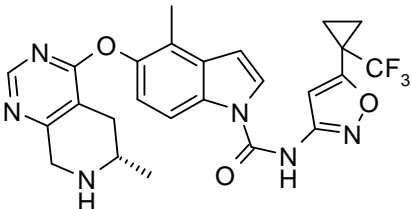
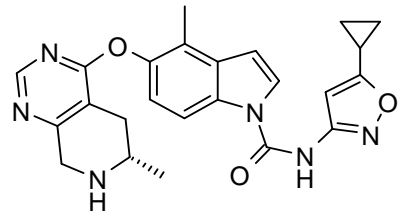
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
134-O	 <p>[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3,6-triaza-benzo-ciclohepten-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 8.39 (s, 1 H) 8.32 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.08 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 6.73 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 4.07 (s, 2 H) 3.10 (dt, J=17.75, 5.40 Hz, 4 H) 1.67 – 1.79 (m, 2 H) 1.48 – 1.60 (m, 4 H)</p>	499.0
134-P	 <p>(3-cloro-4,4-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo-[1,2-b]-pirazol-2-il)-amida del ácido 5-((S)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.10 (br. S., 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.23 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.77 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 4.18 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 3.78 – 3.97 (m, 2 H), 2.90 – 3.04 (m, 1 H), 2.85 (dd, J=16.8, 3.9 Hz, 1 H), 2.35 – 2.43 (m, 2 H), 2.25 – 2.35 (m, 1 H), 1.39 (s, 6 H), 1.21 (d, J=6.3 Hz, 3 H)</p>	492.1, 494.0
134-Q	 <p>(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3,6-triaza-benzo-ciclohepten-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 8.37 (s, 1 H), 8.27 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.73 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 4.04 (s, 2 H), 3.03 – 3.14 (m, 4 H), 2.12 – 2.22 (m, 1 H), 1.67 – 1.76 (m, 2 H), 1.04 – 1.12 (m, 2 H), 0.91 – 0.97 (m, 2 H)</p>	431.1

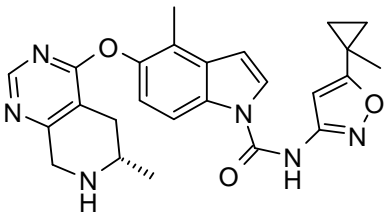
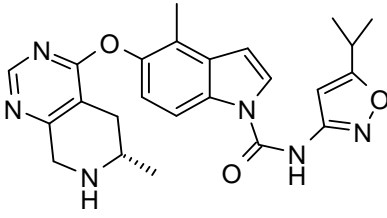
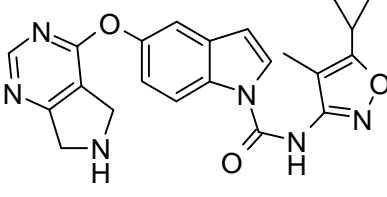
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
134-R	 <p data-bbox="399 672 813 784">(5-dimetil-carbamoyl-1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="845 414 1220 638">(MeOD) δ ppm 8.53 (s, 1 H) 8.34 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 6.72 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 4.20 (d, J=8.08 Hz, 4 H) 3.86 (s, 3 H) 3.19 (s, 3 H) 3.13 (s, 3 H)</p>	447.0
134-S	 <p data-bbox="399 1108 813 1220">[1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-((S)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="845 853 1220 1189">(MeOD) δ ppm 8.37 (s, 1 H) 8.31 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.08 (dd, J=8.97, 2.15 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 6.32 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 4.00 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.12 (ddd, J=3.35, 1.58, 1.39 Hz, 1 H) 3.00 (ddd, J=17.05, 2.02, 1.89 Hz, 1 H) 2.51 (s, 1 H) 1.38 (s, 3 H) 1.34 (d, J=6.32 Hz, 3 H) 0.89 (br. S., 2 H) 0.77 – 0.84 (m, 2 H)</p>	458.0
134-T	 <p data-bbox="399 1556 813 1668">[2-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="845 1288 1220 1556">(DMSO-d₆) δ ppm 8.40 (s, 1 H) 8.25 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.77 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.05 (s, 1 H) 3.83 (s, 2 H) 3.65 (s, 3 H) 3.04 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 2.73 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 1.38 (s, 3 H) 0.85 – 0.88 (m, 2 H) 0.67 – 0.70 (m, 2 H)</p>	444.0

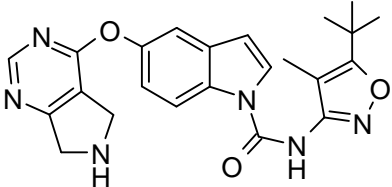
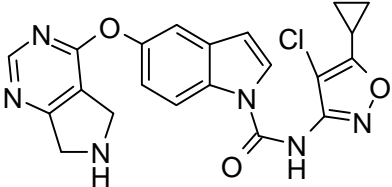
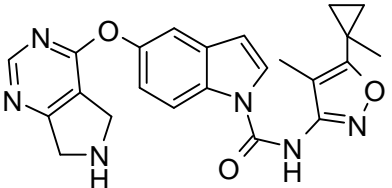
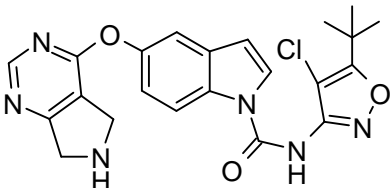
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
134-U	 <p data-bbox="400 763 810 875">[1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-metil-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="852 555 1219 801">(DMSO-d₆) δ ppm 8.37 (s, 1 H) 8.32 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=9.09, 2.27 Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 6.71 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 3.93 – 3.98 (m, 5 H) 3.35 (s, 3 H) 3.18 (t, J=5.94 Hz, 2 H) 2.88 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 1.84 (s, 3 H)</p>	515.9
134-V	 <p data-bbox="400 1317 810 1429">[1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrol-3-il)-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="852 1010 1219 1256">(MeOD) δ ppm 8.53 (s, 1 H) 8.31 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.33 (s, 1 H) 4.19 (d, J=6.57 Hz, 4 H) 3.86 (s, 3 H) 1.38 (s, 3 H) 0.88 – 0.91 (m, 2 H) 0.79 – 0.83 (m, 2 H)</p>	430.0
134-W	 <p data-bbox="400 1749 810 1861">[1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-metil-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrol-3-il)-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="852 1485 1219 1709">(DMSO-d₆) δ ppm 8.55 (s, 1 H) 8.30 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=9.09, 2.27 Hz, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.73 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.06 – 4.12 (m, 4 H) 3.91 (s, 3 H) 3.17 (s, 3 H) 1.81 (s, 3 H)</p>	501.9

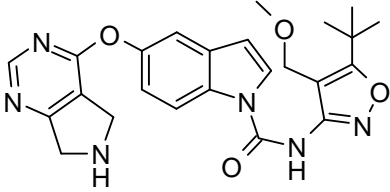
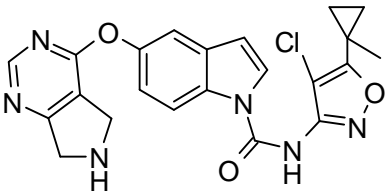
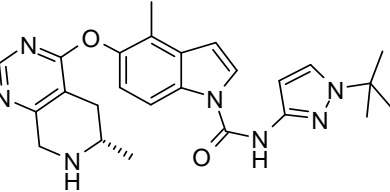
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
134-X	 <p>[1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(MeOD) δ ppm 8.36 (s, 1 H) 8.30 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.07 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 6.69 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.32 (s, 1 H) 3.93 (s, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.16 (t, J=5.94 Hz, 2 H) 2.86 (t, J=5.81 Hz, 2 H) 1.37 (s, 3 H) 0.87 – 0.90 (m, 2 H) 0.78 – 0.81 (m, 2 H)	444.1
134-Y	 <p>4-cloro-(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) 8.55 (s, 1 H) 8.26 (dd, J=6.32, 2.53 Hz, 2 H) 7.33 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 4.21 (s, 2 H) 4.12 (s, 2 H) 2.10 – 2.25 (m, 1 H) 0.84 – 1.21 (m, 4 H)	437.11
134-Z	 <p>[5-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 12.13 (br. S., 1 H) 10.56 (br. S., 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.12 – 8.17 (m, 2 H) 7.05 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.29 (br. S., 1 H) 4.07 – 4.14 (m, 4 H) 2.22 – 2.25 (m, 3 H) 1.41 (s, 3 H) 0.91 – 0.94 (m, 2 H) 0.76 – 0.79 (m, 2 H)	430.19

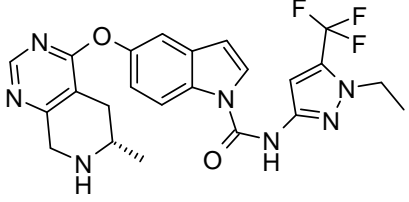
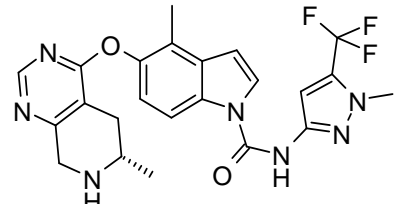
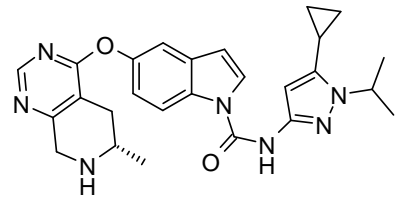
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
134-AA	 <p>(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 4-cloro-5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 8.55 (s, 1 H) 8.23 – 8.32 (m, 2 H) 7.33 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 4.21 (s, 2 H) 4.12 (s, 2 H) 1.34 (s, 9 H)	453.14
134-AB	 <p>(5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 8.52 (s, 1 H) 8.11 – 8.16 (m, 2 H) 7.09 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 4.14 (s, 2 H) 4.08 – 4.10 (m, 2 H) 3.11 (t, J=6.57 Hz, 1 H) 2.24 (s, 3 H) 1.29 (d, J=7.07 Hz, 6H)	419.18
134-AC	 <p>(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 8.52 (s, 1 H) 8.10 – 8.15 (m, 2 H) 7.09 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 4.14 (s, 2 H) 4.06 – 4.10 (m, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 2.17 (s, 1 H) 1.06 – 1.11 (m, 2 H) 0.92 – 0.96 (m, 2 H)	417.16
134-AD	 <p>4-cloro-(5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 8.55 (s, 1 H) 8.27 (dd, J=6.06, 2.27 Hz, 2 H) 7.33 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 4.22 (s, 2 H) 4.13 (s, 2 H) 3.11 (quinteto, J=6.88 Hz, 1 H) 1.29 (d, J=6.82 Hz, 6 H)	439.12

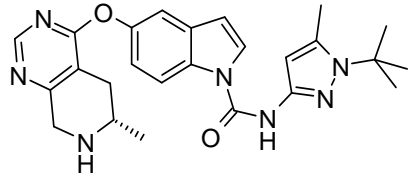
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
134-AE	 <p data-bbox="403 658 804 763">[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 8.53 (s, 1 H) 8.11 – 8.16 (m, 2 H) 7.10 (d, <i>J</i> =9.09 Hz, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 6.89 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H) 4.17 (s, 2 H) 4.11 (s, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 1.53 – 1.60 (m, 4 H)	485.15
134-AF	 <p data-bbox="403 1151 815 1285">[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 4-metil-5-((<i>S</i>)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 8.37 (s, 1 H) 8.13 (dd, <i>J</i> =6.32, 2.53 Hz, 2 H) 7.04 – 7.07 (m, 2 H) 6.87 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H) 3.89 (d, <i>J</i> =10.36 Hz, 2 H) 3.00 (ddd, <i>J</i> =10.11, 6.32, 4.04 Hz, 1 H) 2.90 (dd, <i>J</i> =16.80, 3.41 Hz, 1 H) 2.32 – 2.45 (m, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 1.52 – 1.60 (m, 4 H) 1.23 (d, <i>J</i> =6.32 Hz, 3 H)	513.18
134-AG	 <p data-bbox="403 1615 804 1727">(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 4-metil-5-((<i>S</i>)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 8.36 (s, 1 H) 8.10 – 8.14 (m, 2 H) 7.05 (d, <i>J</i> =9.09 Hz, 1 H) 6.86 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 3.88 (d, <i>J</i> =9.60 Hz, 2 H) 2.94 – 3.02 (m, 1 H) 2.88 (dd, <i>J</i> =16.93, 3.79 Hz, 1 H) 2.37 (dd, <i>J</i> =16.93, 10.61 Hz, 1 H) 2.14 – 2.23 (m, 4 H) 1.22 (d, <i>J</i> =6.06 Hz, 3 H) 1.06 – 1.11 (m, 2 H) 0.92 – 0.96 (m, 2H)	445.19

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
134-AH	 <p data-bbox="411 678 799 786">[5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 4-metil-5-((S)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 8.36 (s, 1 H) 8.09 – 8.16 (m, 2 H) 7.05 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 6.86 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 3.80 – 3.96 (m, 2 H) 2.87 (s, 1 H) 2.67 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 2.30 – 2.40 (m, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 1.46 (s, 3 H) 1.23 (d, J=6.32 Hz, 3 H) 1.11 – 1.18 (m, 2 H) 0.90 – 0.97 (m, 2 H)	459.21
134-AI	 <p data-bbox="411 1117 799 1225">(5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 4-metil-5-((S)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 8.36 (s, 1 H) 8.09 – 8.16 (m, 2 H) 7.05 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 6.86 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 3.81 – 3.95 (m, 2 H) 3.10 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 2.99 (br. S., 1 H) 2.89 (d, J=14.65 Hz, 1 H) 2.31 – 2.43 (m, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 1.29 (d, J=6.82 Hz, 6 H) 1.23 (d, J=6.32 Hz, 3 H)	447.21
134-AJ	 <p data-bbox="411 1597 799 1704">(5-ciclopropil-4-metil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 8.55 (s, 1 H) 8.25 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.78 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 4.10 (d, J=14.91 Hz, 4 H) 2.12 – 2.19 (m, 1 H) 1.95 (s, 3 H) 0.94 – 1.10 (m, 4 H)	417.03

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
134-AK	 <p>(5-terbutil-4-metil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 8.55 (s, 1 H) 8.24 (d, J=8.84, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.07 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.79 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.11 (d, J=15.16 Hz, 4 H) 1.98 (s, 3 H) 1.38 (s, 9 H)	433.19
134-AL	 <p>(4-cloro-5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 8.58 (s, 1 H) 8.29 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.77 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 4.15 (d, J=13.89 Hz, 4 H) 2.17 – 2.24 (m, 1 H) 1.07 – 1.20 (m, 4 H)	437.11
134-AM	 <p>[4-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 8.55 (s, 1 H) 8.24 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.79 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 4.08 – 4.14 (m, 4 H) 1.96 (s, 3 H) 1.41 (s, 3 H) 1.03 (d, J=2.27 Hz, 2 H) 0.83 – 0.87 (m, 2H).	431.18
134-AN	 <p>(5-terbutil-4-cloro-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 8.56 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.03 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=9.09, 2.27 Hz, 1 H) 6.77 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.10 – 4.15 (m, 4 H) 1.43 (s, 9 H)	453.14

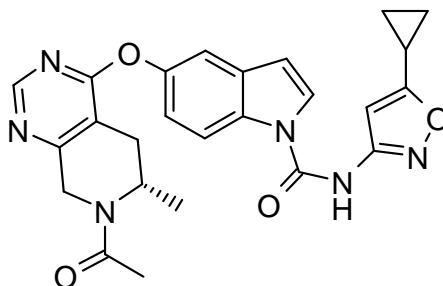
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
134-AO	 <p>(5-terbutil-4-metoxi-metil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 8.55 (s, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.05 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 6.79 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.32 (s, 2 H) 4.13 (s, 2 H) 4.09 (d, J=1.77 Hz, 2 H) 3.19 (s, 3 H) 1.40 (s, 9 H)	463.20
134-AP	 <p>[4-cloro-5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 8.57 (s, 1 H) 8.28 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 6.77 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 4.14 (d, J=12.88 Hz, 4 H) 1.48 (s, 3 H) 1.21 – 1.25 (m, 2 H) 0.93 – 0.96 (m, 2 H).	451.12
134-AQ	 <p>(1-terbutil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-metil-5-((S)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-3,4-d-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 10.69 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.18 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 6.80 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.52 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 3.82 – 3.93 (m, 2 H) 2.82 – 2.95 (m, 2 H) 2.31 - 2.42 (m, 1 H) 2.21 (s, 3 H) 1.54 (s, 9 H) 1.22 (d, J=6.32 Hz, 3 H)	460.2

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
134-AR	 <p data-bbox="400 656 810 824">(1-etil-5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido ((S)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 8.40 (s, 1 H) 8.29 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.06 - 7.24 (m, 2 H) 6.74 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 4.18 - 4.37 (m, 2 H) 3.84 - 3.93 (m, 2 H) 2.95 - 2.97 (m, 1 H) 2.85 (d, J=16.67 Hz, 1 H) 2.29 - 2.35 (m, 1 H) 1.38 - 1.42 (m, 3 H) 1.21 (d, J=6.32 Hz, 3 H)	486.1
134-AS	 <p data-bbox="400 1216 810 1328">(1-metil-5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-metil-5-((S)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 11.02 (br. s., 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.02 - 8.21 (m, 2 H) 6.96 - 7.14 (m, 2 H) 6.85 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 3.5 (s, 3 H) 3.88 (d, J=9.60 Hz, 2 H) 2.93 - 3.04 (m, 1 H) 2.89 - 2.93 (m, 1 H) 2.36 - 2.40 (m, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 1.22 (d, J=6.32 Hz, 3 H)	486.0
134-AT	 <p data-bbox="400 1697 810 1809">(5-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-((S)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 10.63 (s, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.28 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.07 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.68 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.16 (s, 1 H) 4.76 (quinteto, J=6.57 Hz, 1 H) 3.77 - 3.96 (m, 2 H) 2.90 - 3.03 (m, 1 H) 2.84 (dd, J=16.80, 3.66 Hz, 1 H) 2.33 (dd, J=16.04, 10.23 Hz, 1 H) 1.86 - 1.98 (m, 1 H) 1.42 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 1.21 (d, J=6.32 Hz, 3 H) 0.87 - 1.03 (m, 2H) 0.59 - 0.76 (m, 2 H)	472.0

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+1)
134-AU	 <p>(1-terbutil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-((S)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 8.36 (s, 1 H) 8.30 (d, <i>J</i> =8.84 Hz, 1 H) 7.85 (d, <i>J</i> =3.54 Hz, 1 H) 7.37 (d, <i>J</i> =2.27 Hz, 1 H) 7.07 (dd, <i>J</i> =8.97, 2.15 Hz, 1 H) 6.68 (d, <i>J</i> =3.28 Hz, 1 H) 6.37 (s, 1 H) 3.98 (d, <i>J</i> =4.55 Hz, 2 H) 2.94 - 3.11 (m, 2 H) 2.41 - 2.49 (m, 4 H) 1.63 (s, 9 H) 1.32 (d, <i>J</i> =6.32 Hz, 3 H).	460.2

Ejemplo de ref. 135

Ref-135-A. (-)-5-((S)-5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 7-acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

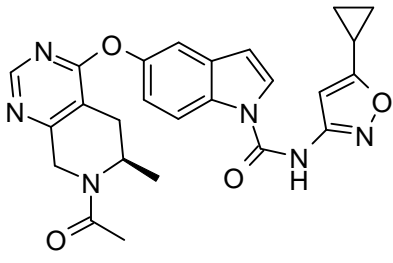
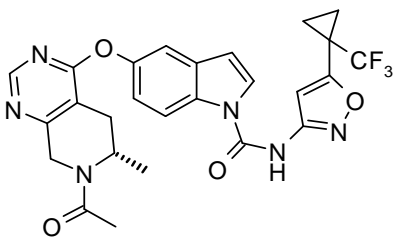
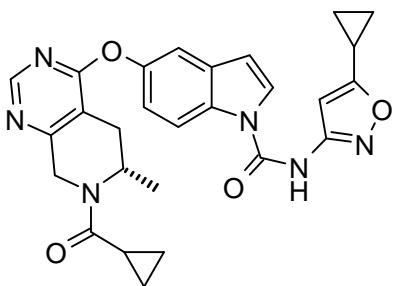


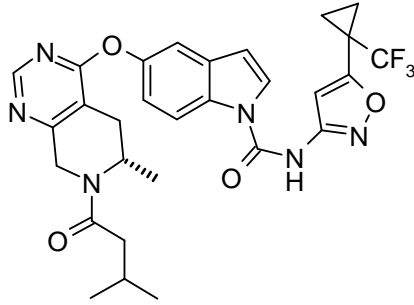
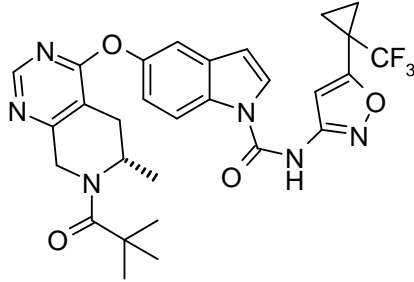
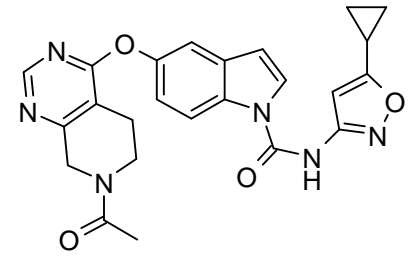
5

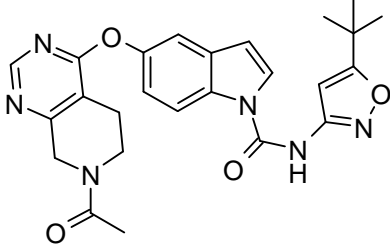
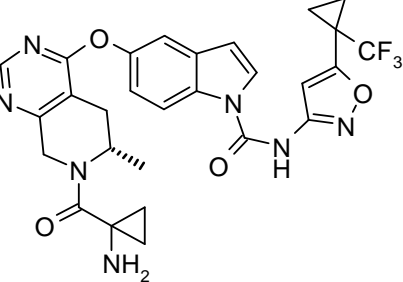
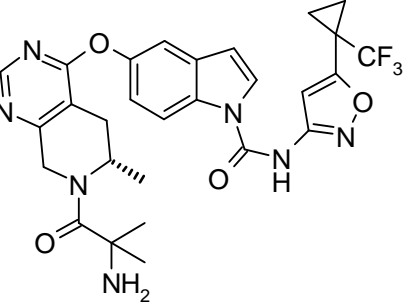
A una solución del Ejemplo de ref. 56-S (0.350 gramos, 0.813 milimoles), Et₃N (0.57 mililitros, 4.07 milimoles), y dicloro-
 metano (5 mililitros), se le agrega anhídrido acético (0.084 mililitros, 0.894 milimoles). Después de 0.5 horas, la solución
 se concentra, y el residuo se divide entre dicloro-metano y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se lava con salmuera.
 En seguida de secarse, la capa orgánica se concentra, y el residuo se separa por medio de cromatografía en columna
 por evaporación instantánea (del 1 al 10 % de MeOH/DCM), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 473.2
 (M+1); a 27°C en DMSO-d₆, la solución del Ejemplo de ref. 135-A existe como una mezcla de rotámeros de amida.
 Aunque no deseamos obligarnos por la teoría, la rotación impedida alrededor del enlace de carbonilo del nitrógeno da
 como resultado dos medios ambientes magnéticamente distintos para algunos protones. La ¹H RMN se adquiere a
 80°C que está arriba de la temperatura a la que coalescen los picos de ¹H de los rotámeros separados. (400 MHz,
 DMSO-d₆) δ ppm 10.95 (br. S., 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.28 (d, *J*=8.97 Hz, 1 H) 8.13 (d, *J*=3.66 Hz, 1 H) 7.45 (d, *J*=2.27 Hz,
 1 H) 7.14 (dd, *J*=9.03, 2.34 Hz, 1 H) 6.73 (d, *J*=3.66 Hz, 1 H) 6.59 (s, 1 H) 4.61 - 5.43 (m, 2 H) 4.22 (br. S., 1 H) 2.99
 (br. S., 1 H) 2.79 - 2.89 (m, 1 H) 2.11 - 2.19 (m, 4 H) 1.17 (d, *J*=7.33 Hz, 3 H) 1.06 - 1.13 (m, 2 H) 0.91 - 0.96 (m, 2
 H).

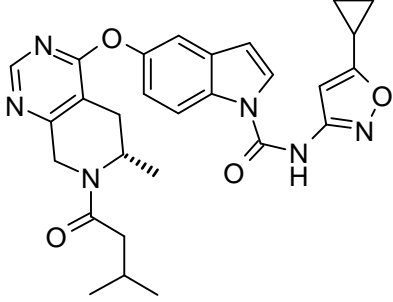
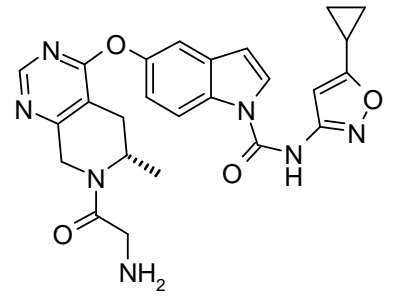
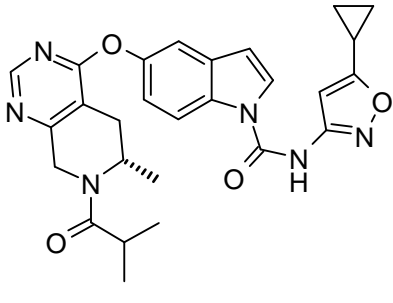
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar. Estos compuestos también se preparan a partir
 del ácido carboxílico y la amina correspondientes, utilizando reactivos de acoplamiento peptídico (por ejemplo, HATU,
 véase el Ejemplo de ref. 40) o utilizando el cloruro de ácido carboxílico correspondiente. El Ejemplo 135-BN se prepara
 mediante un método similar utilizando clorofornato de etilo. Para los Ejemplos de ref. 135-I, J, L, P, AC, AD, AE, AF,
 AG, AH, la remoción de un grupo BOC a partir del nitrógeno en seguida de la formación de amida se lleva a cabo por
 medio del tratamiento del compuesto progenitor con TFA en dicloro-metano, como se describe en los ejemplos
 anteriores.

