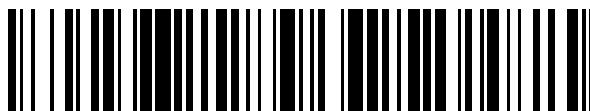


19

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 794 654**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 519/00** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)  
**A61P 9/12** (2006.01)  
**A61P 9/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2016 PCT/US2016/067654**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.06.2017 WO17112617**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2016 E 16823455 (7)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 3394067**

54 Título: **Derivados de 4-amino-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y los respectivos derivados de (1H-indazol-3-il) como moduladores de GMPc para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares**

30 Prioridad:

**22.12.2015 WO PCT/CN2015/098251**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.11.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BERGER, RAPHELLE;**  
**CHEN, YI-HENG;**  
**LI, GUOQING;**  
**GARFUNKLE, JOIE;**  
**LI, HONG;**  
**MIAO, SHOUWU;**  
**RAGHAVAN, SUBHAREKHA;**  
**SMITH, CAMERON, J.;**  
**STELMACH, JOHN;**  
**WHITEHEAD, ALAN;**  
**ZHANG, RUI;**  
**ZHANG, YONG;**  
**FU, JIANMIN;**  
**JI, GANG y**  
**JIANG, FALONG**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 794 654 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 4-amino-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y los respectivos derivados de (1H-indazol-3-il) como moduladores de GMPc para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

5

**Antecedentes de la invención**

El GMP cíclico (GMPc) es un importante mensajero intracelular que desencadena una multitud de efectos diferentes a través de la modulación de las proteínas quinasas dependientes de GMPc, fosfodiesterasas y canales iónicos. Ejemplos son la relajación de los músculos lisos, la inhibición de la activación de trombocitos y la inhibición de la proliferación de células musculares lisas y de la adhesión de leucocitos. El GMPc es producido por guanilato ciclasas particuladas y solubles como respuesta a una serie de estímulos extracelulares e intracelulares. En el caso de las guanilato ciclasas particuladas, la estimulación se realiza esencialmente mediante mensajeros peptídicos, tales como el péptido natriurético auricular o el péptido natriurético cerebral. Las guanilato ciclasas solubles ("GCs"), que son proteínas hemo heterodiméricas citosólicas, por el contrario, están esencialmente regulados por una familia de factores de bajo peso molecular que se forman enzimáticamente. El estimulante más importante es el monóxido de nitrógeno ("NO") o una especie estrechamente relacionada. La función de otros factores, tales como el monóxido de carbono o el radical hidroxilo aún no está clara. La unión de NO al hemo con la formación de un complejo penta-coordinado hemo-nitrosilo se propone como el mecanismo de activación por NO. La liberación asociada de la histidina que está unida en estado basal al hierro convierte la enzima en la conformación activa.

10

15

20

Las guanilato ciclasas solubles activas se componen cada una de una subunidad  $\alpha$  y  $\beta$ . Se han descrito varios subtipos de subunidades que difieren entre sí con respecto a la secuencia, distribución y expresión específica de tejido en diferentes etapas de desarrollo. Los subtipos  $\alpha_1$  y  $\beta_1$  se expresan principalmente en cerebro y pulmón, mientras que  $\beta_2$  se encuentra, en particular, en el hígado y los riñones. Se demostró que el subtipo  $\alpha_2$  estaba presente en el cerebro fetal humano. Las subunidades conocidas como  $\alpha_3$  y  $\beta_3$  se aislaron del cerebro humano y son homólogas a  $\alpha_1$  y  $\beta_1$ . Trabajos más recientes indican una subunidad  $\alpha_2$  que contiene un inserto en el dominio catalítico. Todas las subunidades muestran grandes homologías en la región del dominio catalítico. Las enzimas presumiblemente contienen un hemo por heterodímero, que se une mediante  $\beta_1$ -Cys-78 y/o  $\beta_1$ -His-105 y es parte del centro regulador.

25

30

En condiciones patológicas, la formación de factores activadores de guanilato ciclasa puede reducirse o puede promoverse su degradación debido a la mayor incidencia de radicales libres. La activación reducida resultante de las GCs conduce, mediante un debilitamiento de la respuesta celular mediada por GMPc respectiva, por ejemplo a un aumento de la presión arterial, a la activación plaquetaria o al aumento de la proliferación celular y la adhesión celular. Como consecuencia, se produce formación de disfunción endotelial, aterosclerosis, hipertensión, angina de pecho estable o inestable, trombosis, infarto de miocardio, derrames cerebrales o disfunción eréctil. La estimulación farmacológica de GCs ofrece la posibilidad de normalizar la producción de GMPc y, por lo tanto, puede hacer posible el tratamiento y/o la prevención de tales trastornos.

35

40

Para la estimulación farmacológica de la GCs, se han utilizado compuestos cuya actividad se basa en una liberación intermedia de NO, por ejemplo nitratos orgánicos. El inconveniente de este tratamiento es el desarrollo de tolerancia y una reducción de la actividad, y la dosis más alta que se requiere debido a esto.

45

Vesely describió varios estimuladores de GCs que no actúan mediante la liberación de NO en una serie de publicaciones. Sin embargo, los compuestos, la mayoría de los cuales son hormonas, hormonas vegetales, vitaminas o compuestos naturales, tales como, por ejemplo, venenos de serpientes, predominantemente solo tienen efectos débiles sobre la formación de GMPc en lisados celulares. D. L. Vesely, Eur. J. Clin. Invest., vol.15, 1985, p. 258; D. L. Vesely, Biochem. Biophys. Res. Comm., vol. 88, 1979, pág. 1244. Ignarro et al., Adv. Pharmacol., vol. 26, 1994, p. 35 demostraron una estimulación de la guanilato ciclasa libre de hemo por la protoporfirina IX. Petti bone et al., Eur. J. Pharmacol., vol. 116, 1985 p. 307, describieron una acción antihipertensiva del hexafluorofosfato de difenilodonio y lo atribuyó a una estimulación de GCs. De acuerdo con Yu et al., Brit. J. Pharmacol, vol. 114, 1995, p.1587, la isoliquiritigenina, que tiene una acción relajante en aortas de ratas aisladas, también activa la GCs. Ko et al., Blood vol. 84, 1994, pág. 4226, Yu et al., Biochem. vol. 306, 1995, pags. 787, y Wu et al., Brit. J. Pharmacol. vol. 116, 1995, pág. 1973, demostraron una actividad estimuladora de GCs de 1-bencil-3-(5-hidroximetil-2-furil)indazol y demostraron una acción antiproliferativa e inhibidora de trombocitos. Los pirazoles y los pirazoles condensados que exhiben una actividad estimuladora de GCs se describen en la Patente Europea No. 908,456 y la Solicitud de Patente Alemana No. 19,744,027. El documento WO 2011/149921 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; 1 de diciembre de 2011) desvela, por ejemplo, derivados de 4-amino-2-(1H-pirazolo[3,4-b] piridin-3-il)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y derivados de 4-amino-2-(1H-indazol-3-il)-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo [2,3-d] pirimidina como moduladores de la producción de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) para el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares.

50

55

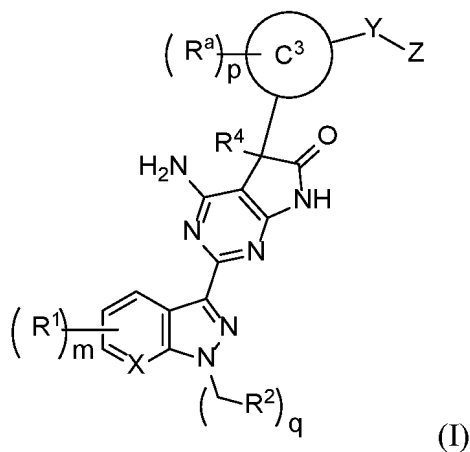
60

Actualmente, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención efectúan una fuerte activación de guanilato ciclasa soluble y, por lo tanto, pueden ser adecuados para la terapia y la profilaxis de trastornos que están asociados con un bajo nivel de GMPc.

65

**Sumario de la invención**

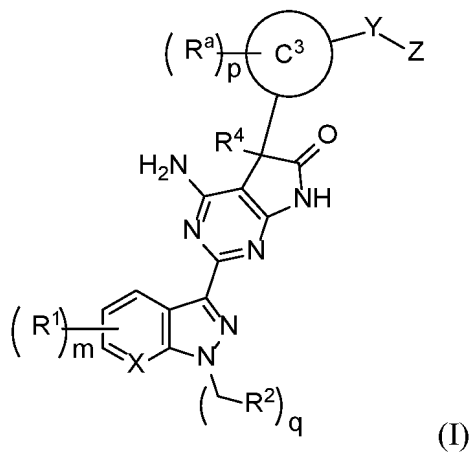
5 La presente invención se refiere a compuestos que activan la guanilato ciclasa soluble y pueden ser valiosos compuestos farmacéuticamente activos para la terapia y profilaxis de enfermedades, por ejemplo para enfermedades cardiovasculares, tales como hipertensión, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, angina de pecho, diabetes, insuficiencia cardíaca, trombosis, enfermedad renal crónica, fibrosis o aterosclerosis. Los compuestos de Fórmula (I)



son capaces de modular la producción del cuerpo de monofosfato de guanosina cíclico ("GMPc") y pueden ser adecuados para la terapia y la profilaxis de enfermedades asociadas con un equilibrio alterado de GMPc. La invención se refiere además a procesos para preparar compuestos de Fórmula (I), al uso de tales compuestos para la terapia y profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente y para preparar compuestos para este propósito, y a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula (I).

**Descripción detallada de la invención**

20 En la realización n.º 1, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la Fórmula estructural (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

- 25 X es C(H) o N;  
 cada R<sup>1</sup> es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> u -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 R<sup>2</sup> es:
- 30 (a.) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de R<sup>2</sup> está sin sustituir o sustituido con 1 a 6 restos seleccionados independientemente entre flúor u -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 (b.) el anillo C<sup>2</sup>, en el que el anillo C<sup>2</sup> es:
- 35 (i.) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;  
 (ii.) fenilo;

- (iii.) un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; o
- (iv.) un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

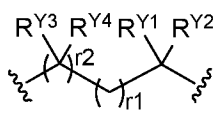
5 en el que el anillo C<sup>2</sup> está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 restos seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> u oxo;

10 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; el anillo C<sup>3</sup> es:

- (a.) fenilo;
  - (b.) un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;
  - (c.) un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; o
  - (d.) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;
- 15 cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente entre halo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, oxo o hidroxil;

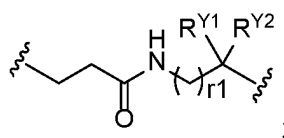
20 Y es:

- (a.) un enlace;
- (b.) un grupo de la fórmula

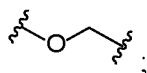


25 en la que R<sup>Y1</sup> y R<sup>Y2</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxil, flúor, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o amino; o, como alternativa, R<sup>Y1</sup> y R<sup>Y2</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; R<sup>Y3</sup> y R<sup>Y4</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxil, flúor o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o, como alternativa, R<sup>Y3</sup> y R<sup>Y4</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

- (c.) un grupo de la fórmula

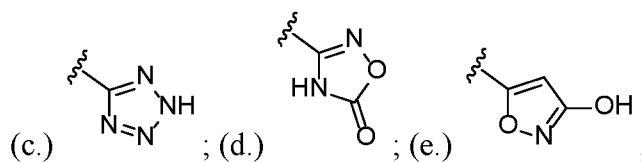


- (d.) el anillo A<sup>H</sup>, en el que el anillo A<sup>H</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo, en el que el anillo A<sup>H</sup> está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 restos seleccionados independientemente entre halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- (e.) un grupo -CH=CH-; o
- (f.) un grupo



40 Z es:

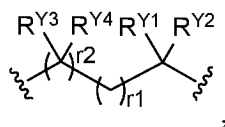
- (a.) -CO<sub>2</sub>H; (b.) -C(O)N(H)OH;



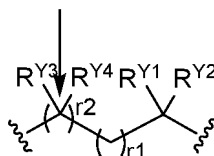
- (f.) -SO<sub>3</sub>H; (g.) -P(=O)(OH)<sub>2</sub>; o (h.) -C(O)N(H)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- el subíndice m es 0, 1 o 2;
- el subíndice p es 0, 1, 2 o 3;
- el subíndice q es 0 o 1;
- el subíndice r1 es 0, 1, 2, 3 o 4; y

el subíndice r2 es 0 o 1.

En los compuestos de Fórmula (I), cuando Y es un grupo de la fórmula

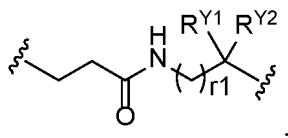


el átomo de carbono que porta R<sup>Y3</sup> y R<sup>Y4</sup> (indicado por la flecha en la fórmula estructural siguiente)

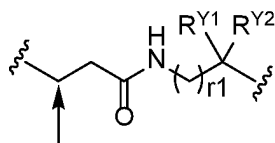


está enlazado a un átomo de anillo del anillo C<sup>3</sup>, y el átomo de carbono que porta R<sup>Y1</sup> y R<sup>Y2</sup> está enlazado a Z.

De un modo similar, en los compuestos de Fórmula (I), cuando Y es un grupo de la fórmula

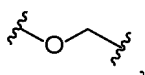


el átomo de carbono más a la izquierda (indicado por la flecha en la fórmula estructural siguiente)



está enlazado a un átomo de anillo del anillo C<sup>3</sup>, y el átomo de carbono que porta R<sup>Y1</sup> y R<sup>Y2</sup> está enlazado a Z.

De un modo similar, en los compuestos de Fórmula (I), cuando Y es un grupo de la fórmula



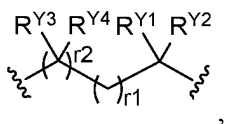
el átomo de oxígeno del grupo Y está enlazado a un átomo de anillo del anillo C<sup>3</sup>, y el átomo de carbono en el grupo Y está enlazado a Z.

30 En la realización n.º 2, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula estructural Fórmula (I), en el que el anillo C<sup>3</sup> es:

- 35
- (a.) fenilo;
  - (b.) un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;
  - (c.) un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; o
  - (d.) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

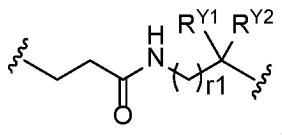
40 cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente entre halo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> u oxo; Y es:

- (a.) un enlace;
- (b.) un grupo de la fórmula



en la que  $R^{Y1}$  y  $R^{Y2}$  son independientemente H, alquilo  $C_1-C_3$ , hidroxi, flúor o hidroalquilo  $C_1-C_3$ ; o, como alternativa,  $R^{Y1}$  y  $R^{Y2}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo  $C_3-C_6$ ;  
 $R^{Y3}$  y  $R^{Y4}$  son independientemente H, alquilo  $C_1-C_3$ , hidroxi, flúor o hidroalquilo  $C_1-C_3$ ; o, como alternativa,  $R^{Y3}$  y  $R^{Y4}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo  $C_3-C_6$ ;

(c.) un grupo de la fórmula



o  
 (d.) el anillo  $A^H$ , en el que el anillo  $A^H$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$  o fenilo, en el que el anillo  $A^H$  está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 restos seleccionados independientemente entre halo o alquilo  $C_1-C_3$ ; y

las variables restantes son como se exponen en la realización n.º 1.

En la realización n.º 3, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula estructural Fórmula (I), en la que el subíndice q es 1 y  $R^2$  es alquilo  $C_2-C_3$  que está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 flúor; y las variables restantes son como se exponen en la realización n.º 2.

En la realización n.º 4, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula estructural Fórmula (I), en la que el subíndice q es 1, y el grupo



se selecciona entre  $-CH_2CH_2CF_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$  o  $-CH_2CH_2OCH_3$ ; y las variables restantes son como se exponen en la realización n.º 2.

En la realización n.º 5, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula estructural Fórmula (I), en la que el subíndice q es 1, y el grupo



es  $-CH_2CH_2CF_2CF_3$ ; y las variables restantes son como se exponen en la realización n.º 2.

En la realización n.º 6, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula estructural Fórmula (I), en la que el subíndice q es 1;  $R^2$  es el anillo  $C^2$ ;

el anillo  $C^2$  es fenilo, ciclohexilo, adamantilo, piridilo o tetrahidropirano; en el que el anillo  $C^2$  está sin sustituir o sustituido independientemente con 1 a 3 flúor o metilo; y

las variables restantes son como se exponen en la realización n.º 2.

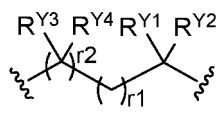
En la realización n.º 7, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula estructural Fórmula (I), en la que el anillo  $C^3$  es fenilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo o piridilo; y las variables restantes son como se exponen en la realización n.º 2.

En la realización n.º 8, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula estructural Fórmula (I), en la que el anillo  $C^3$  es fenilo; y las variables restantes son como se exponen en la realización n.º 2.

En la realización n.º 9, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula estructural Fórmula (I), en la que el anillo  $C^3$  es tiazolilo; y las variables restantes son como se exponen en la realización n.º 2.

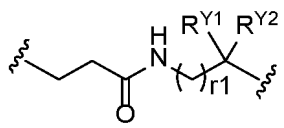
En la realización n.º 10, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula estructural Fórmula (I), en la que el anillo  $C^3$  es oxazolilo; y las variables restantes son como se exponen en la realización n.º 2.

En la realización n.º 11, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula estructural Fórmula (I), en la que Y es el grupo de la fórmula



y las variables restantes son como se exponen en la realización n.º 2.

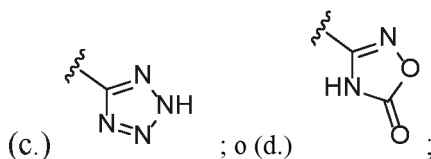
- 5 En la realización n.º 12, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula estructural Fórmula (I), en la que Y es el grupo de la fórmula



- 10 y las variables restantes son como se exponen en la realización n.º 2.

- En la realización n.º 13, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula estructural Fórmula (I), en la que Y es como se expone en las realizaciones n.º 11 o 12, el subíndice r1 es 1; el subíndice r2 es 0 (cuando está presente, como en la realización n.º 11); R<sup>Y1</sup> y R<sup>Y2</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; las variables restantes son como se exponen en la realización n.º 2.

- 20 En la realización n.º 14, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula estructural Fórmula (I), en la que Z es (a.) -CO<sub>2</sub>H; (b.) -C(O)N(H)OH;



- 25 y las variables restantes son como se exponen en la realización n.º 2.

En la realización n.º 15, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula estructural Fórmula (I), en la que Z es -CO<sub>2</sub>H, y las variables restantes son como se exponen en la realización n.º 2.

- 30 En la realización n.º 16, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula estructural Fórmula (I), en la que el subíndice m es 0 o 1, y las variables restantes son como se exponen en la realización n.º 2.

En la realización n.º 17, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula estructural Fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> es cloro o flúor, y las variables restantes son como se exponen en la realización n.º 2.

- 35 En la realización n.º 18, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula estructural Fórmula (I), en la que X es C(H); y las variables restantes son como se exponen en la realización n.º 2.

- 40 En la realización n.º 19, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula estructural Fórmula (I), en la que X es N; y las variables restantes son como se exponen en la realización n.º 2.

En la realización n.º 20, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula estructural Fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es metilo o ciclopropilo, y las variables restantes son como se exponen en la realización n.º 2.

- 45 En la realización n.º 21, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula estructural Fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es metilo, y las variables restantes son como se exponen en la realización n.º 2.

En la realización n.º 22, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula estructural Fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> que está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 flúor:

- 50 el anillo C<sup>3</sup> es como se expone en la realización n.º 7;  
Y es como se expone en la realización n.º 11;  
Z es como se expone en la realización n.º 14;

R<sup>1</sup> es cloro o flúor;

X es C(H) o N;

R<sup>4</sup> es metilo o ciclopropilo;

el subíndice m es 0 o 1;

5 el subíndice q es 1; y

R<sup>a</sup>, R<sup>Y1</sup>, R<sup>Y2</sup>, R<sup>Y3</sup>, R<sup>Y4</sup> y los subíndices p, r1 y r2 son como se exponen en la realización n.º 2.

En la realización n.º 23, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula estructural Fórmula (I),  
 10 en la que el grupo

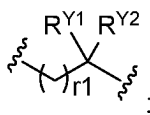


es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>:

15 el anillo C<sup>3</sup> es como se expone en la realización n.º 8, 9 o 10;

R<sup>a</sup> es flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi u oxo;

Y es



20 R<sup>Y1</sup> y R<sup>Y2</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

Z es -CO<sub>2</sub>H;

R<sup>1</sup> es cloro o flúor;

X es C(H) o N;

25 R<sup>4</sup> es metilo;

el subíndice m es 0 o 1;

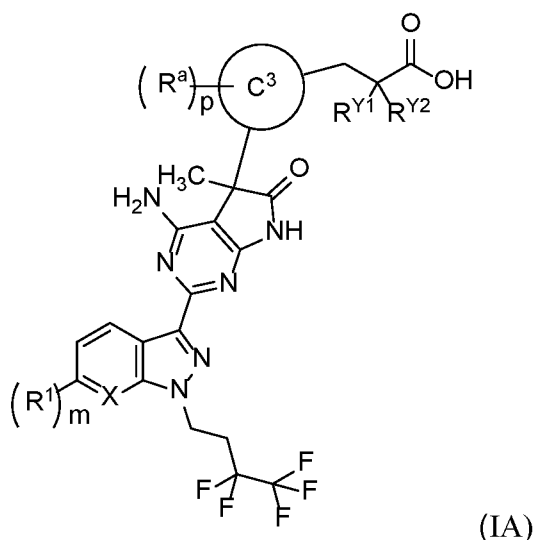
el subíndice p es 0, 1 o 2;

el subíndice q es 1; y

el subíndice r1 es 1.

30

En la realización n.º 24, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la Fórmula (IA)



(IA)

35 en la que

X es C(H) o N;

R<sup>1</sup> es metilo o halo;

C<sup>3</sup> es fenilo o tiazolilo;

40 R<sup>a</sup> es metilo, ciano o halo;

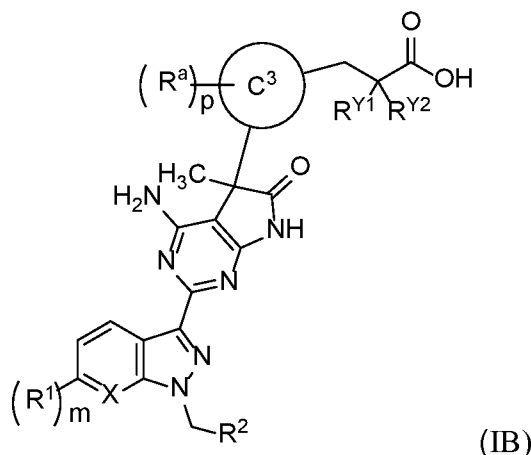
R<sup>Y1</sup> y R<sup>Y2</sup> son independientemente H o metilo;

el subíndice m es 0 o 1; y

el subíndice p es 0 o 1.



En la realización n.º 25, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la Fórmula (IB)



5  
en la que

X es C(H) o N;  
R<sup>1</sup> es metilo o halo;  
10 R<sup>2</sup> es el anillo C<sup>2</sup>, en el que el anillo C<sup>2</sup> es:

- (i) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;  
(ii.) fenilo;  
15 (iii.) un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; o (iv.) un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

en el que el anillo C<sup>2</sup> está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 restos seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> u oxo;  
20 C<sup>3</sup> es fenilo, tiazolilo u oxazolilo;  
R<sup>a</sup> es metilo, ciano o halo;  
R<sup>Y1</sup> y R<sup>Y2</sup> son independientemente H o metilo;  
el subíndice m es 0 o 1; y  
el subíndice p es 0 o 1.

25 En la realización n.º 26, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (IB), en la que R<sup>2</sup> es fenilo que está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 restos seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> u -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y las variables restantes son como se exponen en la realización n.º 25.

30 En la realización n.º 27, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (IA), en la que R<sup>1</sup> es halo;  
C<sup>3</sup> es fenilo, tiazolilo, oxazolilo o benzotiazolilo;  
R<sup>Y1</sup> y R<sup>Y2</sup> son independientemente H, metilo o amino; y  
35 X, R<sup>a</sup> y los subíndices m y p son como se exponen en la realización n.º 24.

En la realización n.º 28, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (IB), en la que R<sup>1</sup> es halo;  
40 C<sup>3</sup> es fenilo, tiazolilo, oxazolilo o benzotiazolilo;  
R<sup>Y1</sup> y R<sup>Y2</sup> son independientemente H, metilo o amino; y  
X, R<sup>2</sup>, R<sup>a</sup> y los subíndices m y p son como se exponen en la realización n.º 25.

En la realización n.º 29, la presente invención proporciona el compuesto que tiene la fórmula (IB), en la que R<sup>2</sup> es fenilo y  
45 X, R<sup>1</sup>, C<sup>3</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>Y1</sup>, R<sup>Y2</sup>, los subíndices m y p son como se exponen en la realización n.º 25.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre:

50 ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;

- ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 5 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-2-bromofenil)propanoico;
- ácido 3-{4-[4-amino-2-[6-cloro-1-[(4-metilciclohexil)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil}propanoico;
- 10 ácido 3-{4-[4-amino-2-[6-cloro-1-[tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil}propanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido 3-(6-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}piridin-3-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 15 ácido 3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 20 ácido 3-(3-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoico;
- 25 ácido 3-(4-{4-amino-2-(1-butil-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-2-(1-butil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 30 ácido 3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2-metilpropanoico;
- 35 ácido 3-(4-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 40 ácido 3-(4-{4-amino-5-metil-2-[6-metil-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 45 ácido 3-(3-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 50 ácido 3-(4-{4-amino-2-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}benzoico);
- ácido 3-(3-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;
- 55 ácido (4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)acético;
- ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoico;
- ácido 2-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropanoico;
- 60 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 1-[(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil] ciclopropanocarboxílico;
- ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;
- 65 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2-metilpropanoico;

- ácido 2-{4-[4-amino-2-(1-butil-6-cloro-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}acético;
- ácido 3-{4-[4-amino-2-(1-butil-6-cloro-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}propanoico;
- 5 ácido 3-{4-[4-amino-2-(1-butil-6-cloro-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil}-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-{4-[4-amino-2-(1-butil-6-cloro-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil}propanoico;
- 10 ácido 3-(3-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 15 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-{4-[4-amino-2-(6-cloro-1-pentil-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil}propanoico;
- 20 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido 3-{4-[4-amino-2-(6-cloro-1-hexil-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil}propanoico;
- 25 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido 3-(3-{4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 30 ácido 4-(2-{4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)butanoico;
- ácido 3-(2-{4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)propanoico;
- ácido 2-(2-{4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)acético;
- 35 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4-dimetilpentil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido 3-(3-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 40 ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)propanoico;
- ácido 4-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)butanoico;
- 45 ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-(4-[4-amino-2-{6-cloro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-[4-amino-2-{6-cloro-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 50 ácido 3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido 3-(3-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 55 ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 60 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 65 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;

- ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 5 ácido 3-(4-{2-[1-(adamantan-1-ilmetil)-6-cloro-1H-indazol-3-il]-4-amino-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 10 ácido 3-(2-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-2-[5-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido 3-(2-{4-amino-2-[5-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 15 ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido 3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 20 ácido (2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)acético;
- ácido 3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-3-metilbutanoico;
- 25 ácido 2-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)ciclopropanocarboxílico;
- ácido 1-[(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)metil]ciclopropanocarboxílico;
- ácido 3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)propanoico;
- 30 ácido (2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-4-metil-1,3-tiazol-5-il)acético;
- ácido 3-(2-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 35 ácido 3-(2-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-{2-[4-amino-2-(1-butyl-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 40 ácido 3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)propanoico;
- ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 45 ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-(2-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 50 ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)benzoico;
- ácido 4-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-5-metil-1,3-tiazol-4-il)benzoico;
- 55 ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-(2-{4-amino-5-ciclopropil-2-[5-fluoro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 60 3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-N-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;
- ácido [5-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il]acético;
- ácido 2-[5-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il]-2-metilpropanoico;
- 65 (3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoic)glicina;

- ácido 2-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanamido)-2-metilpropanoico;  
 (3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoilo)-D-alanina;  
 5 (3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoilo)-L-alanina;  
 ácido (2R)-2-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanamido)butanoico;  
 10 ácido (2S)-2-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanamido)butanoico;  
 (3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoilo)-D-serina;  
 (3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoilo)-D-treonina;  
 15 *N*-((2H-tetrazol-5-il)metil)-3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanamida;  
 ácido 3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il)propanoico;  
 20 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-{4-amino-2-(1-butyl-6-metil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-{4-[2-(2H-tetrazol-5-il)etil]fenil}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;  
 25 ácido 4-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)butanoico;  
 ácido (4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)acético;  
 30 ácido 4-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)butanoico;  
 ácido 4-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)butanoico;  
 ácido 2-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)acético;  
 35 ácido 2-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)acético;  
 ácido 3-(6-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}piridin-3-il)propanoico;  
 40 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-cianofenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-metilfenil)propanoico;  
 45 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-hidroxifenil)propanoico;  
 ácido (5S)-3-[2-[4-amino-5-metil-6-oxo-2-{1-[tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil]-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido 3-{2-[4-amino-5-metil-6-oxo-2-{1-[tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil]-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 50 ácido (5S)-3-[2-[4-amino-5-metil-2-{1-[4-metilciclohexilmetil]-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido 3-[2-[4-amino-5-metil-2-{1-[4-metilciclohexilmetil]-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 55 ácido 4-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-difluorobutanoico;  
 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 60 ácido 3-(6-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}piridin-3-il)propanoico;  
 ácido 2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-benzotiazol-5-carboxílico;  
 65 ácido 3-(6-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}piridin-3-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido 3-{2-[4-amino-2-[6-cloro-1-[4-metilciclohexilmetil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido (5S)-3-[2-[4-amino-2-{6-fluoro-1-[tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;

- ácido 3- {2-[4-amino-2-{6-fluoro-1-[tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 4-(2-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il)-2,2-difluorobutanoico;
- 5 ácido (5*S*)-3-{2-[4-amino-2-{6-fluoro-1-[4-metilciclohexilmetil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-(2-[4-amino-2-{6-fluoro-1-[4-metilciclohexilmetil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 10 ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-ciclopropil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-(2-{4-amino-5-ciclopropil-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 15 ácido 2-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}piridin-2-carboxílico;
- 20 ácido 3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 25 ácido 4-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il)benzoico;
- ácido 4-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)benzoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-5-ciclopropil-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 30 ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[1-(3-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(3-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 35 ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 40 ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}benzoico;
- 45 ácido 4-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)benzoico;
- ácido (2*E*)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)prop-2-enoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-ciclopropil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 50 ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(ciclopentilmetil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 55 ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(ciclopentilmetil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(ciclopentilmetil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (S)-3-(4-[4-amino-2-{6-cloro-1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 60 ácido 4-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il)benzoico;
- ácido 4-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)benzoico;
- 65 ácido 4-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilbutanoico;



- ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(2,3-difluorobencil)-6-fluoro-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[1-(ciclohexilmetil)-6-fluoro-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 5 ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(ciclohexilmetil)-6-fluoro-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)acético;
- 10 ácido 4-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilbutanoico;
- ácido 4-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilbutanoico;
- ácido 4-{2-[4-amino-2-{6-cloro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilbutanoico;
- 15 ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3-dimetilbutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}benzoico;
- 20 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[1-(3,3-dimetilbutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluoro-3-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluoro-3-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 25 ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluoro-5-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluoro-5-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 30 ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-((3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-((3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (2*E*)-3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)prop-2-enoico;
- 35 ácido (2*E*)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)prop-2-enoico;
- ácido 2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}piridin-4-carboxílico;
- 40 ácido 4-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilbutanoico;
- ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 45 ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (S)-3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-indazol-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 50 ácido (S)-3-(4-{4-amino-5-metil-2-[1-(3-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido 3-(2-{4-amino-5-metil-2-[1-(3-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[1-(ciclopentilmetil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 55 ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (5*S*)-3-{2-[4-amino-5-metil-6-oxo-2-{1-[tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil]-1H-indazol-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 60 ácido 3-{2-[4-amino-5-metil-6-oxo-2-{1-[tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil]-1H-indazol-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 3-{2-[4-amino-5-metil-2-{1-[4-metilciclohexilmetil]-1H-indazol-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (S)-3-{4-[4-amino-2-{1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 65 ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluoro-3-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;



- (S)-3-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-D-alanina;  
 ácido 3-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1H-imidazol-4-il)propanoico;
- 5 (S)-4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-{4-[2-metil-2-(2H-tetrazol-5-il)propil]tiazol-2-il}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;  
 (S)-4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-{4-[2-(2H-tetrazol-5-il)etil]fenil}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;
- 10 (S)-4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-{4-[2-metil-2-(2H-tetrazol-5-il)propil]-1,3-tiazol-2-il}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;  
 4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-{4-[2-metil-2-(2H-tetrazol-5-il)propil]-1,3-oxazol-2-il}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;
- 15 (S)-4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-5-{4-[2-(2H-tetrazol-5-il)etil]fenil}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;  
 (S)-4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-5-{4-[2-metil-2-(2H-tetrazol-5-il)propil]-1,3-tiazol-2-il}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;
- 20 (S)-4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-{4-[2-(2H-tetrazol-5-il)etil]fenil}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;  
 5-[4-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]-4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;
- 25 5-{4-[(2H-tetrazol-5-il)etil]fenil}-4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;  
 (S)-5-{4-[2-(2H-tetrazol-5-il)etil]fenil}-4-amino-2-{1-[(3-fluoropiridin-2-il)etil]-1H-indazol-3-il}-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;
- 30 5-{5-[2-(2H-tetrazol-5-il)etil]piridin-2-il}-4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;  
 5-{5-[2-(2H-tetrazol-5-il)etil]piridin-2-il}-4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;
- 35 4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-{4-[2-metil-2-(2H-tetrazol-5-il)propil]oxazol-2-il}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;  
 4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;
- 40 4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;  
 4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;
- 45 4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-[3-(2H-tetrazol-5-il)fenil]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;  
 5-[6-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]-4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;
- 50 ácido 6-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}piridin-3-carboxílico;  
 ácido 6-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}picolínico;
- 55 (S)-4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-{4-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]fenil}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;  
 ácido [2-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)etil]fosfónico;
- 60 ácido 2-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)etanosulfónico;  
 (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-*N*-(metilsulfonil)propanamida;
- 65 ácido (4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenoxi)acético;  
 ácido 3-[1-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-il]propanoico;
- 60 ácido 3-(1-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)piperidin-4-il)propanoico;  
 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}ciclohexil)propanoico;  
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre:

- 65 ácido (R)-3-(2-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;

- ácido (R)-3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (R)-3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 5 ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-bromofenil)propanoico;
- ácido (5R)-3-{4-[4-amino-2-{6-cloro-1-[(4-metilciclohexil)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil}propanoico;
- 10 ácido (R)-3-{4-[4-amino-2-{6-cloro-1-[tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil}propanoico;
- ácido (R)-3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido (R)-3-(6-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}piridin-3-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 15 ácido (R)-3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 20 ácido (R)-3-(3-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (R)-3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoico;
- ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-(1-butil-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 25 ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-(1-butil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido (R)-3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 30 ácido (R)-3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (5R)-3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2-metilpropanoico;
- ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 35 ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido (R)-3-(4-{4-amino-5-metil-2-[6-metil-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 40 ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido (R)-3-(3-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 45 ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 50 ácido (R)-3-(4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzoico);
- ácido (R)-3-(3-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)acético;
- 55 ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoico;
- ácido (R)-2-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropanoico;
- ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 60 ácido (R)-1-[(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil] ciclopropanocarboxílico;
- ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;
- 65 ácido (5R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2-metilpropanoico;

- ácido (R)-2-{4-[4-amino-2-(1-butil-6-cloro-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}acético;
- ácido (R)-3-{4-[4-amino-2-(1-butil-6-cloro-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}propanoico;
- 5 ácido (R)-3-{4-[4-amino-2-(1-butil-6-cloro-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil}-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (R)-3-{4-[4-amino-2-(1-butil-6-cloro-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil}propanoico;
- 10 ácido (R)-3-(3-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 15 ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;
- 20 ácido (R)-3-{4-[4-amino-2-(6-cloro-1-pentil-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil}propanoico;
- ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido (R)-3-{4-[4-amino-2-(6-cloro-1-hexil-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil}propanoico;
- 25 ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido (R)-3-(3-{4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 30 ácido (R)-4-(2-{4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)butanoico;
- ácido (R)-3-(2-{4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)propanoico;
- ácido (R)-2-(2-{4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)acético;
- 35 ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4-dimetilpentil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido (R)-3-(3-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 40 ácido (R)-3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)propanoico;
- ácido (R)-4-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)butanoico;
- 45 ácido (R)-3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (R)-3-(4-[4-amino-2-{6-cloro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido (R)-3-(4-[4-amino-2-{6-cloro-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 50 ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido (R)-3-(3-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 55 ácido (R)-3-(2-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (R)-3-(2-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 60 ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 65 ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;

- ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 5 ácido (R)-3-(4-{2-[1-(adamantan-1-ilmetil)-6-cloro-1H-indazol-3-il]-4-amino-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- 10 ácido (R)-3-(2-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[5-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido (R)-3-(2-{4-amino-2-[5-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 15 ácido (R)-3-(2-{4-amino-2-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;
- ácido (R)-3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 20 ácido (R)-3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (R)-3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)acético;
- 25 ácido (R)-3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-3-metilbutanoico;
- ácido (5R)-2-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)ciclopropanocarboxílico;
- ácido (R)-1-[(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)metil]ciclopropanocarboxílico;
- 30 ácido (R)-3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)propanoico;
- ácido (R)-2-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il)acético;
- ácido (R)-3-(2-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 35 ácido (R)-3-(2-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (R)-3-(2-{4-amino-2-(1-butil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (R)-3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 40 ácido (R)-3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)propanoico;
- ácido (R)-3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 45 ácido (R)-3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (R)-3-(2-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 50 ácido (R)-3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-177-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (R)-3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)benzoico;
- ácido (R)-4-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-5-metil-1,3-tiazol-4-il)benzoico;
- 55 ácido (R)-3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (R)-3-(2-{4-amino-5-ciclopropil-2-[5-fluoro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- (R)-3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-N-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;
- 60 ácido (R)-[5-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il]acético;
- ácido (R)-2-[5-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il]-2-metilpropanoico;
- 65 (R)-3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoic)glicina;

- ácido (R)-2-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanamido)-2-metilpropanoico;  
 (5R)-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoilo)-D-alanina;  
 5 (5R)-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoilo)-L-alanina;  
 ácido (5R)-(2R)-2-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanamido)butanoico;  
 ácido (5R)-(2S)-2-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanamido)butanoico;  
 10 (5R)-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoilo)-D-serina;  
 (5R)-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoilo)-D-treonina;  
 15 (R)-*N*-((2H-tetrazol-5-il)metil)-3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanamida;  
 ácido (R)-3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-2H-1,2,3-triazol-2-il)propanoico;  
 ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 20 ácido (R)-3-{4-[4-amino-2-(1-butil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil}propanoico;  
 (R)-4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-{4-[2-(2H-tetrazol-5-il)etil]fenil}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;  
 25 ácido (R)-4-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)butanoico;  
 ácido (R)-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)acético;  
 ácido (R)-4-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)butanoico;  
 30 ácido (R)-4-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)butanoico;  
 ácido (R)-2-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)acético;  
 35 ácido (R)-2-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)acético;  
 ácido (R)-3-(6-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}piridin-3-il)propanoico;  
 ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-2-cianofenil)propanoico;  
 40 ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-2-metilfenil)propanoico;  
 ácido (R)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-2-hidroxifenil)propanoico; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre:

- ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 50 ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 55 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-2-bromofenil)propanoico;  
 ácido (5S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4-metilciclohexil)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-[tetrahidro-2H-piran-2-il]metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 60 ácido (S)-3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(6-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}piridin-3-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 65 ácido (S)-3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-

- pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(3-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoico;  
 5 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-(1-butyl-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-(1-butyl-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 10 ácido (S)-3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;  
 15 ácido (5S)-3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2-metilpropanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 20 ácido (S)-3-(4-{4-amino-5-metil-2-[6-metil-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(3-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 25 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(3-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 30 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}benzoico;  
 ácido (S)-3-(3-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;  
 35 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)acético;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoico;  
 40 ácido (S)-2-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 45 ácido (S)-1-[(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]ciclopropanocarboxílico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido (5S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2-metilpropanoico;  
 50 ácido (S)-2-(4-[4-amino-2-(1-butyl-6-cloro-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il)acético;  
 ácido (S)-3-(4-[4-amino-2-(1-butyl-6-cloro-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoico;  
 ácido (S)-3-(4-[4-amino-2-(1-butyl-6-cloro-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;  
 55 ácido (S)-3-(4-[4-amino-2-(1-butyl-6-cloro-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(3-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;  
 60 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 65 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido (S)-3-(4-[4-amino-2-(6-cloro-1-pentil-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-

- il]fenil}propanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 5 ácido (S)-3-{4-[4-amino-2-(6-cloro-1-hexil-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}propanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 10 ácido (S)-3-(3-{4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-4-(2-{4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)butanoico;  
 ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)propanoico;  
 15 ácido (S)-2-(2-{4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)acético;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4-dimetilpentil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 20 ácido (S)-3-(3-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)propanoico;  
 25 ácido (S)-4-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)butanoico;  
 ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-{6-cloro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-indazol-3-il}-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 30 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-{6-cloro-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1H-indazol-3-il}-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 35 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(3-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 40 ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 45 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 50 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 55 ácido (S)-3-(4-{2-[1-(adamantan-1-ilmetil)-6-cloro-1H-indazol-3-il]-4-amino-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 60 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[5-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[5-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 65 ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-

- il}fenil)propanoico;
- ácido (S)-3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 5 ácido (S)-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)acético;
- ácido (S)-3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-3-metilbutanoico;
- ácido (5S)-2-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)ciclopropanocarboxílico;
- 10 ácido (S)-1-[(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)metil]ciclopropanocarboxílico;
- ácido (S)-3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)propanoico;
- ácido (S)-2-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-il)acético;
- 15 ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 20 ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-(1-butil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (S)-3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (S)-3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)propanoico;
- 25 ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 30 ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)benzoico;
- 35 ácido (S)-4-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-5-metil-1,3-tiazol-4-il)benzoico;
- ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- 40 ácido (S)-3-(2-{4-amino-5-ciclopropil-2-[5-fluoro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;
- (S)-3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-*N*-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;
- ácido (S)-[5-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il]acético;
- 45 ácido (S)-2-[5-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il]-2-metilpropanoico;
- (S)-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoil)glicina;
- 50 ácido (S)-2-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanamido)-2-metilpropanoico;
- (5S)-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoil)-D-alanina;
- (5S)-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoil)-L-alanina;
- 55 ácido (5S)-(2R)-2-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanamido)butanoico;
- ácido (5S)-(2S)-2-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanamido)butanoico;
- 60 (5S)-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoil)-D-serina;
- (5S)-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoil)-D-treonina;
- (S)-*N*-((2H-tetrazol-5-il)metil)-3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanamida;
- 65 ácido (S)-3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-



5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-2H-1,2,3-triazol-2-il)propanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-(1-butyl-6-metil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 (S)-4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-{4-[2-(2H-tetrazol-5-il)etil]fenil}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;  
 ácido (S)-4-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)butanoico;  
 ácido (S)-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)acético;  
 ácido (S)-4-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)butanoico;  
 ácido (S)-4-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)butanoico;  
 ácido (S)-2-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)acético;  
 ácido (S)-2-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)acético;  
 ácido (S)-3-(6-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}piridin-3-il)propanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-2-cianofenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-2-metilfenil)propanoico;  
 ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-2-hidroxifenil)propanoico; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos definidos en el presente documento, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de todas las fórmulas estructurales, realizaciones y clases definidas en el presente documento. La referencia a los compuestos de Fórmula estructural (I) incluye los compuestos de otras Fórmulas estructurales genéricas y realizaciones que entran dentro del alcance de la Fórmula (I), incluyendo, pero sin limitación, los compuestos de las Fórmulas (IA) o (IB).

"Alquilo", así como otros grupos que tienen el prefijo "alq/c", tales como alcoxi, y similares, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas, o combinaciones de las mismas, que contienen el número indicado de átomos de carbono. Si no se especifica ningún número, se pretenden 1-6 átomos de carbono para grupos alquilo lineales y 3-7 átomos de carbono para los ramificados. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares.

"Alcoxi" y "alquil-O-" se usan indistintamente y se refieren a un grupo alquilo unido a oxígeno.

"Alquil-NH-" se refiere a un grupo alquilo unido a un grupo NH. Los ejemplos de alquil-NH- incluyen metil-amino o metil-NH- y etil-amino o etil-NH-.

"Ariilo" significa fenilo o naftilo.

"Haloalquilo" incluye grupos alquilo mono halo sustituidos y también grupos múltiples halo sustituidos, hasta alquilo perhalo sustituido. Por ejemplo, se incluyen halometilo, 1,1-difluoroetilo, trifluorometilo o 1,1,1,2,2-pentafluorobutilo.

"Haloalcoxi" y "haloalquil-O-" se usan indistintamente y se refieren a grupos alquilo halo sustituidos o "haloalquilo" unidos a través del átomo de oxígeno. Haloalcoxi incluye grupos alcoxi mono halo sustituidos y también grupos múltiples halo sustituidos, hasta alcoxi perhalo sustituido. Por ejemplo, se incluye trifluorometoxi.

"Cicloalquilo" significa un radical hidrocarburo cíclico saturado que tiene el número de átomos de carbono designado si no se especifica ningún número de átomos, se pretenden 3-12 átomos de carbono, que forman 1-3 anillos carbocíclicos que están condensados. "Cicloalquilo" también incluye anillos monocíclicos condensados a un grupo ariilo en el que el punto de unión está en la porción no aromática. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, adamantilo, decahidronaftilo, indanilo y similares.

"Cicloalcoxi" y "cicloalquil-O-" se usan indistintamente y se refieren a un grupo cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, unido a oxígeno.

"Heterociclilo", "heterociclo" o "heterocíclico" se refieren a estructuras de anillo monocíclico no aromático en las que uno o más átomos en el anillo, el heteroátomo o heteroátomos, son un elemento distinto de carbono. Dichas estructuras de anillo cíclico no aromático pueden ser saturadas o insaturadas. Normalmente, los heteroátomos son

átomos de O, S o N. Los ejemplos de grupos heterocíclico incluyen: piperidina, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo, oxiranilo o aziridinilo, y similares.

"Heteroarilo" se refiere a estructuras de anillo aromático monocíclicas o bicíclicas en las que uno o más átomos en el anillo, el heteroátomo o heteroátomos, son un elemento distinto de carbono. Normalmente, los heteroátomos son átomos de O, S o N. Los ejemplos de grupos heteroaromáticos incluyen: piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, piridazinilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, indolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo o imidazolilo.

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

Cuando cualquier variable (por ejemplo,  $R^1$ ,  $R^2$ , etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula (I) u otras fórmulas genéricas en el presente documento, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables. Al elegir los compuestos de la presente invención, un experto habitual en la técnica reconocerá que los diversos sustituyentes, *es decir*,  $R^1$ ,  $R^2$ , etc., deben elegirse de conformidad con los principios bien conocidos de conectividad y estabilidad de la estructura química. A menos que se indique expresamente lo contrario, la sustitución con un sustituyente nombrado se permite en cualquier átomo en un anillo (por ejemplo, arilo, un anillo heteroarilo o un anillo heterocíclico saturado) con la condición de que dicha sustitución esté permitida químicamente y dé como resultado un compuesto estable. Un compuesto "estable" es un compuesto que puede prepararse y aislarse y cuya estructura y propiedades permanecen o puede hacerse que permanezcan esencialmente sin cambios durante un periodo de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los propósitos descritos en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Se considerará que el término "sustituido" incluye múltiples grados de sustitución por un sustituyente nombrado. Cuando se desvelan o reivindican múltiples restos sustituyentes, el compuesto sustituido puede sustituirse independientemente con una o más de los restos sustituyentes desvelados o reivindicados, en singular o en plural. Por sustitución independiente, se entiende que los (dos o más) sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

A menos que se represente o describa expresamente lo contrario, las variables representadas en una fórmula estructural con un enlace "flotante", tal como  $R^1$  en la Fórmula (I), se permiten en cualquier átomo de carbono disponible en el anillo al que está unido la variable. Cuando un resto se indica como que está "opcionalmente sustituido" en la Fórmula (I) o cualquier realización de la misma, esto significa que la Fórmula (I) o la realización de la misma abarca compuestos que contienen el sustituyente (o sustituyentes) indicado en el resto y también compuestos que no contienen el sustituyente (o sustituyentes) indicado en el resto.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diaestereoisómeros individuales. Los centros de asimetría que están presentes en los compuestos de Fórmula (I) pueden tener todos, independientemente unos de otros, configuración S o configuración R. Los compuestos de esta invención incluyen todos los enantiómeros y diastereómeros posibles y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo, mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, en todas las proporciones. Por lo tanto, los enantiómeros son un objeto de la invención en forma enantioméricamente pura, como antípodos levógiros y también dextrógiros, en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones. En el caso de isomerismo cis/trans, la invención incluye tanto la forma cis como la forma trans, así como mezclas de estas formas en todas las proporciones. Se pretende que la presente invención comprenda todas estas formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula (I). Cuando una fórmula estructural o nombre químico especifica una configuración particular en un estereocentro, se pretende el enantiómero o estereoisómero del compuesto resultante de dicho estereocentro especificado. Cuando una fórmula estructural de los compuestos de Fórmula (I) indica una línea recta en un centro quiral, la fórmula estructural incluye los estereoisómeros S y R asociados con el centro quiral y mezclas de los mismos.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden separarse en sus diaestereoisómeros individuales mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo o una mezcla de los mismos, o a través de cromatografía quiral usando una fase estacionaria ópticamente activa. La estereoquímica absoluta puede determinarse por cromatografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. También puede usarse dicronismo circular vibratorio (VCD) para determinar la estereoquímica absoluta. Como alternativa, cualquier estereoisómero o isómeros de un compuesto de Fórmula (I) puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida o reactivos ópticamente puros de configuración absoluta conocida.

Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse para aislar los enantiómeros individuales. La separación puede realizarse por métodos bien conocidos en la técnica, tal como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de separación de los diastereómeros individuales por métodos convencionales, tales como cristalización

fraccionada o cromatografía. La reacción de acoplamiento es a menudo la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro. Los derivados diastereoméricos pueden convertirse después en los enantiómeros puros mediante escisión del resto quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también puede separarse directamente por métodos cromatográficos usando fases estacionarias quirales, métodos que son bien conocidos en la técnica.

Para los compuestos de Fórmula (I) descritos en el presente documento que contienen dobles enlaces olefínicos, a menos que se especifique de otra manera, pretenden incluir los isómeros geométricos E y Z.

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

En los compuestos de Fórmula (I), los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales o uno o más de los átomos pueden estar artificialmente enriquecidos en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente invención según se describe y reivindica en el presente documento pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de Fórmula (I) y realizaciones de los mismos. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio ( $^1\text{H}$ ) y deuterio ( $^2\text{H}$ , según se indica en el presente documento como D). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar como resultado determinadas ventajas terapéuticas, tal como una mayor semivida *in vivo* o una reducción en los requisitos de dosificación o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para caracterizar muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos isotópicamente de la Fórmula (I), pueden prepararse sin una experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas de los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos del presente documento usando reactivos y compuestos intermedios isotópicamente enriquecidos adecuados.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de dichas bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre (cúprico y cuproso), férricas, ferrosas, litio, magnesio, manganeso (manganésico y manganoso), potasio, sodio, cinc, y sales similares. Se prefieren las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales preparadas a partir de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias procedentes tanto de fuentes de origen natural como sintéticas. Las bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales pueden formarse sales incluyen, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N'*-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etil morfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, dicitclohexilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Dichos ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, y similares. Se prefieren los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico. Si los compuestos de Fórmula (I) contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betainas (zwitteriones). Las sales pueden obtenerse a partir de los compuestos de Fórmula (I) por métodos habituales que son conocidos para los expertos en la materia, por ejemplo, mediante combinación con un ácido o base orgánica o inorgánica en un disolvente o dispersante o mediante intercambio aniónico o intercambio catiónico a partir de otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de Fórmula (I) que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos, pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma amorfa y/o una o más formas cristalinas y, como tales, todas las formas amorfas y cristalinas y mezclas de las mismas de los compuestos de Fórmula (I), incluyendo los Ejemplos, pretenden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, un hidrato) o disolventes orgánicos comunes, tales como, pero sin limitación, acetato de etilo. Dichos solvatos e hidratos, particularmente los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, de los presentes compuestos están del mismo modo abarcados dentro del alcance de esta invención, junto con formas sin solvatar y anhidras.

En el presente documento se describen modificaciones de profármaco farmacéuticamente aceptable de compuestos de la invención que dan como resultado la conversión *in vivo* en un compuesto dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, pueden prepararse opcionalmente ésteres mediante esterificación de un grupo de ácido carboxílico (-COOH) disponible o por formación de un éster en un grupo hidroxilo disponible en un compuesto. De un modo similar, pueden prepararse amidas lábiles. Pueden prepararse amidas o ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención para que actúen como profármacos, que pueden hidrolizarse de nuevo en una forma de ácido (o -COO- dependiendo del pH del fluido o tejido donde tenga lugar la conversión) o de hidroxilo, particularmente *in vivo*, y como tales están abarcados dentro del alcance de esta invención. Se incluyen los ésteres y grupos acilo conocidos en la técnica para modificar las características de solubilidad o hidrólisis para su uso como formulaciones de liberación sostenida o profármaco. También, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH) o grupo alcohol que está presente en los compuestos de la presente invención, pueden emplearse ésteres farmacéuticamente aceptables de derivados de ácido carboxílico, tales como metilo, etilo o pivaloiloximetilo, o derivados de acilo de alcoholes, tales como O-acetilo, O-pivaloilo, O-benzoilo y O-aminoacilo.

15 La presente invención también se refiere a procesos para la preparación de los compuestos de Fórmula (I) que se describen en lo sucesivo y mediante los cuales pueden obtenerse los compuestos de la invención.

20 Los compuestos de Fórmula (I) según la invención efectúan un aumento de la concentración de GMPc a través de la activación de la guanilato ciclasa soluble (GCs), y por lo tanto pueden ser agentes útiles para la terapia y la profilaxis de trastornos que están asociados con un nivel bajo o disminuido de GMPc o que son causadas por ello, o para cuya terapia o profilaxis se desea un aumento del nivel actual de GMPc. La activación de la GCs por los compuestos de Fórmula (I) se puede examinar, por ejemplo, en el ensayo funcional de GCs basado en células descrito en los ensayos biológicos a continuación.

25 Los compuestos de Fórmula (I) se unen con alta potencia a GCs. Se prefieren los compuestos de alta potencia para permitir la administración de dosis humanas bajas. Para aplicaciones de administración inhalada, los compuestos de alta potencia pueden permitir el uso de dosis humanas bajas y permitir la formulación dentro de las restricciones de un dispositivo de administración inhalada.

30 Las potencias de unión de los compuestos de Fórmula (I) se pueden determinar en un ensayo de unión competitivo que utiliza un ligando de GCs marcado. La sección de Ensayos biológicos a continuación describe un ejemplo de un ensayo de unión competitiva utilizado para determinar las capacidades de los compuestos para desplazar un radioligando que se une al GCs recombinante purificado.