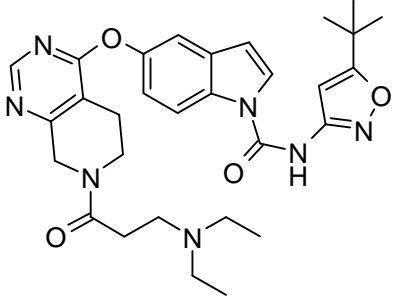
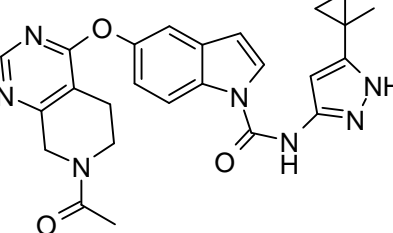
25

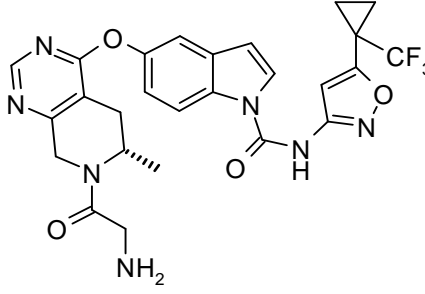
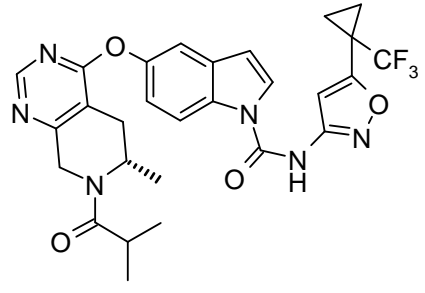
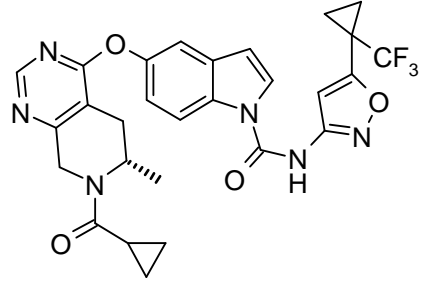
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-B ^a	 <p data-bbox="408 712 842 824">(+)5-(1-(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 7-acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 421 1225 745">(DMSO-d₆) δ ppm 11.22 (s, 1 H), 8.52 (br. S.), 8.28 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.16 – 5.22 (m), 5.13 (d), 4.73 – 4.79 (m), 4.48 – 4.63 (m), 4.04 (d), 3.04 – 3.15 (m), 2.78 – 2.88 (m), 2.09 – 2.23 (m), 1.21 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 1.03 – 1.13 (m, 3 H), 0.89 – 0.98 (m, 2H)</p>	473.0
135-C ^b	 <p data-bbox="408 1167 842 1279">5-((S)-[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 7-acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 891 1225 1216">(110°C; DMSO-d₆) δ ppm 10.33 (br. S., 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.29 (d, J=8.97 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 6.73 (d, J=3.66 Hz, 1 H) 4.98 (d, J=19.71 Hz, 1 H) 4.87 (br. S., 1 H) 4.26 (d, J=17.68 Hz, 1 H) 2.97 – 3.07 (m, 1 H) 2.88 (br. S., 1 H) 2.15 (s, 3 H) 1.49 – 1.60 (m, 4 H) 1.19 (d, J=6.82 Hz, 3H)</p>	541.1
135-D ^a	 <p data-bbox="408 1675 842 1787">5-((S)-7-ciclopropan-carbonil-(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 1346 1225 1671">(DMSO-d₆) δ ppm 11.22 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.28 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 4.97 – 5.24 (m), 4.52 – 4.74 (m), 4.03 – 4.23 (m), 2.99 – 3.17 (m), 2.76 – 2.96 (m), 2.14 – 2.23 (m), 2.02 – 2.16 (m), 1.19 – 1.32 (m), 1.05 – 1.13 (m), 0.91 – 0.98 (m), 0.81 – 0.89 (m), 0.71 – 0.81 (m)</p>	499.1

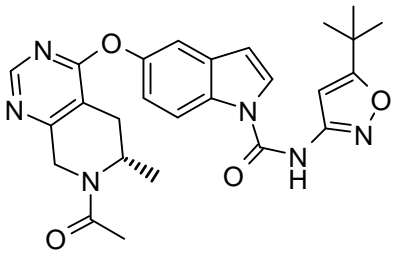
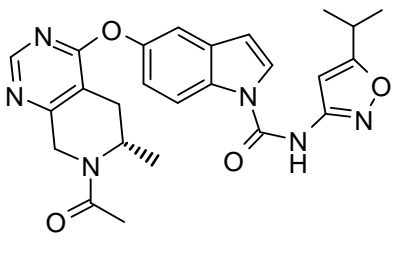
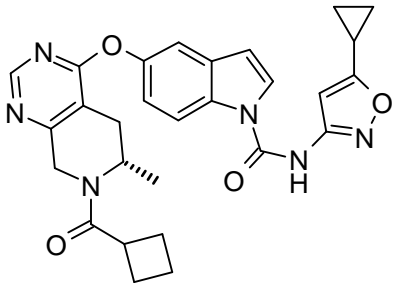
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-E ^b	 <p data-bbox="414 772 829 907">5-[(S)-[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 6-metil-7-(3-metil-butiril)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="869 414 1220 795">(110°C; DMSO-d₆) δ ppm 10.98 (br. S., 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.28 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.84, 1.77 Hz, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 6.74 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 5.02 (d, J=18.69 Hz, 1 H) 4.92 (br. S., 1 H) 4.25 (d, J=18.95 Hz, 1 H) 2.95 – 3.05 (m, 1 H) 2.83 (br. S., 1 H) 2.35 (d, J=5.68 Hz, 2 H) 2.07 – 2.17 (m, 1 H) 1.48 – 1.62 (m, 4 H) 1.19 (d, J=6.69 Hz, 3 H) 0.98 (d, J=5.05 Hz, 6 H)</p>	583.2
135-F	 <p data-bbox="414 1310 829 1444">[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-[(S)-7-(2,2-dimetil-propionil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="869 974 1220 1310">(DMSO-d₆) δ ppm 11.43 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 8.29 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.16 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 6.77 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 5.10 (d, J=19.20 Hz, 1 H) 4.94 – 5.06 (m, 1 H) 4.17 (d, J=19.20 Hz, 1 H) 2.93 – 3.04 (m, 1 H) 2.81 (d, J=16.93 Hz, 1 H) 1.53 – 1.60 (m, 4 H) 1.27 (s, 9 H) 1.21 (d, J=6.82 Hz, 3 H)</p>	583.2
135-G	 <p data-bbox="414 1870 829 1982">(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(7-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="869 1512 1220 1814">(DMSO-d₆) δ ppm 11.22 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.28 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 4.59 – 4.71 (m, 2 H), 3.81 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 2.76 – 2.98 (m, 2 H), 2.08 – 2.26 (m, 4 H), 1.05 – 1.15 (m, 2 H), 0.89 – 0.98 (m, 2 H)</p>	459.2

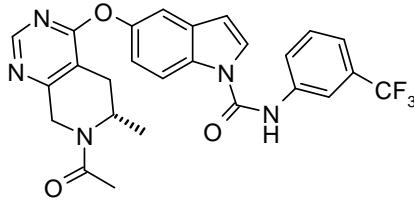
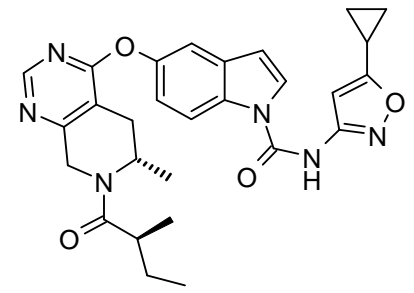
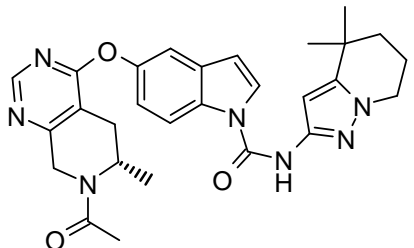
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-H	 <p data-bbox="411 775 839 857">(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(7-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 416 1222 663">(DMSO-d₆) δ ppm 11.27 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 3.75 – 3.85 (m, 2 H), 2.89 – 2.97 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.34 (s, 9 H)</p>	475.2
135-I	 <p data-bbox="411 1261 839 1395">[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-[(S)-7-(1-amino-ciclopropan-carbonil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 920 1222 1249">(DMSO-d₆) δ ppm 8.50 (s, 1 H) 8.35 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 6.70 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 5.18 (br. S., 2 H) 4.25 (br. S., 1 H) 2.93 – 3.20 (m, 1 H) 2.80 (d, J=16.67 Hz, 1 H) 1.45 – 1.60 (m, 5 H) 1.20 (d, J=6.57 Hz, 3 H) 0.94 – 1.04 (m, 1 H) 0.81 – 0.90 (m, 1 H) 0.65 – 0.79 (m, 2H)</p>	581.9
135-J	 <p data-bbox="411 1821 839 1955">[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-[(S)-7-(2-amino-2-metil-propionil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 1462 1222 1738">(DMSO-d₆) δ ppm 8.50 (s, 1 H) 8.33 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 6.73 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 5.48 (br. S., 2 H) 4.21 (br. S., 1 H) 3.00 (br. S., 1 H) 2.78 (d, J=17.18 Hz, 1 H) 1.50 – 1.59 (m, 4 H) 1.42 (s, 6 H) 1.20 (d, J=6.82 Hz, 3 H)</p>	583.9

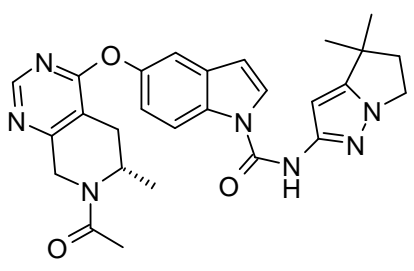
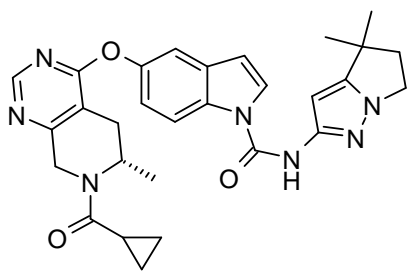
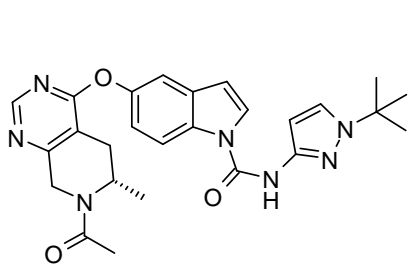
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-K ^a	 <p data-bbox="405 831 842 943">(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-[(S)-6-metil-7-(3-metil-butiril)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="869 416 1225 824">(DMSO-d₆) δ ppm 11.22 (s, 1 H), 8.50 (br. S., 1 H), 8.29 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.20 – 5.29 (m), 5.16 (d, J=18.9 Hz), 4.81 (d, J=18.4 Hz), 4.61 – 4.72 (m), 4.49 (d, J=19.2 Hz), 4.05 (d, J=19.2 Hz), 2.97 – 3.09 (m), 2.75 – 2.88 (m), 2.29 – 2.40 (m), 2.12 – 2.22 (m, 1 H), 1.98 – 2.11 (m, 1 H), 1.20 (d, J=6.1 Hz, 2 H), 1.02 – 1.13 (m, 4 H), 0.89 – 0.99 (m, 9 H)</p>	499.1
135-L ^a	 <p data-bbox="405 1346 842 1458">(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-[(S)-7-(2-amino-acetil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="869 1012 1225 1339">(DMSO-d₆) δ ppm 8.51 (s, 1 H), 8.34 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.69 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 5.07 – 5.53 (m), 4.65 – 4.81 (m), 4.37 – 4.61 (m), 4.04 – 4.19 (m), 3.43 – 3.69 (m), 2.99 – 3.18 (m), 2.76 – 2.91 (m), 2.07 – 2.20 (m), 1.09 – 1.26 (m), 1.02 – 1.09 (m, 2 H), 0.86 – 0.94 (m, 2 H)</p>	488.1
135-M ^a	 <p data-bbox="405 1917 842 2029">5-((S)-7-isobutiril-(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="869 1525 1225 1877">(DMSO-d₆) δ ppm 11.22 (s, 1 H), 8.50 (br. S., 1 H), 8.28 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.10 – 5.31 (m), 4.87 (d), 4.66 – 4.78 (m), 4.54 (d), 4.06 (d), 2.94 – 3.13 (m), 2.76 – 2.92 (m), 2.10 – 2.24 (m), 1.23 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 1.04 – 1.13 (m), 0.97 – 1.03 (m), 0.88 – 0.97 (m, 2 H)</p>	501.1

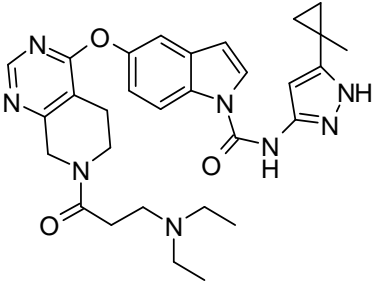
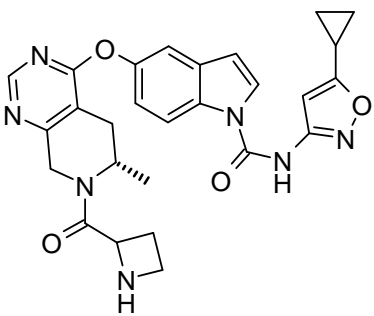
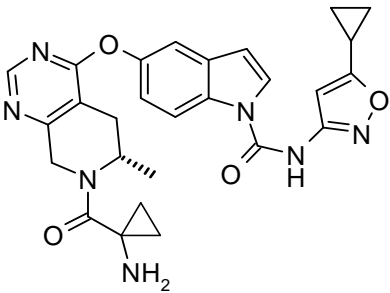
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-N	 <p data-bbox="408 831 839 943">(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-[7-(3-diethyl-amino-propionil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 416 1222 719">(DMSO-d₆) δ ppm 11.04 (br. S., 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.30 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 3.84 (q, J=6.0 Hz, 2 H), 2.93 (t, J=4.9 Hz, 1 H), 2.71 – 2.84 (m, 3 H), 2.52 – 2.66 (m, 6 H), 1.34 (s, 9 H), 0.90 – 1.03 (m, 6 H)</p>	560.3
135-O	 <p data-bbox="408 1346 839 1458">[5-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(7-acetil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 1104 1222 1406">(DMSO-d₆) δ ppm 10.55 (br. S., 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.30 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=3.3 Hz, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.10 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.65 – 6.73 (m, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 3.74 – 3.85 (m, 2 H), 2.88 – 2.97 (m, 1 H), 2.76 – 2.84 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 0.89 – 0.97 (m, 2 H), 0.73 – 0.80 (m, 2H)</p>	472.3

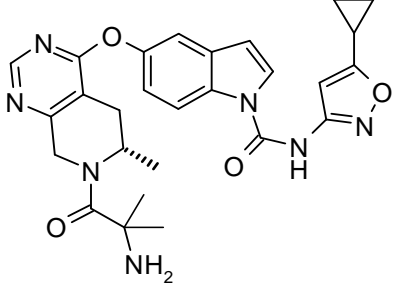
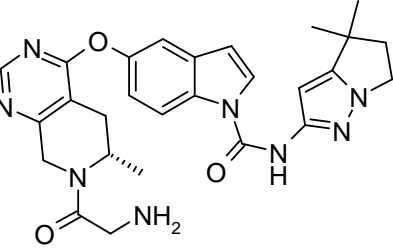
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-P ^b	 <p data-bbox="411 763 837 898">[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-[(S)-7-(2-aminoacetil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 510 1220 817">(80°C DMSO-d₆) δ ppm 8.51 (s, 1 H) 8.35 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=3.66 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J=8.91, 2.34 Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 6.68 (d, J=3.66 Hz, 1 H) 5.28 (br. S., 2 H) 4.94 (br. S., 2 H) 4.16 – 4.41 (m, 1 H) 2.96 – 3.01 (m, 1 H) 2.79 – 2.92 (m, 1 H) 1.47 – 1.57 (m, 4 H) 1.19 (d, J=7.07 Hz, 3H)</p>	556.1
135-Q ^b	 <p data-bbox="411 1335 837 1447">5-((S)-7-isobutil-[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 1043 1220 1402">(100°C DMSO-d₆) δ ppm 11.04 (br. S., 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.28 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 6.75 (d, J=3.66 Hz, 1 H) 5.05 (d, J=18.95 Hz, 1 H) 4.94 (br. S., 1 H) 4.26 (d, J=18.95 Hz, 1 H) 2.97 – 3.05 (m, 2 H) 2.81 – 2.91 (m, 1 H) 1.47 – 1.61 (m, 4 H) 1.20 (d, J=6.69 Hz, 3 H) 1.10 (t, J=7.14 Hz, 6 H)</p>	569.2
135-R ^b	 <p data-bbox="411 1883 837 2018">5-((S)-7-ciclopropan-carbonil-[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 1603 1220 1962">(80°C DMSO-d₆) δ ppm 11.17 (br. S., 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.30 (d, J=8.97 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 6.74 (d, J=3.16 Hz, 1 H) 5.11 (d, J=18.95 Hz, 2 H) 4.33 (d, J=18.57 Hz, 1 H) 2.99 – 3.04 (m, 1 H) 2.85 – 2.92 (m, 1 H) 2.03 – 2.12 (m, 1 H) 1.50 – 1.59 (m, 4 H) 1.20 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 0.78 – 0.89 (m, 4 H)</p>	567.2

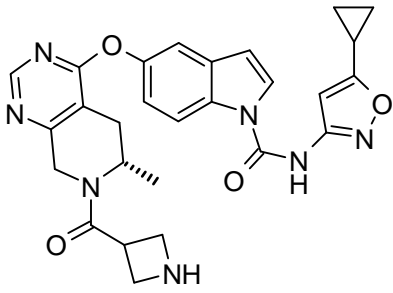
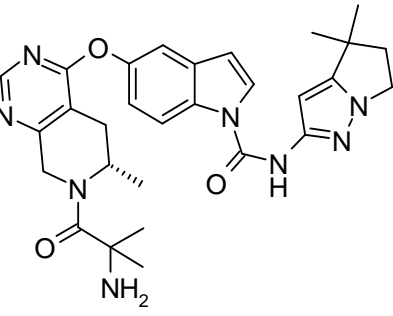
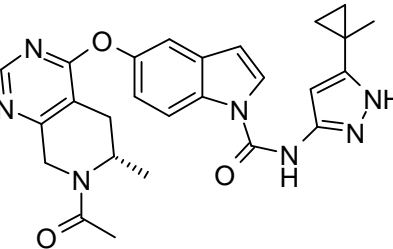
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-S ^a	 <p data-bbox="406 757 837 869">5-((S)-7-acetil-(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 11.27 (s, 1 H), 8.52 (br. S.), 8.50 (s), 8.29 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 5.16 – 5.24 (m), 5.13 (d, J=19.5 Hz), 4.70 – 4.82 (m), 4.47 – 4.64 (m), 4.05 (d, J=19.7 Hz), 3.02 – 3.16 (m), 2.77 – 2.89 (m), 2.17 (s), 2.12 (s), 1.34 (s), 1.21 (d, J=6.6 Hz), 1.07 (d, J=6.8 Hz)	489.1
135-T ^a	 <p data-bbox="406 1301 837 1413">(5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-((S)-7-acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 11.26 (s, 1 H), 8.52 (br. S.), 8.50 (s), 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 5.16 – 5.22 (m), 5.13 (d, J=19.7 Hz), 4.76 (d, J=18.7 Hz), 4.56 – 4.64 (m), 4.43 – 4.55 (m), 4.05 (d, J=20.0 Hz), 3.03 – 3.17 (m, 2 H), 2.77 – 2.87 (m), 2.17 (s), 2.12 (s), 1.29 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 1.21 (d, J=6.8 Hz), 1.07 (d, J=6.8 Hz)	475.1
135-U ^a	 <p data-bbox="406 1865 837 1977">5-((S)-7-ciclobutan-carbonil-(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 11.19 (br. S., 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.18 (br. S.), 5.14 (d, J=19.5 Hz), 4.59 (d, J=18.7 Hz), 4.33 – 4.50 (m), 4.06 (d, J=19.5 Hz), 3.40 – 3.59 (m, 1 H), 2.92 – 3.04 (m), 2.71 – 2.90 (m), 2.04 – 2.36 (m), 1.86 – 2.02 (m), 1.67 – 1.83 (m, 1 H), 1.18 (d, J=6.8 Hz), 1.01 – 1.11 (m), 0.89 – 0.98 (m)	513.2

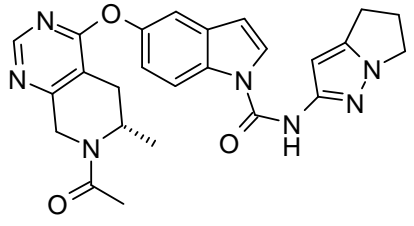
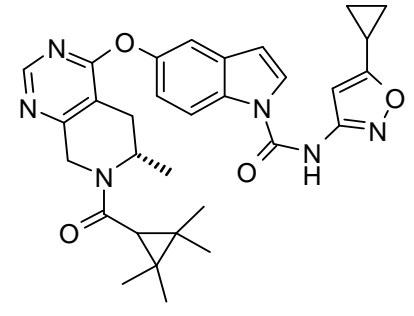
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-V ^a	 <p>(3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-((S)-7-acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.38 (s, 1 H), 8.52 (br. S.), 8.50 (s), 8.27 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.97 (d, J=10.1 Hz, 1 H), 7.65 (app t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.48 – 7.54 (m, 1 H), 7.43 – 7.52 (m, 2 H), 7.15 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 5.17 – 5.23 (m), 5.13 (d, J=18.7 Hz), 4.69 – 4.81 (m), 4.43 – 4.65 (m), 4.05 (d, J=19.5 Hz), 3.02 – 3.14 (m), 2.78 – 2.89 (m), 2.17 (br. S.), 2.12 (br. S.), 1.21 (d, J=6.6 Hz), 1.08 (d, J=6.8 Hz)</p>	510.1
135-W ^a	 <p>(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-[(S)-6-metil-7-((S)-2-metil-butiril)-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 11.22 (s, 1 H), 8.52 (br. S.), 8.50 (s), 8.28 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.24 – 5.30 (m), 5.20 (d, J=19.5 Hz), 4.85 – 4.98 (m), 4.70 – 4.84 (m), 4.52 (d, J=16.4 Hz), 4.07 (d, J=18.7 Hz), 2.98 – 3.10 (m), 2.74 – 2.92 (m), 2.08 – 2.24 (m, 1 H), 1.46 – 1.73 (m), 1.26 – 1.46 (m), 1.22 (d, J=6.6 Hz), 1.01 – 1.13 (m), 0.91 – 0.99 (m), 0.87 (t, J=7.3 Hz), 0.73 – 0.83 (m)</p>	515.3
135-X ^a	 <p>(4,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo-[1,5-a]-piridin-2-il)-amida del ácido 5-((S)-7-acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.63 (s, 1 H), 8.52 (br. S.), 8.49 (s), 8.30 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 5.16 – 5.23 (m), 5.12 (d, J=19.7 Hz), 4.76 (d, J=17.4 Hz), 4.55 – 4.64 (m), 4.43 – 4.55 (m), 4.04 (d, J=19.7 Hz), 3.96 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.00 – 3.14 (m), 2.75 – 2.87 (m), 2.17 (s), 2.12 (s), 1.96 – 2.06 (m, 2 H), 1.61 – 1.72 (m, 2 H), 1.30 (s, 6 H), 1.21 (d, J=6.8 Hz), 1.07 (d, J=6.6 Hz)</p>	514.1