35 La actividad de los compuestos *in vivo* se puede evaluar en varios modelos animales de hipertensión, tal como midiendo su eficacia aguda en ratas espontáneamente hipertensas (SHR). Además, la actividad de los compuestos se puede evaluar midiendo la presión arterial pulmonar y sistólica en un modelo de rata con hipertensión pulmonar inducida por hipoxia después de la administración intratraqueal de compuestos estimuladores de GCs. En una realización, los compuestos preferidos de la Fórmula (I) logran una disminución mínima en la presión arterial pulmonar de  $\geq 15$  mmHg para la disminución correspondiente en la presión arterial sistólica en el modelo de rata de hipertensión pulmonar inducida por hipoxia. Por ejemplo, en una realización, los compuestos preferidos de la Fórmula (I) logran una disminución mínima de la presión arterial pulmonar de  $\geq 15$  mmHg para la disminución correspondiente en la presión arterial sistólica, cuya disminución es  $\leq 10$  mmHg en este ensayo. La sección de Ensayos biológicos a continuación describe estos modelos *in vivo* de hipertensión.

45 Se pretende que los términos "cantidad terapéuticamente efectiva (o eficaz)" y descripciones similares como "una cantidad eficaz para el tratamiento" signifiquen esa cantidad de un fármaco farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, animal o ser humano que es buscada por un investigador, veterinario, médico u otro facultativo. En una realización preferida, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un fármaco farmacéutico que alivia un síntoma clínico en un paciente humano. Las expresiones "cantidad profilácticamente efectiva (o eficaz)" y descripciones similares, tales como "una cantidad eficaz para la prevención" se entiende que significan esa cantidad de un medicamento farmacéutico que evitará o reducirá el riesgo de que suceda el evento biológico o médico que se busca prevenir en un tejido, un sistema, animal o humano por un investigador, veterinario, médico u otro facultativo. Como ejemplo, la dosis que recibe un paciente puede seleccionarse para lograr la reducción deseada de la presión arterial; la dosis que recibe un paciente también puede ajustarse con el tiempo para alcanzar la presión arterial deseada. El régimen de dosificación que utiliza un compuesto de la presente invención se selecciona de acuerdo con diversos factores que incluyen el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y el estado médico del paciente; la gravedad de la afección a tratar; la potencia del compuesto elegido para su administración; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente. Una consideración de estos factores está dentro del alcance del clínico habitualmente calificado con el propósito de determinar la cantidad de dosis terapéuticamente efectiva o profilácticamente efectiva necesaria para prevenir, hacer frente o detener el progreso de la afección. Se entiende que una cantidad de dosis diaria específica puede ser simultáneamente una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo, para el tratamiento de la hipertensión y una cantidad profilácticamente efectiva, por ejemplo, para la prevención del infarto de miocardio.

65 Los trastornos y afecciones patológicas que están asociadas con un nivel bajo de GMPc o en las que se desea un

aumento del nivel de GMPc y para cuya terapia y profilaxis es posible usar compuestos de Fórmula (I), por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, tales como la disfunción endotelial, disfunción diastólica, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar (Grupos 1-5 de la OMS), que incluye hipertensión arterial pulmonar (HAP), angina de pecho estable e inestable, trombosis, reestenosis, infarto de miocardio, ictus, 5 insuficiencia cardíaca, fibrosis o hipertensión pulmonar, o, por ejemplo, disfunción eréctil, asma (por ejemplo, asma bronquial), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, fibrosis quística, enfermedad pulmonar intersticial, anemia de células falciformes, esclerodermia, síndrome de Raynaud y diabetes. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden usar adicionalmente en la terapia de cirrosis hepática y también para mejorar el rendimiento de la memoria restringida o la capacidad de aprender. 10

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) pueden usarse para tratar enfermedades cardiovasculares, disfunción endotelial, disfunción diastólica, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar (grupos de la OMS I, II, III, IV), angina de pecho, trombosis, reestenosis, infarto de miocardio, 15 ictus, insuficiencia cardíaca, fibrosis, hipertensión pulmonar, disfunción eréctil, asma, enfermedad renal crónica, diabetes, retinopatía diabética, cirrosis hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar, fibrosis quística o enfermedad pulmonar intersticial.

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse a animales, preferentemente a mamíferos, y en particular a seres humanos, como productos farmacéuticos por sí mismos, en mezclas entre sí o en forma de composiciones farmacéuticas. El término "paciente" incluye animales, preferentemente mamíferos y especialmente seres humanos, que usan los presentes agentes activos para la 20 prevención o el tratamiento de una afección médica. La administración del fármaco al paciente incluye tanto la autoadministración como la administración al paciente por parte de otra persona. El paciente puede necesitar, o desear, tratamiento para una enfermedad o afección médica existente, o puede necesitar o desear un tratamiento profiláctico para prevenir o reducir el riesgo de aparición de dicha enfermedad o afección médica. Como se usa en el presente documento, un paciente "en necesidad" de tratamiento de una afección existente o de un tratamiento 25 profiláctico abarca tanto la determinación de la necesidad por parte de un profesional médico como el deseo de un paciente para dicho tratamiento. 30

Por lo tanto, los sujetos de la presente invención también son los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como productos farmacéuticos, su uso para activar la guanilato ciclasa soluble, para normalizar un equilibrio de GMPc alterado y, en particular, su uso en la terapia y profilaxis de los 35 síndromes mencionados anteriormente, así como su uso para preparar medicamentos para estos fines.

Asimismo, un sujeto de la presente invención son las composiciones farmacéuticas que comprenden como componente activo una dosis efectiva de al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable habitual, es decir, una o más sustancias vehículo farmacéuticamente aceptables y/o aditivos. 40

Por lo tanto, un objeto de la invención es, por ejemplo, dicho compuesto y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como producto farmacéutico, composiciones farmacéuticas que comprenden como componente activo una dosis efectiva del compuesto de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable habitual, y los usos de dicho compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la terapia o profilaxis de los síndromes mencionados anteriormente, así como su uso para preparar 45 medicamentos para estos fines.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, en forma de pastillas, comprimidos, comprimidos laqueados, comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, cápsulas duras y blandas de gelatina, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas, jarabes, emulsiones o suspensiones, o por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios. La administración también puede realizarse por vía parenteral, por ejemplo por vía subcutánea, por vía intramuscular o intravenosa en forma de soluciones para inyección o infusión. 50

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar por vía inhalada. Las formas farmacéuticas para su administración mediante inhalación se pueden preparar convenientemente en forma de aerosoles o polvo seco. Para composiciones adecuadas y/o adecuadas para su administración por inhalación, es preferente que el compuesto de fórmula (I) esté en una forma de tamaño de partícula reducida y, más preferentemente, la forma de tamaño reducido se obtiene o se puede obtener mediante micronización. 55

Las formulaciones en aerosol, por ejemplo, para la administración por inhalación, puede comprender una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones en aerosol se pueden presentar en cantidades únicas o multidosis en forma estéril en un recipiente sellado, que pueden tomar la forma de un cartucho o una recarga para su uso con un dispositivo atomizador o 60 inhalador. Como alternativa, el contenedor sellado puede ser un dispositivo dispensador unitario tal como un inhalador nasal de monodosis o un dispensador de aerosol equipado con una válvula aplicadora (inhalador de dosis

medida), que se desechará una vez que los contenidos del contenedor se hayan agotado.

5 Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contiene, preferentemente, un propelente adecuado a presión, tal como aire comprimido, dióxido de carbono o un propelente orgánico, tal como un hidrofluorocarbono (HFC). Los propelentes de HFC adecuados incluyen 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tomar la forma de una bomba-atomizador. El aerosol presurizado puede contener una solución o una suspensión del compuesto activo. Esto puede requerir la incorporación de excipientes adicionales, por ejemplo, codisolventes y/o tensioactivos para mejorar las características de dispersión y la homogeneidad de las formulaciones en suspensión. Las formulaciones en solución  
10 pueden también requerir la adición de codisolventes tales como etanol. También se pueden incorporar otros modificadores de excipientes para mejorar, por ejemplo, la estabilidad y/o el gusto y/o las características de masa de partículas finas (cantidad y/o perfil) de la formulación.

15 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración inhalada también pueden tomar la forma de una composición inhalable en polvo seco. Dicha composición puede comprender una base en polvo, tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, el compuesto de Fórmula (I) (preferentemente en forma de tamaño reducido de partículas, por ejemplo, en forma micronizada) y, opcionalmente, un modificador del rendimiento, tal como L-leucina u otro aminoácido, y/o sales de metales de ácido esteárico tal como el estearato de magnesio o calcio. En algunas realizaciones, la composición inhalable en polvo seco comprende una mezcla de polvo seco o lactosa y el  
20 compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

Opcionalmente, en particular para composiciones inhalables en polvo seco, se puede incorporar una composición farmacéutica para administración inhalada en una pluralidad de recipientes de dosis sellados (por ejemplo, que contienen la composición de polvo seco) montados longitudinalmente en una tira o cinta dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. El recipiente puede romperse o desprenderse a demanda y la dosis, por ejemplo, la composición de polvo seco, se puede administrar por inhalación a través del dispositivo, tal como el dispositivo DISKUS® (GlaxoSmithKline). Los expertos en la técnica conocen bien otros inhaladores de polvo seco y muchos de estos dispositivos están disponibles comercialmente, con dispositivos representativos que incluyen Aerolizer® (Novartis), Airmax™ (IVAX), ClickHaler® (Innovata Biomed), Diskhaler® (GlaxoSmithKline), Accuhaler (GlaxoSmithKline),  
30 Easyhaler® (Orion Pharma), Eclipse™ (Aventis), FlowCaps® (Hovione), Handihaler® (Boehringer Ingelheim), Pulvinal® (Chiesi), Rotahaler® (GlaxoSmithKline), SkyeHaler™ o Certihaler™ (SkyePharma), Twisthaler (Merck & Co., Inc.), Turbuhaler® (AstraZeneca), Ultrahaler® (Aventis) y similares.

35 Otras formas de administración adecuadas son, por ejemplo, administración percutánea o tópica, por ejemplo, en la forma de pomadas, tinturas, aerosoles o sistemas terapéuticos transdérmicos, o, por ejemplo, microcápsulas, implantes o barras. La forma de administración preferida depende, por ejemplo, de la enfermedad que se va a tratar y de su gravedad.

40 La cantidad de compuesto activo de Fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en la composición farmacéutica normalmente es de 0,01 a 200 mg, tal como de 0,1 a 200 mg, preferentemente de 1 a 200 mg, por dosis, pero, dependiendo del tipo de composición farmacéutica, también puede ser mayor. En algunas realizaciones, la cantidad de compuesto activo de Fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en la composición farmacéutica es de 0,01 a 10 mg por dosis. Las composiciones farmacéuticas normalmente comprenden de 0,5 a 90 por ciento en peso del compuesto de Fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de las  
45 composiciones farmacéuticas se puede llevar a cabo de una manera conocida *per se*. Para este fin, uno o más compuestos de Fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con una o más sustancias vehículo farmacéuticas sólidas o líquidas y/o aditivos (o sustancias auxiliares) y, si se desea, en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos que tienen acción terapéutica o profiláctica, se llevan a una forma de administración o forma de dosificación adecuada que luego puede usarse como un producto farmacéutico en  
50 medicina humana o veterinaria.

55 Para la producción de pastillas, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar y cápsulas de gelatina dura, es posible usar, por ejemplo, lactosa, almidón, por ejemplo, almidón de maíz, o derivados de almidón, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Los vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda y supositorios son, por ejemplo, grasas, ceras, los polioles semisólidos y líquidos, los aceites naturales o endurecidos, etc. Los vehículos adecuados para la preparación de soluciones, por ejemplo de soluciones inyectables o de emulsiones o jarabes son, por ejemplo, agua, solución de cloruro de sodio fisiológicamente aceptable, alcoholes tales como etanol, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertida, glucosa, manitol, aceites vegetales, etc. También es posible liofilizar los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y usar los liofilizados resultantes, por ejemplo,  
60 para preparar preparaciones para inyección o infusión. Los vehículos adecuados para microcápsulas, implantes o barras son, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico.

65 Además de los compuestos activos y los vehículos, las composiciones farmacéuticas también pueden contener aditivos habituales, por ejemplo cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, dispersantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tampón, disolventes, solubilizantes, agentes para conseguir un efecto prolongado, sales para

alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes.

La dosificación del compuesto activo de Fórmula (I) y/o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para administrar depende del caso individual y es, como es habitual, debe adaptarse a las circunstancias individuales para lograr un efecto óptimo. Por lo tanto, depende de la naturaleza y la gravedad del trastorno a tratar, y también del sexo, la edad, el peso y la capacidad de respuesta individual del ser humano o animal que se va a tratar, de la eficacia y la duración de la acción de los compuestos utilizados, de si la terapia es aguda o crónica o profiláctica, o de si se administran otros compuestos activos además de los compuestos de Fórmula (I). En general, una dosis diaria de aproximadamente 0,0001 a 100 mg/kg, en particular, de 0,0001 a 0,30 mg/kg o de 0,01 a 0,03 mg/kg (en cada caso, mg por kg de peso corporal) es apropiado para la administración a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg para obtener los resultados deseados. La dosis diaria se puede administrar en una dosis única o, en particular, cuando se administran cantidades mayores, estar dividida en varios, por ejemplo, dos, tres o cuatro dosis individuales. En algunos casos, dependiendo de la respuesta individual, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria administrada. Se prefiere una dosis diaria única.

Los compuestos de Fórmula (I) activan la guanilato ciclasa soluble. Debido a esta propiedad, aparte del uso como compuestos farmacéuticamente activos en medicina humana y medicina veterinaria, también pueden emplearse como herramienta científica o como ayuda para investigaciones bioquímicas en las que se pretende dicho efecto sobre la guanilato ciclasa soluble, y también con fines de diagnóstico, por ejemplo, en el diagnóstico *in vitro* de muestras de células o muestras de tejidos. Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales se pueden emplear además, como ya se ha mencionado más arriba, como intermedios para la preparación de otros compuestos farmacéuticamente activos.

Se pueden administrar uno o más agentes farmacológicamente activos adicionales en combinación con un compuesto de Fórmula (I). Se pretende que un agente (o agentes) activo adicional signifique un agente (o agentes) farmacéuticamente activo que esté activo en el cuerpo, incluidos los profármacos que se convierten en una forma farmacéuticamente activa después de la administración, que son diferentes del compuesto de Fórmula (I) y también incluyen sales libres de ácido, libres de base y farmacéuticamente aceptables de dichos agentes activos adicionales. En general, cualquier agente o agentes activos adicionales adecuados, incluyendo, pero sin limitaciones, agentes antihipertensores, agentes antiateroscleróticos, tales como un compuesto modificador de lípidos, los agentes antidiabéticos y/o los agentes antiobesidad se pueden usar en cualquier combinación con el compuesto de Fórmula (I) en una formulación de dosificación única (una combinación de fármacos de dosis fija), o se pueden administrar al paciente en uno o más formulaciones de dosificación que permiten la administración simultánea o secuencial de los agentes activos (administración conjunta de los agentes activos por separado). Los ejemplos de agentes activos adicionales que pueden emplearse incluyen, pero sin limitaciones, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, alaceprilo, benazeprilo, captoprilo, ceronaprilo, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilato, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril o trandolapril), antagonistas de los receptores de angiotensina II (por ejemplo, losartán, es decir, COZAAR®, valsartán, candesartán, olmesartán, telmesartán y cualquiera de estos medicamentos utilizados en combinación con hidroclorotiazida, tal como HYZAAR®); inhibidores neutros de endopeptidasa (por ejemplo, tiorfano y fosforamidón), antagonistas de la aldosterona, inhibidores de aldosterona sintasa, inhibidores de la renina (por ejemplo, derivados de urea de dipéptidos y tripéptidos (véase la patente de Estados Unidos n.º 5,116,835), aminoácidos y derivados (patentes de Estados Unidos 5,095,119 y 5,104,869), cadenas de aminoácidos unidas por enlaces no peptídicos (patente de Estados Unidos 5,114,937), derivados de dipéptidos y tripéptidos (patente de Estados Unidos 5,106,835), peptidilamino dioles (patentes de Estados Unidos 5,063,208 y 4,845,079) y peptidil beta-aminoacil aminodiol carbamatos (patente de Estados Unidos 5,089,471); también, otros diversos análogos de péptidos como se desvela en las siguientes patentes de Estados Unidos 5,071,837; 5,064,965; 5,063,207; 5,036,054; 5,036,053; 5,034,512 y 4,894,437, e inhibidores de renina de molécula pequeña (incluyendo diol sulfonamidas y sulfinilos (patente de Estados Unidos 5,098,924), derivados de *N*-morfolino (patente de Estados Unidos 5,055,466), alcoholes *N*-heterocíclicos (patente de Estados Unidos 4,885,292) y pirolimidazolonas (patente de Estados Unidos 5,075,451); también, derivados de pepstatina (patente de Estados Unidos 4,980,283) y derivados de fluoro y cloro de péptidos que contienen estatona (patente de Estados Unidos 5,066,643), enalcreína, RO 42-5892, A 65317, CP 80794, ES 1005, ES 8891, SQ 34017, aliskiren (2(S),4(S),5(S),7(S)-*N*-(2-carbamoil-2-metilpropil)-5-amino-4-hidroxi-2,7-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]-octanamidhemifumarato) SPP600, SPP630 y SPP635), antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (por ejemplo, sildenafil, tadalafil y vardenafil), vasodilatadores, bloqueantes de los canales de calcio (por ejemplo, amlodipina, nifedipina, verapamil, diltiazem, galopamil, niludipina, nimodipina, nicardipina), activadores de los canales de potasio (por ejemplo, nicorandilo, pinacidilo, cromakalim, minoxidilo, aprilkalim, loprazolam), diuréticos (por ejemplo, hidroclorotiazida), simpatorlíticos, fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos (por ejemplo, propranolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol o tartato de metoprolol), fármacos bloqueantes alfa-adrenérgicos (por ejemplo, doxazosina, prazosina o alfa-metildopa) agonistas alfa- adrenérgicos centrales, vasodilatadores periféricos (por ejemplo, hidralazina); agentes hipolipemiantes, por ejemplo, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, tal como simvastatina y lovastatina, que se comercializan como ZOCOR® y MEVACOR® en forma de profármacos de lactona y funcionan como inhibidores después de la administración, y sales farmacéuticamente aceptables de inhibidores de la dihidroxi HMG-CoA reductasa de ácido de anillo abierto, tales como atorvastatina (particularmente la sal de calcio vendida en LIPITOR®), rosuvastatina (particularmente la sal de calcio vendida en CRESTOR®), pravastatina (particularmente la

sal de sodio vendida en PRAVACHOL®) y fluvastatina (particularmente la sal de sodio vendida en LESCOL®); un inhibidor de la absorción de colesterol, tal como ezetimiba (ZETIA®) y ezetimiba en combinación con cualquier otro agente hipolipemiante, tal como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa mencionados anteriormente y particularmente con simvastatina (VYTORIN®) o con atorvastatina cálcica; niacina en formas de liberación inmediata o de liberación controlada, y/o con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; agonistas del receptor de niacina, tales como acipimox y acifran, así como los agonistas parciales del receptor de niacina; agentes de alteración metabólica, que incluyen insulina y miméticos de insulina (por ejemplo, insulina degludec, insulina glargina, insulina lispro), inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-4) (por ejemplo, sitagliptina, alogliptina, omarigliptina, linagliptina, vildagliptina); sensibilizadores de la insulina, incluyendo (i) agonistas de PPAR $\gamma$ , tales como las glitazonas (por ejemplo, pioglitazona, AMG 131, MBX2044, mitoglitazona, lobeglitazona, IDR-105, rosiglitazona y balaglitazona), y otros ligandos de PPAR, incluyendo (1) agonistas duales de PPAR $\alpha/\gamma$  (por ejemplo, ZYH2, ZYH1, GFT505, chiglitazar, muraglitazar, aleglitazar, sodelglitazar, y naveglitazar); (2) agonistas de PPAR $\alpha$  tales como derivados del ácido fenofibrico (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, ciprofibrato, fenofibrato, bezafibrato), (3) moduladores selectivos de PPAR $\gamma$  (SPPARM), (por ejemplo, tales como los descritos en los documentos WO 02/060388, los documentos WO 02/08188, WO 2004/019869, WO 2004/020409, WO 2004/020408, y WO 2004/066963); y (4) agonistas parciales de PPAR $\gamma$ ; (ii) biguanidas, tales como metformina y sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular, clorhidrato de metformina, y formulaciones de liberación prolongada de las mismas, tales como Glumetza™, Fortamet™, y GlucophageXR™; e (iii) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) (por ejemplo, ISIS-113715 y TTP814); insulina o análogos de insulina (por ejemplo, insulina detemir, insulina glulisina, insulina degludec, insulina glargina, insulina lispro y formulaciones inhalables de cada uno); leptina y derivados de leptina y agonistas; amilina y análogos de amilina (por ejemplo, pramlintida); secretagogos de insulina sulfonilurea y no sulfonilurea (por ejemplo, tolbutamida, gliburida, glicipizida, glimiperida, mitiglinida, meglitinidas, nateglinida y repaglinida); inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, voglibosa y miglitol); antagonistas del receptor de glucagón (por ejemplo, MK-3577, MK-0893, LY-2409021 y KT6-971); miméticos de incretina, tales como GLP-1, análogos de GLP-1, derivados y miméticos; y agonistas del receptor GLP-1 (por ejemplo, dulaglutida, semaglutida, albiglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida, taspoglutida, CJC-1131 y BIM-51077, incluyendo formulaciones intranasales, transdérmicas y una vez a la semana de los mismos); agentes reductores del colesterol LDL, tales como (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, simvastatina, lovastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina), (ii) agentes secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestilan, colestimida, clorhidrato de colesevalam, colestipol, colestiramina y derivados de dialquilaminoalquilo de dextrano reticulado), (iii) inhibidores de la absorción de colesterol, (por ejemplo, ezetimiba) y (iv) acil CoA: inhibidores de la colesterol aciltransferasa, (por ejemplo, avasimiba); fármacos elevadores de HDL, (por ejemplo, agonistas del receptor de niacina y de ácido nicotínico, y versiones de liberación prolongada de los mismos); compuestos antiobesidad; agentes destinados a su uso en afecciones inflamatorias, tales como aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o AINE, glucocorticoides e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 o COX-2; activadores de glucocinasa (GKA) (por ejemplo, AZD6370); inhibidores de 11  $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, (por ejemplo, tales como los desvelados en la patente de Estados Unidos N.º 6,730,690 y LY-2523199); inhibidores de la CETP (por ejemplo, anacetrapib, evacetrapib y torcetrapib); inhibidores de la fructosa 1,6-difosfatasa, (por ejemplo, tales como los desvelados en las patentes de Estados Unidos n.º 6,054,587; 6,110,903; 6,284,748; 6,399,782; y 6.489.476); inhibidores de acetil CoA carboxilasa-1 o 2 (ACC1 o ACC2); Activadores de proteína quinasa activada por AMP (AMPK); otros agonistas de los receptores acoplados a proteína G: (i) GPR-109, (ii) GPR-119 (por ejemplo, MBX2982 y PSN821), y (iii) GPR-40; antagonistas de SSTR3 (por ejemplo, tales como los desvelados en el documento WO 2009/001836); agonistas del receptor de neuromedina U (por ejemplo, tales como los desvelados en el documento WO 2009/042053, incluyendo, pero sin limitación, neuromedina S (NMS)); moduladores de SCD; antagonistas de GPR-105 (por ejemplo, tales como los desvelados en el documento WO 2009/000087); inhibidores de la SGLT (por ejemplo, ASP1941, SGLT-3, empagliflozina, dapagliflozina, ertugliflozina, canagliflozina, BI- 10773, PF-04971729, remogloflozina, TS-071, tofogliflozina, ipragliflozina, y LX-4211); inhibidores de la acil coenzima A:di-acilglicerol aciltransferasa 1 y 2 (DGAT-1 y DGAT-2); inhibidores de ácido graso sintasa; inhibidores de acil coenzima A:monoacilglicerol aciltransferasa 1 y 2 (MGAT-1 y MGAT-2); agonistas del receptor TGR5 (también conocido como GPBAR1, BG37, GPCR19, GPR131, y M-BAR); inhibidores del transportador de ácidos biliares ileales; PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP; agonistas de PPAR; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTB-1B); anticuerpos IL-1b, (por ejemplo, XOMA052 y canakinumab); y mesilato de bromocriptina y formulaciones de liberación rápida de los mismos; o con otros medicamentos beneficiosos para la prevención o el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, incluyendo nitroprusiato y formas de sal libre de ácido, libre de base y farmacéuticamente aceptables de los agentes activos anteriores cuando sea químicamente posible.

Los ejemplos siguientes se proporcionan para que la invención se pueda entender más completamente. A menos que se indique otra cosa, los materiales de partida están disponibles en el mercado.

En los siguientes Esquemas y Ejemplos se describen varios métodos para preparar los compuestos de esta invención. Los materiales de partida e intermedios se adquirieron, se prepararon a partir de procedimientos conocidos o según se ilustre de otro modo. También se describen algunas rutas aplicadas con frecuencia para los compuestos de Fórmula (I) mediante los Esquemas de la siguiente manera. En algunos casos, el orden de realización de las etapas de los esquemas de reacción puede variarse para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción indeseados. Los grupos "R" y "X" en los Esquemas corresponden a las variables definidas en

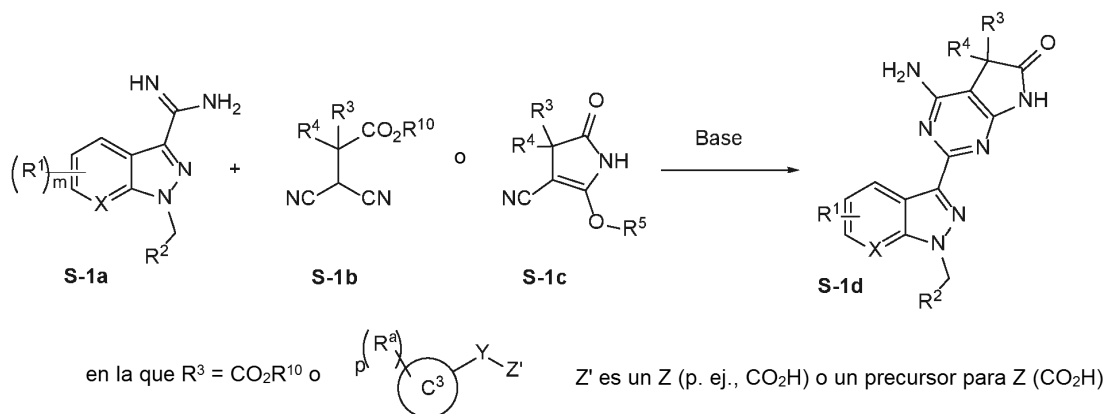


la Fórmula (I) en las mismas posiciones en las estructuras.

El **Esquema 1** indica el enfoque general para montar compuestos del tipo **S-1d**. Partiendo de la amidina **S-1a** y acoplado tanto con el malononitrilo **S-1b** como con la lactama **S-1c**, en presencia de una base inorgánica (por ejemplo,  $\text{KHCO}_3$ ) o base de amina (por ejemplo,  $\text{NEt}_3$ ), respectivamente, se proporcionan los sustratos que contienen pirimidina **S-1d**.