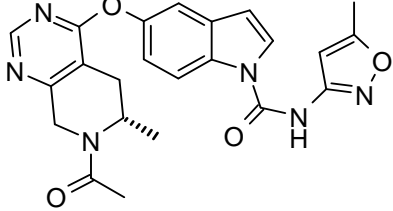
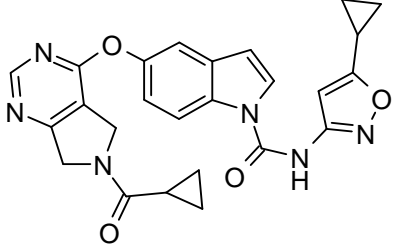
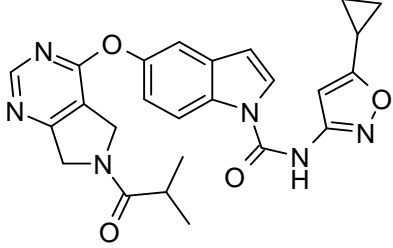
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-Y ^a	 <p>(4,4-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrol-[1,2-b]-pirazol-2-il)-amida del ácido 5-((S)-7-acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.63 (s, 1 H), 8.52 (br. S.), 8.49 (s), 8.28 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 5.15 – 5.24 (m), 5.12 (d, J=19.7 Hz), 4.76 (d, J=18.9 Hz), 4.55 – 4.62 (m), 4.46 – 4.56 (m), 4.09 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 3.04 – 3.14 (m), 2.77 – 2.89 (m), 2.34 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 2.17 (s), 2.12 (s), 1.32 (s, 6 H), 1.21 (d, J=6.8 Hz), 1.07 (d, J=6.8 Hz)</p>	500.1
135-Z ^a	 <p>(4,4-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrol-[1,2-b]-pirazol-2-il)-amida del ácido 5-((S)-7-ciclopropan-carbonil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.63 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.28 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 4.96 – 5.27 (m), 4.42 – 4.73 (m), 4.09 (app t, J=6.9 Hz, 2 H), 2.99 – 3.17 (m), 2.76 – 2.95 (m), 2.28 – 2.39 (m), 2.07 – 2.21 (m), 1.24 (br. S.), 1.03 – 1.15 (m), 0.81 – 0.91 (m), 0.70 – 0.81 (m)</p>	526.2
135-AA ^a	 <p>5-((S)-7-acetil-(1-terbutil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.71 (s, 1 H) 8.42 – 8.59 (m, 1 H) 8.31 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.21 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.52 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 5.02 – 2.77 [se observan 2 juegos de señales a una proporción de aproximadamente 3/2, totalmente 5 H; 5.02 – 5.27 (m) 4.76 (d, J=18.44 Hz) 4.43 – 4.64 (m) 4.05 (d, J=19.20 Hz) 3.01 – 3.13 (m,) 2.77 – 2.91 (m)] [2.17 (s) 2.12 (s) totalmente 3 H] 1.54 (s, 9H) [1.21 (d, J=6.57 Hz) 1.07 (d, J=6.57 Hz) totalmente 3 H]</p>	488.1

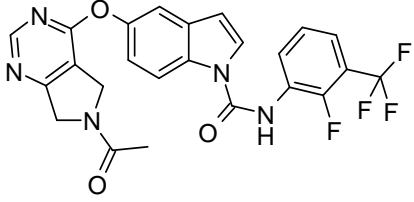
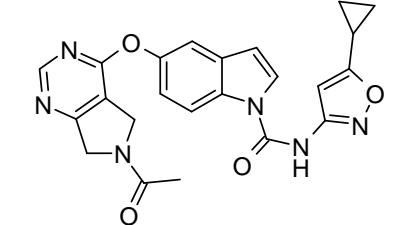
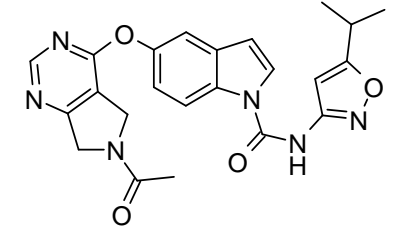
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-AB	 <p data-bbox="414 750 829 862">[5-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-[7-(3-dietil-amino-propionil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="869 414 1220 772">(DMSO-d₆) δ ppm 12.13 (br. S., 1 H), 10.56 (br. S., 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.30 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.29 (br. S., 1 H), 4.63 (s, 2 H), 3.77 – 3.89 (m, 2 H), 2.89 – 2.96 (m, 1 H), 2.76 – 2.83 (m, 1 H), 2.64 – 2.74 (m, 2 H), 2.51 – 2.61 (m, 6 H), 1.41 (s, 3 H), 0.87 – 1.01 (m, 8 H), 0.74 – 0.82 (m, 2 H)</p>	557.3
135-AC	 <p data-bbox="422 1276 829 1388">(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-[(S)-7-(azetidin-2-carbonil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="885 985 1204 1064">RMN compleja debido a la existencia de tanto rotámeros como diaestereómeros</p>	514.1
135-AD	 <p data-bbox="422 1848 829 1982">(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-[(S)-7-(1-amino-ciclopropan-carbonil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="869 1456 1220 1836">(DMSO-d₆) δ ppm 11.20 (br. S., 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.28 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 5.18 (br. S., 2 H) 4.26 (br. S., 1 H) 3.06 (br. S., 1 H) 2.80 (d, J=16.93 Hz, 1 H) 2.35 (br. S., 1 H) 2.09 – 2.24 (m, 1 H) 1.16 – 1.27 (m, 3 H) 1.05 – 1.14 (m, 2 H) 0.91 – 1.03 (m, 3 H) 0.81 – 0.90 (m, 1 H) 0.65 – 0.79 (m, 2 H)</p>	514.1

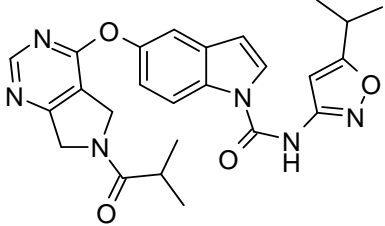
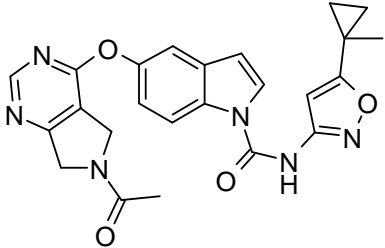
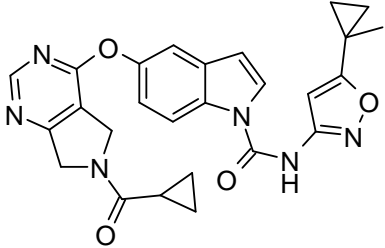
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-AE	 <p data-bbox="427 817 821 952">(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-[(S)-7-(2-amino-2-metilpropionil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="869 414 1220 750">(DMSO-d₆) δ ppm 8.49 (s, 1 H) 8.29 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 4.09 – 4.32 (m, 2 H) 2.93 – 3.13 (m, 2 H) 2.76 (d, J=17.18 Hz, 2 H) 2.64 – 2.69 (m, 1 H) 2.10 – 2.22 (m, 1 H) 1.36 (d, J=4.80 Hz, 6 H) 1.19 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.03 – 1.12 (m, 2 H) 0.90 – 0.98 (m, 2 H)</p>	516.1
135-AF ^a	 <p data-bbox="427 1377 821 1512">(4,4-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo-[1,2-b]-pirazol-2-il)-amida del ácido 5-[(S)-7-(2-amino-acetil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="869 1019 1220 1377">(DMSO-d₆) δ ppm 8.50 (s, 1 H), 8.28 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 5.06 – 5.25 (m), 4.64 – 4.83 (m), 4.39 – 4.61 (m), 4.11 – 4.15 (m), 4.09 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 3.37 – 3.61 (m), 2.97 – 3.14 (m), 2.84 (br. S.), 2.79 (br. S.), 2.30 – 2.38 (m, 2 H), 1.32 (s, 6 H), 1.15 – 1.25 (m), 1.02 – 1.13 (m).</p>	515.2

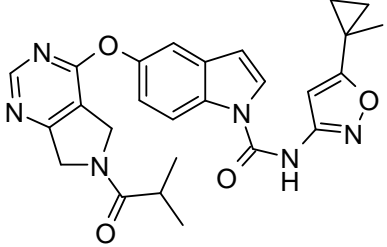
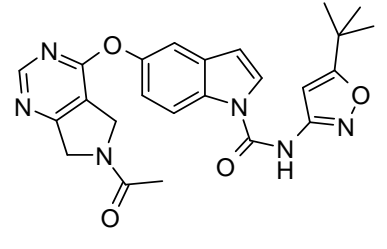
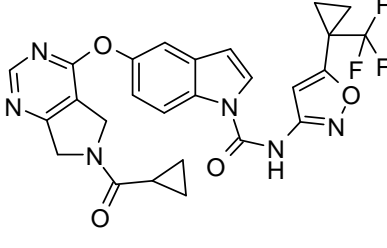
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-AG ^a	 <p data-bbox="427 813 821 920">(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-[(S)-7-(azetidin-3-carbonil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 416 1222 772">(DMSO-d₆) δ ppm 8.53 (s), 8.46 (s) 8.33 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1H) 5.17 (m) 5.15 (d, J=19.20 Hz) 4.43 (m) 4.24 – 4.31 (m) 4.10 (d, J=19.45) 3.82 – 3.96 (m) 3.63 – 3.81 (m) 2.94 – 3.06 (m) 2.72 – 2.89 (m) 2.08 – 2.19 (m, 1H) 1.18(d, J=6.82 Hz) 1.02–1.13 (m) 0.84 – 0.96 (m)</p>	514.1
135-AH	 <p data-bbox="427 1350 821 1480">(4,4-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrolo-[1,2-b]-pirazol-2-il)-amida del ácido 5-[(S)-7-(2-amino-2-metil-propionil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 1070 1222 1402">(DMSO-d₆) δ ppm 10.63 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 5.28 (br. S., 1 H), 4.27 (br. S., 1 H), 4.09 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 2.95 – 3.12 (m, 1 H), 2.81 (d, J=16.7 Hz, 1 H), 2.27 – 2.37 (m, 2 H), 1.50 (br. S., 6 H), 1.32 (s, 6 H), 1.22 (d, J=6.6 Hz, 3 H)</p>	543.2
135-AI ^a	 <p data-bbox="427 1843 821 1951">[5-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-((S)-7-acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 1552 1222 1951">(DMSO-d₆) δ ppm 10.56 (s, 1 H), 8.52 (br. S.), 8.50 (s), 8.30 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=9.1, 2.3 Hz, 1 H), 6.70 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 5.16 – 5.25 (m), 5.12 (d, J=19.7 Hz), 4.76 (d, J=18.7 Hz), 4.55 – 4.63 (m), 4.48 – 4.54 (m), 4.04 (d, J=19.5 Hz), 3.03 – 3.15 (m), 2.74 – 2.88 (m), 2.17 (s), 2.12 (s), 1.41 (s, 3 H), 1.21 (d, J=6.6 Hz), 1.07 (d, J=6.8 Hz), 0.89 – 0.97 (m, 2 H), 0.74 – 0.80 (m, 2 H)</p>	486.2

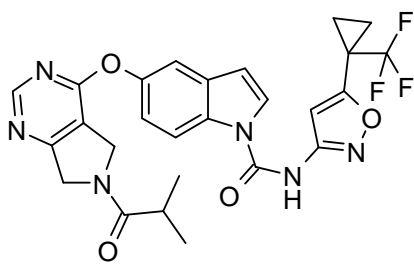
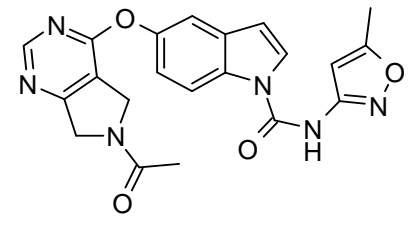
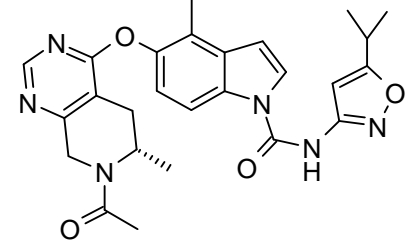
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-AJ ^a	 <p data-bbox="414 728 829 851">(5,6-dihidro-4H-pirrolo-[1,2-b]-pirazol-2-il)-amida del ácido 5-((S)-7-acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="869 492 1220 828">(DMSO-d₆) δ ppm 10.60 (s, 1 H), 8.50 – 8.55 (m), 8.49 (s), 8.29 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=3.7 Hz, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 5.06 – 5.23 (m), 4.70 – 4.82 (m), 4.40 – 4.66 (m), 3.94 – 4.11 (m), 3.03 – 3.14 (m), 2.78 – 2.91 (m), 2.17 (s), 2.12 (s), 1.21 (d, J=6.3 Hz), 1.00 – 1.10 (m)</p>	472.2
135-AK ^a	 <p data-bbox="414 1377 829 1534">(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-[(S)-6-metil-7-(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropan-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="869 974 1220 1400">Debido a la existencia de rotámeros alrededor del enlace de amida, la ¹H RMN es compleja cuando se toma a 27°C, y por consiguiente, solamente se reporta un listado parcial de señales de RMN. (DMSO-d₆) δ ppm 11.22 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.28 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 2.11 – 2.25 (m, 1 H), 1.20 (s, 6 H), 1.13 (s, 6 H)</p>	555.3

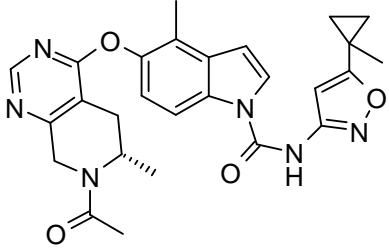
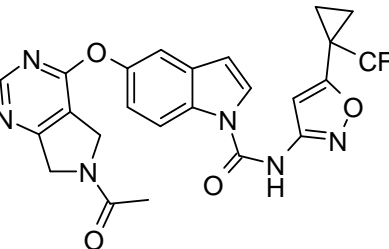
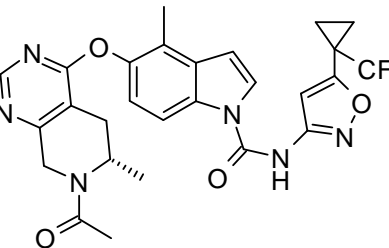
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-AL ^a	 <p data-bbox="406 734 837 846">(5-metil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-((S)-7-acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="879 488 1220 846">(DMSO-d₆) δ ppm 11.23 (s, 1 H), 8.52 (br. S.), 8.50 (s), 8.28 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 5.17 – 5.25 (m), 5.06 – 5.17 (m), 4.76 (d, J=18.9 Hz), 4.42 – 4.64 (m), 4.05 (d, J=19.2 Hz), 3.02 – 3.16 (m), 2.73 – 2.89 (m), 2.44 (s, 3 H), 2.17 (s), 2.12 (s), 1.21 (d, J=6.8 Hz), 1.07 (d, J=6.8 Hz)</p>	447.0
135-AM	 <p data-bbox="427 1317 821 1429">(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-ciclopropan-carbonil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d)-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="879 1048 1220 1406">(DMSO-d₆) δ ppm 11.24 (s, 1 H) 8.66 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.18 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 6.78 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 5.15 (s, 1 H) 5.07 (s, 1 H) 4.67 (br. S., 2 H) 2.10 – 2.25 (m, 1 H) 1.85 – 2.08 (m, 1 H) 1.09 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 1.02 – 1.18 (m, 1 H) 0.88 – 1.00 (m, 2 H) 0.83 (dd, J=6.32, 2.53 Hz, 4 H)</p>	471.0
135-AN	 <p data-bbox="427 1892 821 2004">(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-isobutiril-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d)-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="879 1541 1220 1854">(DMSO-d₆) δ ppm 11.24 (s, 1 H) 8.66 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 7.50 (t, J=2.27 Hz, 1 H) 7.16 – 7.20 (m, 1 H) 6.78 (dd, J=3.54, 2.02 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 5.03 (s, 1 H) 4.95 (s, 1 H) 4.65 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 3.36 – 3.38 (m, 1H) 2.12 – 2.15 (m, 1H) 1.09 (dd, J=6.57, 5.56 Hz, 8 H) 0.92 – 0.97 (m, 2H)</p>	473.0

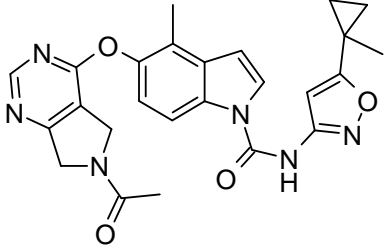
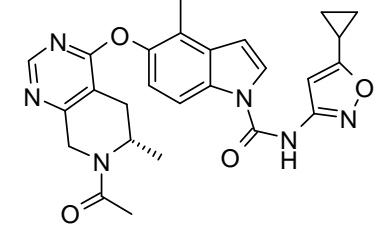
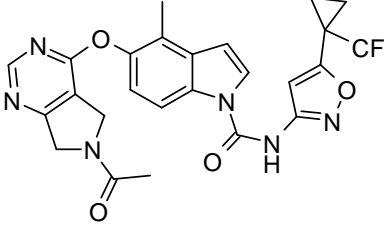
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-AO	 <p>(2-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-amida del ácido 5-(6-acetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.27 (s, 1 H) 8.66 (d, J=5.56 Hz, 1 H) 8.27 (dd, J=8.84, 2.78 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.92 – 8.05 (m, 1 H) 7.69 (t, J=6.82 Hz, 1 H) 7.46 – 7.55 (m, 1 H) 7.16 (dd, J=4.80, 2.27 Hz, 1 H) 7.18 (dd, J=4.80, 2.53 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 4.97 (s, 1 H) 4.90 (s, 1 H) 4.63 (d, J=3.79 Hz, 2 H) 2.11 (d, J=6.57 Hz, 3H)</p>	500.9
135-AP	 <p>(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-acetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 11.13 (br. S., 1 H) 8.59 (d, J=5.05 Hz, 1 H) 8.22 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.42 (br. S., 1 H) 7.10 (td, J=4.29, 2.78 Hz, 1 H) 6.69 (br. S., 1 H) 6.58 (s, 1 H) 4.90 (s, 1 H) 4.83 (s, 1 H) 4.56 (br. S., 2 H) 2.04 (d, J=5.81 Hz, 3 H) 2.01 – 2.14 (m, 1 H) 1.02 (dd, J=8.34, 2.27 Hz, 2 H) 0.87 (dd, J=4.55, 2.27 Hz, 2 H)</p>	445.9
135-AQ	 <p>(5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-acetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 11.26 (br. S., 1 H) 8.66 (d, J=5.05 Hz, 1 H) 8.31 (dd, J=9.09, 2.53 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.15 – 7.23 (m, 1 H) 6.77 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 4.97 (s, 1 H) 4.90 (s, 1 H) 4.64 (s, 2 H) 3.10 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 2.11 (d, J=6.32 Hz, 3 H) 1.29 (d, J=7.07 Hz, 6 H)</p>	447.9

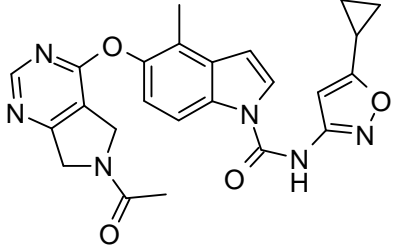
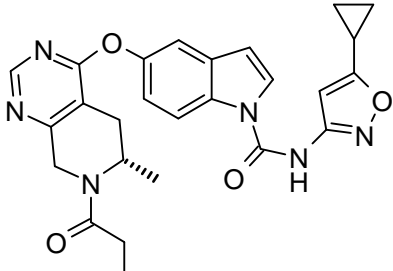
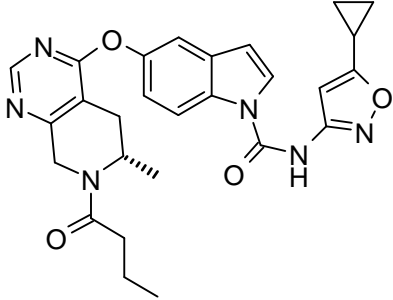
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-AR	 <p data-bbox="416 757 831 869">(5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-isobutiril-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 421 1222 745">(DMSO-d₆) δ ppm 11.28 (s, 1 H) 8.66 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 8.31 – 8.33 (m, 1H) 8.18 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 7.50 (t, J=2.27 Hz, 1 H) 7.16 – 7.20 (m, 1 H) 6.79 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 5.03 (s, 1 H) 4.95 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 4.65 (s, 2 H) 3.08 – 3.15 (m, 1 H) 2.79 – 2.85 (m, 1 H) 1.29 (d, J=6.82 Hz, 6 H) 1.09 (d, J=5.31 Hz, 2 H) 1.08 (d, J=5.56 Hz, 4 H)</p>	475.9
135-AS	 <p data-bbox="411 1272 839 1384">[5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-acetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 1025 1222 1328">(DMSO-d₆) δ ppm 11.25 (br. S., 1 H) 8.66 (d, J=4.80 Hz, 1 H) 8.24 – 8.42 (m, 1 H) 8.17 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=6.06 Hz, 1 H) 6.77 (br. S., 1 H) 6.67 (s, 1 H) 4.97 (s, 1 H) 4.90 (br. S., 1 H) 4.64 (br. S., 2 H) 2.10 – 2.11 (m, 3H) 1.46 (s, 3 H) 1.15 (d, J=2.27 Hz, 2 H) 0.93 (d, J=2.53 Hz, 2 H)</p>	459.9
135-AT	 <p data-bbox="416 1832 831 1944">[5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-ciclopropan-carbonil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 1541 1222 1933">(DMSO-d₆) δ ppm 11.25 (s, 1 H) 8.66 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.28 – 8.31 (m, 1 H) 8.18 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.17 – 7.18 (m, 1 H) 6.78 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 5.15 (s, 1 H) 5.07 (s, 1 H) 4.67 (br. S., 2 H) 1.92 – 1.99 (m, 1H) 1.46 (s, 3 H) 1.16 (d, J=2.53 Hz, 2 H) 1.16 (d, J=10.86 Hz, 1 H) 0.94 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 0.89 – 0.99 (m, 1 H) 0.83 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 0.83 (d, J=8.84 Hz, 2 H)</p>	485.9

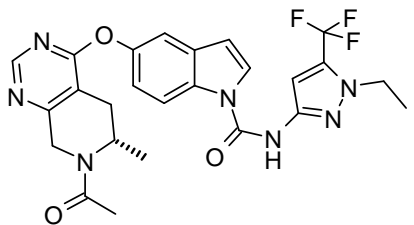
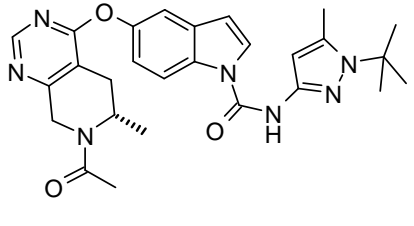
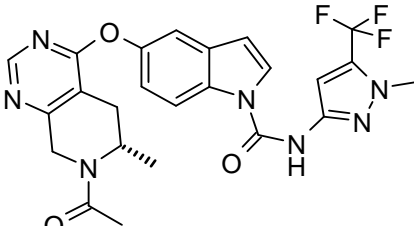
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-AU	 <p data-bbox="427 779 815 891">[5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-isobutiril-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 11.25 (s, 1 H) 8.66 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 8.30 – 8.31 (m, 1 H) 8.18 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.41 – 7.59 (m, 1 H) 7.10 – 7.29 (m, 1 H) 6.79 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 5.03 (s, 1 H) 4.96 (s, 1 H) 4.65 (s, 2 H) 2.84 (dd, J=16.17, 6.82 Hz, 1 H) 1.46 (s, 3 H) 1.15 – 1.17 (m, 2 H) 1.07 – 1.10 (m, 6H) 0.93 – 0.95 (m, 2 H)	487.9
135-AV	 <p data-bbox="427 1249 815 1317">(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-acetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 11.19 (br. S., 1 H) 8.59 (d, J=5.05 Hz, 1 H) 8.23 – 8.25 (m, 1 H) 8.11 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.43 (br. S., 1 H) 7.43 (d, J=5.56 Hz, 1 H) 7.08 – 7.18 (m, 1 H) 6.70 (br. S., 1 H) 6.71 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 6.61 (s, 2 H) 4.90 (s, 2 H) 4.83 (s, 2 H) 4.57 (s, 3 H) 2.04 (d, J=6.32 Hz, 5 H) 1.28 (s, 9H)	461.9
135-AW	 <p data-bbox="427 1675 815 1765">[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-ciclopropan-carbonil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 11.45 (s, 1 H) 8.66 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.31 (dd, J=9.09, 3.03 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.19 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 6.79 (t, J=3.28 Hz, 1 H) 5.15 (s, 1 H) 5.07 (s, 1 H) 4.66 (d, J=3.28 Hz, 2 H) 1.80 -2.10 (m, 1 H) 1.44 – 1.70 (m, 4 H) 0.71 – 0.95 (m, 4H)	539.9

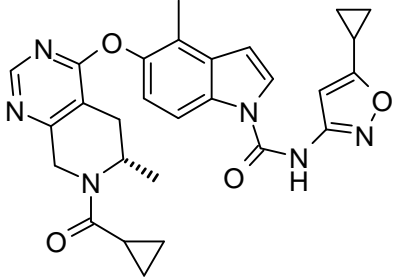
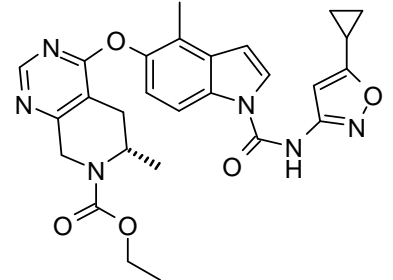
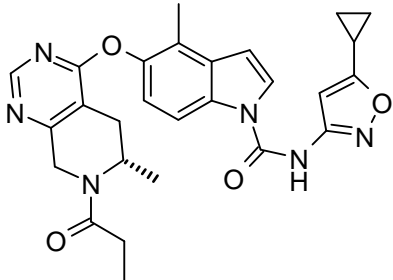
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-AX	 <p data-bbox="406 772 837 884">[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-isobutiril-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="869 414 1220 716">(DMSO-d₆) δ ppm 11.46 (s, 1 H) 8.66 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 8.31 (dd, J=8.97, 1.89 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.50 (t, J=2.27 Hz, 1 H) 7.19 (dt, J=9.09, 2.27 Hz, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 6.79 (dd, J=3.28, 1.77 Hz, 1 H) 5.03 (s, 1 H) 4.95 (s, 1 H) 4.65 (d, J=6.32 Hz, 2 H) 2.75 – 2.92 (m, 1 H) 1.46 – 1.68 (m, 4 H) 1.01 – 1.22 (m, 6 H)</p>	541.9
135-AY	 <p data-bbox="406 1288 837 1366">(5-metil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-acetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="869 1064 1220 1332">(DMSO-d₆) δ ppm 11.24 (s, 1 H) 8.66 (d, J=5.05 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=5.81 Hz, 1 H) 7.16 – 7.20 (m, 1 H) 6.78 (d, J=5.56 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 4.97 (s, 1 H) 4.90 (s, 1 H) 4.64 (d, J=1.52 Hz, 2 H) 2.11 (d, J=6.57 Hz, 3H)</p>	419.1
135-AZ ^a	 <p data-bbox="406 1848 837 1960">(5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-((S)-7-acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="869 1568 1220 1948">(DMSO-d₆) ppm 11.28 (s, 1 H) 8.49 (br. S.) 8.46 (br. S.) 8.13 – 8.17 (m) 8.12 (br. S.) 7.10 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 5.20 (br. S.) 5.16 (br. S.) 5.11 (br. S.) 4.80 (br. S.) 4.75 (br. S.) 4.57 – 4.63 (m) 4.55 (br. S.) 4.50 (br. S.) 4.05 (d, J=19.45 Hz, 1 H) 3.05 – 3.18 (m) 2.82 – 2.91 (m) 2.21 (s, 3 H) 2.18 (s, 2 H) 2.13 (s, 1H) 1.29 (d, J=7.07 Hz, 6 H) 1.21 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 1.08 (d, J=6.82 Hz, 1H)</p>	489.2