### Scheme 1

#### Esquema 1

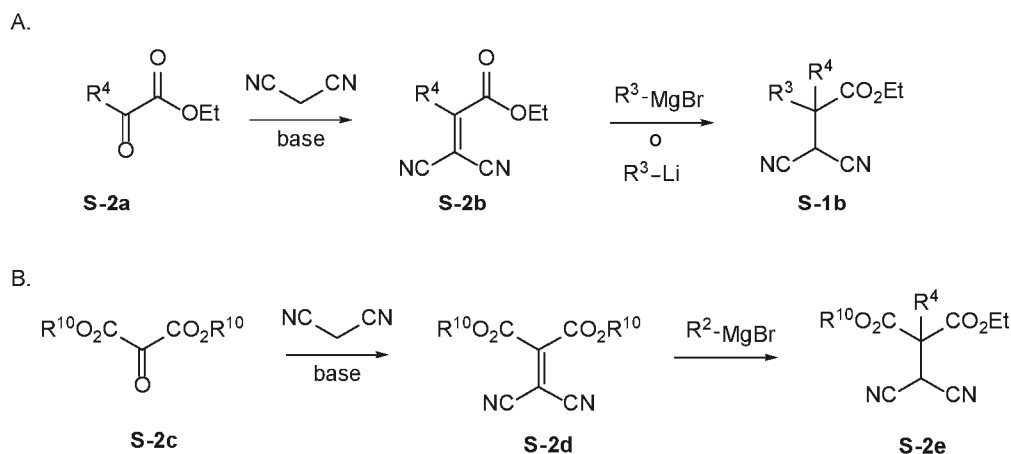


10

Los compañeros de acoplamiento de tipo malononitrilo pueden montarse como se indica en el **Esquema 2**, líneas A y B. El intermedio **S-2a** puede adquirirse ( $\text{R}^4 = \text{Me}$ ) o puede generarse en una etapa a partir de oxalato de dietil a través de tratamiento con un reactivo de Grignard u otros reactivos organometálicos. La condensación de malononitrilo con el intermedio **S-2a**, de una manera análoga a condiciones de la bibliografía (Hagiwara et. al. Synthesis 1974, 9, 669) proporciona el intermedio **S-2b**. La posterior adición 1,4 con un reactivo de Grignard o litación en un disolvente, tal como THF, de temperatura ambiente a  $-78^\circ\text{C}$  proporciona el malononitrilo funcionalizado **S-1b**. Un enfoque alternativo para malononitrilos derivatizados, en el que el grupo  $\text{R}^4$  se introduce más tarde, se indica en la línea B. Partiendo de oxalato de dialquilo, la condensación de malononitrilo de un modo análogo a las condiciones descritas en la bibliografía (Sentman et. al. J. Org. Chem. 1982, 47, 4577) proporciona el intermedio **S-2d**. El tratamiento posterior con un reactivo de Grignard proporciona el intermedio **S-2e**, análogo al intermedio **S-1b** cuando  $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{R}^{10}$ .

20

### Esquema 2



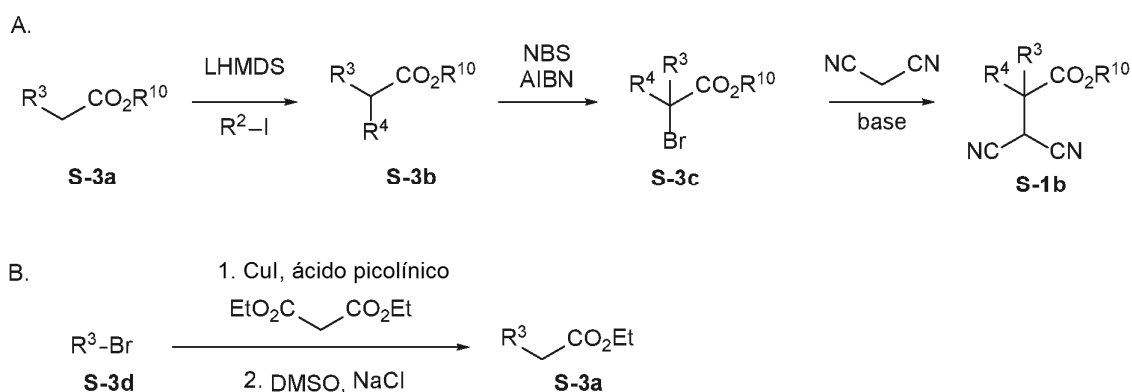
25

Más adelante, en el **Esquema 3** se indica un método alternativo para montar reactivos de tipo malononitrilo. Los ésteres funcionalizados **S-3a** pueden adquirirse o montarse mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por cobre, seguido de descarboxilación como se indica en la línea B del **Esquema 3**. **S-3a** también puede prepararse a partir del ácido carboxílico correspondiente por tratamiento con trimetilsilil diazometano o metanol con ácido sulfúrico catalítico. **S-3a** puede prepararse mediante la alfa arilación/heteroarilación de ésteres

30

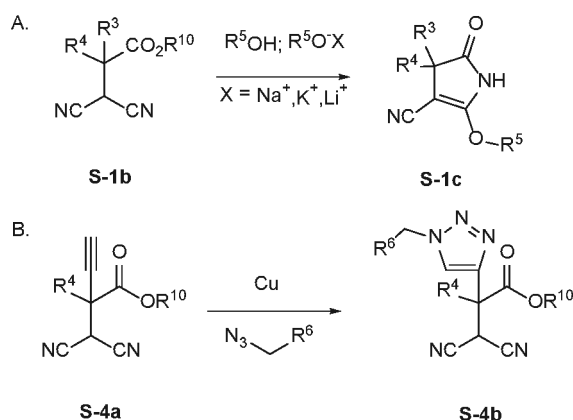
como se describe por Buchwald, S. L. et al Organic Letters 2009, 11(8), 1773; o por Shen, H. C. et al Organic Letters 2006, 8(7), 1447. La funcionalización adicional de **S-3a** mediante alquilación en presencia de una base, tal como LiHMDS, NaHMDS, NaH o LDA en un disolvente, tal como THF o DMF, proporciona el intermedio **S-3b**. El compuesto **S-3c** se prepara tratando el compuesto **S-3b** con un reactivo de bromación, tal como NBS y AIBN, en un disolvente, tal como tetracloruro de carbono, a temperaturas de reflujo. Como alternativa, el compuesto **S-3c** puede prepararse por reacción con NBS y perclorato de magnesio en un disolvente de acetonitrilo a temperatura ambiente como se describe por Yang, D. et al Journal of Organic Chemistry 2002, 67(21), 7429. El Compuesto **S-3c** también puede prepararse tratando el compuesto **S-3b** con una base, tal como hidruro sódico, seguido de tratamiento con NBS. El Compuesto **S-1b** se obtiene a partir de **S-3c** por reacción con malonitrilo y una base, tal como hidruro sódico, *t*-BuOK, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o DBU, en un disolvente, tal como THF o DMF, de temperatura ambiente a temperaturas elevadas.

## Esquema 3



15 Los malonitrilos del tipo **S-1b** pueden ciclarse en presencia de bases de tipo alcóxido, tales como metóxido sódico en metanol o etóxido sódico en etanol, para formar las lactamas **S-1c** como se muestra en el **Esquema 4**. Además, el malonitrilo que contiene alquino funcionalizado **S-4a** puede someterse a cicloadición 1,3-dipolar con azidas unidas a carbono funcionalizadas en presencia de un reactivo de cobre para proporcionar los 1,2,3-triazoles **S-4b**.

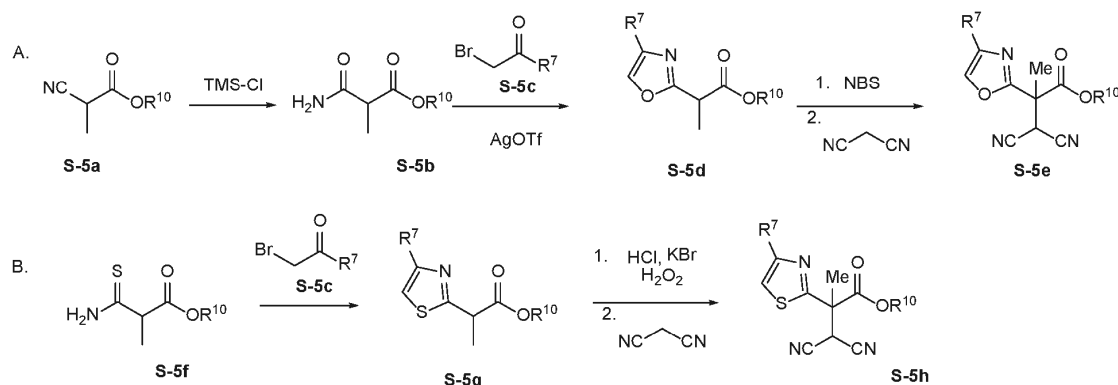
## Esquema 4



20 Los heterociclos de tipo **S-5e** y **S-5h** pueden generarse como se indica en el **Esquema 5**, líneas A y B. **S-5e** puede prepararse como se indica en la línea A, partiendo de 2-cianopropanoato de etilo **S-5a** disponible en el mercado, en el que el tratamiento con clorotrimetil silano en agua proporciona la amida **S-5b**. La posterior ciclación con un reactivo de  $\alpha$ -bromocetona funcionalizado, tal como **S-5c** en presencia de triflato de plata conduce a **S-5d**. Desde aquí, la bromación con NBS y LiHMDS, seguido de tratamiento con malonitrilo, proporciona sustratos diana, tales como **S-5e**. Puede accederse a **S-5h** como se indica en la línea B, partiendo de la tioamida disponible en el mercado **S-5f**. El tratamiento con  $\alpha$ -bromocetonas, tales como **S-5c**, seguido de bromación con KBr y peróxido de hidrógeno y seguido por último de tratamiento con malonitrilo proporciona los sustratos de tipo **S-5h**.

30

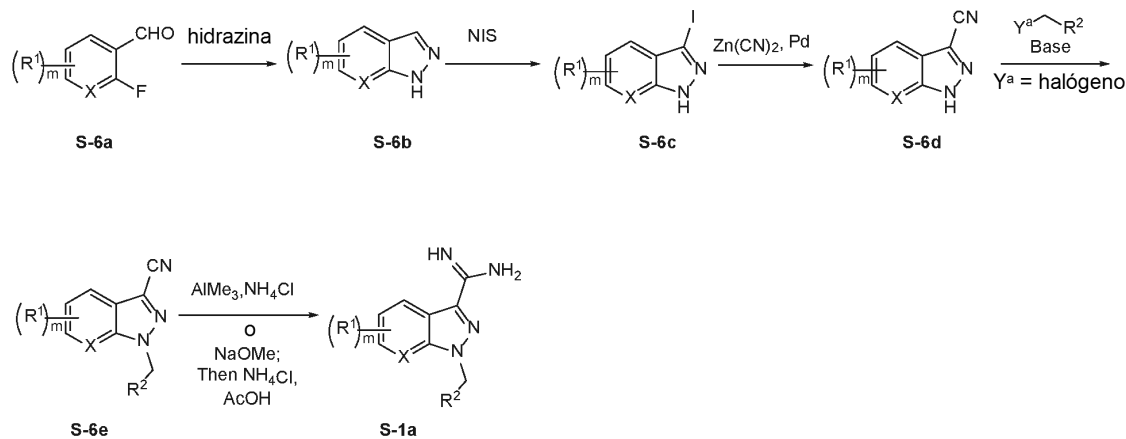
## Esquema 5



El enfoque general para las amidinas **S-1a** se indica más adelante en el **Esquema 6**. Partiendo de 2-fluorobenzaldehído de tipo genérico **S-6a**, la condensación con hidrazina mientras se calienta en un disolvente, tal como DMA, proporciona el indazol **S-6b**. La posterior yodación con un reactivo de yodación, tal como NIS, en un disolvente, tal como DCM o DMA, seguido de acoplamiento cruzado catalizado por paladio con cianuro de cinc usando un catalizador, tal como  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  y DPPF, en un disolvente, tal como DMA, proporciona el intermedio de nitrilo **S-6d**. La alquilación del indazol con haluro de yodo o bromo usando una base, tal como carbonato de cesio, hidruro sódico o  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , en un disolvente tal como DMF, DMA o acetonitrilo, de temperatura ambiente a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , da **S-6e**. La conversión del nitrilo en amidinas de tipo **S-1a** puede realizarse con un reactivo, tal como amino(cloro)metilaluminio, preparado a partir de trimetilaluminio y cloruro de amonio, en un disolvente no polar, tal como tolueno mientras se calienta como se describe por Garigipati, R. S. et al. Tetrahedron Letters 1990, 31(14), 1969. Las condiciones alternativas utilizan metóxido sódico, seguido de tratamiento con cloruro de amonio en presencia de ácido acético.

15

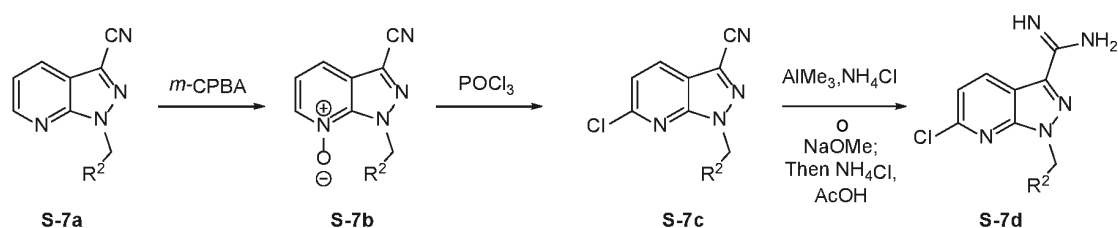
## Esquema 6



Como se describe en el **Esquema 7**, los sustratos de aza-indazol **S-7a** pueden funcionalizarse adicionalmente mediante oxidación de la piridina con *m*-CPBA en un disolvente de ácido acético para proporcionar el *N*-óxido, seguido de tratamiento con  $\text{POCl}_3$  para proporcionar el intermedio alfa-cloro sustituido **S-7c** que puede convertirse a continuación en la amidina **S-7d**.

20

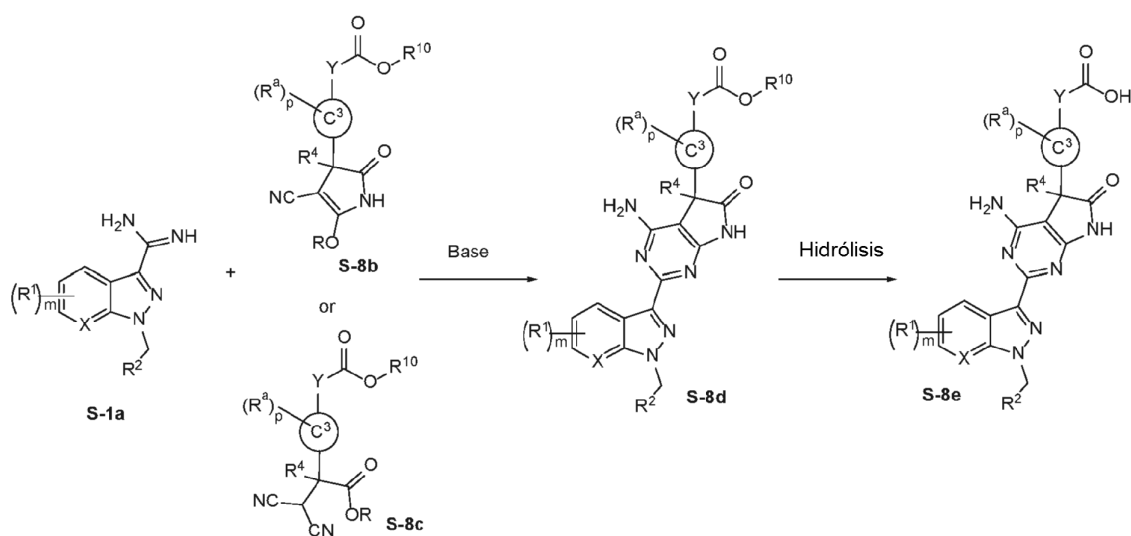
## Esquema 7



Algunas rutas comunes para la síntesis del compuesto final se indican en los **Esquemas 8, 9 y 10** más adelante. Un enfoque como se indica de un modo genérico en el **Esquema 8**, es el acoplamiento del malonitrilo funcionalizado **S-8c** o la lactama **S-8b** con amidinas para proporcionar los intermedios de tipo **S-8d** que portan un éster. El acoplamiento de amidina con reactivos de malonitrilo de tipo **S-8c**, se realiza normalmente en un disolvente de alcohol, tal como *t*BuOH de TA a 80 °C y utiliza una base, tal como KHCO<sub>3</sub>, aunque las reacciones también pueden ejecutarse en ausencia de base. Los acoplamientos de amidina con estructuras de lactama activada, tales como **S-8b**, se ejecutan normalmente en disolventes, tales como THF, de temperatura ambiente a 80 °C con una base de alquilamina, tal como Et<sub>3</sub>N. La hidrólisis posterior con una base, tal como hidróxido de litio, en una mezcla de disolventes que contiene un disolvente orgánico polar, tal como dioxano o acetonitrilo, junto con agua proporciona los productos finales **S-8e**. La resolución quiral de enantiómeros puede suceder en cualquiera de las etapas hasta, e incluyendo, la formación de **S-8e** posterior a la hidrólisis. Esta resolución incluye la resolución quiral de malonitrilos funcionalizados **S-8c** o las lactamas **S-8b** o tras la condensación con amidinas en el intermedio de éster **S-8d** tras la resolución por hidrólisis del ácido **S-8e**.

15

Esquema 8

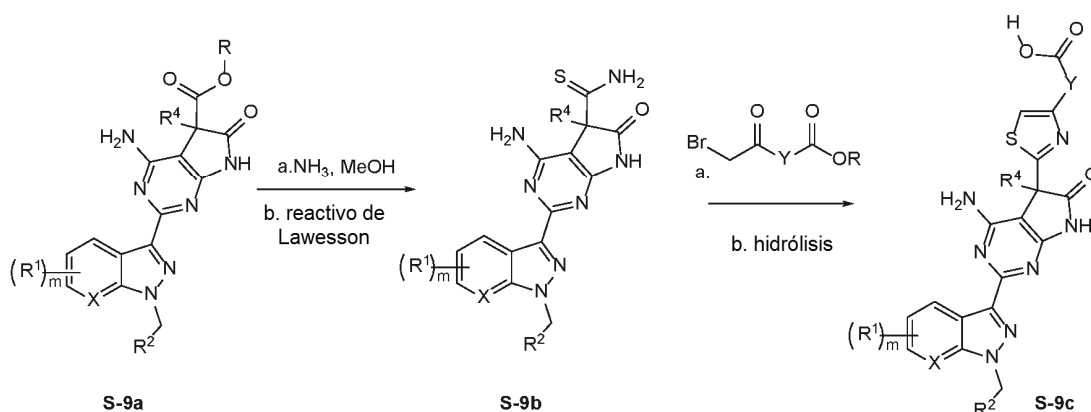


Otro método para la síntesis de ácidos funcionalizados unidos a tiazoles se indica en el **Esquema 9**. Partiendo de **S-9a** quiral o racémico (montado como se indica de un modo general en el Esquema 1), la conversión en la amida con amoniaco en metanol, seguido de tratamiento con reactivo de Lawesson en tolueno a temperaturas elevadas proporciona el intermedio de tioamida **S-9b**. El acoplamiento con  $\beta$ -ceto ésteres funcionalizados con bromo en un alcohol, tal como etanol a temperaturas elevadas, seguido de hidrólisis, proporciona el ácido **S-9c**. Además de generar **S-9a** quiral a través del uso de reactivos quirales del tipo **S-1c** la resolución del éster **S-9a**, la resolución quiral puede suceder en la tioamida **S-9b** o el éster o ácido **S-9c** posterior.

25

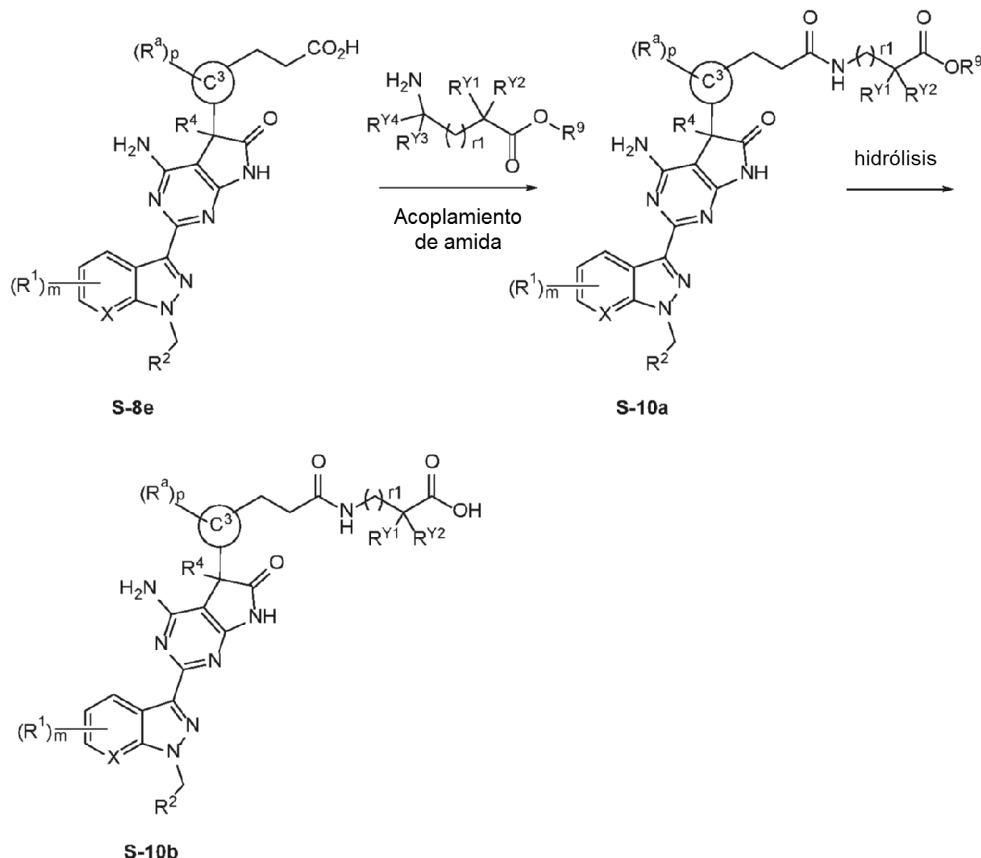
Scheme 9

Esquema 9



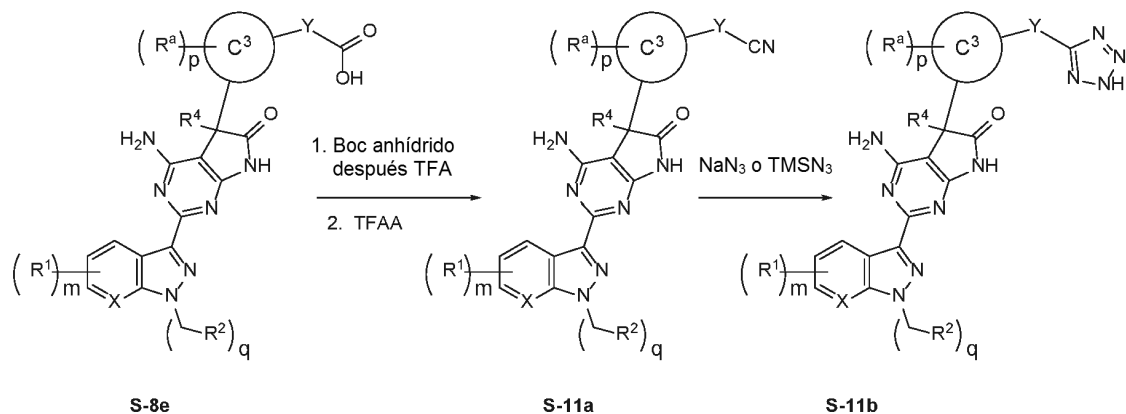
Además, los compuestos del tipo **S-10b** pueden formarse a partir de enantiómeros individuales más activos del tipo **S-8e** (síntesis general indicada en el **Esquema 8**) usando reactivos de acoplamiento comunes, tales como tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio para acoplar con amino-ésteres. Después, el intermedio de éster **S-10a** puede hidrolizarse para proporcionar **S-10b**.

Esquema 10



Los compuestos del tipo **S-11b** pueden formarse a partir del tipo **S-8e** (síntesis general indicada en el **Esquema 8**).  
 10 Los compuestos de nitrilo tipo **S-11a** pueden formarse mediante conversión del ácido carboxílico en la amida correspondiente usando un reactivo, tal como Boc anhídrido y TFA, seguido de deshidratación de la amida para formar el nitrilo con reactivos, tales como anhídrido trifluoroacético. El tratamiento de compuestos del tipo **S-11a** con azida sódica o TMS-azida proporciona compuestos de tetrazol del tipo **S-11b**.

Esquema 11



Los compuestos de la presente invención poseen un centro asimétrico en el carbono que porta los sustituyentes R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> que pueden estar en configuración R o S. Estas mezclas enantioméricas pueden separarse o resolverse en enantiómeros individuales usando cromatografía de SFC quiral. El material racémico puede resolverse en compuestos enantioméricamente puros en la etapa final, o una de las etapas anteriores en la ruta, según se indica en los **Esquemas 8, 9 y 10**. Por ejemplo, los intermedios **S-1b** y **S-1c** pueden someterse a resolución quiral para proporcionar isómeros enantioméricamente puros que pueden llevarse en el acoplamiento con amidinas para dar compuestos enantioméricamente puros. Como alternativa, la resolución enantiomérica puede realizarse tras la formación del intermedio general **S-1d**. Por ejemplo, la resolución quiral de los intermedios del tipo **S-8d, S-9b, o S-10a** para dar enantiómeros individuales puede elaborarse adicionalmente para dar compuestos enantioméricamente puros o puede resolverse en los compuestos finales del tipo **S-8e, S-9c, S-10b**. A menos que se indique otra cosa, los ejemplos en la presente invención son isómeros enantioméricamente puros (R o S). Se listan datos del ensayo bioquímico para el enantiómero más activo si solo uno de los enantiómeros es activo.

La síntesis independiente de diastereómeros y enantiómeros o sus separaciones cromatográficas puede conseguirse usando métodos familiares para los expertos en la técnica y mediante modificación adecuada de la metodología desvelada en el presente documento. Sus estereoquímicas absolutas pueden determinarse por cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de estereoquímica absoluta conocida o mediante espectroscopia de dicronismo circular vibratorio (VCD).

A lo largo de los esquemas sintéticos y ejemplos, pueden usarse abreviaturas y acrónimos con los siguientes significados a menos que se indique otra cosa:

AIBN = 2,2'-azobisisobutironitrilo; Anhidr. = anhidro; Ac. = acuoso; atm = atmósfera; pe, p.e. = punto de ebullición; s a = singlete ancho; Bu = butilo; *t*-Bu = *terc*-butilo; BuLi = butillitio; *t*-BuOH, *terc*-BuOH = *terc*-butanol; *t*BuOK = *terc*-butóxido potásico; CDCl<sub>3</sub> = cloroformo deuterado; CD<sub>3</sub>OD = Tetradeuterometanol; CELITE = tierra de diatomeas; CF<sub>3</sub> = trifluorometilo; cGMP = monofosfato de guanosa cíclico; conc, conc. = concentrado, concentrada, concentrados; DBU = 1,8-Diazabicyclo[4.3.0]undec-7-eno; DCM = diclorometano; 1,2-DCE, DCE = 1,2-dicloroetano; DETA-NO = Aducto de dietilenotriamina/óxido nítrico; DMA, DMAC = *N,N*-dimetilacetamida; DMF = *N,N*-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; dppf = 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno; DTT = ditioneitol; EAB = albúmina de huevo; EBSS = solución salina equilibrada de Earle; equiv, eq. = equivalente(s); Et = etilo; Et<sub>3</sub>N = trietilamina; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; GTP = trifosfato de guanosa; h, h. = hora; HPLC = Cromatografía líquida de alta presión; Int. = Intermedio; *i*Pr = isopropilo; IPA, IP = puntos de inflexión; *i*-PrOH = Isopropanol; IT = intratraqueal; CLEM, CL/EM = cromatografía líquida-espectrometría de masas; LDA = diisopropilamida de litio; LiHMDS, LHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio; min, min. = minuto; M = Molar; Me = metilo; MeCN, ACN = acetonitrilo; Mel = yoduro de metilo; MeOH = metanol; pf, p.f. = punto de fusión; mpk = miligramos por kilogramo; N = Normal; N<sub>2</sub> = nitrógeno; NaOMe = metóxido sódico; NCS = *N*-cloro succinimida; NBS = *N*-bromo succinimida; NaHMDS = bis(trimetilsilil)amida sódica; RMN = resonancia magnética nuclear; N.D. = no determinado; NIS = *N*-yodo succinimida; PDA = matriz de fotodiodos; Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> = tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0); Ph = fenilo; Pr = propilo; kPag (psig) = presión manométrica en kilopascales (libras por pulgada cuadrada); PTLC, TLC prep. = cromatografía preparativa de capa fina; rac = racémico; tr = tiempo de retención; HPLC FI = HPLC de fase inversa; TA = temperatura ambiente; sat., sat = saturado; SFC = cromatografía de fluidos supercríticos; sGC = guanilato ciclasa soluble; TFA = ácido trifluoroacético; TFAA = anhídrido trifluoroacético; TLC = cromatografía de capa fina; THF = tetrahidrofurano; TMS = trimetilsililo; VCD = dicronismo circular vibratorio; v, v/v = volumen, volumen a volumen; p, p/p = peso, peso a peso.