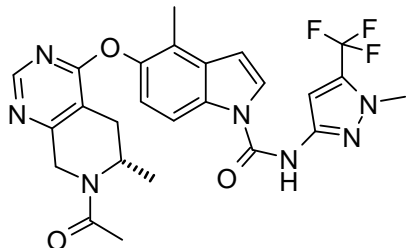
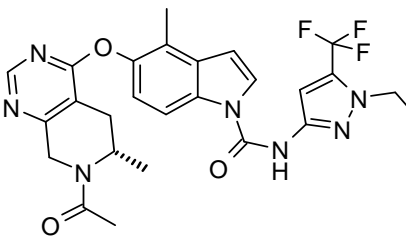
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-BA ^b	 <p>[5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-((S)-7-acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 11.25 (s, 1 H) 8.49 (br. S.) 8.46 (br. S.) 8.13 – 8.16 (m) 8.12 (s, 1 H) 7.10 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 5.17 – 5.24 (m) 5.16 (br. S.) 5.11 (br. S.) 4.80 (br. S.) 4.75 (br. S.) 4.56 – 4.64 (m) 4.54 (br. S.) 4.50 (br. S.) 4.08 (br. S.) 4.03 (br. S.) 3.13 – 3.18 (m) 3.07 – 3.13 (m) 2.85 – 2.91 (m) 2.84 (br. S.) 2.21 (s, 3 H) 2.18 (s, 2 H) 2.13 (s, 1 H) 1.21 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 1.13 – 1.18 (m, 2 H) 1.08 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 0.91 – 0.97 (m, 2 H)	501.2
135-BB	 <p>[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-acetil-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 11.45 (s, 1 H) 8.66 (d, J=5.05 Hz, 1 H) 8.31 (dd, J=8.97, 2.15 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.51 (t, J=2.91 Hz, 1 H) 7.19 (ddd, J=8.97, 4.55, 2.40 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 6.79 (dd, J=4.04, 1.52 Hz, 1 H) 4.97 (s, 1 H) 4.90 (s, 1 H) 4.64 (s, 2 H) 2.11 (d, J=6.57 Hz, 3 H) 1.54 – 1.60 (m, 4 H)	513.1
135-BC ^a	 <p>[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-((S)-7-acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 11.42 (s, 1 H) 8.48 (br. S.) 8.46 (br. S.) 8.13 – 8.16 (m) 8.12 (br. S.) 7.10 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 6.88 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 5.17 – 5.23 (m) 5.16 (br. S.) 5.11 (br. S.) 4.80 (br. S.) 4.75 (br. S.) 4.57 – 4.64 (m) 4.54 (br. S.) 4.50 (br. S.) 4.07 (br. S.) 4.02 (br. S.) 3.15 (br. S.) 3.12 (m) 2.82 – 2.91 (m) 2.21 (s, 1 H) 2.17 (s, 1 H) 2.12 (s, 1 H) 1.52 – 1.59 (m, 2 H) 1.21 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 1.08 (d, J=7.33 Hz, 1 H)	555.1

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-BD	 <p data-bbox="427 779 813 891">[5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-acetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 11.23 (br. S., 1 H) 8.62 (d, <i>J</i> =6.06 Hz, 1 H) 8.03 – 8.25 (m, 2 H) 7.12 (dd, <i>J</i> =8.97, 6.19 Hz, 1 H) 6.88 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 4.82 – 5.09 (m, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 2.26 (d, <i>J</i> =4.04 Hz, 3 H) 2.11 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 3 H) 1.46 (s, 3 H) 1.08 – 1.24 (m, 2 H) 0.87 – 1.01 (m, 2 H)	473.2
135-BE ^a	 <p data-bbox="427 1234 813 1346">(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-((<i>S</i>)-7-acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 11.24 (s, 1 H) 8.48 (br. S.) 8.46 (br. S.) 8.12 – 8.17 (m) 8.11 (s, 1 H) 7.09 (d, <i>J</i> =8.84 Hz, 1 H) 6.87 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 5.16 – 5.24 (m) 5.15 (br. S.) 5.11 (br. S.) 4.80 (br. S.) 4.75 (br. S.) 4.58 (d, 1 H) 4.54 (br. S.) 4.50 (br. S.) 3.99 – 4.10 (m) 3.16 (br. S.) 3.12 (br. S.) 2.19 – 2.24 (m, 3 H) 2.15 – 2.19 (m, 2 H) 2.12 (br. S.) 1.18 – 1.25 (m, 2 H) 1.05 – 1.11 (m, 3 H) 0.92 – 0.97 (m, 2 H)	487.2
135-BF	 <p data-bbox="427 1688 813 1800">[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-acetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) ppm 11.44 (s, 1 H) 8.62 (d, <i>J</i> =6.06 Hz, 1 H) 8.04 – 8.26 (m, 2 H) 7.12 (dd, <i>J</i> =8.84, 5.81 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 6.90 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H) 4.84 – 5.07 (m, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 2.26 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 3 H) 2.11 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 3 H) 1.44 – 1.63 (m, 4 H)	527.2

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-BG	 <p data-bbox="427 779 821 891">(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-acetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 421 1222 689">(DMSO-d₆) ppm 11.22 (s, 1 H) 8.62 (d, J=6.06 Hz, 1 H) 8.02 – 8.25 (m, 2 H) 7.11 (dd, J=8.72, 5.94 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 4.84 – 5.08 (m, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 2.26 (d, J=3.79 Hz, 3 H) 2.15 – 2.20 (m, 1 H) 2.11 (d, J=8.59 Hz, 3 H) 1.06 – 1.12 (m, 2 H) 0.92 – 0.97 (m, 2 H)</p>	459.2
135-BH ^a	 <p data-bbox="427 1355 821 1467">5-((S)-5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-7-propionil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 952 1222 1332">(DMSO-d₆) δ ppm 11.22 (s, 1 H), 8.50 (br. S., 1 H), 8.28 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J=9.0, 2.5 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.07 – 5.30 (m, 0 H), 4.78 (d, J=22.1 Hz, 0 H), 4.64 (br. S., 0 H), 4.49 (d, J=18.9 Hz, 0 H), 4.06 (d, J=18.6 Hz, 0 H), 2.99 – 3.14 (m, 0 H), 2.78 – 2.89 (m, 0 H), 2.10 – 2.25 (m, 1 H), 1.16 – 1.26 (m, 0 H), 0.99 – 1.12 (m, 0 H), 0.90 – 0.98 (m, 0 H)</p>	487.1
135-BI ^a	 <p data-bbox="427 1937 821 2049">5-((S)-7-Butiril-(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 1527 1222 1908">(DMSO-d₆) δ ppm 11.13 (br. S., 1 H), 8.50 (br. S., 1 H), 8.30 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1 H), 6.73 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.19 – 5.25 (m), 5.11 – 5.18 (m), 4.79 (d, J=18.6 Hz), 4.59 – 4.70 (m), 4.44 – 4.53 (m), 4.01 – 4.09 (m), 3.00 – 3.12 (m), 2.78 – 2.88 (m), 2.36 – 2.48 (m), 2.12 – 2.21 (m, 1 H), 1.47 – 1.64 (m, 2 H), 1.20 (d, J=5.6 Hz, 2 H), 1.03 – 1.11 (m), 0.90 – 0.97 (m)</p>	501.1

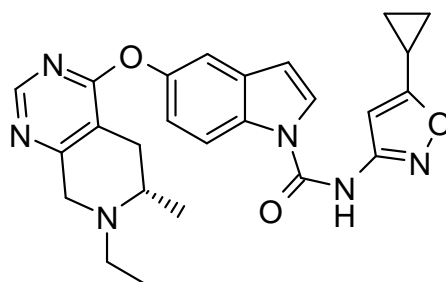
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-BJ ^a	 <p>(1-etil-5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-((S)-7-acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 11.08 (s, 1 H) 8.48 - 8.55 (m, 1 H) 8.30 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 6.75 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 5.10 - 5.12 (m) 4.74 (br. s.) 4.52-4.54 (m) 4.24 (d, J=7.07 Hz) 4.01 - 4.10 (m) 3.10 (br. s.) 2.85 (br. s.) 2.11 - 2.18 (m) 1.42 (t, J=7.33 Hz) 1.20 - 1.22 (m) 1.08 - 1.10 (m)</p>	528.1
135-BK ^a	 <p>(1-terbutil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-((S)-7-acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.54 (s, 1 H) 8.49 - 8.53 (m, 1 H) 8.29 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.69 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 6.37 (s, 1 H) 5.15-5.35 (m, 1 H) 4.05-4.58 (m, 2 H) 3.05-3.20 (m, 1 H) 2.79 - 2.86 (m, 1 H) 2.45 (s, 3H) 2.12-2.17 (m, 3 H) 1.59 (s, 9 H) 1.07-1.23 (m, 3 H)</p>	502.1
135-BL ^a	 <p>(1-metil-5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-((S)-7-acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 11.04 (s, 1 H) 8.46 - 8.56 (m, 1 H) 8.30 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=9.09, 2.53 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 6.75 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 5.13 (m) 4.76 (m) 4.47 - 4.62 (m) 4.06 (s) 3.99 - 4.04 (m) 3.95 (s, 3 H) 3.11 (br. S.) 3.05 - 3.09 (m) 2.85 (br. S.) 2.17 (br. S.) 2.12 (br. S.) 1.23 - 1.28 (m) 1.17 - 1.23 (m) 1.10 (s)</p>	514.2

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-BM ^a	 <p data-bbox="427 813 821 947">(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-((S)-7-ciclopropan-carbonil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4d]-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 416 1217 689">(DMSO-d₆) δ ppm 11.21 (s, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 8.07 - 8.19 (m, 2 H) 7.10 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 4.98 - 5.28 (m) 4.49 - 4.73 (m) 4.02 - 4.19 (m) 3.12 (br. s.) 2.90 (br. s.) 2.22 (s, 3 H) 2.14 - 2.20 (m, 1 H) 1.23 (br. s.) 1.05 - 1.13 (m) 0.91 - 0.98 (m) 0.82 - 0.89 (m) 0.73 - 0.82 (m)</p>	513.2
135-BN ^a	 <p data-bbox="427 1350 821 1485">etil-éster del ácido (S)-4-[1-(5-ciclopropil-isoxazol-3-il-carbamoil)-4-metil-1H-indol-5-iloxi]-6-metil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 1021 1217 1317">(DMSO-d₆) δ 11.21 (s, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 8.01 - 8.20 (m, 2 H) 7.09 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 6.86 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 4.67 - 4.88 (m) 4.22 - 4.34 (m) 4.13 (qd, J=7.07, 1.26 Hz, 2 H) 2.95 - 3.07 (m) 2.78 - 2.92 (m) 2.21 (s, 3 H) 1.24 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.15 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.05 - 1.11 (m, 2 H) 0.92 - 0.97 (m, 2 H).</p>	517.1
135-BO ^a	 <p data-bbox="427 1888 821 2000">(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 4-metil-5-((S)-6-metil-7-propionil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="874 1559 1217 1832">(DMSO-d₆) δ 11.21 (s, 1 H) 8.46 (br. s., 1 H) 8.03 - 8.21 (m, 2 H) 7.09 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 6.86 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 5.08 - 5.27 (m, 1 H) 4.80 (br. s.) 4.62 (br. s.) 4.42 - 4.53 (m) 3.99 - 4.14 (m) 3.05 - 3.18 (m) 2.88 (br. s.) 2.21 (s, 3 H) 2.14 - 2.19 (m) 1.21 (br. s.) 1.01 - 1.12 (m) 0.91 - 0.97 (m, 2 H)</p>	501.2

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
135-BP ^a	 <p>(1-metil-5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-((S)-7-acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1 H) 8.43 - 8.51 (m, 1 H) 8.08 - 8.19 (m, 2 H) 7.03 - 7.12 (m, 2 H) 6.85 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 5.13 (m) 4.71 - 4.82 (m) 4.59 (br. s.) 4.46 - 4.56 (m) 4.00 - 4.11 (m) 3.95 (s, 3 H) 3.07 - 3.18 (m) 2.81 - 2.92 (m) 2.21 (s, 3 H) 2.17 (s, 2 H) 2.12 (s, 1 H) 1.21 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 1.08 (d, J=6.57 Hz, 1 H)</p>	528.2
135-BQ ^a	 <p>(1-etil-5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-((S)-7-acetil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1 H) 8.42 - 8.51 (m, 1 H) 8.10 - 8.18 (m, 2 H) 7.04 - 7.11 (m, 2 H) 6.85 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 5.13 (m) 4.75 (br. s.) 4.54 (br. s) 4.24 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.05 (m) 2.81 - 2.92 (m) 2.21 (s, 3 H) 2.17 (s) 2.12 (s) 1.42 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.22 (m) 1.08 (m)</p>	542.21
<p>^a Espectros de ¹H RMN recolectados a 27°C en una solución de DMSO-d₆. A esta temperatura, compuestos identificados existen como una mezcla de rotámeros de amida (presumiblemente debido a la rotación impedida alrededor del enlace de carbonilo del nitrógeno). Esto no permite la asignación inequívoca de cada señal de la RMN de protones. Para las señales que incluyen ambos rotámeros, se anota la asignación de cambio, acoplamiento, y número de protones. Otros picos correspondientes a los rotámeros individuales se anotan mediante el cambio y el acoplamiento.</p> <p>^b Espectros de ¹H RMN recolectados a la temperatura enlistada con la Tabla para las muestras en solución de DMSO-d₆. A la temperatura especificada, la velocidad de rotación alrededor del enlace de amida es suficientemente rápida para que las señales de ¹H RMN para los rotámeros separados hayan tenido coalescencia en una sola señal, permitiendo de esta manera la asignación de cada señal del espectro de RMN de protones.</p>			

Ejemplo de ref. 136

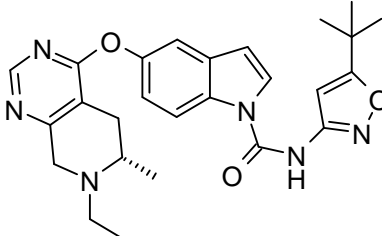
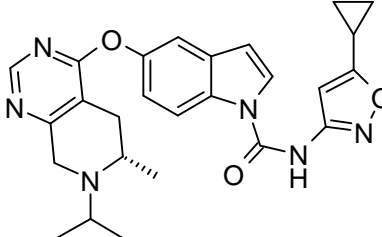
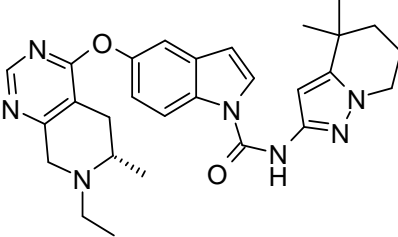
Ref-136-A. 5-((S)-7-etil-(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

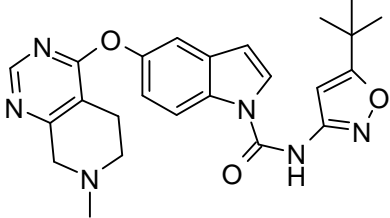
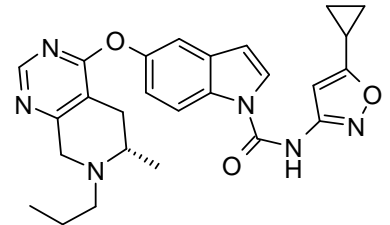
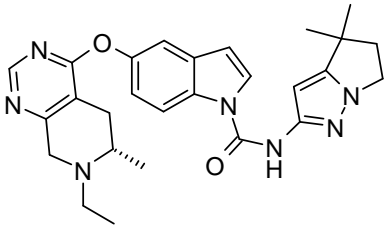


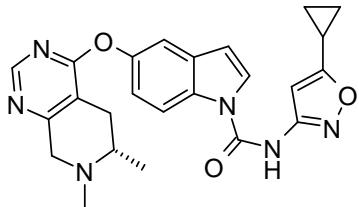
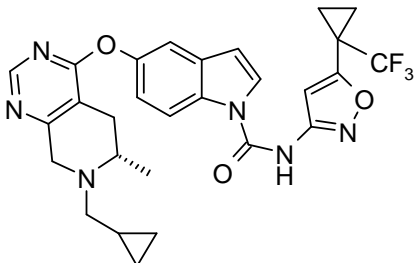
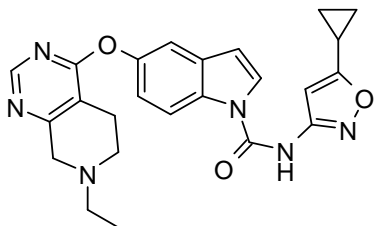
Se prepara mediante un método similar al descrito para el Ejemplo de ref. 37. MS (ESI) m/z 459.2 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.21 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.27 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 8.15 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.13 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 3.59 – 3.75 (m, 2 H), 3.05 – 3.17 (m, 1 H), 2.93 (dd, $J=16.7, 5.3$ Hz, 1 H), 2.67 – 2.77 (m, 1 H), 2.53 – 2.64 (m, 2 H), 2.11 – 2.23 (m, 1 H), 1.04 – 1.12 (m, 8 H), 0.91 – 0.98 (m, 2 H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	^1H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
136-B	<p>5-((S)-[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 7-etil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO- d_6) δ ppm 11.45 (br. S., 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.29 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 8.15 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.14 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.76 (d, $J=3.7$ Hz, 1 H), 3.66 (s, 2 H), 3.06 – 3.16 (m, 1 H), 2.93 (dd, $J=17.0, 4.7$ Hz, 1 H), 2.65 – 2.77 (m, 1 H), 2.53 – 2.63 (m, 2 H), 1.52 – 1.59 (m, 5 H), 1.03 – 1.12 (m, 5 H)	527.2
136-C	<p>[5-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-((S)-7-etil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO- d_6) δ ppm 12.12 (s, 1 H), 10.55 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.09 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1 H), 6.70 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 6.30 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 3.66 (s, 2 H), 3.03 – 3.19 (m, 1 H), 2.86 – 2.98 (m, 1 H), 2.65 – 2.78 (m, 1 H), 2.52 – 2.65 (m, 2 H), 1.41 (s, 3 H), 1.02 – 1.13 (m, 6 H), 0.89 – 0.96 (m, 2 H), 0.74 – 0.81 (m, 2 H)	472.2

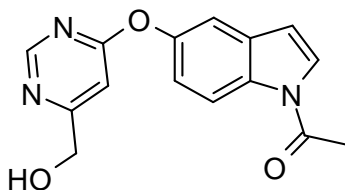
Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
136-D	 <p data-bbox="399 750 829 862">5-((S)-7-etil-(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="869 526 1220 795">(DMSO-d₆) δ ppm 11.26 (br. S., 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.35 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=9.0, 2.1 Hz, 1 H), 6.67 – 6.71 (m, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 3.56 (s, 2 H), 2.81 – 2.87 (m, 2 H), 2.72 – 2.79 (m, 2 H), 2.58 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 1.33 (s, 9 H), 1.12 (t, J=7.2 Hz, 3 H).</p>	461.2
136-E	 <p data-bbox="399 1310 829 1422">5-((S)-7-isopropil-(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="869 1041 1220 1400">(DMSO-d₆) δ ppm 11.21 (br. S., 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.27 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 3.60 – 3.81 (m, 2 H) 3.07 – 3.25 (m, 2 H) 2.91 (dd, J=17.94, 2.53 Hz, 1 H) 2.09 – 2.24 (m, 1 H) 1.11 – 1.18 (m, 6 H) 1.05 – 1.11 (m, 3 H) 1.02 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 0.90 – 0.97 (m, 2 H)</p>	473.1
136-F	 <p data-bbox="406 1859 821 1993">(4,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo-[1,5-a]-piridin-2-il)-amida del ácido 5-((S)-7-etil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p data-bbox="869 1601 1220 1960">(DMSO-d₆) δ ppm 10.62 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.29 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 3.96 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.57 – 3.71 (m, 2 H), 3.05 – 3.17 (m, 1 H), 2.92 (dd, J=17.1, 4.7 Hz, 1 H), 2.65 – 2.78 (m, 1 H), 2.51 – 2.65 (m, 2 H), 1.92 – 2.09 (m, 1 H), 1.57 – 1.74 (m, 1 H), 1.30 (s, 6 H), 1.10 (d, 3 H), 1.08 (t, 3 H)</p>	500.1

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
136-G	 <p data-bbox="405 752 831 835">(5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 11.25 (br. S., 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.30 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 3.51 (s, 2 H), 2.84 (t, J=5.4 Hz, 2 H), 2.71 (t, J=5.7 Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 1.34 (s, 9 H)	447.2
136-H	 <p data-bbox="405 1178 831 1283">(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-((S)-6-metil-7-propil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 11.21 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.28 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 3.66 (d, J=5.05 Hz, 2 H) 3.06 – 3.17 (m, 1 H) 2.92 (dd, J=17.05, 4.67 Hz, 1 H) 2.53 – 2.62 (m, 2 H) 2.11 – 2.23 (m, 1 H) 1.43 – 1.61 (m, 2 H) 1.01 – 1.13 (m, 5 H) 0.82 – 0.98 (m, 6 H) (d, J=6.06 Hz, 3 H) 0.90 – 0.97 (m, 2 H)	473.1
136-I	 <p data-bbox="405 1632 831 1738">5-((S)-(4,4-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrololo-[1,2-b]-pirazol-2-il)-amida del ácido 7-etil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.62 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.27 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 4.09 (t, J=6.9 Hz, 1 H), 3.66 (br. S., 2 H), 3.06 – 3.17 (m, 1 H), 2.92 (dd, J=17.2, 4.8 Hz, 1 H), 2.65 – 2.77 (m, 1 H), 2.52 – 2.64 (m, 2 H), 2.29 – 2.38 (m, 3 H), 1.32 (s, 6 H), 1.09 (d traslapado, J=6.8 Hz, 3 H), 1.06 (t traslapado, J=6.8 Hz, 3 H).	486.1

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
136-J	 <p>5-((S)-(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 6,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 11.24 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.27 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.7 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 3.75 (d, J= 17.6 Hz, 1 H), 3.48 (d, J=17.6 Hz, 1 H), 2.91 (dd, J=16.9, 4.0 Hz, 1 H), 2.72 (dq, J=12.5, 6.4 Hz, 1 H), 2.55 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.11 – 2.24 (m, 1 H), 1.16 (d, J=6.3 Hz, 3 H), 1.03 – 1.12 (m, 2 H), 0.91–0.99 (m, 2H)	445.1
136-K	 <p>5-((S)-[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 7-ciclopropil-metil-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 11.43 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.28 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 6.77 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 3.73 – 3.84 (m, 2 H) 3.17 – 3.23 (m, 1 H) 2.94 (dd, J=17.43, 5.31 Hz, 1 H) 2.54 – 2.63 (m, 1 H) 2.43 – 2.47 (m, 2 H) 1.54 – 1.59 (m, 4 H) 1.07 (d, J=6.57 Hz, 3 H) 0.86 – 0.93 (m, 1 H) 0.51 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 0.13 – 0.17 (m, 2 H)	553.2
136-L	 <p>(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(7-etil-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 11.21 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.27 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 3.57 (s, 2 H), 2.71 – 2.90 (m, 4 H), 2.59 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 2.10 – 2.22 (m, 1 H), 1.02 – 1.19 (m, 5 H), 0.86 – 0.98 (m, 2 H),	445.2

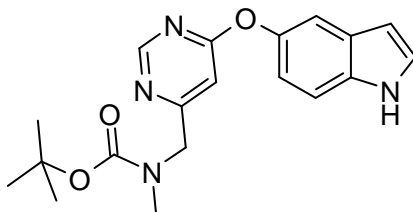
Ejemplo de ref. 137

Ref-137-A. 1-[5-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-il]-etanona.



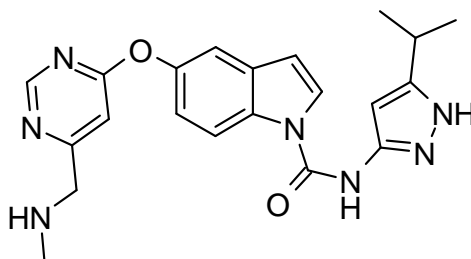
5 A una solución del 5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol (12 gramos, 36.2 milimoles) en tetrahidrofurano (300 mililitros), se le agregan NaH (1.74 gramos, 43.5 milimoles), y anhídrido acético (5.13 mililitros, 54.3 milimoles). Después de 1 hora, la reacción se apaga con cloruro de amonio acuoso, y se extrae con EtOAc. La mayor parte de las impurezas se eliminan pasándolas a través de una columna de gel de sílice, eluyendo con 50:50 de heptano:EtOAc, para dar la 1-[5-(6-benciloxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-il]-etanona cruda. Ésta se disuelve entonces en TFA (300 mililitros), y se calienta a 100°C durante 6 horas. En este punto, el solvente se elimina, y se aísla la 1-[5-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-il]-etanona por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea, eluyendo con EtOAc. MS (ESI) m/z 284.0 (M+1).

10 Ref-137-B. Terbutil-éster del ácido [6-(1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-4-il-metil]-metil-carbámico



15 A una solución de la 1-[5-(6-hidroxi-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-il]-etanona (7.92 gramos, 28.0 milimoles) en dicloro-
metano (300 mililitros), se le agregan MsCl (3.27 mililitros, 41.9 milimoles), y trietil-amina (7.79 mililitros, 55.9 milimoles), seguidos por DMAP (0.342 gramos, 2.80 milimoles). En este punto, la reacción se agita durante 1 hora a 0°C. Entonces se agrega agua, y la reacción se extrae con EtOAc. A una solución del producto concentrado (11.2 gramos, 31.0 milimoles) en tetrahidrofurano (1000 mililitros), se le agrega metil-amina (2 M en tetrahidrofurano) (465 mililitros, 930 milimoles), y la reacción se agita durante 24 horas. En este punto, el solvente se elimina, y el residuo se vuelve a disolver entonces en dicloro-metano (300 mililitros), y se agrega anhídrido de Boc (8.64 mililitros, 37.2 milimoles). Después de 10 horas, el solvente se evapora, y el residuo se separa utilizando cromatografía en columna por evaporación instantánea eluyendo con Heptano:EtOAc, de 100:0 a 50:50, para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 355.1 (M+1).

137-C. (5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

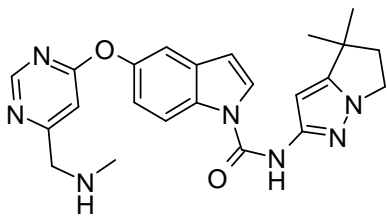
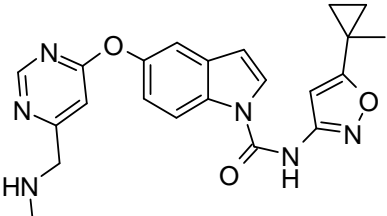
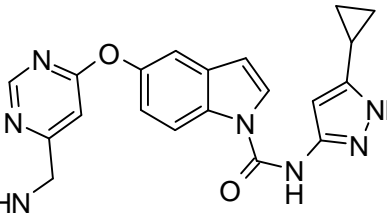


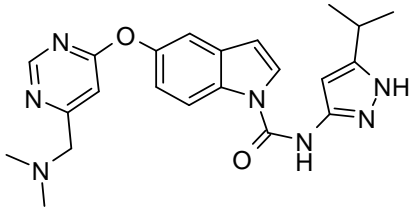
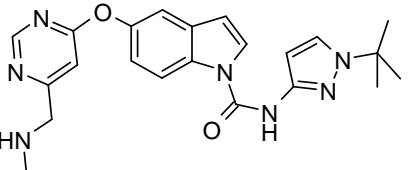
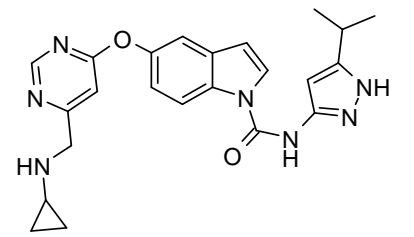
25 El terbutil-éster del ácido [6-(1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-4-il-metil]-metil-carbámico (300 miligramos, 0.846 milimoles) se disuelve en dimetil-formamida (8.46 mililitros), se enfría a 0°C, y se inunda con nitrógeno. Se agrega NaH (102 miligramos, 2.54 milimoles). La reacción se agita en el baño de hielo durante 30 minutos antes de agregar el Ejemplo de ref. 5-F (439 miligramos, 1.270 milimoles) en 6 mililitros de N,N-dimetil-formamida. Después de 2 horas, la reacción se enfría en un baño de hielo, y se diluye con 15 mililitros de acetato de etilo y se apaga con 2 mililitros de una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se diluye con acetato de etilo, y se coloca en un embudo de separación. La capa orgánica se elimina, y la capa de agua se extrae con otros 50 mililitros de acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secan, y se concentran. El sólido se disuelve en 10 mililitros de dicloro-metano, se enfría a 0°C, y se trata con 2 mililitros de TFA. Después de 30 minutos se elimina el baño de hielo, y después de 1 hora adicional, se concentra la reacción, y entonces se diluye con 10 mililitros de acetato de etilo. La solución se trata con 3 mililitros de

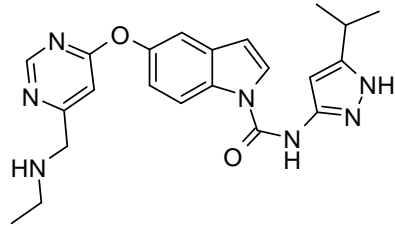
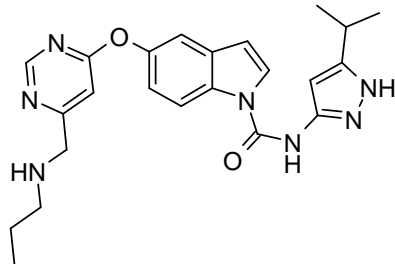
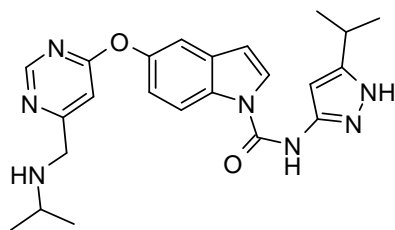
hidróxido de amonio. La solución se concentra nuevamente hasta obtener un sólido blanco. El sólido se absorbe sobre sílice, y se separa por medio de cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 10 % de NH₃/MeOH:DCM) para obtener el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 406.0 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.22 (br. S., 1 H) 10.59 (br. S., 1 H) 8.65 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 6.72 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 3.71 (s, 2 H) 2.96 (t, J=7.07 Hz, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 1.25 (d, J=6.82 Hz, 6 H).

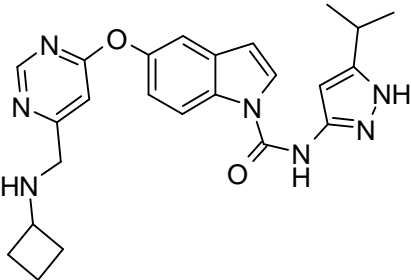
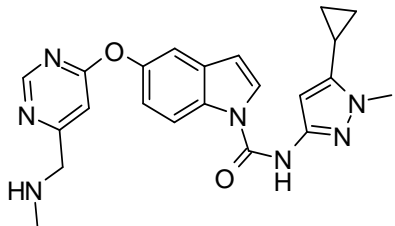
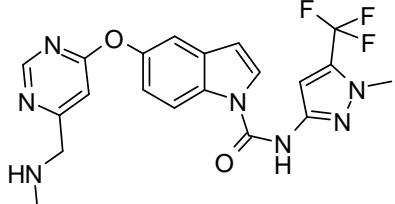
5

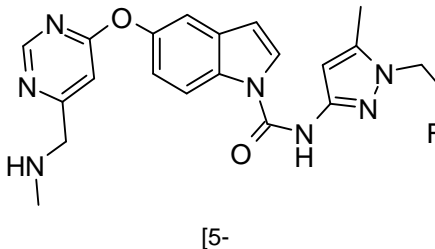
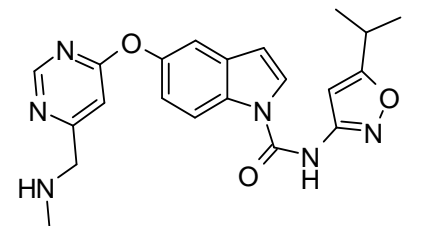
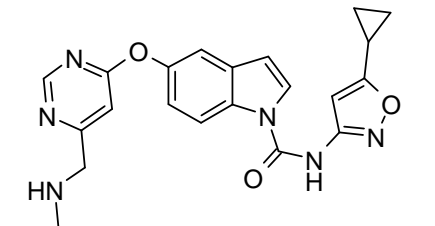
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar al anterior, o mediante un método similar a los descritos para el Ejemplo de ref. 19, el Ejemplo 112-D, y/o el Ejemplo de ref. 76-D.

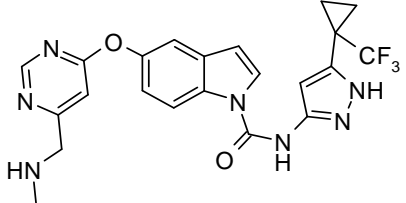
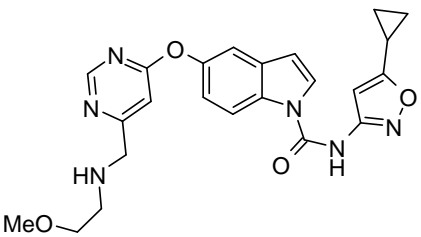
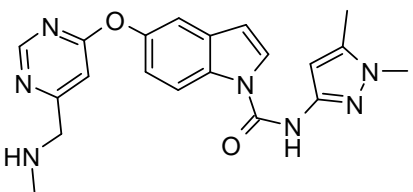
137-D	 <p>(4,4-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrol-<i>[1,2-b]</i>-pirazol-2-il)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 10.64 (br. S., 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.30 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.72 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 4.04 – 4.14 (m, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 2.31 – 2.38 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.32 (s, 6 H)	432.1
137-E	 <p>[5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 8.66 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 3.73 (s, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 1.46 (s, 3 H) 1.12 – 1.14 (m, 2 H) 0.84 – 1.00 (m, 2 H)	419.0
137-F	 <p>(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	(DMSO-d ₆) δ ppm 12.24 (br. S., 1 H) 10.56 (br. S., 1 H) 8.65 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 6.71 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 6.22 (s, 1 H) 3.71 (s, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 1.88 – 1.95 (m, 1 H) 0.84 – 0.99 (m, 2 H) 0.72 (dd, J=4.80, 2.02 Hz, 2 H)	404.1

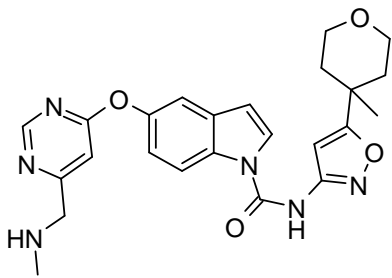
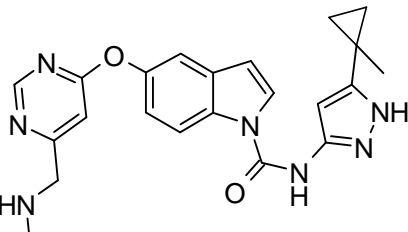
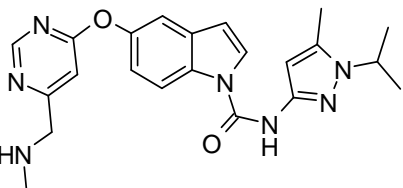
137-G	 <p>(5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-dimetil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 12.22 (br. S., 1 H) 10.59 (s, 1 H) 8.67 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 8.32 (d, <i>J</i>=9.09 Hz, 1 H) 8.19 (d, <i>J</i>=3.54 Hz, 1 H) 7.46 (d, <i>J</i>=2.53 Hz, 1 H) 7.11 – 7.14 (m, 1 H) 6.97 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 6.72 (d, <i>J</i>=3.54 Hz, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 3.51 (s, 2 H) 2.21 (s, 6 H) 2.19 (d, <i>J</i>=4.04 Hz, 1 H) 1.25 (d, <i>J</i>=6.82 Hz, 6 H)</p>	420.1
137-H	 <p>(1-terbutil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.73 (br. S., 1 H) 8.65 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 8.32 (d, <i>J</i>=8.84 Hz, 1 H) 8.22 (d, <i>J</i>=3.54 Hz, 1 H) 7.78 (d, <i>J</i>=2.53 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i>=2.53 Hz, 1 H) 7.10 – 7.12 (m, 1 H) 7.03 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 6.71 (d, <i>J</i>=3.03 Hz, 1 H) 6.52 (d, <i>J</i>=2.27 Hz, 1 H) 3.70 (s, 2 H) 2.28 (s, 3 H) 1.54 (s, 9 H)</p>	420.1
137-I	 <p>(5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-ciclopropil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 12.22 (br. S., 1 H), 10.59 (br. S., 1 H), 8.65 (d, <i>J</i>=1.0 Hz, 1 H), 8.26 – 8.41 (m, 1 H), 8.17 (br. S., 1 H), 7.42 (br. S., 1 H), 7.06 – 7.13 (m, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.70 (br. S., 1 H), 6.26 – 6.41 (m, 1 H), 3.79 (s, 2 H), 2.86 – 3.04 (m, 1 H), 2.04 – 2.16 (m, 1 H), 1.24 (d, <i>J</i>=6.6 Hz, 6 H), 0.30 – 0.40 (m, 2 H), 0.21 – 0.27 (m, 2 H)</p>	432.1

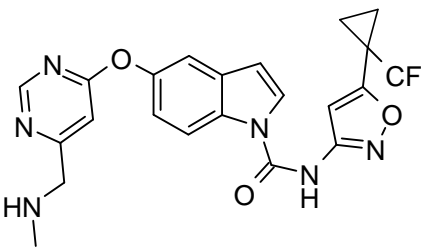
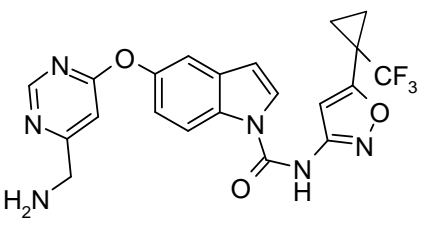
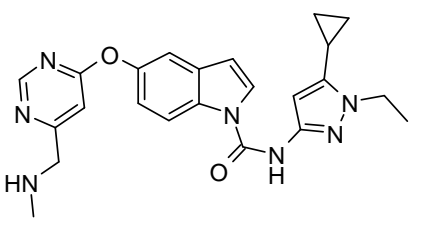
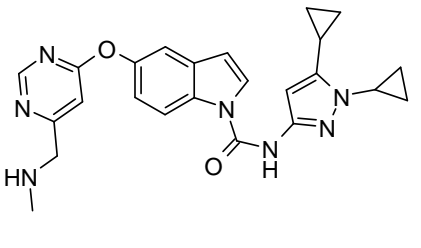
137-J	 <p>(5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-etil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 12.22 (br. S., 1 H) 10.58 (s, 1 H) 8.66 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 8.32 (d, <i>J</i>=9.09 Hz, 1 H) 8.18 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 7.45 (d, <i>J</i>=2.53 Hz, 1 H) 7.07 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 7.11 (dd, <i>J</i>=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 6.72 (d, <i>J</i>=3.54 Hz, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 3.79 (s, 2 H) 2.97 (d, <i>J</i>=6.57 Hz, 1 H) 2.57 – 2.59 (m, 2H) 1.25 (d, <i>J</i>=7.07 Hz, 6 H) 1.03 (t, <i>J</i>=7.07 Hz, 3 H)</p>	420.1
137-K	 <p>(5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-propil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 12.22 (br. S., 1 H) 10.58 (s, 1 H) 8.64 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 8.32 (d, <i>J</i>=8.84 Hz, 1 H) 8.18 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i>=2.53 Hz, 1 H) 7.11 – 7.12 (m, 1H) 7.06 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 6.71 (d, <i>J</i>=3.28 Hz, 1 H) 6.34 (d, <i>J</i>=1.26 Hz, 1 H) 3.74 (s, 2 H) 2.95 (d, <i>J</i>=7.07 Hz, 1 H) 1.40 -1.43 (m, 2H) 1.25 (d, <i>J</i>=7.07 Hz, 6 H) 1.22 (br. S., 1 H) 0.81 – 0.88 (m, 4 H)</p>	434.2
137-L	 <p>(5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-[6-(Isopropil-amino-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 12.21 (br. S., 1 H) 10.58 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.32 (d, <i>J</i>=8.84 Hz, 1 H) 8.18 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i>=2.53 Hz, 1 H) 7.04 – 7.12 (m, 1 H) 7.11 (d, <i>J</i>=8.84 Hz, 1 H) 6.72 (d, <i>J</i>=3.54 Hz, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 3.79 (s, 2 H) 2.94 – 2.99 (m, 1 H) 2.73 – 2.76 (m, 1 H) 1.25 (d, <i>J</i>=6.82 Hz, 6 H) 1.00 (d, <i>J</i>=6.32 Hz, 6 H)</p>	434.2

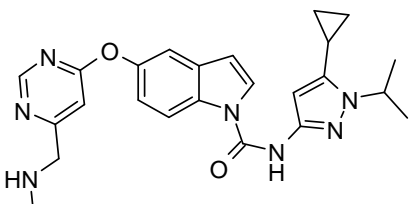
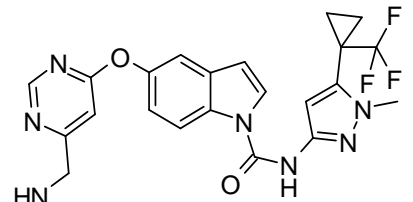
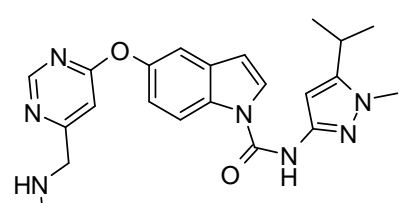
137-M	 <p>(5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-ciclobutil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 12.21 (br. S., 1 H) 10.58 (s, 1 H) 8.64 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 8.32 (d, <i>J</i>=8.84 Hz, 1 H) 8.18 (d, <i>J</i>=3.54 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i>=2.53 Hz, 1 H) 7.09 – 7.12 (m, 1H) 7.05 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 6.72 (d, <i>J</i>=3.54 Hz, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 3.68 (s, 2 H) 3.17 (d, <i>J</i>=5.31 Hz, 1 H) 2.95 (d, <i>J</i>=6.57 Hz, 1 H) 2.02 – 2.09 (m, 2 H) 1.51 – 1.72 (m, 4 H) 1.25 (d, <i>J</i>=7.07 Hz, 6H)</p>	446.2
137-N	 <p>(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 8.65 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 8.30 (d, <i>J</i>=9.09 Hz, 1 H) 8.16 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i>=2.02 Hz, 1 H) 7.11 (dd, <i>J</i>=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 7.02 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 6.71 (d, <i>J</i>=3.03 Hz, 1 H) 6.16 (s, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 3.70 (s, 2 H) 2.28 (s, 3 H) 1.81 – 1.99 (m, 1 H) 0.96 – 0.99 (m, 2 H) 0.59 – 0.73 (m, 2 H)</p>	418.1
137-O	 <p>(1-metil-5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 8.66 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 8.32 (d, <i>J</i>=9.09 Hz, 1 H) 8.18 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 7.47 (d, <i>J</i>=2.53 Hz, 1 H) 7.13 (d, <i>J</i>=2.53 Hz, 1 H) 7.04 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 6.76 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.72 (s, 2 H) 2.29 (s, 3 H)</p>	446.1

137-P	 <p>[5-metil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 8.65 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.20 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.11 – 7.13 (m, 1 H) 7.03 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 6.72 (d, J=4.29 Hz, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 4.97 – 5.05 (m, 2 H) 3.71 (s, 2 H) 2.26 – 2.35 (m, 6H)</p>	460.1
137-Q	 <p>(5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 8.66 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 6.76 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 3.73 (s, 2 H) 3.07 – 3.14 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 1.28 – 1.31 (m, 6 H)</p>	407.1
137-R	 <p>(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 8.66 (s, 1 H) 8.32 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 6.74 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 3.71 (s, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 2.13 – 2.20 (m, 1 H) 1.08 (dd, J=8.46, 2.65 Hz, 2 H) 0.94 (dd, J=4.80, 2.53 Hz, 2 H)</p>	405.1

137-S	 <p>[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 12.79 (br. S., 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.32 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.18 (br. S., 1 H) 7.46 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 6.73 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 6.67 (br. S., 1 H) 3.72 (s, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 1.40 (br. S., 2 H) 1.29 (br. S., 2 H)</p>	472.2
137-T	 <p>(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-{6-[(2-metoxi-etil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 8.65 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 6.76 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 3.78 (s, 2 H) 3.38 (t, J=5.56 Hz, 2 H) 3.22 (s, 3 H) 2.68 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 2.14 – 2.21 (m, 1 H) 1.06 – 1.11 (m, 2 H) 0.92 – 0.97 (m, 2 H)</p>	449.0
137-U	 <p>(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 8.65 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 6.72 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 3.67 – 3.71 (m, 5 H) 2.27 – 2.30 (m, 6 H)</p>	392.2

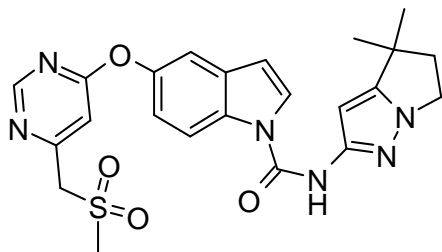
137-V	 <p>[5-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 8.66 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 8.33 (d, <i>J</i>=9.09 Hz, 1 H) 8.18 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 7.47 (d, <i>J</i>=2.53 Hz, 1 H) 7.14 (dd, <i>J</i>=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 6.75 – 6.78 (m, 2 H) 6.30 – 6.31 (m, 1 H) 3.71 – 3.77 (m, 4 H) 3.46 (ddd, <i>J</i>=11.75, 8.59, 2.91 Hz, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.05 (d, <i>J</i>=9.85 Hz, 2 H) 1.64 – 1.71 (m, 2 H) 1.34 (s, 3 H)</p>	463.2
137-W	 <p>[5-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 12.13 (s, 1 H) 10.57 (br. S., 1 H) 8.65 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 8.32 (d, <i>J</i>=9.09 Hz, 1 H) 8.18 (d, <i>J</i>=3.54 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i>=2.53 Hz, 1 H) 7.11 (dd, <i>J</i>=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.03 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 6.71 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 6.30 (d, <i>J</i>=2.02 Hz, 1 H) 3.71 (s, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 1.41 (s, 3 H) 0.91 – 0.95 (m, 2 H) 0.76 – 0.80 (m, 2 H).</p>	418.2
137-X	 <p>(1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.64 (s, 1 H) 8.65 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 8.31 (d, <i>J</i>=8.84 Hz, 1 H) 8.20 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i>=2.53 Hz, 1 H) 7.11 (dd, <i>J</i>=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 6.70 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 6.33 (s, 1 H) 4.37 – 4.58 (m, 1 H) 3.70 (s, 2 H) 2.29 (d, <i>J</i>=3.54 Hz, 6 H) 1.38 (d, <i>J</i>=6.57 Hz, 6 H)</p>	420.2

137-Y	 <p>[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 8.67 (s, 1 H) 8.35 (d, <i>J</i>=9.09 Hz, 1 H) 8.16 (d, <i>J</i>=3.54 Hz, 1 H) 7.46 (d, <i>J</i>=2.27 Hz, 1 H) 7.13 (dd, <i>J</i>=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.04 (d, <i>J</i>=5.31 Hz, 2 H) 6.74 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 3.77 (s, 2 H) 2.30 – 2.34 (m, 3 H) 1.50 – 1.59 (m, 4 H)</p>	473.2
137-Z	 <p>[5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 8.67 (s, 1 H) 8.39 (d, <i>J</i>=8.84 Hz, 1 H) 8.15 (d, <i>J</i>=3.54 Hz, 1 H) 7.43 (d, <i>J</i>=2.53 Hz, 1 H) 7.07 – 7.13 (m, 2 H) 7.03 (s, 1 H) 6.71 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 3.85 (s, 2 H) 1.49 – 1.57 (m, 4 H)</p>	459.1
137-AA	 <p>(5-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.64 (br. s., 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.30 (d, <i>J</i>=9.09 Hz, 1 H) 8.17 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i>=2.53 Hz, 1 H) 7.11 (dd, <i>J</i>=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.03 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 6.71 (d, <i>J</i>=4.29 Hz, 1 H) 6.16 (s, 1 H) 4.15 (q, <i>J</i>=7.24 Hz, 2 H) 3.72 (s, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 1.83 - 1.98 (m, 1 H) 1.32 - 1.43 (m, 3 H) 0.93 - 1.04 (m, 2 H) 0.60 - 0.73 (m, 2 H)</p>	432.2
137-AB	 <p>(1,5-diciclopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.64 (br. s., 1 H) 8.65 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 8.30 (d, <i>J</i>=8.84 Hz, 1 H) 8.16 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i>=2.53 Hz, 1 H) 7.10 (dd, <i>J</i>=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 6.70 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 6.16 (s, 1 H) 3.70 (s, 2 H) 3.57 - 3.63 (m, 1 H) 2.28 (s, 3 H) 2.03 - 2.10 (m, 1 H) 0.99 - 1.12 (m, 6 H) 0.69 - 0.74 (m, 2 H)</p>	444.2

137-AC	 <p>(5-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.66 (br. s., 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.31 (d, <i>J</i>=8.84 Hz, 1 H) 8.19 (d, <i>J</i>=3.54 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i>=2.27 Hz, 1 H) 7.10 (dd, <i>J</i>=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 6.70 (d, <i>J</i>=3.03 Hz, 1 H) 6.17 (s, 1 H) 4.76 (quinteto, <i>J</i>=6.57 Hz, 1 H) 3.73 (s, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 1.86 - 2.00 (m, 1 H) 1.42 (d, <i>J</i>=6.57 Hz, 6 H) 0.91 - 1.04 (m, 2 H) 0.60 - 0.72 (m, 2 H)</p>	446.2
137-AD	 <p>[1-metil-5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 8.65 (d, <i>J</i>=1.26 Hz, 1 H) 8.31 (d, <i>J</i>=8.84 Hz, 1 H) 8.17 (d, <i>J</i>=3.54 Hz, 1 H) 7.45 (d, <i>J</i>=2.27 Hz, 1 H) 7.12 (dd, <i>J</i>=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.03 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 6.73 (d, <i>J</i>=3.03 Hz, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.70 (s, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 1.49 - 1.52 (m, 2H) 1.30 - 1.34 (m, 2 H)</p>	486.2
137-AE	 <p>(5-isopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-metil-amino-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico</p>	<p>(DMSO-d₆) δ ppm 10.62 (br. s., 1 H) 8.66 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 8.32 (d, <i>J</i>=8.84 Hz, 1 H) 8.17 (d, <i>J</i>=3.54 Hz, 1 H) 7.45 (d, <i>J</i>=2.02 Hz, 1 H) 7.11 (dd, <i>J</i>=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.03 (d, <i>J</i>=1.01 Hz, 1 H) 6.72 (d, <i>J</i>=3.03 Hz, 1 H) 6.36 (s, 1 H) 3.72 (s, 5 H) 3.04 (dt, <i>J</i>=13.64, 6.82 Hz, 1 H) 2.22 - 2.38 (m, 3 H) 1.23 (d, <i>J</i>=6.82 Hz, 6H)</p>	420.2

Ejemplo de ref. 138

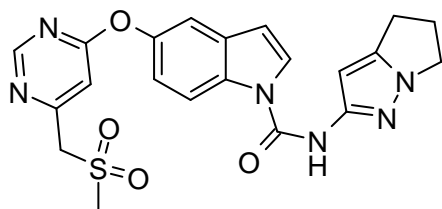
Ref-138-A. (4,4-dimetil-5,6-dihidro-4H-pirrol-[1,2-b]-pirazol-2-il)-amida del ácido 5-(6-metano-sulfonil-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



5 Se prepara mediante un método similar al descrito en el Ejemplo de ref. 86A. MS (ESI) m/z 481.0 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.65 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.31 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 7.49 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.15 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1 H), 6.73 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 4.09 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 2.29 - 2.38 (m, 2 H), 1.32 (s, 6 H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

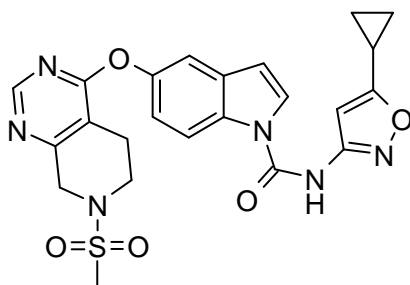
Ref-138-B. (5,6-dihidro-4H-pirrol-1(2H)-il)-amida del ácido 5-(6-metano-sulfonil-metil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



10 MS (ESI) m/z 453.0 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.62 (s, 1 H), 8.78 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 8.17 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 7.14 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1 H), 6.73 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 4.04 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 2.88 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H).