Las columnas utilizadas en la resolución quiral de estereoisómeros se exponen en los siguientes ejemplos como se indica a continuación: AD = CHIRALPAK® AD; AD-H = CHIRALPAK® AD-H; AS = CHIRALPAK® AS; AS-H = CHIRALPAK® AS-H; IA = CHIRAL-PAK® I A; IC = CHIRALPAK® IC; OD-H = CHIRALCEL® OD-H; y OJ-H = CHIRALCEL® OJ-H. A menos que se indique lo contrario, se emplearon las siguientes condiciones. Todas las operaciones se realizaron a temperatura ambiente o de la habitación (TA), es decir, a una temperatura en el intervalo de 18-25 °C. Las reacciones se realizan generalmente usando disolventes anhidros disponibles en el mercado en una atmósfera inerte, tanto de nitrógeno como de argón. Las reacciones de microondas se realizaron usando un sistema BIOTAGE Initiator™ o CEM EXPLORER®. La evaporación del disolvente se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida (4,5-30 mmHg) con una temperatura del baño de hasta 50 °C. El curso de las reacciones se siguió por cromatografía de capa fina (TLC) y/o cromatografía líquida de alto rendimiento en tándem (HPLC), seguido de espectroscopia de masas (EM) con electronebulización, denominada aquí CLEM, y cualquier de los tiempos de reacción se da únicamente a modo de ilustración. La estructura de todos los compuestos finales se aseguró por al menos una de las siguientes técnicas: La EM o espectrometría de resonancia magnética nuclear de protón (RMN <sup>1</sup>H) y la pureza se aseguraron por al menos una de las siguientes técnicas: TLC o HPLC. Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se registraron en un instrumento Varian Unity o Varian Inova a 300, 400, 500 o 600 MHz usando el disolvente indicado. Cuando aparecen en la lista, los datos de RMN están en forma de valores delta para protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) relativos a picos de disolventes residual (multiplicidad y número de hidrógenos). Las abreviaturas convencionales para la forma de las señales son: s. singlete; d. doblete (aparente); t. triplete (aparente); m. multiplete; a. ancho; etc. Los datos de EM se registraron en una unidad Waters Micromass o WatersZQ, interconectada con un instrumento de HPLC Hewlett-Packard (AGILENT 1100) y funcionando en un software MASSLYNX/OpenLynx. Se usó ionización por electronebulización con detección iónica

positiva (EN<sup>+</sup>) o negativa (EN<sup>-</sup>); y detección de matriz de diodos. La purificación de compuestos por HPLC preparativa de fase inversa se realizó en un sistema GILSON usando una columna YMC-Pack Pro C18 (d.i. 150 x 20 mm) eluyendo a 20 ml/min con un gradiente de agua/acetonitrilo (0,1 % de TFA) (normalmente del acetonitrilo al 5 % a acetonitrilo al 95 %) o usando una columna SUNFIRE Prep C18 OBD 5 µM (d.i. 100 x 30 mm) eluyendo a 50 ml/min con un gradiente de agua/acetonitrilo (0,1 % de TFA). La purificación de compuestos por HPLC de fase inversa accionada por masas se realizó en una HPLC de escala preparativa dirigida por masas Waters. La purificación de compuestos por cromatografía preparativa de capa fina (PTLC) se realizó en placa de vidrio de 20 x 20 cm recubiertas con gel de sílice, disponible en el mercado de Analtech; o E. Merck. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó en una columna de vidrio de gel de sílice usando Kieselgel 60, 0,063-0,200 mm (SiO<sub>2</sub>) o en un sistema de cartucho de SiO<sub>2</sub> BIOTAGE usando los sistemas BIOTAGE Horizon y BIOTAGE SP-1; o un cartucho de SiO<sub>2</sub> Teledyne Isco usando el sistema COMBIFLASH Rf. Los símbolos químicos tienen sus significados habituales y también se usaron las siguientes abreviaturas: h (horas), min (minutos), v (volumen), p (peso), p.e. (punto de ebullición), p.f. (punto de fusión), l (litro(s)), ml (mililitros), g (gramo(s)), mg (miligramos(s)), mol (moles), mmol (milimoles), eq o equiv (equivalente(s)), µM (micromolar), nM (nanomolar), aprox. (hacia/aproximadamente).

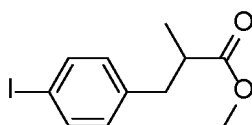
Los siguientes son procedimientos representativos para la preparación de intermedios utilizados para preparar los productos finales descritos en los Ejemplos que siguen tras ellos.

Debe entenderse que un centro quiral en un compuesto puede existir en las estereoisomerías "S" o "R" o como una mezcla de ambas. En algunos de los ejemplos para los compuestos intermedios y compuestos finales, los compuestos que tienen un centro quiral racémico se separaron en estereoisómeros individuales, por ejemplo, denominados isómero A (o enantiómero A o similares), que se refiere al isómero de elusión más rápida observado, y el isómero B (o enantiómero B o similares), que se refiere al isómero de elusión más lenta observado, y cada uno de tales isómeros puede indicarse en el ejemplo como el isómero de elusión rápida o lenta. Cuando se usa un solo intermedio isomérico "A" o "B" para preparar un compuesto posterior adelante en el proceso, el compuesto posterior en el proceso puede tomar la designación "A" o "B" que corresponde al intermedio usado previamente.

Puede hacerse referencia a cualquiera de los intermedios descritos más adelante en el presente documento por su número precedido por "I-". A modo de ilustración, se haría referencia al precursor racémico del compuesto del título como Intermedio **37** (**I-37** o **rac I-37**), y los estereoisómeros separados se indican como Intermedios **37A** y **37B** (o **I-37A** e **I-37B**). En algunos ejemplos, los compuestos que tienen un centro quiral se derivaron sintéticamente de un solo intermedio isomérico; por ejemplo, el Ejemplo **13B** se preparó usando el estereoisómero **I-11B**. En algunos casos, los intermedios o ejemplos contienen más de un centro quiral. En dichos casos, la separación de isómeros puede requerir más de una separación quiral. En dichos casos, el número del intermedio o ejemplo puede estar seguido de 2 letras (por ejemplo, I-38AB o Ej-5BA). Para estos intermedios y ejemplos, la primera letra represente el isómero A o B de la primera separación y la segunda letra represente el isómero A o B de la segunda separación. La estereoquímica absoluta de estereoisómeros separados en los Ejemplos e Intermedios no se determinó, a menos que se indique de otro modo en una síntesis de un Ejemplo o un Intermedio. Puede usarse un asterisco (\*) en un dibujo de estructura química, lo que indica la locación de un centro quiral.

## INTERMEDIO 1

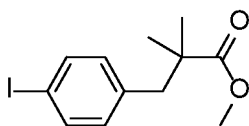
### 3-(4-Yodofenil)-2-metilpropanoato de metilo



En un matraz en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía una solución de 3-(4-yodofenil)propanoato de metilo (2 g, 6,89 mmol) en 27 ml de THF a -78 °C, se añadió lentamente una solución de bis(trimetilsilil)amida potásica (1 M en THF, 8,3 ml, 8,3 mmol). La solución resultante se agitó 30 min a -78 °C antes de añadir yoduro de metilo (0,560 ml, 8,96 mmol). La reacción se agitó 2 h a -78 °C, después se interrumpió con una solución ac. 1 M de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidr., se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc:hexano para proporcionar el producto del título racémico **I-1**. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 - 7,60 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,99 (dd, J = 13,5, 7,1 Hz, 1H), 2,73 (h, J = 7,0 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 13,4, 7,4 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 3H); m/z = 305 (M+1).

## INTERMEDIO 2

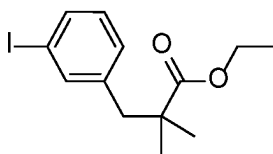
### 3-(4-Yodofenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo



En un matraz en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía una solución de isobutirato de metilo (1,16 ml, 10,1 mmol) en THF (34 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se añadió lentamente una solución de diisopropilamida de litio (1 M en THF, 11,1 ml, 11,1 mmol). La solución resultante se agitó 1 h a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  antes de añadir una solución de bromuro de 4-yodobencilo (3 g, 10,10 mmol) en THF (2 ml). La reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó 2 h, después se interrumpió mediante la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidr., se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc:hexano para proporcionar el producto del título racémico **I-2**. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 - 7,54 (m, 2H), 6,94 - 6,81 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,82 (s, 2H), 1,20 (s, 6H);  $m/z = 319$  (M+1).

### INTERMEDIO 3

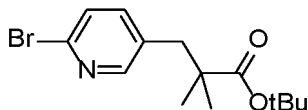
15 **3-(3-Yodofenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo**



El compuesto del título **I-3** se preparó usando esencialmente los mismos procedimientos descritos para el intermedio **2**, usando bromuro de 3-yodobencilo e isobutirato de etilo como material de partida.  $m/z = 333$  (M+1)

### INTERMEDIO 4

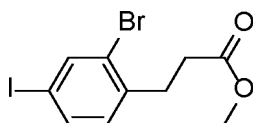
25 **3-(6-Bromopiridin-3-il)-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo**



El compuesto del título **I-4** se preparó usando esencialmente los mismos procedimientos descritos para el intermedio **2** usando 2-bromo-5-(bromometil)piridina e isobutirato de *t*-butilo como material de partida.  $m/z = 316$  (M+1)

### INTERMEDIO 5

35 **3-(2-Bromo-4-yodofenil)propanoato de metilo**



**Etapa A- ácido 3-(2-bromo-4-nitrofenil)propanoico.** En un matraz que contenía ácido 3-(4-nitrofenil)propanoico (8 g, 41,0 mmol) en agua (40 ml) y ácido sulfúrico concentrado (40 ml) a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  se añadió lentamente *N*-bromosuccinimida (9,48 g, 53,3 mmol). La mezcla resultante se agitó en la oscuridad durante 2 h a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa B- 3-(2-bromo-4-nitrofenil)propanoato de metilo.** En un matraz se pusieron ácido 3-(2-bromo-4-nitrofenil)propanoico (16 g, 40,9 mmol) ácido sulfúrico concentrado (20 ml) y MeOH (40 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , después se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc:éter de petróleo (0-30 %) para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa C- 3-(4-amino-2-bromofenil)propanoato de metilo.** En un matraz se pusieron 3-(2-bromo-4-nitrofenil)propanoato de metilo (10,0 g, 24,3 mmol), hierro (5,4 g, 97 mmol) y cloruro de amonio (3,9 g, 72,9 mmol) en una mezcla de etanol (80 ml) y agua (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El sólido se retiró por filtración y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

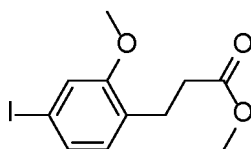


anhydr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en agua, el pH de la solución se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico (1 N). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x). El pH se ajustó a 10 con hidróxido sódico (1 N). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x) y la capa orgánica se combinó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydr., se filtró y el filtrado se concentró a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa D- 3-(2-bromo-4-yodofenil)propanoato de metilo.** En un matraz que contenía 3-(4-amino-2-bromofenil)propanoato de metilo (5,0 g, 19,4 mmol), ácido clorhídrico concentrado (15 ml) y agua (13 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (1,47 g, 21,3 mmol) en agua (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C antes de añadir yoduro potásico (6,43 g, 38,7 mmol). Después de 5 min más a 0 °C, la mezcla se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se lavó con NaHSO<sub>4</sub> ac. sat. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhydr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc:éter de petróleo (0-30 %) para proporcionar el compuesto del título **I-5**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,98 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,5 Hz, 2H).

## INTERMEDIO 6

### 3-(4-Yodo-2-metoxifenil)propanoato de metilo



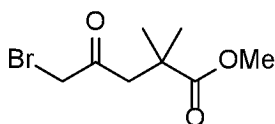
**Etapa A - 7-yodocroman-2-ona.** En un matraz se pusieron ácido 3-(4-yodofenil)propanoico (6,0 g, 21,7 mmol), ácido trifluoroacético (109 ml) y [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (14,0 g, 32,6 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota éterato trifluoruro de boro (4,1 ml, 32,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO<sub>2</sub> ac. sat., se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc:éter de petróleo (0-30 %) para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa B- ácido 3-(2-hidroxi-4-yodofenil)propanoico.** En un matraz que contenía 7-yodocroman-2-ona (2,8 g, 10,2 mmol) en una mezcla de THF (20 ml) y agua (20 ml) se añadió LiOH (2,1 g, 51,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución ac. de ácido clorhídrico (2 N), se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydr. y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa C- 3-(4-yodo-2-metoxifenil)propanoato de metilo.** En un matraz que contenía ácido 3-(2-hidroxi-4-yodofenil)propanoico (3,0 g, 10,3 mmol) y yodometano (1,9 ml, 30,8 mmol) en DMF (50 ml) se añadió carbonato potásico (5,7 g, 41,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 50 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua, se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc:éter de petróleo (0-30 %) para proporcionar el compuesto del título **I-6**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,49 (dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,5 Hz, 2H).

## INTERMEDIO 7

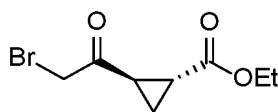
### 5-Bromo-2,2-dimetil-4-oxopentanoato de metilo



En un matraz que contenía 4-cloro-2,2-dimetilpent-4-enoato de metilo (19,0 ml, 113 mmol) en una mezcla de etanol (100 ml) y agua (75 ml) a 0 °C se añadió gota a gota bromo (5,95 ml, 115 mmol) y la reacción se agitó 3 h a 0 °C. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (2 x) y salmuera (1X), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhydr. y se filtraron. El filtrado se concentró a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título **I-7**. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,86 (s, 2H); 3,67 (s, 3H); 2,93 (s, 2H); 1,26 (s, 6H).

## INTERMEDIO 8

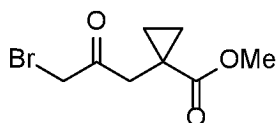
### 2-(2-Bromoacetil)ciclopropano-1-carboxilato de trans-etilo



5 En un matraz que contenía 2-acetilciclopropanocarboxilato de *trans*-etilo (700 mg, 4,48 mmol) en etanol (14 ml) a 0 °C se añadió gota a gota bromo (0,28 ml, 5,38 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 0 °C y 16 h a TA. La solución de reacción se inactivó mediante la adición de agua, se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró a sequedad al vacío para proporcionar el producto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,22-4,09 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,29-2,23 (m, 1H), 1,59-1,48 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 3H).

## 10 INTERMEDIO 9

### 1-(3-Bromo-2-oxopropil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo



#### Etapa A- 1-(2-(bromometil)alil)ciclopropano-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 En un matraz, en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía diisopropilamina (8,90 g, 88 mmol) en THF (75 ml) a -78 °C se añadió gota a gota *n*-butilitio (32,3 ml, 81 mmol, 2,5 M en THF). La mezcla resultante se calentó lentamente a TA y se agitó durante 30 min a TA, después se enfrió de nuevo a -78 °C. Se añadió gota a gota ciclopropanocarboxilato de *terc*-butilo (10 g, 70,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a -78 °C antes de añadir gota a gota 2,3-dibromoprop-1-eno (15,5 g, 77 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta TA y se agitó durante 16 h a TA. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat., se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título.

#### Etapa B- ácido 1-(3-bromo-2-oxopropil)ciclopropano-1-carboxílico

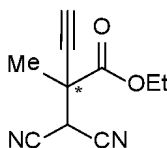
30 En un matraz que contenía 1-(2-(bromometil)alil)ciclopropano-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 3,83 mmol) en una mezcla de etanol (5 ml) y agua (4 ml) mixture a 0 °C se añadió bromo (673 mg, 4,21 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a TA, después se concentró al vacío para proporcionar el material del título en bruto, que se usó directamente en la etapa C.

#### Etapa C- 1-(3-bromo-2-oxopropil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo

40 En un matraz que contenía ácido 1-(3-bromo-2-oxopropil)ciclopropano-1-carboxílico en bruto (asumido 3,83 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió ácido sulfúrico (0,5 ml, 9,38 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (2 x) y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (5-15 %) para proporcionar **I-9**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,00 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 1,45-1,35 (m, 2H), 0,93-0,84 (m, 2H).

## 45 INTERMEDIO 10, 10A y 10B

### 2-(Dicianometil)-2-metilbut-3-inoato de etilo y los isómeros *S* y *R* del mismo

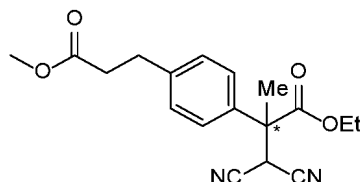


50 En un matraz que contenía LiCl anhidr. (25,8 mg, 0,609 mmol) en THF (1 ml), se añadió una solución de bromuro de etinilmagnesio (1,3 ml, 0,64 mmol, 0,5 M en THF). La reacción se agitó a TA durante 0,5 h. Después, la solución resultante se añadió rápidamente gota a gota mediante una jeringa a una solución de 3,3-diciano-2-metilprop-2-enoato de etilo (0,609 ml, 0,609 mmol, solución 1 M en benceno) (preparada de acuerdo con Hagiware et. al. Synthesis 1974, 9, 669) en THF (22,5 ml) a -10 °C. La reacción se agitó durante 10 min, después se interrumpió con

NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc:hexanos para proporcionar el compuesto del título **I-10** racémico. El material racémico se resolvió usando SFC quiral (columna OJ-H) para proporcionar los isómeros **I-10A** (de elusión más rápida) e **I-10B** (de elusión más lenta). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,34 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,31 (1H, s), 2,66 (1H, s), 1,80 (3H, s), 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz).

### INTERMEDIO 11, 11A y 11B

10 **3,3-Diciano-2-(4-(3-metoxi-3-oxopropil)fenil)-2-metilpropanoato de etilo** y los isómeros *S* y *R* del mismo



15 En un matraz en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía una solución de 3-(4-yodofenil)propanoato de metilo (1,3 g, 4,48 mmol) en THF (6 ml) a -40 °C se añadió lentamente un complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio (3,9 ml, 5,18 mmol, 1,3 M en THF). La solución resultante se agitó 1 h a -30 °C, después se enfrió a -50 °C. Se añadió lentamente 3,3-diciano-2-metilprop-2-enoato de etilo (3,0 ml, 3,05 mmol, 1 M en benceno) (preparado de acuerdo con Hagiware et. al. Synthesis 1974, 9, 669) y la reacción se agitó durante 1 h a -50 °C, después interrumpió NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc/éter de petróleo (0 %-30 %) para proporcionar el producto del título **I-11** racémico. El material racémico se resolvió usando SFC quiral (CHIRALPAK® AD) para proporcionar el isómero **I-11A** (de elusión más rápida) e **I-11B** (de elusión más lenta).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 - 7,19 (m, 4H), 4,45 (s, 1H), 4,36 - 4,14 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,96 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,64 (dd, J = 8,4, 7,2 Hz, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H); m/z = 329 (M+1).

Usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del intermedio **10** u **11**, los siguientes compuestos en la **Tabla 1** se prepararon usando reactivos de partida comerciales o compuestos conocidos en la bibliografía.

30

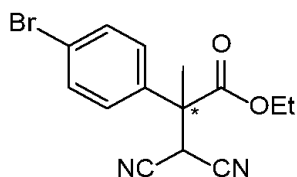
**Tabla 1**

Int.	Columna de resolución quiral	R <sup>3</sup>	m/z (M+1)
12	-		343
13A 13B	IA		357
14	-		407
15A 15B	AS		329

(continuación)

Int.	Columna de resolución quiral	R <sup>3</sup>	m/z (M+1)
16	-		371
17	-		357 (M-1)
18	-		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,13 - 8,03 (m, 2H), 7,62 - 7,50 (m, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,36-4,20 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
19	-		324
20	-		400

## INTERMEDIO 21, 21A y 21B

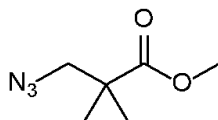
5 2-(4-Bromofenil)-3,3-diciano-2-metilpropanoato de etilo y los isómeros *S* y *R* del mismo

10 **EtapA A- 2-(4-bromofenil)propanoato de etilo.** En un matraz que contenía 2-(4-bromofenil)acetato de etilo (20,0 g, 82,9 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (99,6 ml, 99,6 mmol, 1 M en THF). La solución resultante se agitó durante 1 h a 0 °C, después se añadió gota a gota yodometano (11,7 g, 82,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA durante 2 h y se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtraron y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título.

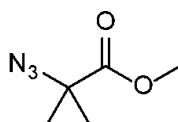
15 **EtapA B- 2-Bromo-2-(4-bromofenil)propanoato de etilo.** En un matraz se pusieron 2-(4-bromofenil)propanoato de etilo (19,5 g, 75,8 mmol), 2,2'-azobisisobutironitrilo (1,25 g, 7,61 mmol) y *N*-bromosuccinimida (16 g, 89,9 mmol) en tetraclorometano (100 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 80 °C, después se inactivó mediante la adición de pentahidrato de tiosulfato sódico ac. sat. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtraron y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título.

20 **EtapA C- 2-(4-Bromofenil)-3,3-diciano-2-metilpropanoato de etilo.** En un matraz que contenía hidruro sódico (1,5 g, 62,5 mmol) en DMF (200 ml) a 0 °C se añadió en porciones propanodinitrilo (2,4 g, 36,3 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 °C, antes de añadir en porciones 2-bromo-2-(4-bromofenil)propanoato de etilo (10,0 g, 29,8 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min más a 0 °C, después 16 h a TA. La reacción se interrumpió mediante la adición de salmuera, se extrajo con EtOAc (3 x). Las

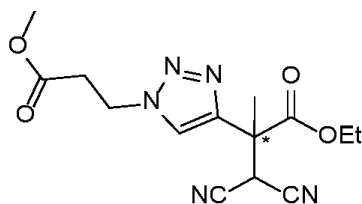
capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtraron y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc: éter de petróleo para proporcionar el compuesto racémico del título **I-21**. El material racémico se resolvió usando SFC quiral (CHIRALPAK® OJ-H) para proporcionar los isómeros **I-21A** (de elusión más rápida) e **I-21B** (de elusión más lenta). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,33-4,20 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); *m/z* = 319 (M-1).

**INTERMEDIO 22****1-(Azidometil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo**

En un vial cerrado que contenía una solución de azida sódica (471 mg, 7,25 mmol) en DMSO (40 ml) a TA se añadió 1-(bromometil)ciclopropanocarboxilato de metilo (1 g, 5,18 mmol). La solución resultante se agitó 48 h a 45 °C. La reacción se dejó enfriar a TA y se interrumpió mediante la adición de agua. La mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidr., se filtró y se concentró a sequedad al vacío para proporcionar **I-22**. *m/z* = 156 (M+1).

**INTERMEDIO 23****2-Azido-2-metilpropanoato de metilo**

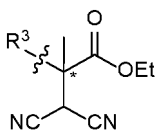
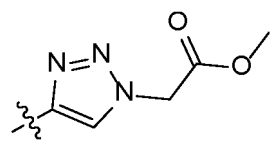
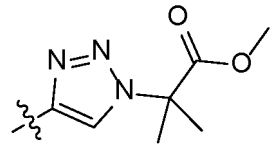
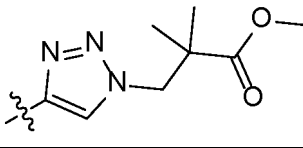
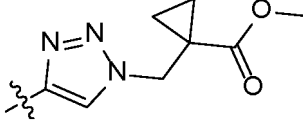
En un vial que contenía una solución de azida sódica (2,6 g, 40 mmol) y 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo (1,3 ml, 10 mmol) en 10 ml de mezcla 1:1 de DCM:agua a TA se añadió hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (700 mg, 2,0 mmol). La solución resultante se agitó 48 h a TA. La capa orgánica se lavó con agua (2 x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidr., se filtró y se concentró al vacío a sequedad para proporcionar **I-23**. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,76 (s, 3H), 1,45 (s, 6H).

**INTERMEDIO 24B****3,3-Diciano-2-(1-(3-metoxi-3-oxopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilpropanoato de etilo**

Un matraz en una atmósfera inerte de nitrógeno, se cargó con 2-(dicianometil)-2-metilbut-3-inoato de etilo **I-10B** (300 mg, 1,5 mmol), bromotris(trifenilfosfina)cobre(I) (144 mg, 0,16 mmol) y DMSO (7,7 ml). A esto se le añadió 3-azidopropanoato de metilo (500 mg, 3,1 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc:hexano (0-100 %) para proporcionar el compuesto del título **I-24B**. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,67 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,30 (cd, *J* = 7,2, 1,3 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,99 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); *m/z* = 320 (M+1).

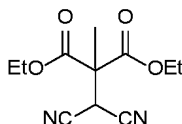
Usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del intermedio **I-24B**, los siguientes compuestos en la Tabla 2 se prepararon a partir de reactivos de partida comerciales o compuestos conocidos en la bibliografía.

Tabla 2

Int.	R <sup>3</sup>	m/z (M+1)
		
25B		306
26B		334
27B		348
28B		346

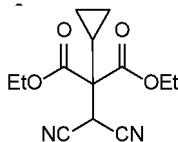
**INTERMEDIO 30****2-(Dicianometil)-2-metilmalonato de dietilo**

5



El intermedio **30** se preparó usando el procedimiento descrito en el documento WO2015/088885. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,55 (1H, s), 4,28-4,39 (4H, m), 1,82 (3H, s), 1,34 (6H, t, J = 7,12 Hz).

10

**INTERMEDIO 31****(Dicianometil)propanodioato de ciclopropil dietilo**

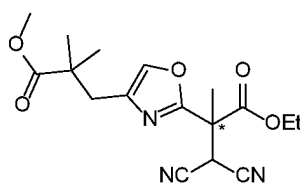
15

El intermedio **31** se preparó usando el procedimiento descrito en el documento WO2015/088885.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,41 (s, 1H); 4,38-4,26 (m, 4H); 1,52-1,45 (m, 1H); 1,33 (t, J = 7,14 Hz, 6H); 0,86-0,79 (m, 2H); 0,71-0,66 (m, 2H).

20

**INTERMEDIO 32****3,3-Diciano-2-(4-(3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)oxazol-2-il)-2-metilpropanoato de etilo**



**Etapa A- 3-Amino-2-metil-3-oxopropanoato de etilo.** En un matraz que contenía 2-cianopropanoato de etilo (20 g, 157 mmol) a 0 °C se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (40,2 ml, 315 mmol), seguido de la adición gota a gota de agua (5,7 ml, 315 mmol) manteniendo la temperatura de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se dividió en dos capas y el sobrenadante se descartó. A esto se le añadió hexano y el sobrenadante se descartó de nuevo. Después, el residuo se neutralizó mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. a 0 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa B- 3-(2-(1-Etoxi-1-oxopropan-2-il)oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo.** En un matraz que contenía 5-bromo-2,2-dimetil-4-oxopentanoato de metilo (8,0 g, 33,7 mmol), 3-amino-2-metil-3-oxopropanoato de etilo (5,0 g, 34,4 mmol) en EtOAc (20 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de plata (8,7 g, 33,7 mmol). La mezcla resultante se agitó en la oscuridad durante 2 h a 90 °C, se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se aplicó a una columna C18 con acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc:hexano para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa C- 3-(2-(2-bromo-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo.** En un matraz que contenía 3-(2-(1-etoxi-1-oxopropan-2-il)oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (9,0 g, 31,8 mmol) en THF (300 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (34,9 ml, 34,9 mmol, 1 M en THF). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C antes de añadir en una porción *N*-bromosuccinimida (6,2 g, 34,9 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C, después se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc/hexano para proporcionar el producto del título.