Ejemplo de ref. 139

15 Ref-139-A. (5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(7-metano-sulfonil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

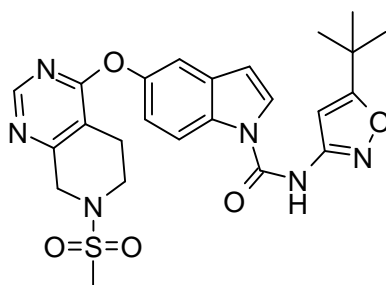


Se prepara mediante un método similar al descrito en el Ejemplo de ref. 35.

20 MS (ESI) m/z 495.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.22 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.28 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 3.57 (t, $J=5.8$ Hz, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 2.96 (t, $J=5.7$ Hz, 2 H), 2.12 - 2.25 (m, 1 H), 1.04 - 1.13 (m, 2 H), 0.89 - 0.99 (m, 2 H).

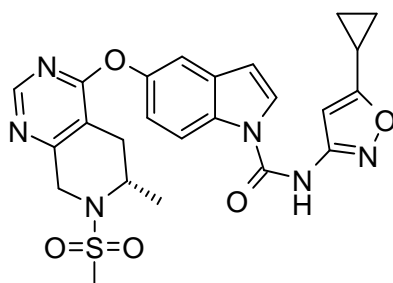
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Ref-139-B. (5-terbutil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(7-metano-sulfonil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



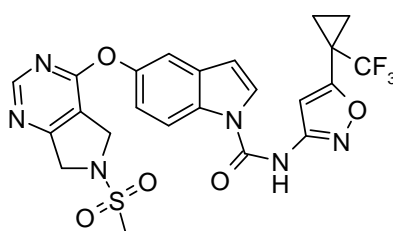
MS (ESI) m/z 511.2 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.27 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.29 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 8.17 (d, $J=3.7$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 7.16 (dd, $J=9.0, 2.3$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J=3.7$ Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 3.57 (t, $J=5.9$ Hz, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 2.96 (t, 2 H), 1.34 (s, 9 H).

- 5 Ref-139-C. 5-((S)-7-metano-sulfonil-(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



- 10 MS (ESI) m/z 509.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.22 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.28 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.16 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 4.29 - 4.63 (m, 3 H), 3.06 (s, 4 H), 2.80 (d, $J=16.9$ Hz, 1 H), 2.10 - 2.27 (m, 1 H), 1.23 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.03 - 1.14 (m, 2 H), 0.89 - 0.99 (m, 2 H).

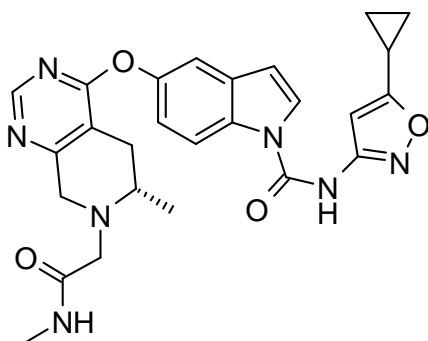
Ref-139-D. [5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-metano-sulfonil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



- 15 MS (ESI) m/z 549.15 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.45 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.31 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=4.04$ Hz, 1 H) 7.50 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H) 7.18 (dd, $J=8.97, 2.40$ Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 6.79 (d, $J=4.04$ Hz, 1 H) 4.71 - 4.77 (m, 4 H) 3.10 (s, 3 H) 1.54 - 1.60 (m, 4 H).

Ejemplo de ref. 140

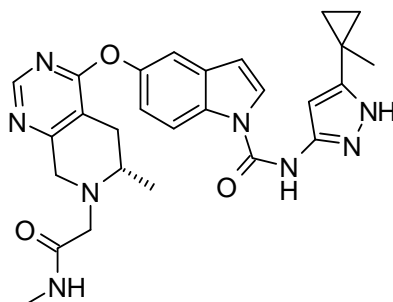
- 20 Ref-140-A. (5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-((S)-6-metil-7-metil-carbamoil-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



5 Se prepara mediante un método similar al descrito en el Ejemplo de ref. 41-C. MS (ESI) m/z 502.1 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.22 (s, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.28 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.15 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.82 (d, $J=4.55$ Hz, 1 H) 7.44 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.12 (dd, $J=8.84, 2.27$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 3.74 (d, $J=4.55$ Hz, 2 H) 3.08 - 3.22 (m, 3 H) 3.00 (dd, $J=17.05, 4.67$ Hz, 1 H) 2.59 - 2.66 (m, 4 H) 2.09 - 2.24 (m, 1 H) 1.03 - 1.15 (m, 5 H) 0.89 - 1.00 (m, 2 H).

Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

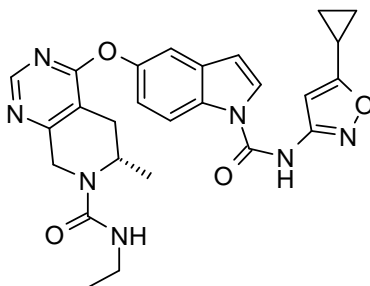
Ref-140-B. [5-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-((S)-6-metil-7-metil-carbamoil-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



10 MS (ESI) m/z 501.3 (M+1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.13 (s, 1 H), 10.56 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.30 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 8.17 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J=4.3$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 7.08 (dd, $J=9.0, 2.4$ Hz, 1 H), 6.71 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.19 (s, 2 H), 2.87 (dd, $J=15.8, 4.7$ Hz, 4 H), 2.64 (d, $J=4.5$ Hz, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 0.89 - 0.96 (m, 2 H), 0.72 - 0.82 (m, 2 H).

15 Ejemplo de ref. 141

(S)-etil-amida del ácido 4-[1-(5-ciclopropil-isoxazol-3-il-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-6-metil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-7-carboxílico.

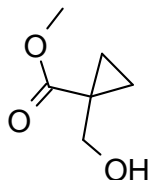


20 Se prepara mediante un método similar al descrito para el Ejemplo de ref. 36, utilizando isocianato de etilo. MS (ESI) m/z 502.1 (M+1); existen rotámeros a 27°C en DMSO-d_6 , ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.22 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 8.28 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.15 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.46 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.15 (dd, $J=8.97, 2.40$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H) 6.69 (t, $J=5.18$ Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 4.68 - 4.85 (m, 2 H) 4.14 (d, $J=18.95$ Hz, 1 H) 3.11 (ddd, $J=7.26, 5.12, 2.53$ Hz, 2 H) 2.88 - 2.99 (m, 1 H) 2.72 - 2.82 (m, 1 H) 2.12 - 2.23 (m, 1 H) 1.02 - 1.13 (m, 8 H) 0.89 - 0.99 (m, 2

H).

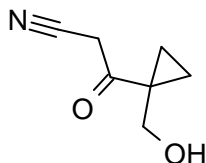
Ejemplo de ref. 142

Ref-142-A. Metil-éster del ácido 1-hidroxi-metil-ciclopropan-carboxílico.



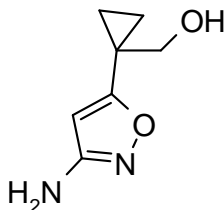
- 5 Una solución del metil-éster del ácido ciclopropan-1,1-dicarboxílico (9 gramos, 62.4 milimoles) en tetrahidrofurano (180 mililitros), se enfría a 0°C, y se agregan trietil-amina (9.7 mililitros, 69.6 milimoles), y cloruro de 3-metil-butirilo (9.1 mililitros, 9.6 milimoles), y la reacción se agita durante 1 hora. En un matraz separado, el borohidruro de sodio (7.1 gramos, 188 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano (100 mililitros)/H₂O (25 mililitros), y se enfría a 0°C. El anhídrido mixto se filtra a través de un embudo sinterizado para remover las sales de la reacción anterior, y se agrega al matraz
- 10 que contiene borohidruro de sodio, y la reacción se agita durante 1 hora a 0°C. Se agrega HCl 1N, y el producto se extrae con EtOAc, y luego con CCl₄/iPrOH. Se purifica entonces por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea, eluyendo con Heptano/EtOAc (de 100:0 a 20:80), para dar el metil-éster del ácido 1-hidroxi-metil-ciclopropan-carboxílico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.61 (t, J=5.81 Hz, 1 H) 3.59 (s, 3 H) 3.55 (d, J=6.06 Hz, 2 H) 1.01 (d, J=3.03 Hz, 2 H) 1.01 (d, J=10.36 Hz, 1 H) 0.87 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 0.85 - 0.88 (m, 1 H).

- 15 Ref-142-B. 3-(1-hidroxi-metil-ciclopropil)-3-oxo-propionitrilo.



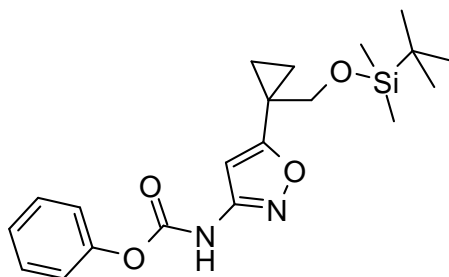
- A una solución de LDA (115 milimoles) en tetrahidrofurano (300 mililitros) a -78°C, se le agrega una solución del metil-éster del ácido 1-hidroxi-metil-ciclopropan-carboxílico (5 gramos, 28.4 milimoles) en CH₃CN (5.91 mililitros, 115 milimoles). La reacción se deja alcanzar la temperatura ambiente. En este punto se apaga con HCl 1N (200 mililitros), y se extrae con EtOAc (200 mililitros, 3 veces). Se seca entonces y se evapora, para dar el 3-(1-hidroxi-metil-ciclopropil)-3-oxo-propionitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.26 (s, 2 H) 4.03 (s, 1 H) 3.58 (br. s., 2 H) 1.15 - 1.16 (m, 2 H) 0.92 - 0.95 (m, 2 H).
- 20

Ref-142-C. [1-(3-amino-isoxazol-5-il)-ciclopropil]-metanol.



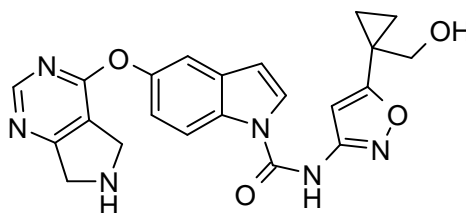
- 25 Se prepara mediante un método similar al descrito anteriormente en el Ejemplo de ref. 7-A. MS (ESI) m/z 155.2 (M+1).

Ref-142-D. Fenil-éster del ácido {5-[1-(terbutil-dimetil-silaniloxi-metil)-ciclopropil]-isoxazol-3-il}-carbámico.



5 A una solución del [1-(3-amino-isoxazol-5-il)-ciclopropil]-metanol (3.6 gramos, 23.35 milimoles) en dicloro-metano (200 mililitros) a 0°C, se le agregan imidazol (2.385 gramos, 35.0 milimoles), y tertbutil-cloro-dimetil-silano (4.22 gramos, 28.0 milimoles). Después de 1 hora, la reacción está completa. Después de lavar los orgánicos con HCl 1N, los orgánicos se concentran, y entonces se disuelven en tetrahidrofurano (200 mililitros) a 0°C, y se agregan piridina (3.62 mililitros, 44.7 milimoles), y cloroformato de fenilo (5.63 mililitros, 44.7 milimoles). Después de 1 hora, la reacción está completa, y se apaga con agua. Los orgánicos se extraen entonces con EtOAc, se secan, y se evaporan. El compuesto del título se aísla entonces utilizando cromatografía en columna por evaporación instantánea y elución con heptano:EtOAc, de 100:0 a 90:10. MS (ESI) m/z 389.0 (M+1).

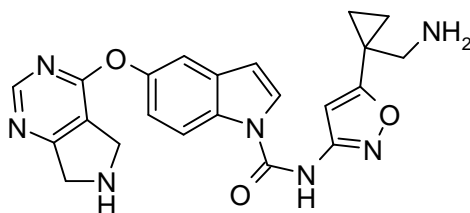
10 Ref-142-E. [5-(1-hidroxi-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



15 A una solución del 4-(1H-indol-5-iloxi)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de tertbutilo (2 gramos, 5.68 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (50 mililitros) a 0°C, se le agregan NaH (0.681 gramos, 17.0 milimoles), y el fenil-éster del ácido {5-[1-(tertbutil-dimetil-silaniloxi-metil)-ciclopropil]-isoxazol-3-il}-carbámico (3.09 gramos, 7.95 milimoles). Después de 1 hora, la reacción está completa. Después de apagar con agua, los orgánicos se extraen con EtOAc, y las fracciones se combinan, se secan, y se evaporan. El producto crudo se disuelve en tetrahidrofurano (10 mililitros) a 0°C, y se agrega TBAF (17.0 mililitros, 17.03 milimoles). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la reacción está completa, y se apaga con NH₄Cl, y se extrae con EtOAc. El producto se separa mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea, eluyendo con 50:50 de heptano:EtOAc, para dar el tertbutil-éster del ácido 4-{1-[5-(1-hidroxi-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-carbamoil]-1H-indol-5-iloxi}-5,7-dihidro-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6-carboxílico, el cual se disuelve entonces en dicloro-metano (10 mililitros), y se agrega TFA (10 mililitros). La reacción se agita durante 20 minutos. Los orgánicos entonces se evaporan, y el producto crudo se absorbe en EtOAc, y se agrega NH₄OH (al 37 % en agua) a la base libre de la amina. Entonces el matraz se somete nuevamente al vacío para remover el exceso de EtOAc. El producto crudo se carga entonces sobre una columna de gel de sílice, y se eluye con DCM:MeOH:NH₄OH, de 100:0:0 a 90:9.5:0.5, para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 433.9 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.25 (s, 1 H) 8.65 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 8.31 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.18 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.50 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 7.18 (dd, $J=9.09, 2.27$ Hz, 1 H) 6.80 – 6.82 (m, 2 H) 4.99 (s, 1 H) 4.58 - 4.67 (m, 4 H) 3.66 (d, $J=5.81$ Hz, 2 H) 1.10 – 1.11 (m, 2 H) 1.03 – 1.04 (m, 2 H).

30 **Ejemplo de ref. 143**

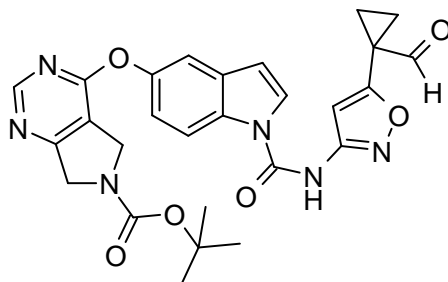
Ref-143-A. [5-(1-amino-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.



5 A una solución del *tert*-butil-éster del ácido 4-{1-[5-(1-hidroxi-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il-carbamoil]-1H-indol-5-iloxi}-5,7-dihidro-pirrolo-[3,4-*d*]-pirimidin-6-carboxílico (500 miligramos, 0.939 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) a 0°C, se le agregan trietil-amina (0.262 mililitros, 1.88 milimoles), cloruro de metano-sulfonilo (0.110 mililitros, 1.41 milimoles), y DMAP (11.5 miligramos, 0.094 milimoles). Después de 2 horas, la reacción está completa, se apaga con agua, y los orgánicos se extraen con EtOAc. El producto crudo en seguida de la concentración se disuelve entonces en tetrahidrofurano (30 mililitros), y se agrega NH₃ en metanol (1.82 mililitros, 12.8 milimoles). La reacción se agita durante 36 horas. En este punto, los volátiles se eliminan, y el producto crudo se disuelve en dicloro-metano (10 mililitros), y entonces se agrega TFA (10 mililitros, 130 milimoles). Después de 10 minutos, los volátiles se eliminan al vacío. El producto se disuelve en EtOAc, y entonces se agrega NH₄OH. Los orgánicos se eliminan, y el producto crudo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea, eluyendo con DCM:MeOH:NH₄OH (de 100:0:0 a 92:7:1), para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 432.0 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.55 (s, 1 H) 8.35 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 8.15 (d, *J*=3.54 Hz, 1 H) 7.44 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) 7.11 (dd, *J*=9.09, 2.53 Hz, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 6.70 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H) 4.09 (d, *J*=11.87 Hz, 4 H) 2.94 (s, 2 H) 1.05 (d, *J*=3.03 Hz, 4 H).

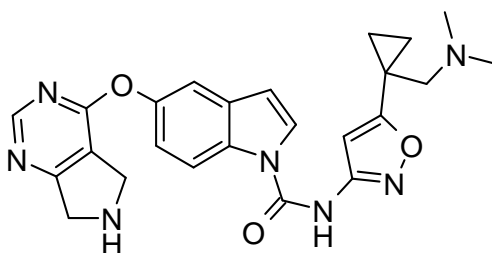
15 Ejemplo de ref. 144

Ref-144-A. *tert*-Butil-éster del ácido 4-{1-[5-(1-formil-ciclopropil)-isoxazol-3-il-carbamoil]-1H-indol-5-iloxi}-5,7-dihidro-pirrolo-[3,4-*d*]-pirimidin-6-carboxílico.



20 A una solución de SO₃:piridina (0.992 gramos, 6.23 milimoles), trietil-amina (1.086 mililitros, 7.79 milimoles), y sulfóxido de dimetilo (1.11 mililitros, 15.6 milimoles) a 0°C, se le agregan el *tert*-butil-éster del ácido 4-{1-[5-(1-hidroxi-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il-carbamoil]-1H-indol-5-iloxi}-5,7-dihidro-pirrolo-[3,4-*d*]-pirimidin-6-carboxílico (0.83 gramos, 1.559 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros), y sulfóxido de dimetilo (1 mililitro). La reacción se agita a 0°C durante 2 horas. Después de que se completa la reacción, se apaga con NH₄CL, se extrae, y se evapora. Entonces se obtiene el *tert*-butil-éster del ácido 4-{1-[5-(1-formil-ciclopropil)-isoxazol-3-il-carbamoil]-1H-indol-5-iloxi}-5,7-dihidro-pirrolo-[3,4-*d*]-pirimidin-6-carboxílico utilizando cromatografía en columna por evaporación instantánea y eluyendo con 100:0 de heptano:EtOAc hasta 0:100 de heptano: EtOAc. MS (ESI) *m/z* 531.0 (M+1).

Ref-144-B. [5-(1-dimetil-amino-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-*d*]-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.

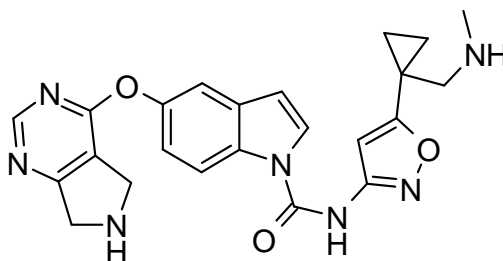


A una solución del *terbutil-éster del ácido 4-{1-[5-(1-formil-ciclopropil)-isoxazol-3-il-carbamoi]l-1H-indol-5-ilo}x-5,7-dihidro-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6-carboxílico* (120 miligramos, 0.226 milimoles) en dicloro-etano (2 mililitros), se le agregan *dimetil-amina* (0.34 mililitros, 0.679 milimoles), y *triacetoxi-borohidruro de sodio* (192 miligramos, 0.905 milimoles). Después de 2 horas, la reacción está completa, se agrega *salmuera*, y el producto se extrae con EtOAc.

- 5 Los orgánicos se secan y se evaporan, para dar el producto crudo. La mezcla se diluye con dicloro-metano (10 mililitros), y entonces se agrega TFA (10 mililitros, 130 milimoles). Después de 10 minutos, los volátiles se eliminan al vacío. El producto se disuelve en EtOAc, y entonces se agrega NH₄OH. Los orgánicos se eliminan, y el producto crudo se separa por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea, eluyendo con DCM:MeOH:NH₄OH (de 100:0:0 a 92:7:1), para dar la *[5-(1-dimetil-amino-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-4-ilo}x-1-indol-1-carboxílico*. MS (ESI) *m/z* 460.9 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.55 (s, 1 H) 8.29 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 8.16 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 7.47 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 6.75 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H) 4.06 - 4.15 (m, 1 H) 2.57 (s, 2 H) 2.20 (s, 6 H) 1.17 (d, *J*=2.27 Hz, 2 H) 0.93 (d, *J*=2.27 Hz, 2 H).

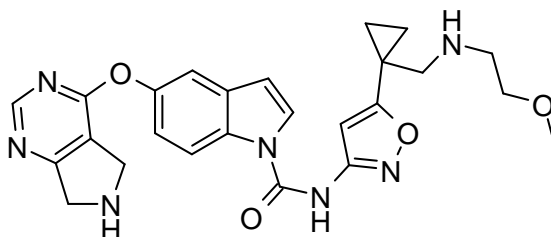
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

- 15 144-C. *[5-(1-metil-amino-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-4-ilo}x-1-indol-1-carboxílico*.



MS (ESI) *m/z* 446.1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.55 (s, 1 H) 8.32 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 8.16 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 7.46 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) 7.13 - 7.14 (m, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.73 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 4.08 - 4.10 (m, 4 H) 2.84 (s, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 1.05 - 1.18 (m, 2 H) 1.00 - 1.01 (m, 2 H).

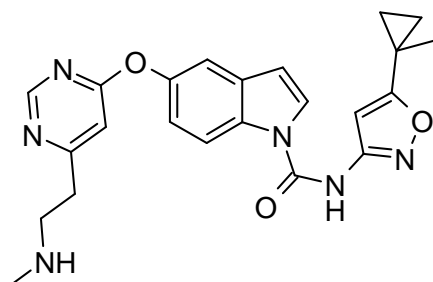
- 20 Ref-144-D. *(5-[1-[(2-metoxi-etil-amino)-metil]-ciclopropil]-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-4-ilo}x-1-indol-1-carboxílico*.



- 25 MS (ESI) *m/z* 490.0 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.55 (s, 1 H) 8.30 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 8.16 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 7.46 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H) 7.13 - 7.16 (m, 1 H) 6.75 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 4.10 (d, *J*=15.16 Hz, 4 H) 3.37 - 3.39 (m, 2 H) 3.25 (s, 3 H) 2.88 (s, 2 H) 2.70 - 2.72 (m, 2 H) 1.07 - 1.10 (m, 2 H) 0.98 - 1.00 (m, 2 H).