**Etapa D- 3,3-Diciano-2-(4-(3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)oxazol-2-il)-2-metilpropanoato de etilo.** En un matraz que contenía 3-(2-(2-bromo-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (6,16 g, 17,01 mmol), malononitrilo (2,25 g, 34,0 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C se añadió DBU (5,13 ml, 34,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C, después se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc/hexano para proporcionar el **I-32** racémico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,31 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,80 (s, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,23 (d, *J* = 2,8 Hz, 6H); *m/z* = 348 (*M* + 1).

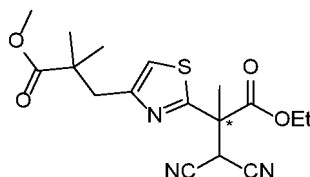
Usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del intermedio **32**, los siguientes compuestos en la **Tabla 3** se prepararon a partir de reactivos de partida comerciales o compuestos conocidos en la bibliografía. Los materiales racémicos se resolvieron usando SFC quiral (columna, véase tabla) para proporcionar los isómeros **A** (de elusión más rápida) y **B** (de elusión más lenta).

Tabla 3

Int.	Columna de resolución quiral	R <sup>3</sup>	<i>m/z</i> ( <i>M</i> +1)
<b>33A 33B</b>	AD		334
<b>34A 34B</b>	AD		320

**INTERMEDIO 35, 35A y 35B**

**3,3-Diciano-2-(4-(3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)tiazol-2-il)-2-metilpropanoato de etilo** y los isómeros *S* y *R* de los mismos



5

**Etap A- 3-(2-(1-Etoxi-1-oxopropan-2-il)tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo.** Un matraz que contenía 3-amino-2-metil-3-tioxopropanoato de etilo (6,1 g, 37,8 mmol) y 5-bromo-2,2-dimetil-4-oxopentanoato de metilo (9,44 g, 37,8 mmol) en EtOH (95 ml) se agitó a 50 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con DCM y se añadió lentamente trietilamina (5,27 ml, 37,8 mmol). La mezcla resultante se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexano para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,18 (s, 1H); 4,17 (c, *J* = 8,0 Hz, 1H); 4,08 (c, *J* = 8,0 Hz, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,88 (s, 2H), 1,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 1,13 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 1,08 (s, 6H). *m/z* = 300 (M+1).

**Etap B- 3-(2-(2-bromo-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo.** En un matraz que contenía 3-(2-(1-etoxi-1-oxopropan-2-il)tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (10,5 g, 35,1 mmol) en tolueno (175 ml) se añadió gota a gota HCl (9,64 ml, 38,6 mmol, 4 M en dioxano) y la mezcla resultante se agitó 10 min a TA. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió KBr (4,59 g, 38,6 mmol), seguido de la adición lenta de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3,99 ml, 45,6 mmol, 35 % en peso). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después se interrumpió mediante la adición de tiosulfato sódico (22,2 g, 140 mmol), se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,41 (s, 1H); 4,20 (c, *J* = 8,0 Hz, 2H); 3,56 (s, 3H); 2,90 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 1,08 (s, 6H). *m/z* = 378 (M+1).

**Etap C- 3,3-Diciano-2-(4-(3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)tiazol-2-il)-2-metilpropanoato de etilo.** En un matraz que contenía 3-(2-(2-bromo-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (520 mg, 1,37 mmol) y malononitrilo (182 mg, 2,75 mmol) en THF (14,5 ml) a 0 °C se añadió gota a gota 1,8-diazabicycloundec-7-eno (0,41 ml, 2,75 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C, después se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de EtOAc/hexano para proporcionar el compuesto racémico del título **I-35**. El material racémico se resolvió usando SFC quiral (columna CHIRALPAK® IC) para proporcionar los isómeros **I-35A** (de elusión más rápida) e **I-35B** (de elusión más lenta). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,45 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,22 (c, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,08 (s, 3H); *m/z* = 364 (M+1).

Usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del intermedio **35**, se preparó el siguiente compuesto de la **Tabla 4**. Los materiales racémicos se resolvieron usando SFC quiral (columna, véase tabla) para proporcionar los isómeros **A** (de elusión más rápida) y **B** (de elusión más lenta).

40

Tabla 4

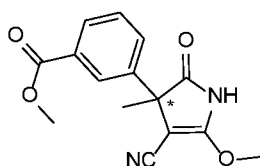
Int.	Columna de resolución quiral	R <sup>3</sup>	<i>m/z</i> (M+1)
<b>36A 36B</b>	AD-H		348 (M-1)

**INTERMEDIO 37, 37A y 37B**

**4-Ciano-5-etoxi-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo** y los isómeros *S* y *R* del mismo

45

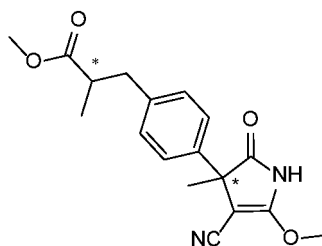




En un matraz que contenía una solución de **I-18** (300 mg, 1,0 mmol) en 2,0 ml de MeOH a TA se añadió lentamente una solución de NaOMe (0,27 ml, 1,2 mmol, 25 % en peso en MeOH). La solución resultante se agitó 6 h a 65 °C. La reacción se dejó enfriar a TA y después se interrumpió mediante la adición de una sol. ac. 1 M de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y EtOAc. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidr., se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de (3:1 de EtOAc:EtOH):hexanos para proporcionar el compuesto del título **I-37** racémico. El material racémico se resolvió usando SFC quiral (CHIRALPAK® AS-H) para proporcionar los isómeros **I-37A** (de elusión más rápida) e **I-37B** (de elusión más lenta). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,00 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (ddd, *J* = 7,9, 2,1, 1,2 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,34 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 1,84 (s, 3H); *m/z* = 287 (M+1).

#### INTERMEDIO 38, 38AA, 38AB, 38BA Y 38BB

**4-Ciano-5-etoxi-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo** y los isómeros *SS*, *SR*, *RS* y *RR* del mismo



En un matraz que contenía **I-12** (683 mg, 2,0 mmol) en MeOH (4 ml) a TA se añadió metóxido sódico (0,55 ml, 2,4 mmol, 25 % en peso en MeOH) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar a TA, después se interrumpió mediante la adición de una solución ac. 1 M de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y EtOAc. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidr., se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de (3:1 de EtOAc:EtOH):hexanos para proporcionar el compuesto del título **I-38** racémico. El material racémico se resolvió usando SFC quiral (columna CHIRALPAK® AD-H) para proporcionar los isómeros **I-38A** (de elusión más rápida) e **I-38A** (de elusión más lenta). El isómero **I-38A** se resolvió usando SFC quiral (columna CHIRALPAK® AD-H) para proporcionar los isómeros **I-38AA** (de elusión más rápida) e **I-38AB** (de elusión más lenta). El isómero **I-38B** se resolvió usando SFC quiral (columna CHIRALPAK® AD-H) para proporcionar los isómeros **I-38BA** (de elusión más rápida) e **I-38BB** (de elusión más lenta).

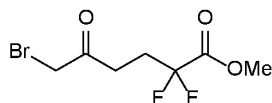
Usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del intermedio **I-37** o **I-38**, se prepararon los siguientes compuestos de la **Tabla 5**

**Tabla 5**

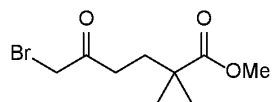
Int.	Columna de resolución quiral	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	<i>m/z</i> (M+1)
<b>39A 39B</b>	AS-H		Me	Et	371

(continuación)

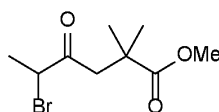
Int.	Columna de resolución quiral	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	m/z (M+1)
40A 40B	AS-H		Me	Et	239
41A 41B	AS-H			Me	237
42A 42B	IC		Me	Me	334
43A 43B	IC		Me	Me	348 (M-1)

**INTERMEDIO 44**5 **6-Bromo-2,2-difluoro-5-oxohexanoato de metilo**

En un matraz que contenía 2,2-difluoro-5-oxohexanoato de etilo (12,0 g, 61,8 mmol) en MeOH (30 ml) a 0 °C se añadió gota a gota bromo (9,9 g, 61,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. La reacción se interrumpió mediante la adición de tiosulfato sódico ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título **I-44**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,88 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,99-2,83 (m, 2H), 2,71-2,51 (m, 2H).

**INTERMEDIO 45**20 **6-Bromo-2,2-dimetil-5-oxohexanoato de metilo**

El Intermedio **I-45** se preparó usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del intermedio **I-44**, usando 2,2-dimetil-5-oxohexanoato de metilo como material de partida. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,88 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,67-2,61 (m, 2H), 1,81-1,83 (m, 2H), 1,20 (s, 6H).

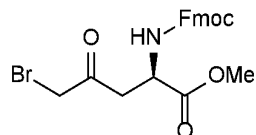
**INTERMEDIO 46**30 **5-Bromo-2,2-dimetil-4-oxohexanoato de metilo**

El Intermedio **I-46** se preparó usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del intermedio **I-7** usando 4-bromo-2,2-dimetilhex-4-enoato de metilo como material de partida. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,40 (c, J = 5,1 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,09 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 2,94 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,74 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 1,24 (s, 6H).

## INTERMEDIO 47

## 2-[[[(9H-Fluoren-9-il)metoxi]carbonilamino]-5-bromo-4-oxopentanoato de (R)-metilo

5



## Etapa A- 2-[[[(9H-Fluoren-9-il)metoxi]carbonilamino]-4-bromopent-4-enoato de (R)-metilo.

10 En un matraz que contenía ácido (R)-2-[[[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]amino]-4-bromopent-4-enoico (1,9 g, 4,56 mmol) en MeOH (30 ml) a 0 °C se añadió gota a gota dicloruro de sulfurilo (62 mg, 0,46 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h, después se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto del título. *m/z* = 430, 432 (M + 1).

15

15 **Etapa B- 2-[[[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonilamino]-5-bromo-4-oxopentanoato de (R)-metilo.** En un matraz que contenía 2-[[[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]amino]-4-bromopent-4-enoato de (R)-metilo (300 mg, 0,70 mmol) en una mezcla de DMF (3 ml) y agua (15 ml) a 0 °C se añadió en porciones *N*-bromosuccinimida (136 mg, 0,77 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h, después se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtró y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc:éter de petróleo para proporcionar el producto del título **I-47** *m/z* = 446, 448 (M + 1).

20

## INTERMEDIOS 48-52

25

Usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de los intermedios **I-10** o **I-11**, los siguientes compuestos en la **Tabla 6** se prepararon a partir de reactivos de partida comerciales o compuestos conocidos en la bibliografía. El material racémico se resolvió usando SFC quiral o HPLC (columna, véase tabla) para proporcionar los isómeros **A** (de elusión más rápida) y **B** (de elusión más lenta).

30

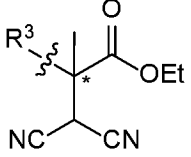
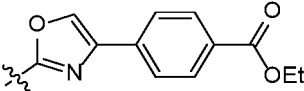
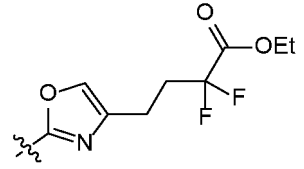
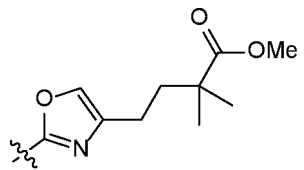
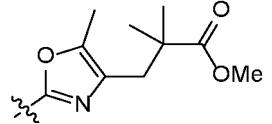
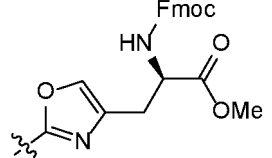
Tabla 6

Int.	Columna de resolución quiral	R <sup>3</sup>	<i>m/z</i> (M+1)
48A 48B	AD-H		301
49	-		343 (M-1)
50A 50B	OJ-H		271 (M-1)
51A 51B	IF		344
52	-		322

## INTERMEDIOS 53-57

Usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del intermedio **I-32**, los siguientes compuestos en la **Tabla 7** se prepararon a partir de reactivos de partida comerciales o compuestos conocidos en la bibliografía. El material racémico se resolvió usando SFC quiral o HPLC (columna, véase tabla) para proporcionar los isómeros **A** (de elusión más rápida) y **B** (de elusión más lenta).

Tabla 7

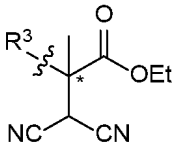
			
Int.	Columna de resolución quiral	R <sup>3</sup>	m/z (M+1)
53A 53B	AS		382
54	-		384
55A 55B	AS-H		362
56A 56B	OJ-H		362
57A 57B	AD-H		557

## 10 INTERMEDIOS 58-59

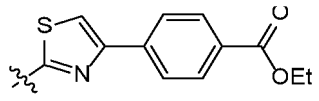
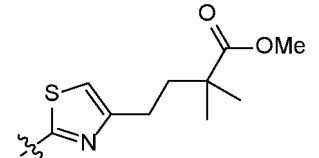
Usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del intermedio **I-35**, se prepararon los siguientes compuestos de la **Tabla 8**. El material racémico se resolvió usando SFC quiral o HPLC (columna, véase tabla) para proporcionar los isómeros **A** (de elusión más rápida) y **B** (de elusión más lenta).

15

Tabla 8

			
---	--	--	--

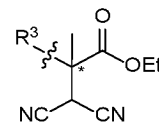
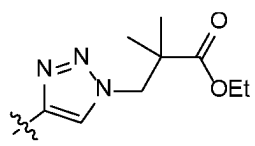
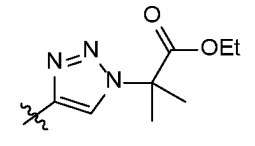
(continuación)

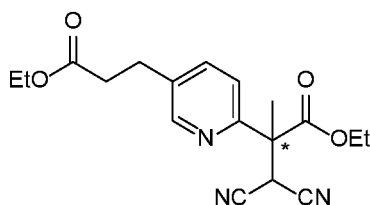
Int.	Columna de resolución quiral	R <sup>3</sup>	m/z (M+1)
58A 58B	IF		396 (M-1)
59A 59B	AD-H		376 (M-1)

**INTERMEDIOS 60-61**

- 5 Usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del intermedio **I-24**, los siguientes compuestos en la **Tabla 9** se prepararon a partir de reactivos de partida comerciales o compuestos conocidos en la bibliografía.

**Tabla 9**

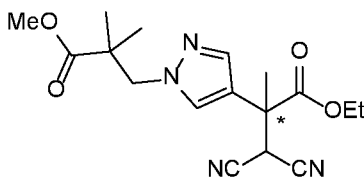
		
Int.	R <sup>3</sup>	m/z (M+1)
60		362
61		348

**10 INTERMEDIO 62****3,3-Diciano-2-(5-(3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)-2-metilpropanoato de etilo**

- 15 En un matraz en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía **I-19** (450 mg, 1,40 mmol) y precatalizador XPhos de 2<sup>a</sup> generación (cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II), 220 mg, 0,28 mmol) en THF (16 ml) se añadió bromuro de (3-etoxi-3-oxopropil)cinc (II) (16,8 ml, 8,38 mmol, 0,5 M en THF). La mezcla resultante se agitó durante 6 h a 50 °C, después se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhid. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,05 % de modificación de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) para proporcionar el compuesto del título **I-62**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,25-4,05 (m, 4H), 2,95 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,23-1,17 (m, 6H); m/z = 342 (M - 1).

**INTERMEDIO 63, 63A y 63B**

**3,3-Diciano-2-[1-(3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metilpropanoato de etilo** y los isómeros *S* y *R* del mismo



5

**Etapa A- 2,2-Dimetil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo.** Una mezcla que contenía 1H-pirazol (5,2 g, 77 mmol), 2,2-dimetil-3-(tosiloxi)propanoato de metilo (20 g, 69,8 mmol) y carbonato de cesio (29,6 g, 91 mmol) en DMF (70 ml) se agitó en un matraz a 80 °C durante 48 h. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre NaSO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,1 % de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto del título  $m/z = 183$  (M + 1).

10

**Etapa B- 3-[4-(2-Etoxi-2-oxoacetil)-1H-pirazol-1-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo.** Una mezcla que contenía 2,2-dimetil-3-(1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (3,6 g, 19,76 mmol) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (10 ml, 89 mmol) se agitó en un matraz durante 24 h a 100 °C. Después, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua helada. El pH se ajustó a pH 8 mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre NaSO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,1 % de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto del título  $m/z = 283$  (M + 1).

15

20

**Etapa C- 3,3-Diciano-2-[1-(3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)-1H-pirazol-4-il]acrilato de etilo.** Un matraz que contenía 3-[4-(2-etoxi-2-oxoacetil)-1H-pirazol-1-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (1,4 g, 4,96 mmol), malononitrilo (1,31 g, 19,84 mmol) y piperidina (84 mg, 0,99 mmol) en EtOH (10 ml) se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y después el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,1 % de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto del título  $m/z = 331$  (M + 1).

25

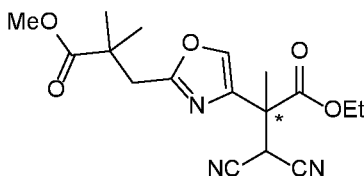
**Etapa D- 3,3-Diciano-2-[1-(3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)-1H-pirazol-4-il]-2-metilpropanoato de etilo.** En un matraz en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía 3,3-diciano-2-[1-(3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)-1H-pirazol-4-il]acrilato de etilo (1,4 g, 4,24 mmol) y cloruro de litio (0,36 g, 8,48 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (8,5 ml, 8,5 mmol, 1 M en THF). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C, después la reacción se interrumpió mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat., se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre NaSO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,1 % de modificador de TFA) para proporcionar el producto racémico del título **I-63**. El material racémico se resolvió usando SFC quiral (CHIRALPAK® AD-H) para proporcionar los isómeros **I-63A** (de elusión más rápida) e **I-63B** (de elusión más lenta). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,34-4,28 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,21 (s, 3H);  $m/z = 347$  (M + 1).

30

35

#### 40 INTERMEDIO 64

**3,3-Diciano-2-[2-(3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)oxazol-4-il]-2-metilpropanoato de etilo**



45

**Etapa A- 4-Amino-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo.** En un matraz que contenía ácido 4-metoxi-3,3-dimetil-4-oxobutanoico (5 g, 31,2 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C se añadió cloruro de oxalilo (15 ml, 171 mmol) y una gota de DMF. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (20 ml) y se añadió a una solución de hidrato de amonio (28 %, 20 ml) en THF (20 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 15 min a 0 °C, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

50

**Etapa B- 3-[4-(1-Etoxi-1-oxopropan-2-il)oxazol-2-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo.** Un matraz que contenía 4-amino-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo (4 g, 25,1 mmol), 4-bromo-2-metil-3-oxobutanoato de etilo (6,7 g, 30,2 mmol) y trifluorometanosulfonato de plata (6,78 g, 26,4 mmol) en EtOAc (50 ml) se agitó a 90 °C

55

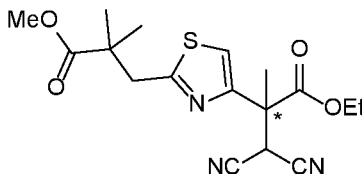
durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,05 % de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa C- 3-[4-(2-bromo-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)oxazol-2-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo.** En un matraz, en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía 3-[4-(1-etoxi-1-oxopropan-2-il)oxazol-2-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (1,2 g, 4,24 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (5,08 ml, 5,08 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C, después se añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (0,98 g, 5,51 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa D- 3,3-Diciano-2-[2-(3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)oxazol-4-il]-2-metilpropanoato de etilo.** En un matraz, en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía 3-[4-(2-bromo-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)oxazol-2-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (750 mg, 2,07 mmol) y malononitrilo (684 mg, 10,35 mmol) en DMSO (100 ml) a 15 °C se añadió en porciones carbonato potásico (715 mg, 5,18 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a TA. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat., se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título **I-64**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,25 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,99 (s, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,28-1,22 (m, 9H); *m/z* = 348 (M + 1).

#### INTERMEDIO 65, 65A y 65B

**3,3-Diciano-2-[2-(3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)tiazol-4-il]-2-metilpropanoato de etilo** y los isómeros *S* y *R* del mismo



**Etapa A- 4-Amino-2,2-dimetil-4-tioxobutanoato de metilo.** En un matraz que contenía 4-amino-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo (5,1 g, 32,0 mmol), en THF (200 ml) a 0 °C se añadió pentasulfuro de fósforo (21,4 g, 96 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título.

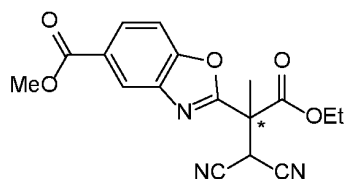
**Etapa B- 3-[4-(1-Etoxi-1-oxopropan-2-il)tiazol-2-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo.** Un matraz que contenía 4-amino-2,2-dimetil-4-tioxobutanoato de metilo (1,65 g, 9,42 mmol) y 4-bromo-2-metil-3-oxobutanoato de etilo (3,50 g, 9,42 mmol) en EtOH (20 ml) se agitó a 50 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-5 %). El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. *m/z* = 300 (M + 1).

**Etapa C- 3-[4-(2-Bromo-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)tiazol-2-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo.** En un matraz en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía 3-[4-(1-etoxi-1-oxopropan-2-il)tiazol-2-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (1,87 g, 6,25 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (6,87 ml, 6,87 mmol, 1 M en THF). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, después se añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (1,223 g, 6,87 mmol) en THF (4 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min más, después se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,1 % de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto del título. *m/z* = 378, 380 (M + 1).

**Etapa D- 3,3-Diciano-2-[2-(3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)tiazol-4-il]-2-metilpropanoato de etilo.** En un matraz, que contenía 3-[4-(2-bromo-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)tiazol-2-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (560 mg, 1,48 mmol) y malononitrilo (489 mg, 7,40 mmol) en DMSO (20 ml) a 15 °C se añadió carbonato potásico (511 mg, 3,70 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a TA. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,1 % de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto del título racémico **I-65**. El material racémico se resolvió usando HPLC quiral (CHIRALPAK® IF) para proporcionar el isómero **I-65A** (de elusión más rápida) y el isómero **I-65B** (de elusión más lenta). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,26 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,29-1,25 (m, 9H); *m/z* = 364 (M + 1).

#### INTERMEDIO 66, 66A y 66B

**2-(1,1-Diciano-3-etoxi-2-metil-3-oxopropan-2-il)benzo[d]oxazol-5-carboxilato de metilo** y los isómeros *S* y *R* del mismo



5

**Etapla A- 2-(1-Etoxi-1-oxopropan-2-il)benzo[d]oxazol-5-carboxilato.** Un matraz que contenía 3-amino-4-hidroxibenzoato de metilo (5,0 g, 29,9 mmol) y 2-metilmalonato de dietilo (15,6 g, 90 mmol) se agitó a 160 °C durante 8 h. A esto se le añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (1,0 g, 5,98 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 h más a 160 °C, después se filtró. El filtrado se aplicó en una cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título,  $m/z = 278$  ( $M + 1$ ).

10

**Etapla B- 2-(2-Bromo-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)benzo[d]oxazol-5-carboxilato de metilo.** En un matraz, que contenía 2-(1-etoxi-1-oxopropan-2-il)benzo[d]oxazol-5-carboxilato de metilo (3 g, 10,82 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (14,1 ml, 14,10 mmol, 1 M en THF). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a 0 °C, después se añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (2,89 g, 16,23 mmol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C, después se inactivó mediante la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título.  $m/z = 356$ , 358 ( $M + 1$ ).

15

20

**Etapla C- 2-(1,1-Diciano-3-etoxi-2-metil-3-oxopropan-2-il)benzo[d]oxazol-5-carboxilato de metilo.** En un matraz que contenía 2-(2-bromo-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)benzo[d]oxazol-5-carboxilato de metilo (1,5 g, 4,21 mmol) y malononitrilo (1,39 g, 21,06 mmol) en DMSO (40 ml) a 15 °C se añadió en porciones carbonato potásico (1,46 g, 10,53 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a TA, después se inactivó mediante la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,05 % de modificador de TFA) para proporcionar **I-66** racémico. El material racémico se resolvió usando HPLC quiral (CHIRALPAK® ID) para proporcionar el isómero **I-66A** (de elusión más rápida) y el isómero **I-66B** (de elusión más lenta). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,51 (s, 1H), 8,20 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,64 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,35 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,31 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H);  $m/z = 342$  ( $M + 1$ ).

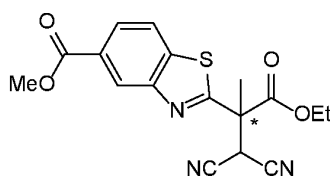
25

30

#### INTERMEDIO 67

**2-(1,1-Diciano-3-etoxi-2-metil-3-oxopropan-2-il)benzo[d]tiazol-5-carboxilato de metilo**

35



**Etapla A- 2-(1-Etoxi-1-oxopropan-2-il)benzo[d]tiazol-5-carboxilato de metilo.** Un matraz en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía clorhidrato de 3-amino-4-mercaptobenzoato de metilo (8,4 g, 38,20 mmol) y 2-cianopropanoato de etilo (4,9 g, 38,20 mmol) se agitó durante 2 h a 120 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (0-50 %). El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,1 % de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto del título.  $m/z = 294$  ( $M + 1$ ).

40

45

**Etapla B- 2-(2-Bromo-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)benzo[d]tiazol-5-carboxilato de metilo.** En un matraz en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía 2-(1-etoxi-1-oxopropan-2-il)benzo[d]tiazol-5-carboxilato de metilo (457 mg, 1,56 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,56 mmol, 1,56 ml, 1 M en THF). La mezcla se agitó durante 15 min a 0 °C antes de añadir *N*-bromosuccinimida (305 mg, 1,714 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C, después se inactivó mediante la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título.  $m/z = 372$ , 374 ( $M + 1$ ).

50

55

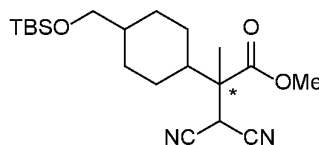
**Etapla C. 2-(1,1-Diciano-3-etoxi-2-metil-3-oxopropan-2-il)benzo[d]tiazol-5-carboxilato de metilo.** En un



matraz que contenía 2-(2-bromo-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)benzo[d]tiazol-5-carboxilato de metilo (269 mg, 0,72 mmol) y malonitrilo (286 mg, 4,34 mmol) en DMSO (5 ml) a 15 °C se añadió carbonato potásico (300 mg, 2,17 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a TA, después la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,1 % de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,38 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H); m/z = 358 (M + 1).

## 10 INTERMEDIO 68

### 2-(4-[[*(terc-Butildimetilsilil)oxi*]metil]ciclohexil)-3,3-diciano-2-metilpropanoato de metilo



15 **EtapA A- (4-Bromociclohexil)metanol.** En un matraz que contenía LiAlH<sub>4</sub> (5,6 g, 148 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de 4-bromociclohexano carboxilato de etilo (31,2 g, 133 mmol) en THF (50 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó lentamente mediante la adición de agua (5,6 ml) a 0 °C. Después, a esto, se añadió hidróxido sódico (15 %, 5,6 ml) y agua (16,8 ml).  
20 La mezcla resultante se agitó durante 15 min. A esto se le añadió MgSO<sub>4</sub> anhidr. La mezcla resultante se agitó durante 15 min y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título.

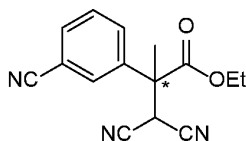
**EtapA B- [(4-Bromociclohexil)metoxi](*terc-butil*)dimetilsilano.** En un matraz que contenía (4-bromociclohexil)metanol (25,1 g, 130 mmol) y *terc-butil*clorodimetilsilano (21,6 g, 143 mmol) en DMF (100 ml) a 0 °C se añadió en porciones imidazol (11,5 g, 169 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a TA. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre NaSO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título.

30 **EtapA C- 2-(4-[[*(terc-Butildimetilsilil)oxi*]metil]ciclohexil)-2-oxoacetato de metilo.** En un matraz en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía limaduras de magnesio (0,79 g, 32,5 mmol), unas gotas de [(4-bromociclohexil)metoxi](*terc-butil*)dimetilsilano y yodo (0,21 g, 0,81 mmol) en éter dietílico (5 ml) se calentó a reflujo. Se añadió gota a gota una solución de [(4-bromociclohexil)metoxi](*terc-butil*)dimetilsilano (5 g, 16,27 mmol) en éter dietílico (40 ml) a la reacción durante aproximadamente 1,5 h, manteniendo la mezcla de reacción a reflujo. La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h más, después se enfrió a TA. Esta mezcla de reacción se añadió gota a gota a un matraz en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía oxalato de dimetilo (2,50 g, 21,15 mmol) en una mezcla de éter dietílico (30 ml) - THF (50 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a TA. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con éter dietílico (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre NaSO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,92-3,88 (m, 3H), 3,48-3,41 (m, 2H), 2,10-1,80 (m, 4H), 1,70-1,25 (m, 4H), 1,10-0,95 (m, 1H), 0,95-0,90 (m, 10H), 0,07-0,05 (m, 6H).

40 **EtapA D- 2-(4-[[*(terc-Butildimetilsilil)oxi*]metil]ciclohexil)-3,3-dicianoacrilato de metilo.** En un matraz se pusieron 2-(4-[[*(terc-butildimetilsilil)oxi*]metil]ciclohexil)-2-oxoacetato de metilo (2,7 g, 8,59 mmol), malonitrilo (1,13 g, 17,17 mmol), ácido 3-aminopropanoico (0,23 g, 2,58 mmol) y agua (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a TA antes de añadir etanol (20 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h más. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre NaSO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título.

50 **EtapA E- 2-(4-[[*(terc-Butildimetilsilil)oxi*]metil]ciclohexil)-3,3-diciano-2-metilpropanoato de metilo.** En un matraz, en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía 2-(4-[[*(terc-butildimetilsilil)oxi*]metil]ciclohexil)-3,3-dicianoacrilato de metilo (2,2 g, 6,07 mmol) y cloruro de litio (0,77 g, 18,20 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (4,1 ml, 12,14 mmol, 3 M en éter dietílico). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C, después se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre NaSO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título **I-68**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,34-4,30 (m, 1H), 3,83-3,82 (s a, 3H), 3,41 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,90-1,65 (m, 5H), 1,57 (s, 3H), 1,40-1,35 (m, 1H), 1,15-0,80 (m, 13H), 0,06-0,04 (m, 6H); m/z = 377 (M - 1).

## INTERMEDIO 69, 69A y 69B

**3,3-Diciano-2-(3-cianofenil)-2-metilpropanoato de etilo** y los isómeros *S* y *R* del mismo

5

**Etapa A- 2-Bromo-2-(3-bromofenil)propanoato de etilo.** Un matraz, en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía 2-(3-bromofenil)propanoato de etilo (21 g, 73,5 mmol), *N*-bromosuccinimida (15,7 g, 88 mmol) y azodiisobutironitrilo (1,2 g, 7,35 mmol) en tetraclorometano (300 ml) se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se inactivó mediante la adición de bisulfato sódico ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (0-30 %) para proporcionar el compuesto del título.

10

**Etapa B- 2-(3-Bromofenil)-3,3-diciano-2-metilpropanoato de etilo.** En un matraz, en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía malononitrilo (1,24 g, 18,8 mmol) en DMF (30 ml) a 0 °C se añadió en porciones hidruro sódico (0,56 g, 14,1 mmol, 60 %). La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C antes de añadir 2-bromo-2-(3-bromofenil)propanoato de etilo (3,5 g, 9,37 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C, después se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (0-50 %) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59-7,51 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 4,47 (s, 1H), 4,34-4,23 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

15

20

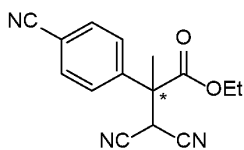
**Etapa C- 3,3-Diciano-2-(3-cianofenil)-2-metilpropanoato de etilo.** Un matraz en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía 2-(3-bromofenil)-3,3-diciano-2-metilpropanoato de etilo (2,5 g, 7,39 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,82 g, 1,479 mmol), cianuro de cinc (1,13 g, 9,61 mmol), cinc (0,24 g, 3,70 mmol), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio y cloroformo (0,76 g, 0,739 mmol) en DMA (25 ml) se agitó durante 16 h a 120 °C. La mezcla se enfrió a TA, se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (0-50 %) para proporcionar el compuesto del título racémico **I-69**. El material racémico se resolvió usando HPLC quiral (Chiralcel OJ-H) para proporcionar el isómero **I-69A** (de elusión más rápida) y el isómero **I-69B** (de elusión más lenta). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76-7,57 (m, 4H), 4,49 (s, 1H), 4,39-4,23 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); *m/z* = 266 (M-1).

25

30

**INTERMEDIO 70A**

35

**3,3-Diciano-2-(4-cianofenil)-2-metilpropanoato de etilo**

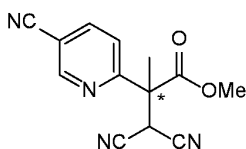
40

Un matraz en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía **I-21A** (320 mg, 1,00 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (50 mg, 0,09 mmol), polvo de cinc (32 mg, 0,49 mmol), cianuro de cinc (150 mg, 1,29 mmol) y aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo (60 mg, 0,06 mmol) en DMA (10 ml) se agitó durante 2 h a 120 °C. La reacción se enfrió a TA y se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (0-20 %) para proporcionar el compuesto del título **I-70A**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,39-4,26 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); *m/z* = 266 (M - 1).

45

**INTERMEDIO 71, 71A y 71B**

50

**3,3-Diciano-2-(5-cianopiridin-2-il)-2-metilpropanoato de metilo** y los isómeros *S* y *R* del mismo

**Etapa A- 2 (5-Bromopiridin-2-il)propanoato de etilo.** En un matraz, que contenía 2-(5-bromopiridin-2-il)acetato de etilo (4 g, 16,39 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (18,2 ml, 18,7 mmol, 1 M en THF). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y se añadió yodometano (2,3 g, 16,20 mmol). La solución resultante se agitó 2 h a TA, después se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título.

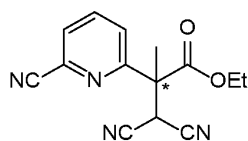
**Etapa B- 2-(5-Cianopiridin-2-il)propanoato de etilo.** Un matraz, en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía 2-(5-bromopiridin-2-il)propanoato de etilo (3,8 g, 14,72 mmol), dicianocinc (2,25 g, 19,14 mmol), cinc (0,48 g, 7,36 mmol), aducto de tris(dienilideneacetona) dipaladio-cloroformo (1,52 g, 1,472 mmol) y 1,1'-ferrocenobis (difenilfosfina) (1,63 g, 2,94 mmol) en DMA (30 ml) se agitó a 120 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con una mezcla DCM/MeOH (1/1) (100 ml). El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa C- 2-Bromo-2-(5-cianopiridin-2-il)propanoato de etilo.** Un matraz, en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía 2-(5-cianopiridin-2-il)propanoato de etilo (2,5 g, 12,24 mmol), *N*-bromosuccinimida (2,83 g, 15,91 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (0,20 g, 1,22 mmol) en tetracloruro de carbono (25 ml) se agitó durante 4 h a 80 °C. La reacción se enfrió, se interrumpió mediante la adición de agua y se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa D- 3,3-diciano-2-(5-cianopiridin-2-il)-2-metilpropanoato de etilo.** En un matraz que contenía hidruro sódico (0,28 g, 7,06 mmol) en DMF (12 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de malononitrilo (0,47 g, 7,06 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó durante 15 min a 0 °C, después se añadió 2-bromo-2-(5-cianopiridin-2-il)propanoato de etilo (1,0 g, 3,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título racémico **I-71**. El material racémico se resolvió usando HPLC quiral (CHIRALPAK® AS-H) para proporcionar el isómero **I-71A** (de elusión más rápida) y el isómero **I-71B** (de elusión más lenta). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (dd, *J* = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,29-4,18 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); *m/z* = 269 (*M* + 1).

## INTERMEDIO 72

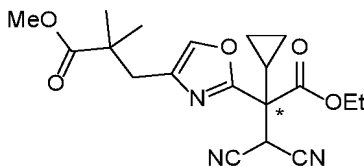
### 3,3-Diciano-2-(6-cianopiridin-2-il)-2-metilpropanoato de etilo



Un matraz purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía **I-52** (197 mg, 1,68 mmol), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio y cloroformo (145 mg, 0,14 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (155 mg, 0,28 mmol) y cinc (45,7 mg, 0,698 mmol), en DMA (15 ml) se agitó durante 90 min a 120 °C. La reacción se enfrió a TA, se interrumpió mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título **I-72**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 5,17 (s, 1H), 4,35-4,25 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); *m/z* = 269 (*M* + 1).

## INTERMEDIO 73

### 3,3-Diciano-2-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)oxazol-2-il]propanoato de etilo



**Etapa A- 3-Amino-2-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo.** En un matraz que contenía 2-ciano-2-ciclopropilacetato de etilo (20 g, 131 mmol) y clorotrimetilsilano (28,4 g, 261 mmol) se añadió gota a gota agua (4,7 ml, 261 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a TA. La mezcla de reacción se dividió en dos capas y el sobrenadante se descartó. A esto se le añadió hexano (100 ml) y el sobrenadante se descartó de nuevo. La capa acuosa se neutralizó mediante la adición de  $\text{NHCO}_3$  ac. sat. a 0 °C, se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se lavó con hexano y se secó para proporcionar el compuesto del título.

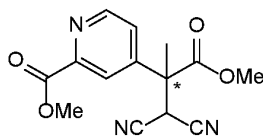
**Etapa B- 3-(2-(1-Ciclopropil-2-etoxi-2-oxoetil)oxazol-4-il)-2,2-dimetil propanoato de metilo.** Un matraz que contenía 3-amino-2-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo (4,7 g, 27,4 mmol), 5-bromo-2,2-dimetil-4-oxopentanoato de metilo (5,0 g, 21,09 mmol) y trifluorometanosulfonato de plata (I) (5,96 g, 23,20 mmol) en EtOAc (10 ml) se agitó durante 16 h a 80 °C. La mezcla resultante se filtró y el sólido se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,1 % de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa C- 3-[2-(1-Bromo-1-ciclopropil-2-etoxi-2-oxoetil)oxazol-4-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo.** En un matraz en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía 3-[2-(1-ciclopropil-2-etoxi-2-oxoetil)oxazol-4-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (3,4 g, 10,99 mmol) en THF (60 ml) a 0 °C se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (13,19 ml, 13,19 mmol, 1 M en THF). La mezcla resultante se agitó 30 min a 0 °C antes de añadir una solución de 1-bromopirrolidina-2,5-diona (2,93 g, 16,49 mmol) en THF (30 ml) se añadió a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C, después se inactivó mediante la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa D- 3,3-Diciano-2-ciclopropil-2-[4-(3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropil)oxazol-2-il]propanoato de etilo.** En un matraz que contenía 3-[2-(1-bromo-1-ciclopropil-2-etoxi-2-oxoetil)oxazol-4-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (840 mg, 2,16 mmol) y malononitrilo (858 mg, 12,98 mmol) en DMSO (5 ml) a 15 °C se añadió en porciones carbonato potásico (897 mg, 6,49 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a 15 °C, después se inactivó mediante la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat., se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidr., se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,05 % de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto del título **I-73**. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,33 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,79 (s, 2H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,31 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,85-0,77 (m, 2H), 0,66-0,57 (m, 2H).;  $m/z = 374$  (M + 1).

### INTERMEDIO 74, 74A y 74B

#### 4-(1,1-Diciano-3-metoxi-2-metil-3-oxopropan-2-il)picolinato de metilo y los isómeros S y R del mismo



**Etapa A- 4-(2-Metoxi-2-oxoetil)picolinato de metilo.** En un matraz, en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía 2-(2-bromopiridin-4-il)acetato de metilo (2,0 g, 8,69 mmol), acetato de paladio (II) (0,46 g, 2,09 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2,31 g, 4,17 mmol) en DMF (44 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (7,59 ml, 43,5 mmol) en MeOH (31,7 ml, 782 mmol). El matraz se lavó abundantemente con CO y se agitó durante 4 h en 1 atm de CO (globo). La reacción se interrumpió mediante la adición de EtOAc y se filtró. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: hexano (0-100 %) para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa B- 4-(1-Metoxi-1-oxopropan-2-il)picolinato de metilo.** En un matraz, en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía bis(trimetilsilil)amida de litio (5,26 ml, 5,26 mmol, 1 M en THF) a 0 °C se añadió lentamente una solución de 4-(2-metoxi-2-oxoetil)picolinato de metilo (1,1 g, 5,26 mmol) en THF (10 ml), seguido de yoduro de metilo (0,329 ml, 5,26 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 45 min, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: hexano (0-100 %) para proporcionar el compuesto del título.

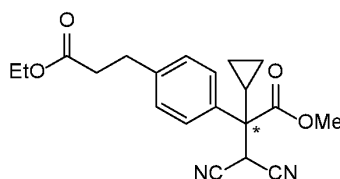
**Etapa C- 4-(2-Bromo-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)picolinato de metilo.** En un matraz que contenía 4-(1-metoxi-1-oxopropan-2-il)picolinato de metilo (600 mg, 2,15 mmol) en MeCN (13 ml) se añadió perclorato de magnesio (316 mg, 1,42 mmol). La mezcla se agitó 5 min a TA antes de añadir *N*-bromosuccinimida (928 mg, 5,16 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 días, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó en EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc:hexano para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa D- 4-(1,1-Diciano-3-metoxi-2-metil-3-oxopropan-2-il)picolinato de metilo.** En un matraz, en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía hidruro sódico (53,7 mg, 1,34 mmol, 60 %p) en DMF (5 ml) a 0 °C se

añadió gota a gota una solución de malononitrilo (89 mg, 1,343 mmol) en DMF (5 ml), seguido de una solución de 4-(2-bromo-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)picolinato de metilo (390 mg, 1,03 mmol) en DMF (5 ml). La reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 1 h a TA. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc:hexano (0-100 %) para proporcionar el compuesto del título racémico **I-74A** (de elusión más rápida) y el isómero **I-74B** (de elusión más lenta). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,033 (s, 3H), 3,820 (s, 3H), 4,015 (s, 3H), 4,539 (s, 1H), 7,454-7,478 (d, 1H), 8,103-8,108 (s, 1H), 8,820-8,839 (d, 1H), m/z = 288 (M+1).

## INTERMEDIO 75A

### 3,3-Diciano-2-ciclopropil-2-[4-(3-etoxi-3-oxopropil)fenil]propanoato de metilo



#### Etapas A- 2-(4-Bromofenil)-3,3-diciano-2-ciclopropilpropanoato de metilo

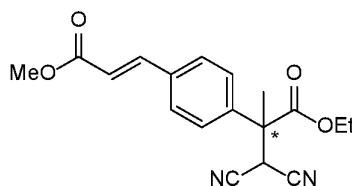
En un matraz, en una atmósfera inerte de nitrógeno que contenía 1,4-dibromobenceno (4,82 g, 20,43 mmol) en THF (60 ml) a -70 °C se añadió gota a gota sec-butilitio (17,0 ml, 22,14 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a -70 °C antes de añadir gota a gota una solución de 3,3-diciano-2-ciclopropilacrilato de metilo (3 g, 17,03 mmol) en THF (20 ml) a -70 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a TA, después se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (0-40 %) para proporcionar el compuesto del título racémico. El material racémico se resolvió usando HPLC quiral (CHIRALPAK® AD-H) para proporcionar el isómero **A** (de elusión más rápida) y el isómero **B** (de elusión más lenta). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,05-0,98 (m, 1H), 0,92-0,79 (m, 2H), 0,53-0,47 (m, 1H); m/z = 331, 333 (M - 1).

#### Etapas B - 3,3-Diciano-2-ciclopropil-2-[4-(3-etoxi-3-oxopropil)fenil]propanoato de metilo.

En un matraz, en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía 2-(4-bromofenil)-3,3-diciano-2-ciclopropilpropanoato de metilo, isómero **A** (300 mg, 0,900 mmol) y catalizador Xphos de segunda generación (cloro(2-diciclohexil- fosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II), 142 mg, 0,180 mmol) en THF (10 ml) se añadió bromuro de (3-etoxi-3-oxopropil)cinc(II) (10,8 ml, 5,40 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 6 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (0-40 %) para proporcionar el compuesto del título **I-75A**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,10 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,95 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,67-1,59 (m, 1H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,02-0,78 (m, 3H), 0,50-0,41 (m, 1H); m/z = 353 (M - 1).

## INTERMEDIO 76A

### (E)-3-(4-(1,1-Diciano-3-etoxi-2-metil-3-oxopropan-2-il)fenil)acrilato de metilo

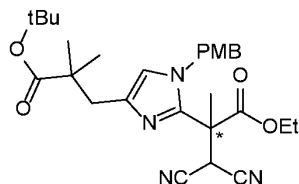


Un matraz, en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía 2-(4-clorofenil)-3,3-diciano-2-metilpropanoato de etilo (Intermedio 2A en el documento WO 2016/081668) (500 mg, 1,80 mmol), acrilato de metilo (325 µl, 3,61 mmol), tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio (52,4 mg, 0,181 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (42,2 mg, 0,045 mmol) y dicitohexilmetilamina (464 µl, 2,168 mmol) en dioxano (9 ml) se agitó 2 h a 100 °C. La reacción se enfrió, se interrumpió mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron,

se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título **I-76A**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 6,47 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,35 - 4,18 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). *m/z* = 327 (M+1).

## INTERMEDIO 77

### 2-{4-[3-(*tert*-Butoxi)-3-oxopropil]-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazol-2-il}-3,3-diciano-2-metilpropanoato de etilo



**Etapa A- 3-(1H-Imidazol-4-il)acrilato de *tert*-butilo.** En un matraz que contenía 1H-imidazol-4-carbaldehído (10 g, 104 mmol) y 2-(dietoxifosforil)acetato de *tert*-butilo (39,4 g, 156 mmol) en DMF (100 ml) a 0 °C se añadió en porciones hidruro sódico (4,99 g, 208 mmol, 60 %p). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 95 °C, después se enfrió a TA y se inactivó mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (0-80 %) para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa B- 3-[1-(4-Metoxibencil)-1H-imidazol-4-il]acrilato de *tert*-butilo.** En un matraz que contenía 3-(1H-imidazol-4-il)acrilato de *tert*-butilo (9,3 g, 43,1 mmol) y carbonato potásico (11,9 g, 86 mmol) en DMF (100 ml) a 0 °C se añadió gota a gota 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (10,1 g, 64,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a TA, después se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (10-60 %) para proporcionar el compuesto del título.

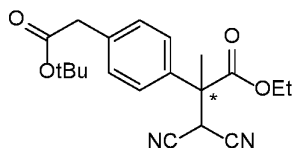
**Etapa C- 3-[1-(4-Metoxibencil)-1H-imidazol-4-il]propanoato de *tert*-butilo.** En un matraz que contenía 3-[1-(4-metoxibencil)-1H-imidazol-4-il]acrilato de *tert*-butilo (10 g, 31,8 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió paladio sobre carbono (húmedo, 1,5 g, 10 %) a TA. El matraz se evacuó y purgó tres veces con nitrógeno, seguido de purga con hidrógeno. La mezcla se agitó 4 h a TA en una atmósfera de hidrógeno (1,5 atm). La mezcla se filtró y el residuo se enjuagó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa D- 3-[2-(2-Etoxi-2-oxoacetil)-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazol-4-il]propanoato de *tert*-butilo.** En un matraz que contenía 3-[1-(4-metoxibencil)-1H-imidazol-4-il]propanoato de *tert*-butilo (8,5 g, 26,9 mmol) en DCM (100 ml) a -40 °C se añadió gota a gota 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (11,0 g, 81 mmol), seguido de la adición gota a gota de *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (10,4 g, 81 mmol) a -40 °C. La mezcla se agitó durante 6 h a TA, después se inactivó mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (10-60 %) para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa E- 2-[4-(3-*tert*-Butoxi)-3-oxopropil]-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazol-2-il]-3,3-dicianoacrilato de etilo.** En un matraz que contenía 3-[2-(2-etoxi-2-oxoacetil)-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazol-4-il]propanoato de *tert*-butilo (2,0 g, 4,80 mmol), malononitrilo (1,59 g, 24,01 mmol) en cloroformo (20 ml) a TA se añadió óxido de aluminio (4,9 g, 48,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a TA, después se filtró y el residuo se enjuagó con DCM. El filtrado se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (10-60 %) para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa F- 2-[4-[3-(*tert*-Butoxi)-3-oxopropil]-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazol-2-il]-3,3-diciano-2-metilpropanoato de etilo.** Un matraz, en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía 2-[4-[3-(*tert*-butoxi)-3-oxopropil]-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazol-2-il]-3,3-dicianoacrilato de etilo (550 mg, 1,18 mmol) y cloruro de litio (100 mg, 2,37 mmol) en THF (10 ml) se agitó 30 min a 0 °C antes de añadir gota a gota cloruro de metilmagnesio (0,51 ml, 1,54 mmol, 3 M en THF) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C, después se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (0-50 %) para proporcionar el compuesto del título **I-77**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,29-4,09 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,58 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); *m/z* = 479 (M - 1).

## INTERMEDIO 78A

**2-(4-(2-(*tert*-Butoxi)-2-oxoetil)fenil)-3,3-diciano-2-metilpropanoato de etilo**

5

Un vial de microondas, en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía **I-21A** (500 mg, 1,56 mmol), bromuro de (2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)cinc(II) (4,05 g, 15,57 mmol), tetraquis(dibencilidenoacetona)dipaladio (179 mg, 0,16 mmol) y tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (181 mg, 0,62 mmol) en THF (15 ml) se agitó durante 1 h a TA y después se irradió con radiación de microondas durante 1 h a 120 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (0-20 %) para proporcionar el compuesto del título **I-78A**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD), 7,41-7,33 (m, 4H), 4,86 (s, 1H), 4,27 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); *m/z* = 355 (M - 1).

15

**INTERMEDIO A1****6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-carboximidamida**

20

**Etapas A- 6-cloro-1H-indazol:** Se añadió gota a gota anhídrido acético (10,0 ml, 106 mmol) a una solución de benceno (110 ml) que contenía 5-cloro-2-metilnilina (5,0 g, 35,3 mmol) y acetato potásico (3,8 g, 38,7 mmol) a TA. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Se añadió nitrito de *tert*-butilo (6,99 ml, 90 %, 53,0 mmol) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a 80 °C durante una noche, después se enfrió a TA y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se agitó durante 10 minutos. La solución se concentró y al residuo se añadió MeOH (175 ml), THF (30 ml), agua (60 ml) y monohidrato de LiOH (8 g, 195 mmol). Después, la solución se agitó durante una noche a TA. Después, la solución se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y NaOH ac. 0,5 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el producto indicado. El material se usó en la Etapa B sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CH<sub>3</sub>CN-d<sub>3</sub>): δ 11,20 (s a, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,75-7,70 (m, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,13 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H). *m/z* = 153 (M+1).

25

30

**Etapas A alternativa- 6-cloro-1H-indazol.** Una solución en DMA (250 ml) que contenía 4-cloro-2-fluorobenzaldehído (50 g, 315 mmol) y monohidrato de hidrazina (230 ml, 4730 mmol) se agitó durante 30 minutos a TA. Después, la solución se agitó a 100 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción, que era una suspensión espesa de color blanco, se enfrió a TA. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el producto del título.

35

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

40

45

**Etapas C- 6-cloro-1H-indazol-3-carbonitrilo.** Una solución en DMA (48 ml) que contenía el intermedio de la Etapa B (4,0 g, 14,36 mmol), polvo de cinc (113 mg, 1,72 mmol), cianuro de cinc (1,01 g, 8,86 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (318 mg, 0,58 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (263 mg, 0,29 mmol) se calentó a 120 °C durante 45 minutos. La solución se enfrió a TA y se repartió entre EtOAc y HCl ac. 0,5 M. La fase orgánica se lavó dos veces con HCl ac. 0,5 M y salmuera. Después, la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc para dar el producto indicado. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CH<sub>3</sub>CN-d<sub>3</sub>): δ 7,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,77 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 7,36 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1H); *m/z* = 178,1 (M+1).

50

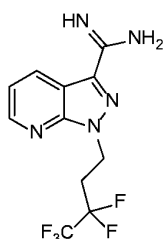
**Etapas D- 6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-carbonitrilo.** Una solución en acetonitrilo (450 ml) que contenía el intermedio de la Etapa C (30 g, 169 mmol), carbonato potásico (116,6 g, 844 mmol) y 1,1,1,2,2-

pentafluoro-4-yodobutano (97,2 g, 354,7 mmol) se calentó a reflujo durante 36 horas. La solución se enfrió a TA y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se concentró y el material en bruto se filtró a través de un lecho de gel de sílice usando EtOAc al 10 %/heptanos como eluyente. Posteriormente, el material aislado se recristalizó en heptanos para dar el producto indicado. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CH<sub>3</sub>CN-d<sub>3</sub>): δ 7,87-7,80 (m, 2H); 7,40 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1H); 4,77 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,95-2,78 (m, 2H). *m/z* = 324,1 (M+1).

**Etapa E- 6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-carboximidamida.** Se añadió gota a gota trimetilaluminio (23,17 ml, 46,3 mmol, 2,0 M en tolueno) a una suspensión de cloruro de amonio (2,49 g, 46,5 mmol) en 69 ml de tolueno a 0 °C. La solución se agitó a TA durante 3 horas, después se añadió al intermedio de la Etapa D (3,0 g, 9,27 mmol) y se calentó a 110 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a TA y se vertió a una mezcla de gel de sílice y MeOH. Después de agitar durante 1,5 h, la suspensión se filtró y el filtrado se concentró para dar **I-A1**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CH<sub>3</sub>CN-d<sub>3</sub>): δ 8,26 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,70 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 7,24 (dd, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H); 4,67 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,01-2,78 (m, 2H); *m/z* = 341,1 (M+1).

## INTERMEDIO A2

### 1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-carboximidamida



**Etapa A- 1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-carbonitrilo.** En un matraz que contenía 1H-pirazolo[3,4-*d*]piridin-3-carbonitrilo (5 g, 34,7 mmol) en acetonitrilo (75 ml) se añadió 1,1,1,2,2-pentafluoro-4-yodobutano (9,82 ml, 69,4 mmol) y carbonato potásico (24,0 g, 173 mmol). La reacción se agitó a 45 °C durante 18 horas, después se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc:Hex (0-100 %) para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa B- 1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-carboximidamida.** En un matraz que contenía 1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]piridin-3-carbonitrilo (5,1 g, 17,7 mmol) en MeOH (11 ml) a TA se añadió NaOMe (1,34 g, 24,7 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h antes de añadir ácido acético (4,05 ml, 70,7 mmol), seguido de cloruro de amonio (1,23 g, 23,0 mmol). La suspensión resultante se calentó a 65 °C durante 4 h, después se enfrió a TA, se inactivó mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de (10:1 de EtOAc:MeOH):hexano para proporcionar el compuesto del título **I-A2**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,45 (s, 3H), 8,77 (dd, *J* = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,56 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,3, 4,5 Hz, 1H), 4,93 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,06 (tt, *J* = 19,1, 6,9 Hz, 2H); *m/z* = 308 (M+1).