Ejemplo 145

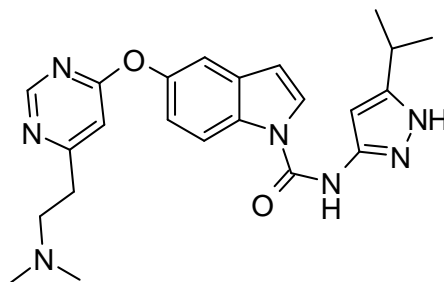
145-A. *[5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-[6-(2-metil-amino-etil)-pirimidin-4-ilo}x-1-indol-1-carboxílico*.



5 Se prepara mediante un método similar al descrito para el Ejemplo de ref. 73-D. MS (ESI) m/z 432.2 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 8.36 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.15 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.43 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 7.09 – 7.11 (m, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 6.71 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 2.84 – 2.89 (m, 4 H) 2.32 (s, 3 H) 1.45 (s, 3 H) 1.13 – 1.15 (m, 2 H) 0.90 – 0.92 (m, 2 H).

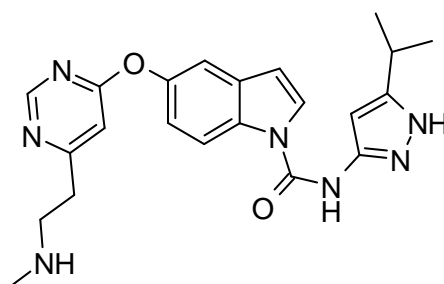
Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

145-B. (5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-[6-(2-dimetil-amino-etil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.



10 MS (ESI) m/z 434.2 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.24 (s, 1 H) 10.61 (s, 1 H) 8.63 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 8.31 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.18 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.44 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.10 (dd, $J=8.84, 2.53$ Hz, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 6.71 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 6.34 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 2.90 - 3.01 (m, 1 H) 2.84 (t, $J=7.07$ Hz, 2 H) 2.60 - 2.70 (m, 2 H) 2.19 (s, 6 H) 1.25 (d, $J=7.07$ Hz, 6 H).

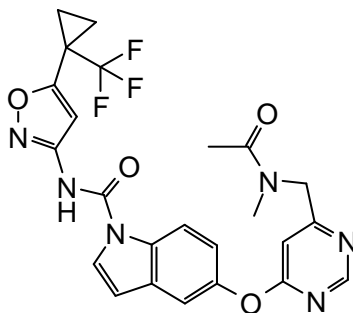
145-C. (5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-[6-(2-metil-amino-etil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.



15 MS (ESI) m/z 420.1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.24 (br. s., 1 H) 8.63 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 8.31 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.18 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.43 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 7.10 (dd, $J=8.97, 2.40$ Hz, 1 H) 6.97 (d, $J=1.01$ Hz, 1 H) 6.71 (d, $J=3.03$ Hz, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 2.89 - 3.01 (m, 1 H) 2.76 - 2.86 (m, 4 H) 2.28 (s, 3 H) 1.25 (d, $J=7.07$ Hz, 6 H).

Ejemplo 146

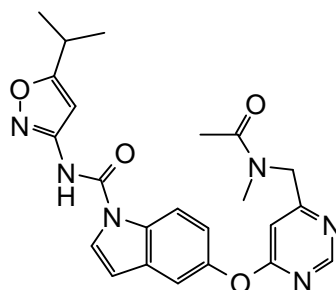
20 146-A. [5-(1-trifluoro-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-[6-[(acetil-metil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico.



Se prepara mediante un método similar al descrito para el Ejemplo de ref. 21.

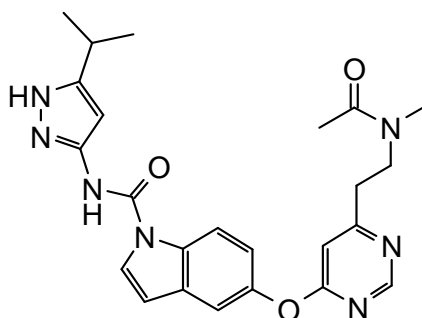
5 MS (ESI) m/z 515.2 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.44 (s, 1 H) 8.59 - 8.74 (m, 1 H) 8.30 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.43 - 7.53 (m, 1 H) 7.10 - 7.21 (m, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 6.78 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 4.63 (s, 1 H) 4.54 (s, 1 H) 3.09 (s, 2 H) 2.84 (s, 1 H) 2.10 (s, 2 H) 2.03 (s, 1 H) 1.48 - 1.65 (m, 4 H).

146-B. (5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-{6-[(acetil-metil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico.



10 MS (ESI) m/z 449.19 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.27 (s, 1 H) 8.60 - 8.78 (m, 1 H) 8.27 - 8.35 (m, 1 H) 8.14 - 8.21 (m, 1 H) 7.44 - 7.51 (m, 1 H) 7.14 (dd, $J=8.84, 2.53$ Hz, 1 H) 6.90 - 6.97 (m, 1 H) 6.77 (t, $J=2.91$ Hz, 1 H) 4.59 - 4.61 (m, 1 H) 4.63 (s, 1 H) 4.54 (s, 1 H) 3.10 - 3.15 (m, 1 H) 3.09 (s, 2 H) 2.84 (s, 1 H) 2.10 (s, 2 H) 2.03 (s, 1 H) 1.26 - 1.33 (m, 6 H).

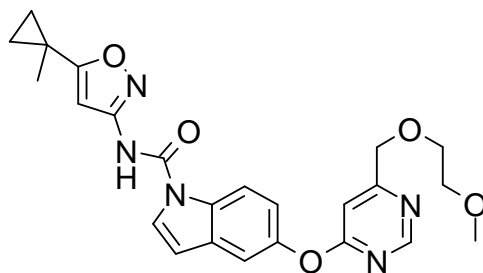
146-C. (5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-{6-[2-(acetil-metil-amino)-etil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico.



15 MS (ESI) m/z 462.1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.22 (s, 1 H) 10.58 (s, 1 H) 8.67 (dd, $J=14.91, 1.01$ Hz, 1 H) 8.32 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.18 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 7.43 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 7.03 - 7.16 (m, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 6.72 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 3.57 - 3.69 (m, 2 H) 2.93 - 3.01 (m, 2 H) 2.93 (s, 2 H-rotámero) 2.83 - 2.89 (m, 1 H) 2.78 (s, 1 H-rotámero) 1.93 (d, $J=7.33$ Hz, 3 H) 1.25 (d, $J=7.07$ Hz, 6 H)

Ejemplo 147

20 [5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-[6-(2-metoxi-etoxi-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico

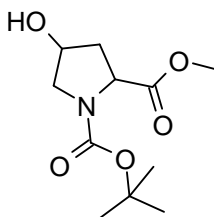


Se prepara mediante un método similar al descrito para el Ejemplo 20-A.

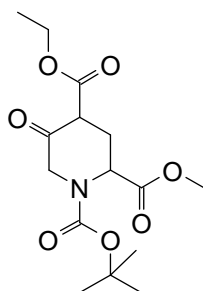
5 MS (ESI) m/z 464.0 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.25 (s, 1 H) 8.68 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.16 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 6.77 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 4.57 (s, 2 H) 3.63 - 3.69 (m, 2 H) 3.46 - 3.52 (m, 2 H) 3.21 (s, 3 H) 1.46 (s, 3 H) 1.13 - 1.17 (m, 2 H) 0.90 - 0.97 (m, 2 H).

Ejemplo de ref. 148

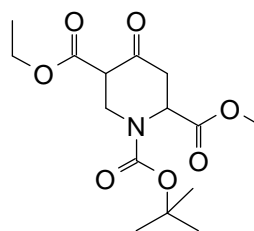
Ref-148-A. 2-metil-éster de 1-terbutil-éster del ácido 4-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.



- 10 A una solución del 2-metil-éster de 1-terbutil-éster del ácido 4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (5 gramos, 20.4 milimoles) en dicloro-metano (100 mililitros), se le agrega peryodinato Dess-Martin (12.97 gramos, 30.6 milimoles). Después de completarse la reacción, como se juzga mediante TLC, la reacción se apaga con NaHCO₃ saturado, se lava con tiosulfato de sodio saturado, y se extrae con dicloro-metano. Los orgánicos se secan y se evaporan, y se utilizan crudos en el siguiente paso.
- 15 Ref-148-B. Ref-B-1: 2-metil-éster de 4-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido 5-oxo-piperidin-1,2,4-tricarboxílico y Ref-B-2: 2-metil-éster de 5-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido 4-oxo-piperidin-1,2,5-tricarboxílico.



B-1

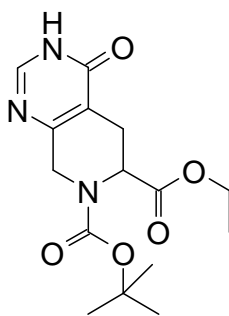


B-2

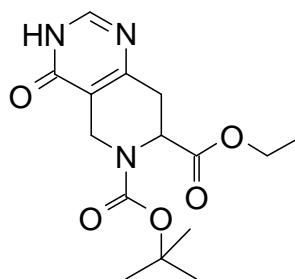
- 20 A una solución del 2-metil-éster de 1-terbutil-éster del ácido 4-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (3.73 gramos, 15.3 milimoles) en dietil-éter (50 mililitros) a 0°C, se le agrega eterato de trifluoruro de boro (2.14 mililitros, 16.9 milimoles), seguido por diazoacetato de etilo (2.39 mililitros, 23.0 milimoles). Después de agitar durante la noche, la reacción se apaga con agua, y se extrae con EtOAc. Los dos productos se aíslan (como mezclas inseparables) utilizando cromatografía en columna por evaporación instantánea, eluyendo con heptano:EtOAc, 1:1. MS (ESI) m/z 328.1 (M-1).

Ref-148-C. Ref- (±)-C-1. 6-etil-éster de 7-terbutil-éster del ácido 4-oxo-4,5,6,8-tetrahidro-3H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-6,7-dicarboxílico y Ref- (±)-C-2: 7-etil-éster de 6-terbutil-éster del ácido 4-oxo-3,5,7,8-tetrahidro-4H-pirido-[4,3-d]-

pirimidin-6,7-dicarboxílico



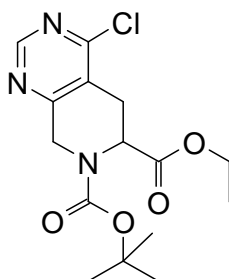
C-1



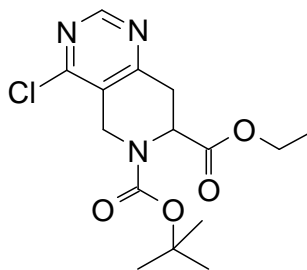
C-2

5 A una solución del 2-metil-éster de 4-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido 5-oxo-piperidin-1,2,4-tricarboxílico y 2-metil-éster de 5-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido 4-oxo-piperidin-1,2,5-tricarboxílico (2.84 gramos, 8.62 milimoles) en EtOH (20 mililitros), se le agregan acetato de formamidina (1.347 gramos, 12.93 milimoles), y etóxido de sodio (6.99 gramos, 21.6 milimoles), y la reacción se calienta a 90°C. Después de 3 horas, se agregan 0.75 equivalentes de acetato de formamidina. Después de completarse la reacción como se juzga mediante LCMS, la reacción se evapora, se apaga con NH₄Cl, y se extrae con dicloro-metano. Los productos se purifican utilizando cromatografía en columna por evaporación instantánea eluyendo con heptano:EtOAc, 1:2, y se aíslan como una mezcla inseparable. MS (ESI) m/z 324.1 (M+1)

10 Ref-148-D. Ref- (±)-D-1: 6-etil-éster de 7-terbutil-éster del ácido 4-cloro-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-6,7-dicarboxílico y Ref- (±)-D-2: 7-etil-éster de 6-terbutil-éster del ácido 4-cloro-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6,7-dicarboxílico



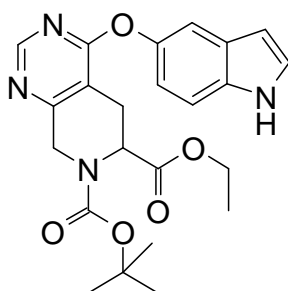
D-1



D-2

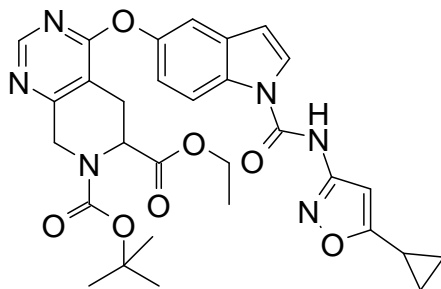
15 A una solución de la mezcla de 6-etil-éster de 7-terbutil-éster del ácido 4-oxo-4,5,6,8-tetrahidro-3H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-6,7-dicarboxílico y 7-etil-éster de 6-terbutil-éster del ácido 4-oxo-3,5,7,8-tetrahidro-4H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6,7-dicarboxílico (1.5 gramos, 4.64 milimoles) en dicloro-etano (25 mililitros), se le agregan tetracloruro de carbono (1.34 mililitros, 13.9 milimoles), y trifetil-fosfina (2.43 gramos, 9.28 milimoles). La reacción se calienta a reflujo, y después se completa la reacción como se juzga mediante LCMS. Los solventes se eliminan, y los productos se aíslan utilizando cromatografía en columna por evaporación instantánea eluyendo con heptano:EtOAc, 80:20. En este punto, los dos productos se separan. El 6-etil-éster de 7-terbutil-éster del ácido 4-cloro-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-6,7-dicarboxílico, MS (ESI) m/z 342.1 (M+1), y el 7-etil-éster de 6-terbutil-éster del ácido 4-cloro-7,8-dihidro-5H-pirido-[4,3-d]-pirimidin-6,7-dicarboxílico, MS (ESI) m/z 342.1 (M+1) se aíslan como una proporción de casi 4:1.

25 Ref-148-E. (±)-6-etil-éster de 7-terbutil-éster del ácido 4-(1H-indol-5-iloxi)-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-6,7-dicarboxílico



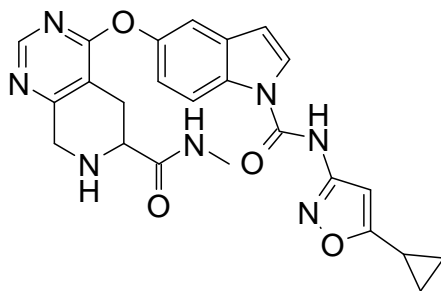
5 A una solución del 6-etil-éster de 7-terbutil-éster del ácido 4-cloro-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-6,7-dicarboxílico (1 gramo, 2.93 milimoles) en CH₃CN (30 mililitros), se le agregan 5-hidroxi-indol (0.779 gramos, 5.85 milimoles), y DBU (0.88 mililitros, 5.85 milimoles). Después de calentar a 60°C durante 5 horas, la reacción se evapora, y el producto se aísla utilizando cromatografía en columna por evaporación instantánea eluyendo con heptano:EtOAc, 1:1. MS (ESI) *m/z* 439.1 (M+1).

Ref-148-F. (±)-6-etil-éster de 7-terbutil-éster del ácido 4-[1-(5-ciclopropil-isoxazol-3-il-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-6,7-dicarboxílico



10 Se prepara mediante un método similar al descrito en el Ejemplo de ref. 56-A. MS (ESI) *m/z* 589.1 (M+1)

Ref-148-G. (±)-metil-amida del ácido 4-[1-(5-ciclopropil-isoxazol-3-il-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,6,7,8-tetrahidropirido-[3,4-d]-pirimidin-6-carboxílico



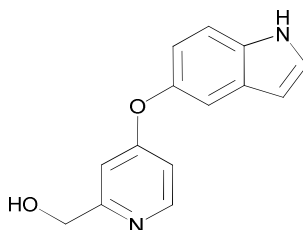
15 A una solución del 6-etil-éster de 7-terbutil-éster del ácido 4-[1-(5-ciclopropil-isoxazol-3-il-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi]-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]-pirimidin-6,7-dicarboxílico (110 miligramos, 0.196 milimoles) en THF/EtOH/H₂O (3:1:1 mililitros), se le agrega LiOH (0.016 gramos, 0.392 milimoles), y la reacción se agita hasta que se consume el material de partida. En este punto, la reacción se apaga con HCl 1N (2 mililitros), y se extrae con EtOAc. Después de secar y de evaporar, el producto crudo se disuelve en dicloro-metano (3 mililitros) a 0°C, y se agregan cloruro de oxalilo (0.026 mililitros, 0.294 milimoles), y dimetil-formamida (2 gotas). En este punto, se agrega metil-amina (2 M en tetrahidrofurano) (0.49 mililitros, 0.981 milimoles), y la reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente.

20 Después del procesamiento con agua y de la extracción con EtOAc, el producto crudo se disuelve en dicloro-metano (2 mililitros), y se agrega TFA (1 mililitro). Después de remover el solvente al vacío, y de basificar con NH₄OH, el producto se separa mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea eluyendo con DCM:MeOH:NH₄OH, de 100:0:0 a 90:8:2. MS (ESI) *m/z* 474.1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.21 (s, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.21 - 8.33 (m, 1 H) 8.15 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=5.81 Hz, 1 H) 7.44 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H) 7.12 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 6.75 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 3.91 - 4.15 (m, 2 H) 3.61 (br. s, 1 H) 2.83 - 2.95 (m, 2 H) 2.66 (d, *J*=4.80 Hz, 3 H) 2.12 - 2.24 (m, 1 H) 1.03 - 1.17 (m, 2 H) 0.94 (dd, *J*=4.80, 2.53 Hz, 2 H).

25

Ejemplo de ref. 149

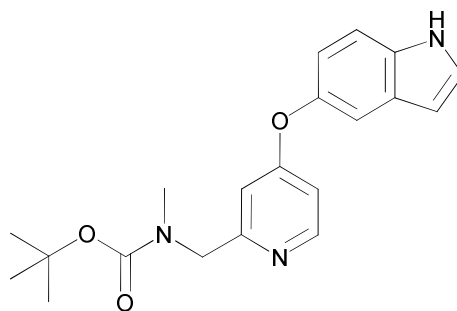
Ref-149-A. (4-(1H-indol-5-iloxi)-piridin-2-il)-metanol



5 A una solución de (4-cloro-piridin-2-il)-metanol (384 miligramos, 2.67 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (12 mililitros), se le agregan 1H-indol-5-ol (534 miligramos, 4.01 milimoles), y carbonato de cesio (1307 miligramos, 4.01 milimoles). La reacción se sella y se calienta a 160°C por medio de irradiación con microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría entonces a temperatura ambiente, y se diluye con salmuera y dicloro-metano. Las capas resultantes se separan, y la capa acuosa se extrae tres veces adicionales con dicloro-metano. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran, y se concentran. El residuo resultante se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 100 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 241.2 (M+1).

10

Ref-149-B. (4-(1H-indol-5-iloxi)-piridin-2-il)-metil-(metil)-carbamato de terbutilo

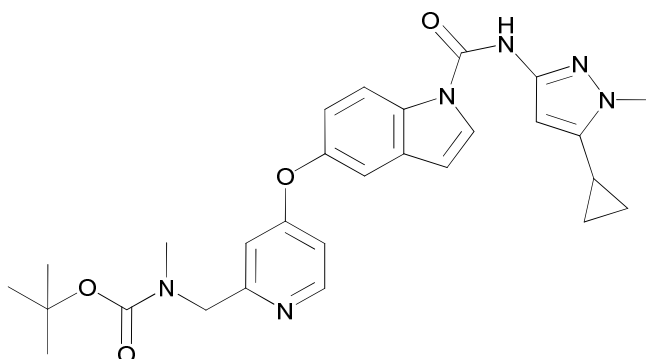


15 A una solución de (4-(1H-indol-5-iloxi)-piridin-2-il)-metanol (2 gramos, 8.32 milimoles) en tetrahidrofurano (40 mililitros), se le agrega trietil-amina (3.48 mililitros, 24.97 milimoles). La mezcla de reacción se enfría a 0°C, y se agrega por goteo cloruro de metano-sulfonilo (0.973 mililitros, 12.49 milimoles). La reacción se agita a 0°C durante 45 minutos, en cuyo tiempo, la reacción se pone a temperatura ambiente, y se agrega una solución de metil-amina al 40 % en agua (7.21 mililitros, 83 milimoles). La reacción se agita durante 30 minutos, y entonces se diluye con salmuera. La mezcla resultante se extrae dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran, y se concentran. El residuo resultante se disuelve entonces en dicloro-metano (50 mililitros), y se agrega dicarbonato de dierbutilo (2.0 gramos, 9.15 milimoles). La reacción se deja agitándose durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente, en cuyo tiempo, se diluye con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla resultante se extrae dos veces con dicloro-metano. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran, y se concentran. El residuo resultante se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 100 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 354.3 (M+1).

20

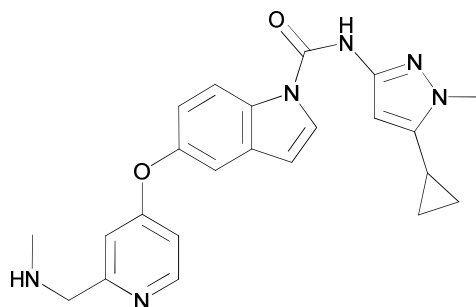
25

Ref-149-C. (4-(1-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi)-piridin-2-il)-metil-(metil)-carbamato de terbutilo



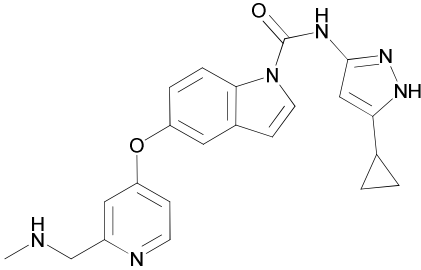
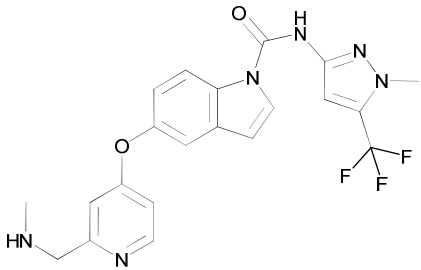
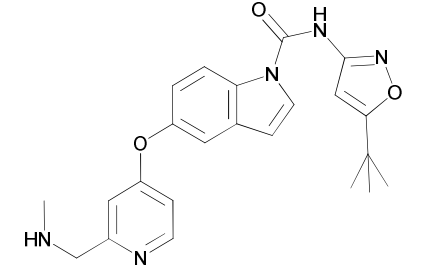
5 A una solución del (4-(1H-indol-5-iloxi)-piridin-2-il)-metil-(metil)-carbamato de terbutilo (115 miligramos, 0.325 milimoles), en N,N-dimetil-formamida (5 mililitros), se le agrega 5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il-carbamato de fenilo (126 miligramos, 0.488 milimoles), preparado como se describe en el Ejemplo de ref. 5-N. La mezcla resultante se pone a 0°C, y se agrega hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite; 39.0 miligramos, 0.98 milimoles). La reacción se deja agitando a 0°C durante 30 minutos, en cuyo tiempo, la reacción se apaga con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se diluye con salmuera y dicloro-metano. Las capas resultantes se separan, y la capa acuosa se extrae dos veces con dicloro-metano. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran, y se concentran. El residuo resultante se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 100 % de EtOAc/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 517.6 (M+1).

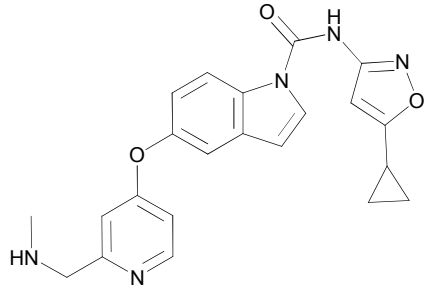
Ref-149-D. N-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-((metil-amino)-metil)-piridin-4-iloxi)-1H-indol-1-carboxamida



15 A una solución del (4-(1-(5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il-carbamoyl)-1H-indol-5-iloxi)-piridin-2-il)-metil-(metil)-carbamato de terbutilo (0.124 gramos, 0.240 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros), se le agrega TFA (2 mililitros, 0.240 milimoles). La reacción se agita durante aproximadamente 30 minutos, y entonces se concentra al vacío hasta casi la sequedad. El residuo se disuelve en dicloro-metano, se diluye con agua, y se neutraliza por medio de la adición de NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas resultantes entonces se separan, y la capa acuosa se extrae dos veces con dicloro-metano. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran, y se concentran. El residuo resultante se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 15 % de MeOH/DCM), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 417.2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.64 - 0.70 (m, 2 H) 0.96 - 1.02 (m, 2 H) 1.87 - 1.96 (m, 1 H) 2.27 (s, 3 H) 3.71 (s, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 6.16 (d, J=0.51 Hz, 1 H) 6.73 (dd, J=3.79, 0.51 Hz, 1 H) 6.80 (dd, J=5.56, 2.53 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=5.81 Hz, 1 H).

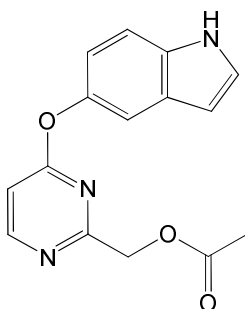
25 Los siguientes compuestos se preparan mediante un método similar.

Comp. de ref.	Estructura/Nombre Químico	¹ H RMN (400 MHz)	MS (ESI) m/z (M+1)
149-E	 <p data-bbox="399 835 821 918">N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-((metil-amino)-metil)-piridin-4-iloxi)-1H-indol-1-carboxamida</p>	<p data-bbox="861 477 1236 750">(DMSO-d₆ con ~1 % <i>d</i>-TFA) δ ppm 0.73 - 0.83 (m, 2 H) 0.92 - 1.07 (m, 2 H) 1.88 - 2.02 (m, 1 H) 2.61 (s, 3 H) 4.31 (s, 2 H) 6.21 (s, 1 H) 6.78 (d, <i>J</i>=3.03 Hz, 1 H) 7.16 (dd, <i>J</i>=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.20 - 7.27 (m, 2 H) 7.50 (d, <i>J</i>=2.53 Hz, 1 H) 8.18 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 8.40 (d, <i>J</i>=9.09 Hz, 1 H) 8.58 - 8.75 (m, 1 H)</p>	403.3
149-F	 <p data-bbox="399 1339 821 1422">N-(1-metil-5-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-3-il)-5-(2-((metil-amino)-metil)-piridin-4-iloxi)-1H-indol-1-carboxamida</p>	<p data-bbox="861 981 1236 1232">(DMSO-d₆) δ ppm 2.26 (s, 3 H) 3.70 (s, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 6.75 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 6.79 (dd, <i>J</i>=5.56, 2.53 Hz, 1 H) 6.92 (d, <i>J</i>=2.27 Hz, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.11 (dd, <i>J</i>=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 7.42 (d, <i>J</i>=2.27 Hz, 1 H) 8.18 (d, <i>J</i>=3.79 Hz, 1 H) 8.34 (d, <i>J</i>=5.56 Hz, 1 H) 8.35 (d, <i>J</i>=2.53 Hz, 1 H)</p>	445.2
149-G	 <p data-bbox="399 1787 821 1870">N-(5-terbutil-isoxazol-3-il)-5-(2-((metil-amino)-metil)-piridin-4-iloxi)-1H-indol-1-carboxamida</p>	<p data-bbox="861 1485 1236 1713">(DMSO-d₆) δ ppm 1.34 (s, 9 H), 2.29 (s, 3 H), 3.74 (s, 2 H), 6.67 (s, 1 H), 6.74 (d, <i>J</i>=3.3 Hz, 1 H), 6.81 (dd, <i>J</i>=5.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.94 (d, <i>J</i>=2.3 Hz, 1 H), 7.10 (dd, <i>J</i>=9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.42 (d, <i>J</i>=2.5 Hz, 1 H), 8.17 (d, <i>J</i>=3.5 Hz, 1 H), 8.33 - 8.39 (m, 2 H)</p>	420.2

149-H	 <p data-bbox="395 660 826 750"><i>N</i>-(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-5-(2-((metil-amino)-metil)-piridin-4-iloxi)-1H-indol-1-carboxamida</p>	<p data-bbox="869 405 1233 683">(DMSO-d_6) δ ppm 0.88 - 0.98 (m, 2 H) 1.03 - 1.13 (m, 2 H) 2.11 - 2.22 (m, $J=8.53, 8.53, 5.05, 4.93$ Hz, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 3.75 (s, 2 H) 6.65 (s, 1 H) 6.75 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 6.82 (dd, $J=5.56, 2.53$ Hz, 1 H) 6.94 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 7.11 (dd, $J=8.97, 2.40$ Hz, 1 H) 7.43 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 8.33 - 8.40 (m, 2 H)</p>	404.2
-------	--	---	-------

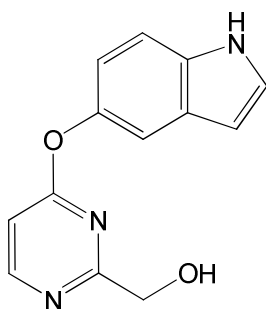
Ejemplo 150

Ref-150-A. (4-(1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-2-il)-acetato de metilo



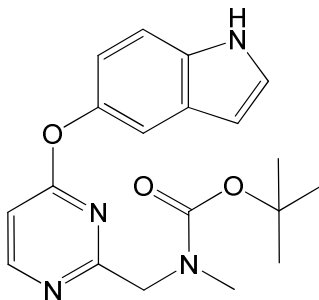
- 5 A una suspensión de polvo metálico de nano-zinc (Strem Chemicals; tamaño de partícula promedio de 75 a 125 nanómetros) (1.34 gramos, 20.52 milimoles) en *N,N*-dimetil-formamida (8 mililitros), se le agrega 1,2-dibromo-etano (0.19 mililitros, 2.2 milimoles). La mezcla heterogénea se calienta a 60°C, y entonces se agita durante 10 minutos. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y se carga con cloro-trimetil-silano (0.24 mililitros, 1.8 milimoles). El recipiente de reacción se sonica entonces en un baño de agua a temperatura ambiente agua durante 30 minutos. La suspensión se deja entonces reposar durante aproximadamente 30 minutos para permitir que se asiente el sólido, y luego se elimina el sobrenadante luego mediante una jeringa. Entonces se agrega dimetil-formamida (8 mililitros), seguida por bromo-acetato de metilo (1.00 mililitros, 10.3 milimoles). La mezcla de reacción se agita entonces durante 2 horas a temperatura ambiente. La suspensión se deja entonces reposar durante 1 hora para permitir que se asiente el sólido. En seguida, un matraz separado se carga con 5-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol (450 miligramos, 1.83 milimoles), preparado como se describe en el Ejemplo de ref. 73-A, entonces se agrega dimetil-formamida (3 mililitros) al 5-(2-cloro-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol, seguida por Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (230 miligramos, 0.28 milimoles). A esta solución se le agrega una porción del sobrenadante (6 mililitros) a partir del matraz que contiene el zincato orgánico, mediante una jeringa. La reacción se calienta a 50°C durante 16 horas, entonces se enfría a temperatura ambiente, y se diluye con dicloro-metano y NH₄Cl acuoso saturado. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae 2 veces adicionales con dicloro-metano. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran, y se concentran. El residuo resultante se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 60 % de EtOAc/DCM), para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 284.0 (M+1).

Ref-150-B. (4-(1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-2-il)-metanol



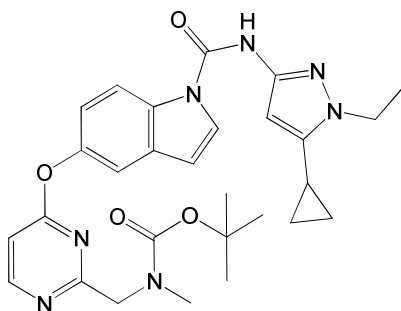
5 A una solución de (4-(1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-2-il)-acetato de metilo (0.51 gramos, 1.8 milimoles) en metanol (18 mililitros) a 0°C, se le agrega K₂CO₃ sólido (0.6 gramos, 4.5 milimoles). La reacción se agita durante 30 minutos a 0°C, y entonces se calienta a temperatura ambiente, y se agita durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción entonces se diluye con dicloro-metano y agua, y las capas se separan. La capa acuosa se extrae 2 veces adicionales con dicloro-metano. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran, y se concentran, para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 242.1 (M+1).

Ref-150-C. (4-(1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-2-il)-metil-(metil)-carbamato de terbutilo



10 A una solución de (4-(1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-2-il)-metanol (0.47 gramos, 1.95 milimoles), y trietil-amina (0.815 mililitros, 5.84 milimoles) en tetrahidrofurano a 0°C, se le agrega cloruro de metano-sulfonilo (0.228 mililitros, 2.92 milimoles). La reacción se deja agitando a 0°C durante 45 minutos, en cuyo tiempo, se agrega una solución de metil-
 15 amina al 40 % en agua (3.37 mililitros, 39.0 milimoles). La reacción se pone a temperatura ambiente, y se agita durante 30 minutos. La reacción entonces se diluye con salmuera y acetato de etilo. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae dos veces adicionales con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄
 20 anhidro, se filtran, y se concentran. El residuo resultante entonces se diluye con dicloro-metano (15 mililitros), y a la solución resultante se le agrega dicarbonato de diterbutilo (0.42 gramos, 1.9 milimoles). La reacción se deja agitando durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente, en cuyo tiempo, se diluye con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla resultante se extrae dos veces con dicloro-metano. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran, y se concentran. El residuo resultante se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 30 al 80 % de EtOAc (EtOH al 2.5 %/heptano), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 355.2 (M+1).

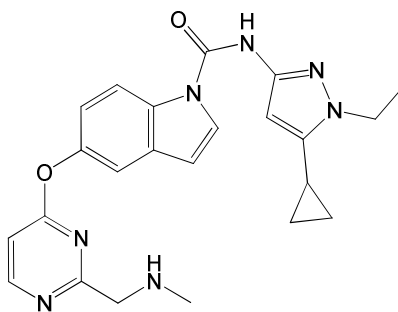
Ref-150-D. (4-(1-(5-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-3-il-carbamoi)-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-2-il)-metil-(metil)-carbamato de terbutilo



25 A una solución de (4-(1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-2-il)-metil-(metil)-carbamato de terbutilo (35 miligramos, 0.099 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros), se le agrega 5-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-3-il-carbamato de fenilo (29.5

miligramos, 0.109 milimoles), el cual se prepara como se describe en el Ejemplo de ref. 5-S. La mezcla se pone a 0°C, y entonces se agrega NaH (dispersión al 60 % en aceite; 11.85 miligramos, 0.296 milimoles), y la reacción se agita entonces durante 30 minutos. La reacción entonces se apaga con AcOH al 10 %/MeOH (0.3 mililitros), y se diluye adicionalmente con dicloro-metano y NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas resultantes entonces se separan, y la capa acuosa se extrae dos veces adicionales con dicloro-metano. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran, y se concentran. El residuo resultante se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 10 al 100 % de EtOAc(EtOH al 2.5 %/DCM), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 532.3 (M+1).

150-E. *N*-(5-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-((metil-amino)-metil)-pirimidin-4-iloxi)-1H-indol-1-carboxamida.



A una solución de (4-(1-(5-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-3-il-carbamoil)-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-2-il)-metil-(metil)-carbamato de terbutilo (33 miligramos, 0.062 milimoles) en dicloro-metano (2 mililitros) a 0°C, se le agrega TFA (0.7 mililitros, 9.1 milimoles). La reacción se agita durante 30 minutos a 0°C, y entonces se pone a temperatura ambiente durante 20 minutos adicionales. La mezcla de reacción entonces se concentra al vacío hasta casi la sequedad, y entonces se diluye con dicloro-metano y agua. La mezcla se neutraliza mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado, y las capas resultantes se separan. La capa acuosa se extrae dos veces adicionales con dicloro-metano. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran, y se concentran. El residuo resultante se purifica por medio de cromatografía en columna por evaporación instantánea (del 0 al 20 % de MeOH)/DCM), para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/z 432.2 (M+1). (DMSO-d₆) δ ppm 0.62 - 0.71 (m, 2 H) 0.93 - 1.02 (m, 2 H) 1.37 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.86 - 1.99 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 3.71 (s, 2 H) 4.15 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 6.16 (s, 1 H) 6.71 (d, J=4.29 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=5.56 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=9.09, 2.27 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.61 (d, J=5.56 Hz, 1 H) 10.64 (s, 1 H).

Ejemplo 151: Ensayo de Inhibición de Viabilidad de las Células Ba/F3-Tel-KDR

Este ensayo es un ensayo basado en células para medir la supresión de la proliferación y viabilidad de las células Ba/F3 mediada por el compuesto, utilizando el ensayo bioluminiscente de luciferasa comercialmente conocido como CellTiter-Glo^{MR}. En este caso, se utiliza una línea celular específicamente modificada, Ba/F3-Tel-KDR. Estas células se diseñan de tal manera que sea crítica la señalización intacta a través del dominio de tirosina quinasa de KDR para su sobrevivencia. La inhibición de la señalización de KDR da como resultado la muerte celular, la cual se cuantifica utilizando un ensayo de viabilidad celular. Éste es un ensayo bioluminiscente homogéneo que proporciona una determinación rápida, simple, y sensible del número de células viables en el cultivo, mediante la generación de una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP presente en las células. Se incuban diluciones de los compuestos inhibidores de KDR con células Ba/F3-Tel-KDR durante un período de 48 horas, y la viabilidad celular resultante se mide con un luminómetro adecuado.

Este ensayo se lleva a cabo en células Ba/F3-Tel-KDR. Las células se cultivan a 37°C (con CO₂ al 5 %) en un medio que contiene RPMI-1640, suero bovino fetal al 10 %, Glutamax 2 mM, 100 unidades/mililitro de Penicilina/Estreptomina, y 0.8 miligramos/mililitro de G418. El medio se cambia el día anterior al del experimento. En el día 1, las células se aplican a placas de 384 pozos de fondo blanco sólido a 5,000 células/pozo en 25 microlitros del medio de cultivo. Se prepara una curva de respuesta a la dosis de diez puntos como sigue: primero se diluyen en serie los compuestos 3 veces en sulfóxido de dimetilo al 100 %, empezando a partir de 10 mM. Entonces los compuestos se diluyen adicionalmente 166.67 veces en el medio de cultivo. Se agregan 5 microlitros del compuesto diluido a las placas de células con 25 microlitros del medio de cultivo. Las concentraciones finales de los compuestos son: 10, 3.33, 1.11, 0.37, 0.123, 0.041, 0.0137, 0.0046, 0.0015, y 0.0005 μM. La concentración final de sulfóxido de dimetilo es del 0.1 %. Los pozos sin o con células más sulfóxido de dimetilo al 0.1 % sirven como controles. En el día 3, se agrega el regulador CellTiter-Glo liofilizado y el sustrato, y las placas de células se equilibran primero a temperatura ambiente. El sustrato se reconstituye en regulador, y se agregan a cada pozo 30 microlitros de sustrato reconstituido. Después de la incubación durante 10 minutos a temperatura ambiente, se leen las placas en un luminómetro. Los compuestos se prueban en una curva de respuesta a la dosis de 10 puntos, y cada concentración se prueba por triplicado en una placa dada. Cada placa se ejecuta por duplicado. El análisis de datos y la generación de la IC₅₀ se llevan a cabo utilizando Excel y el software Prism.

Número de Ejemplo/Ejemplo de Ref.	IC ₅₀ (nM)
37-A	10
19-A	76
33-D	189
27-A	5
19-Y	23
33-C	10
86-A	< 1
76-E	< 1
35	13
57-A	4
64-A	8
45-B	< 1
56-B	< 1
52-B-1	58
52-B-2	78
33-E	9

Número de Ejemplo/Ejemplo de Ref.	IC ₅₀ (nM)
57-B	167
102-A-1	2
102-A-2	12
19-AP	430
54-Q	3
59-C	114
56-F	8
56-G	2
54-O	< 1
73-D	9
54-Q	7
42-E	81
98-B	< 1
87-E	7
74-A	162
40	13

Número de Ejemplo/Ejemplo de Ref.	IC ₅₀ (nM)
59-B	4
45-G	3
57-S	49
57-N	91
57-T	6
51-C	1
63-A	8
33-H	330
96-A	1
28-B	11
49-B	22
55-B	107
111-B	10
136-B	2
135-E	< 1
134-A	3
134-AG	95

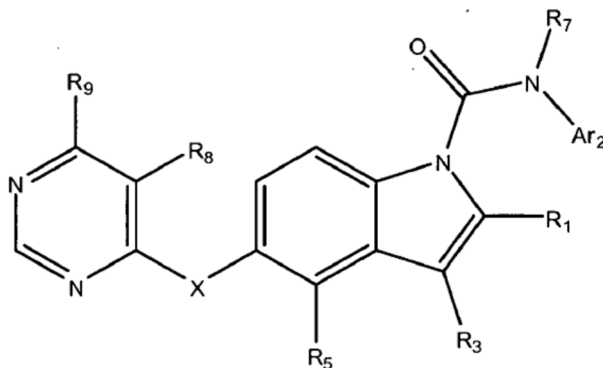
Número de Ejemplo/Ejemplo de Ref.	IC ₅₀ (nM)
24-F	2
27-I	< 1
54-B	1
54-C	19
39	2
24-F	24
51-D	11
33-L	87
54-H	1
54-I	< 1
19-K	222
20-C	6
137-O	10
136-J	36
56-S	89
135-BE	< 1
134-AM	6

Número de Ejemplo/Ejemplo de Ref.	IC ₅₀ (nM)
57-AB	< 1
54-V	63
134-AC	4
135-C	< 1
135-A	2
136-I	1
136-K	91
137-C	3
149-F	6
137-AA	2
137-AB	1
148-G	88
135-AA	< 1
135-BH	2
137-I	100
68-F	8

Número de Ejemplo/Ejemplo de Ref.	IC ₅₀ (nM)
56-U	2
135-D	< 1
137-E	9
137-F	19
137-P	11
135-BI	3
57-C	< 1
25-D	3
137-N	14
135-AS	10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula III:



III

o una sal del mismo, en donde:

5 R₁ es hidrógeno o C₁-C₆alquilo;

R₃ es hidrógeno o C₁-C₆alquilo;

R₅ es hidrógeno o halógeno;

R₇ es hidrógeno o C₁-C₆alquilo;

X es O o S;

10 R₈ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y C₁-C₄alquilo;

R₉ se selecciona del grupo que consiste de (CH₂)_nNHR₁₃, (CR₁₁R₁₂)_nheterociclo, (CR₁₁R₁₂)_nOR₁₅, (CH₂)_nS(O)_mR₁₇ y (CH₂)_nS(O)_mN(R₁₈)₂;

15 Ar₂ es un heteroarilo de cinco miembros que tiene 1 átomo de nitrógeno en el anillo y 0 o 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de N y O y en donde dicho grupo heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste de C₁-C₄alquilo, C₁-C₄haloalquilo, C₁-C₄alcoxi, C₁-C₄haloalcoxi, halógeno, amino, aminoC₁-C₄alquilo, mono- y di-C₁-C₄alquilaminoC₁-C₄alquilo, mono- y di-C₁-C₄alquilamino, hidroxilo, CO₂C₁-C₄alquilo, fenilC₀-C₄alquilo, C₃-C₆cicloalquilC₀-C₂alquilo, aminosulfonilo, y mono- y di-C₁-C₄alquilaminosulfonilo;

m es 0, 1, o 2;

20 n es 1 o 2;

R₁₁ y R₁₂ Son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste de hidrógeno y C₁-C₄alquilo;

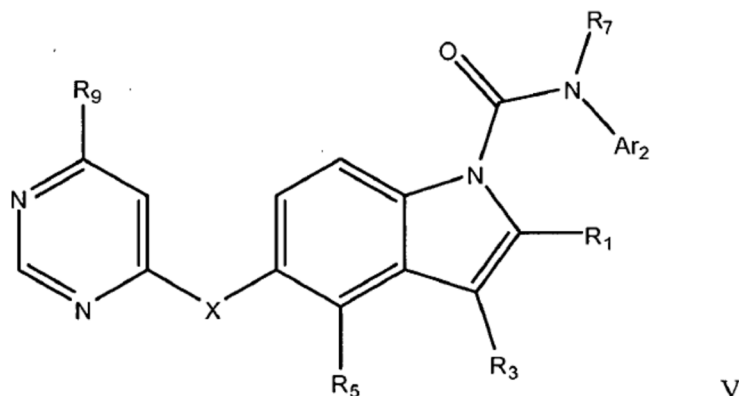
R₁₃ es hidrógeno, C₁-C₄alquilo, hidroxilC₁-C₄alquilo, o C₃-C₆cicloalquilo;

R₁₅ es hidrógeno o C₁-C₄alquilo;

25 R₁₇ es C₁-C₄alquilo; y

R₁₈ se selecciona independientemente en cada caso del grupo que consiste de hidrógeno, metilo o etilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, de acuerdo con la fórmula V:



o una sal del mismo, en donde:

R₉ se selecciona del grupo que consiste de CH₂NHR₁₃, CH₂OR₁₅, y CH₂S(O)₂N(R₁₈)₂;

R₁₃, se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, C₁-C₄alquilo, e hidroxíC₁-C₄alquilo.

5 3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el R₈ es hidrógeno.

4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde

R₁ es hidrógeno, metilo o etilo;

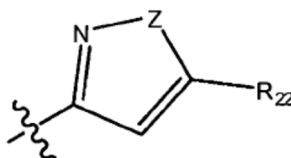
R₃ es hidrógeno;

R₅ es hidrógeno, fluoro o cloro;

10 R₉ se selecciona del grupo que consiste de CH₂NHR₁₃, CH₂heterociclo, CH₂OR₁₅, and CH₂S(O)₂R₁₇; y

Ar₂ es un heteroarilo de cinco miembros que tiene 1 átomo de nitrógeno de anillo y 0 o 1 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de N y O y en donde dicho grupo heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste de C₁-C₄alquilo, C₁-C₄haloalquilo, halógeno, hidroxilo, fenilo, y C₃-C₆cicloalquilo;

15 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal del mismo, en donde Ar₂ es un grupo de la fórmula



en donde

R₂₂ se selecciona de C₁-C₄alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₁-C₄haloalquilo, fenilo; y Z es O, NH o N(C₁-C₄alkil).

20 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R₂₂ se selecciona de C₁-C₄alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, 1-metil-C₃-C₆cicloalquilo, y C₁₋₂haloalquilo; y

Z es O o NH.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R₂₂ se selecciona de isopropilo, tert-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, 1-etil-ciclopropilo, 1-metilciclobutilo, 1-etilciclobutilo, y trifluorometilo; y

25

Z es O.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R₇ es hidrógeno.

9. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo que se selecciona de

(5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Benciloximetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

5 (5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Hidroximetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

(5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

(5-tert-butil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

(3-tert-butil-isoxazol-5-il)-amida del ácido;5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

(5-tert-butil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 4-Fluoro-5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

10 (5-tert-butil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-Fluoro-5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

(5-tert-butil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Benciloximetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

(5-tert-butil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

(5-trifluorometil-1 H-pirazol-3-il)-amida del ácido 4-Fluoro-5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

15 Tert-butil éster del ácido {6-[1-(5-tert-Butil-isoxazol-3-ilcarbamoil)-4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi]-pirimidin-4-ilmetil}-metilcarbámico;

(5-tert-butil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 4-Fluoro-2-metil-5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

[5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Hidroximetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Hidroximetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

(5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Hidroximetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

20 (5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Hidroximetil-pirimidin-4-iloxi)-4-metil-indol-1-carboxílico;

(5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Hidroximetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

[5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Hidroximetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

[5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Tetrazol-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

[5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Tetrazol-2-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

25 (5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Tetrazol-2-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

(5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Tetrazol-2-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

(5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Tetrazol-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

(5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Tetrazol-1-ilmetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

[5-(1-methyl ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

30 (5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

(5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Dimetilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;

- (1-tert-butil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Ciclopropilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Etilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Propilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- 5 (5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-[6-(Isopropilamino-metil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Ciclobutilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- 10 [5-metil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- [5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- 15 (5-ciclopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-{6-[(2-Metoxi-Etilamino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico;
- (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- [5-(4-metil-tetrahidro-piran-4-il)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- [5-(1-metil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- 20 (1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- [5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- [5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Aminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (1,5-diciclopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- 25 (5-ciclopropil-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- [1-metil-5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico;
- [5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-[6-(2-Metilamino-etil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico;
- 30 (5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-[6-(2-Dimetilamino-etil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-[6-(2-Metilamino-etil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico;
- [5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-{6-[(Acetil-metil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico;

- (5-isopropil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 5-{6-[(Acetil-metil-amino)-metil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico;
- (5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-{6-[2-(Acetil-metil-amino)-etil]-pirimidin-4-iloxi}-indol-1-carboxílico;
- [5-(1-metil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-[6-(2-Metoxi-etoximetil)-pirimidin-4-iloxi]-indol-1-carboxílico;
- (4-(1-(5-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-1H-indol-5-iloxi)pirimidin-2-il)metil(metil)carbamato de tert-butilo;
- 5 N-(5-ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-((metilamino)metil)pirimidin-4-iloxi)-1H-indol-1-carboxamida;
- (5-isopropil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico; o
- (5-tert-butil-isoxazol-3-il)-amida del ácido 4-Fluoro-2-metil-5-(6-metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico.
10. El compuesto de la reivindicación 1 que es [5-(1-trifluorometil-ciclopropil)-isoxazol-3-il]-amida del ácido 5-(6-Hidroximetil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico o una sal del mismo.
- 10 11. El compuesto de la reivindicación 1 que es (5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico o una sal del mismo.
12. El compuesto de la reivindicación 1 que es (1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 5-(6-Metilaminometil-pirimidin-4-iloxi)-indol-1-carboxílico o una sal del mismo.
- 15 13. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y al menos un vehículo.
14. Una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales.
15. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal del mismo para su uso como medicamento.
- 20 16. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedades dependientes de un receptor VEGF-R seleccionadas de
- 25 degeneración macular húmeda y seca relacionada con la edad, atrofia geográfica, retinopatía serosa central, edema macular quistoide, retinopatía diabética, retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético, rubeosis iridis, retinopatía de prematuridad, oclusiones de venas retinales centrales y ramificadas, neovascularización/edema retinal inflamatorio/infeccioso, retinoblastoma, melanoma, tumores oculares, desprendimiento retinal, neovascularización miópica, rayas angioideas, enfermedad de Eales, retinopatía isquémica ruptura coroidal, uso de lentes de contacto, ojo seco, blefaritis, distrofias de la córnea, trauma y cirugía previa a la córnea, quemaduras de córnea, rechazo de injerto de córnea, enfermedad inmunológica de la córnea, y enfermedades degenerativas de la córnea.