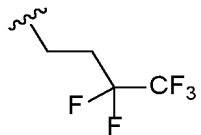
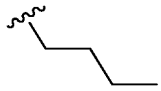
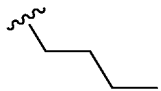
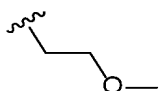
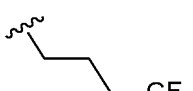

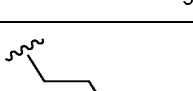
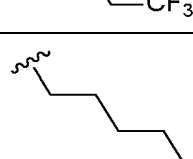
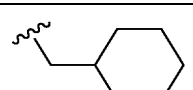
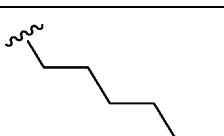
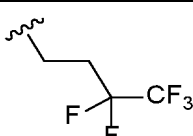
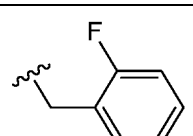
Usando un procedimiento similar al descrito en la preparación del Intermedio **A1** y **A2**, los siguientes compuestos en la **Tabla 10** se prepararon a partir de reactivos de partida comerciales o compuestos conocidos en la bibliografía.

Tabla 10

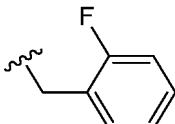
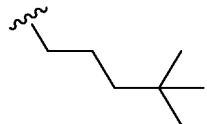
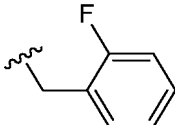
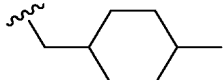
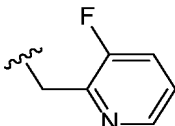
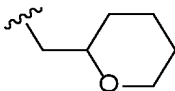
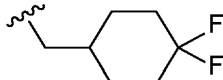
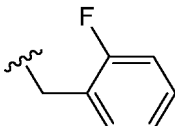
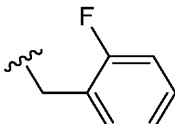
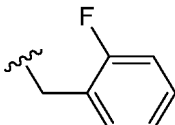
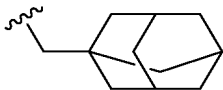
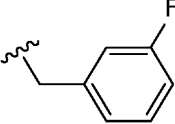
Int.	X	R <sup>2s</sup>	R <sup>1b</sup>	R <sup>1a</sup>	<i>m/z</i> (M+1)
I-A3	N		F	H	276



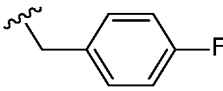
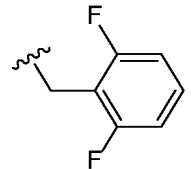
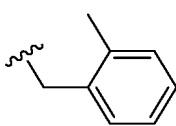
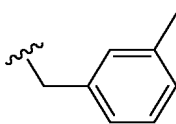
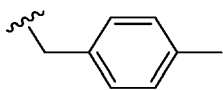
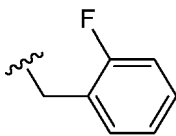
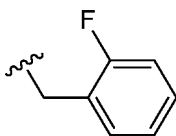
(continuación)

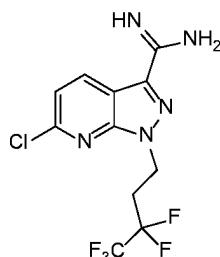
Int.	X	R <sup>2s</sup>	R <sup>1b</sup>	R <sup>1a</sup>	m/z (M+1)
I-A4	N		F	H	326
I-A5	C(H)		H	Cl	251
I-A6	N		H	H	218
I-A7	C(H)		H	Cl	253
I-A8	C(H)		H	Cl	305
I-A9	N		H	H	272
I-A10	N		F	H	290
I-A11	C(H)		H	Cl	265
I-A12	C(H)		H	Cl	291
I-A13	C(H)		H	Cl	279
I-A14	C(H)		H	F	325
I-A15	C(H)		H	Cl	303

(continuación)

Int.	X	R <sup>2s</sup>	R <sup>1b</sup>	R <sup>1a</sup>	m/z (M+1)
I-A16	N		H	H	270
I-A17	C(H)		H	Cl	293
I-A18	N		F	H	288
I-A19	C(H)		H	Cl	305
I-A20	C(H)		H	Cl	304
I-A21	C(H)		H	Cl	293
I-A22	C(H)		H	Cl	327
I-A23	C(H)		H	F	287
I-A24	C(H)		OMe	Cl	333
I-A25	C(H)		H	Me	283
I-A26	C(H)		H	Cl	343
I-A27	C(H)		H	Cl	303

(continuación)

Int.	X	R <sup>2s</sup>	R <sup>1b</sup>	R <sup>1a</sup>	m/z (M+1)
I-A28	C(H)		H	Cl	303
I-A29	C(H)		H	Cl	321
I-A30	C(H)		H	Cl	299
I-A31	C(H)		H	Cl	299
I-A32	C(H)		H	Cl	299
I-A33	C(H)		F	H	287
I-A34	C(H)		Cl	H	303

**INTERMEDIO A35****6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida**

5

**Etapas A- 1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo.** Usando esencialmente los mismos procedimientos descrito en las etapas C y D de I-A1, el compuesto del título se preparó, usando 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina as material de partida.  $m/z = 291 (M+1)$ .

10 **Etapas B- 7-óxido de 3-ciano-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.** En un matraz que contenía 1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo (6,3 g, 21,8 mmol) y ácido 3-cloroperbenzoico (22 g, 98 mmol) se añadió ácido acético (50 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 8 h antes de enfriar la mezcla a TA y de concentrar a sequedad al vacío. El residuo se disolvió en 250 ml de una mezcla 2:1 de hexano: EtOAc y el pH se ajustó a pH 7 mediante la adición de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. sat. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo: NH<sub>3</sub> (2 M en MeOH) (0-20 %) para proporcionar el

15

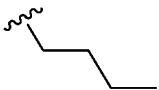
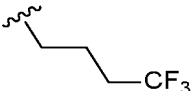
compuesto del título.  $m/z = 307$  (M+1).

**Etapa C- 6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo.** En un matraz que contenía 7-óxido de 3-ciano-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]piridina (1,9 g, 1,2 mmol) se añadió oxiclورو de fósforo (V) (6,9 ml, 74 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla se diluyó en 250 ml de una mezcla 2:1 de hexano: EtOAc y el pH se ajustó a pH 7 mediante la adición de  $K_2CO_3$  ac. sat. La solución resultante se extrajo con una mezcla 2:1 de hexano: EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título.  $m/z = 325$  (M+1).

**Etapa D- 6-Cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida.** Se añadió gota a gota trimetilaluminio (19,9 ml, 39,8 mmol, 2,0 M en tolueno) a una suspensión de cloruro de amonio (2,1 g, 39,8 mmol) en 24 ml de tolueno a 0 °C. Después, la solución se agitó a TA durante 3 horas, después se añadió a 6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]piridin-3-carbonitrilo (2,6 g, 8,0 mmol) y se calentó a 75 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se inactivó mediante la adición de MeOH:DCM (1:1) y sílice. Después de agitar durante 3 horas, la suspensión se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título **I-A35**. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,68 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,68 (a, 3H), 4,76 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,07-2,93 (m, 2H);  $m/z = 342$  (M+1).

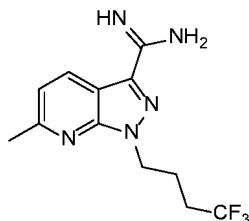
Usando un procedimiento similar al descrito en la preparación del Intermedio **I-A35**, los siguientes compuestos en la **Tabla 7** se prepararon a partir de reactivos de partida comerciales o compuestos conocidos en la bibliografía.

**Tabla 11**

Int.	R <sup>2s</sup>	$m/z$ (M+1)
I-A36		252
I-A37		306

## 25 INTERMEDIO A38

### 6-Metil-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida



**Etapa A- 6-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo.** Usando esencialmente los mismos procedimientos descritos en el intermedio **I-35**, etapas A a C, se preparó el compuesto del título. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,16 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 4,65 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,38 - 2,09 (m, 4H);  $m/z = 288$  (M+1).

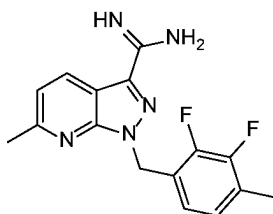
**Etapa B- 6-metil-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo:** A una solución que contenía 6-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]piridin-3-carbonitrilo (800 mg, 2,77 mmol) en THF (10 ml) se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (195 mg, 0,28 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 30 min. Se añadió dimetilcinc (8,31 ml, 8,31 mmol, 1 M en THF) y la mezcla resultante se agitó 16 horas a TA. La reacción se interrumpió mediante la adición de  $NH_4Cl$  ac. sat., se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc:éter de petróleo (0-30 %) para

proporcionar el compuesto del título.  $m/z = 269$  (M+1).

**Etapa C- 6-metil-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida.** Se añadió gota a gota trimetilaluminio (4,0 ml, 8,0 mmol, 2,0 M en tolueno) a una suspensión de cloruro de amonio (570 mg, 10,6 mmol) en 10 ml de tolueno enfriado a 0 °C. Después, la solución se agitó a TA durante 1 hora. A esta solución se le añadió 6-metil-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]piridin-3-carbonitrilo (270 mg, 1,00 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de una mezcla de MeOH:DCM (1:1). Después de agitar durante 1 hora, la suspensión se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó en EtOAc y el pH se ajustó a pH 10 mediante la adición de NaOH 1 M (solución acuosa). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título **I-A38**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,48 (a, 3H), 4,52 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,45-2,28 (m, 2H), 2,16-2,06 (m, 2H);  $m/z = 286$  (M+1).

#### 15 INTERMEDIO A39

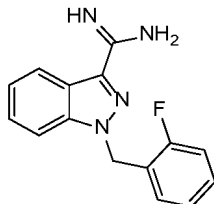
##### 1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida



El compuesto del título se preparó usando el protocolo publicado en el documento WO 2015-004105-A1.

#### INTERMEDIO A40

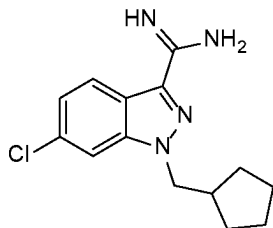
##### 25 1-(2-Fluorobencil)-1H-indazol-3-carboximidamida



Un matraz, en una atmósfera de nitrógeno, que contenía **I-A15** (1,0 g, 2,95 mmol) y paladio sobre carbono (1,0 g, 10 %p) en MeOH (50 ml), se purgó con hidrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 0,5 h en una atmósfera de hidrógeno (~2 atm). El sólido se retiró por filtración y se lavó con MeOH (3 x). El filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna C18 con acetonitrilo:agua:0,1 % de ácido trifluoroacético, (20 %-40 %) para proporcionar el compuesto del título **I-A40**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,40-9,30 (a, 4H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 1H), 5,92 (s, 2H);  $m/z = 269$  (M+1).

#### INTERMEDIO A41

##### 40 6-Cloro-1-(ciclopentilmetil)-1H-indazol-3-carboximidamida



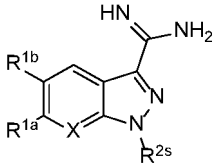
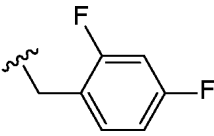
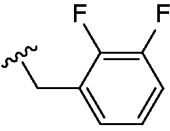
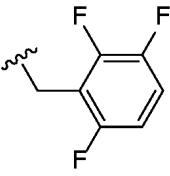
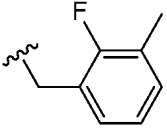
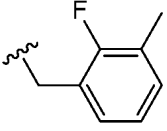
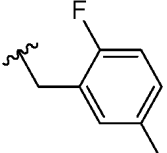
**Etapa A- 6-Cloro-1-(ciclopentilmetil)-1H-indazol-3-carbonitrilo.** En un matraz que contenía 6-cloro-1H-indazol-3-carbonitrilo (1,0 g, 5,63 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de ciclopentilmetilo (1,9 g, 7,32 mmol) en DMF (10 ml), se añadió fosfato potásico (2,4 g, 11,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a 70 °C. La reacción se enfrió a TA, se inactivó mediante la adición de salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa

orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc:éter de petróleo (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título. *m/z* = 301 (M+1).

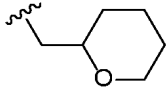
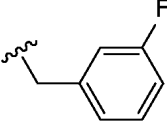
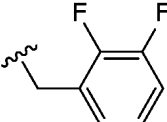
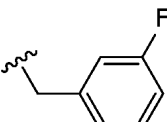
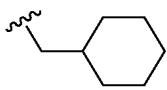
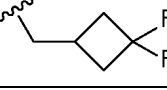
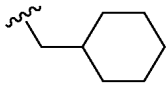
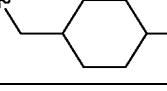
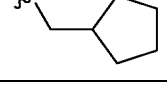
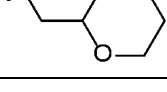
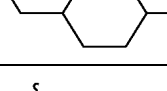
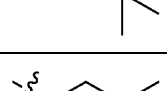
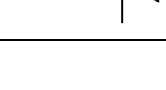
**Etapa B- 6-Cloro-1-(ciclopentilmetil)-1H-indazol-3-carboximidamida.** En un matraz, en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía 6-cloro-1-(ciclopentilmetil)-1H-indazol-3-carbonitrilo (1,0 g, 3,85 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió NaOMe (0,42 g, 7,70 mmol). La solución se agitó durante 2 h a TA y se añadió cloruro de amonio (0,62 g, 11,55 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 7 °C. La mezcla se enfrió a TA y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se vertió en agua (100 ml). Se añadió una solución 2 N de HCl se añadió para alcanzar pH 1~2, la solución resultante se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 X) y la capa acuosa se mantuvo. El valor del pH de la capa acuosa se ajustó a 11-12 con NaOH (1 N). La solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3x), La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título **I-A41**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,57-2,48 (m, 1H), 1,73-1,47 (m, 6H), 1,39-1,21 (m, 2H); *m/z* = 277 (M+1).

Usando un procedimiento similar al descrito en la preparación del Intermedio **A1**, **I-A2** e **I-A41**, los siguientes compuestos en la Tabla 12 se prepararon a partir de reactivos disponibles en el mercado o compuestos conocidos en la bibliografía.

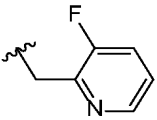
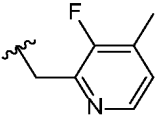
Tabla 12

					
Int.	X	R2s	R1b	R1a	<i>m/z</i> (M+1)
<b>I-A42</b>	C(H)		H	Cl	321
<b>I-A43</b>	C(H)		H	Cl	321
<b>I-A44</b>	C(H)		H	Cl	339
<b>I-A45</b>	C(H)		H	Cl	317
<b>I-A46</b>	C(H)		H	F	301
<b>I-A47</b>	C(H)		H	Cl	317

(continuación)

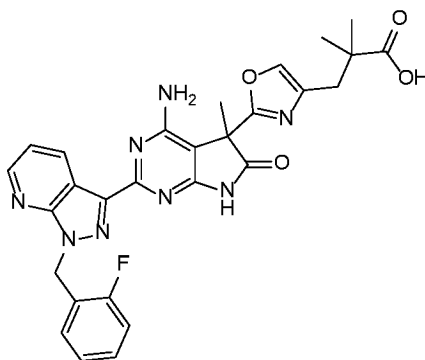
Int.	X	R2s	R1b	R1a	m/z (M+1)
I-A48	C(H)		H	F	277
I-A49	C(H)		H	F	287
I-A50	C(H)		H	F	305
I-A51	N		H	H	270
I-A52	N		H	H	258
I-A53	C(H)		H	Cl	299
I-A54	C(H)		H	F	275
I-A55	C(H)		H	F	289
I-A56	N		H	H	244
I-A57	N		H	H	260
I-A58	N		H	H	272
I-A59	N		H	H	246
I-A60	C(H)		H	Cl	279

(continuación)

Int.	X	R2s	R1b	R1a	m/z (M+1)
I-A61	C(H)		H	H	270
I-A62	C(H)		H	Cl	318

**EJEMPLO 1A**

5 **Ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico**



10 **EtapA A- 3-(2-{4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo.** En un matraz se puso **I-A16** (200 mg, 0,74 mmol), **I-32** (258 mg, 0,74 mmol), bicarbonato potásico (112 mg, 1,11 mmol) y *t*-BuOH (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h, después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando (MeOH: DCM) para proporcionar el producto del título racémico. El material racémico se resolvió usando SFC quiral (CHIRALPAK® AD-H) para proporcionar el isómero **A** (de elusión más rápida) y el isómero **B** (de elusión más lenta). *m/z* = 571 (M+1).

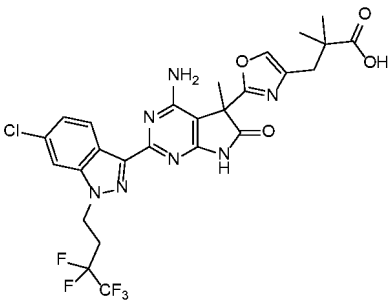
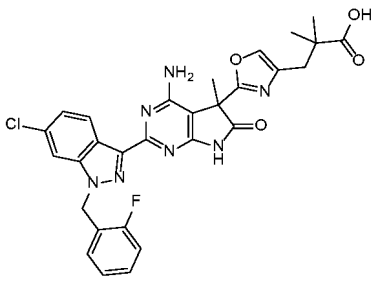
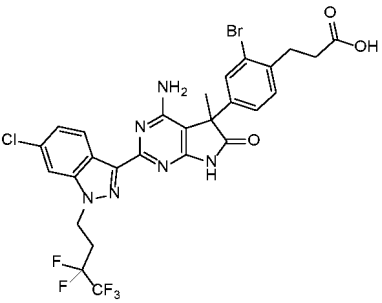
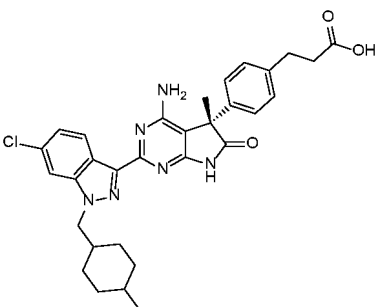
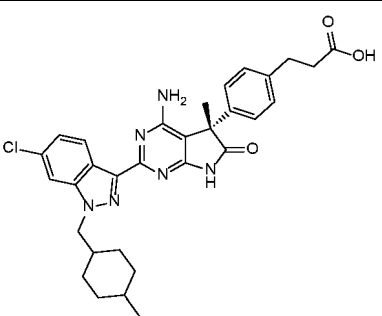
15 **EtapA B- ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico.** En un matraz que contenía 3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo, isómero **A** (160 mg, 0,280 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió LiOH (67 mg, 2,80 mmol) en 1 ml de agua. La mezcla resultante se agitó 48 h a TA. La reacción se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. concentrado y se extrajo con EtOAc (3 x). El pH de la fase acuosa se ajustó a pH 6 con HCl (1 M) el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el producto del título **Ej-1A**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,06 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,61 (dd, *J* = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,40-7,27 (m, 2H), 7,16-7,06 (m, 3H), 5,91 (s, 2H), 2,86-2,72 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); *m/z* = 557 (M + 1).

Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el **Ej-1A**, se prepararon los siguientes compuestos en la **Tabla 13**.

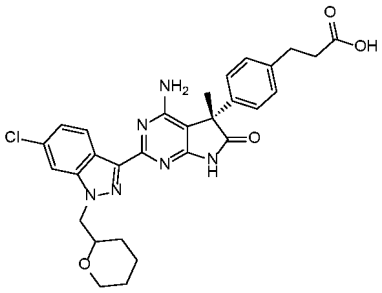
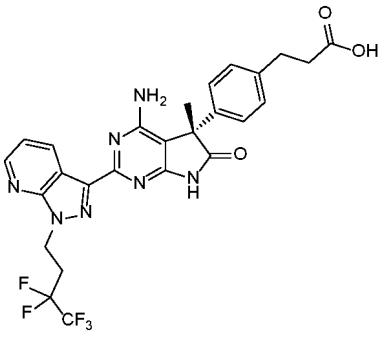
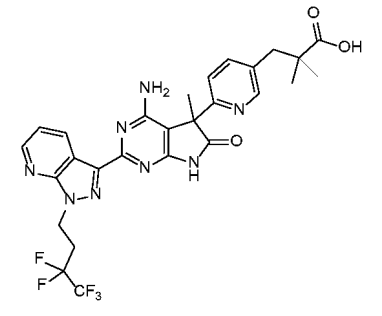
30

**Tabla 13**



Ej.	MP Int.	Columna de resolución quiral	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
2A	I-32	IA		ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	628
3A	I-32	IA		ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	590
4B	I-14	(R,R)WHE LK-01		ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-bromofenil)propanoico	689
5BA	I-11B	IA		ácido (5S)-3-{4-[4-amino-2-{6-cloro-1-[(4-metilciclohexil)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil}propanoico	573
5BB	I-11B	IA		ácido (5S)-3-{4-[4-amino-2-{6-cloro-1-[(4-metilciclohexil)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil}propanoico	573

(continuación)

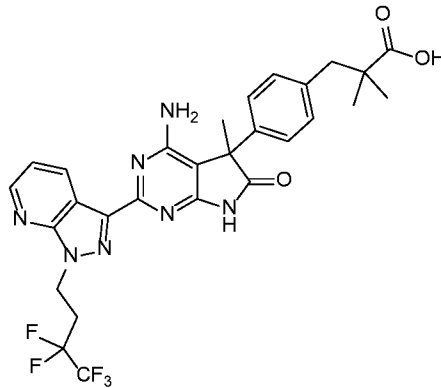
Ej.	MP Int.	Columna de resolución quiral	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
6BA	I-11B	IC		ácido (5S)-3-(4-[4-amino-2-(6-cloro-1-[tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló [2,3-d] pirimidin-5-il]fenil)propanoico	561
7A	I-11	AD		ácido (S)-3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d] pirimidin-5-il]fenil)propanoico	576
8B	1-20	IC		ácido 3-(6-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo [3,4-d]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d] pirimidin-5-il]piridin-3-il)-2,2-dimetilpropanoico	638
Datos de RMN <sup>1</sup> H					
2A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,23 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 6,65 (s, 2H), 4,84 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,91 (tt, J = 19,4, 6,9 Hz, 2H), 2,76 - 2,56 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,08 (s, 3H)				
3A	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,22 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,42 - 7,11 (m, 5H), 6,64 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 2,71-2,57 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,09 (d, J = 8,7 Hz, 6H)				
4B	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,41-7,21 (m, 3H), 4,83 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,12-2,84 (m, 4H), 2,66-2,45 (m, 2H), 1,87 (s, 3H)				
5BA	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,34-7,21 (m, 5H), 4,42 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,33-2,21 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,69-1,67 (m, 1H), 1,55-1,43 (m, 8H), 1,00 (d, J = 6,9 Hz, 3H)				
5BB	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,31-7,21 (m, 5H), 4,31 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,72-1,69 (m, 2H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,43-1,29 (m, 1H), 1,21-1,09 (m, 2H), 0,96-0,88 (m, 5H)				
6BA	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,30-7,17 (m, 5H), 4,52-4,38 (m, 2H), 3,88-3,84 (m, 2H), 3,36-3,28 (m, 1H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,89-1,80 (m, 4H), 1,68-1,64 (m, 1H), 1,57-1,30 (m, 4H)				

(continuación)

Ej.	MP Int.	Columna de resolución quiral	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
7A					
8B					

**EJEMPLO 9B**

5 **Ácido 3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico**

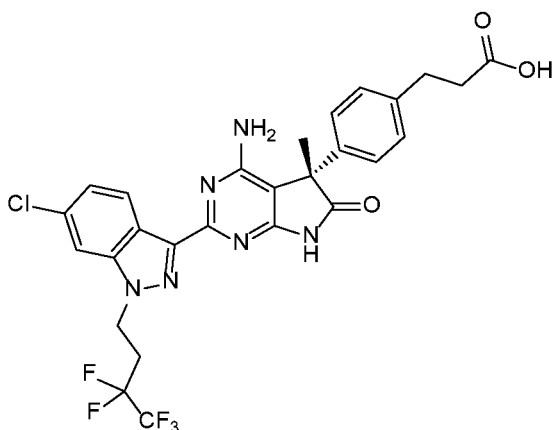


10 **Etapla A- 3-(4-{4-Amino-5-metil-6-oxo-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4- b]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo.** En un matraz se puso **I-13B** (50 mg, 0,14 mmol), **I-A2** (48 mg, 0,14 mmol), bicarbonato potásico (42 mg, 0,42 mmol) y *t*-BuOH (1,4 ml). La mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a TA y se interrumpió mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtraron y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de (3:1 EtOAc:EtOH):hexano para proporcionar el producto del título. m/z = 618,2 (M+1).

15 **Etapla B- Ácido 3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin- 3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico.** En un matraz se puso 3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]piridin- 3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (61 mg, 0,10 mmol), LiOH (24 mg, 0,98 mmol), dioxano (2,5 ml) y agua (2,5 ml). La mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a TA y se interrumpió mediante la adición de ácido acético (73 µl, 1,3 mmol). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidr., se filtraron y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de (3:1 de EtOAc:EtOH):hexano para proporcionar el producto del título **Ej-9B**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,24 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 9,03 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 8,63 (dd, *J* = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,1, 4,5 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,56 (s, 2H), 4,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,97 (tt, *J* = 19,1, 6,8 Hz, 2H), 2,74 (s, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,04 (s, 6H); m/z = 604 (M+1)

**EJEMPLO 10B**

30 **Ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico**

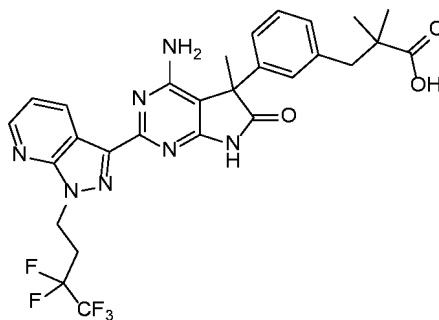


**Etapa A- 3-(4-(4-Amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)propanoato de (S)-metilo.** En un matraz que contenía **1-A1** (91 mg, 0,27 mmol), **1-11B** (80 mg, 0,24 mmol) y bicarbonato potásico (73,2 mg, 0,73 mmol) en *t*-BuOH (2,4 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con (3:1 de EtOAc:EtOH):hexano (0-40 %) para proporcionar el compuesto del título. *m/z* = 623 (M+1).

**Etapa B- Ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico.** En un matraz que contenía 3-(4-(4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)propanoato de (S)-metilo (120 mg, 0,19 mmol) en dioxano (8,7 ml) se añadió LiOH (46 mg, 1,93 mmol) en agua (1 ml). La reacción se agitó 2 h a 50 °C. La reacción se enfrió a TA, se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc. Se añadió ácido acético (132 µl, 2,31 mmol) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con (3:1 de EtOAc:EtOH):hexano (0-100 %) para proporcionar el compuesto del título **EJ-10B**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,12 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 4H), 6,54 (s, 2H), 4,82 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,90 (tt, *J* = 19,4, 6,9 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,52 - 2,49 (m, 2H), 1,76 (s, 3H); *m/z* = 609 (M+1).

#### EJEMPLO 11B

**Ácido 3-(3-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-2,2-dimetilpropanoico**



**Etapa A- 3-(3-(4-Amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-2,2-dimetil propanoato de metilo.** En un matraz que contenía el intermedio **A2** (45,6 mg, 0,15 mmol) y **1-39B** (50 mg, 0,14 mmol) en THF (2,7 ml) se añadió trietilamina (56 µl, 0,40 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 6 h, después 24 h a 60 °C. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc y agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidr., se filtraron y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando (3:1 de EtOAc:EtOH):hexano (0-40 %) para proporcionar el compuesto del título. *m/z* = 632 (M+1).

**Etapa B- Ácido 3-(3-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-2,2-dimetilpropanoico.** En un matraz que contenía 3-(3-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (80 mg, 0,13 mmol) en una mezcla de dioxano (5,8 ml) agua

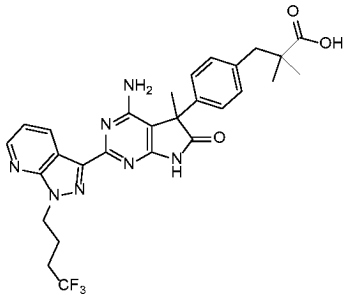
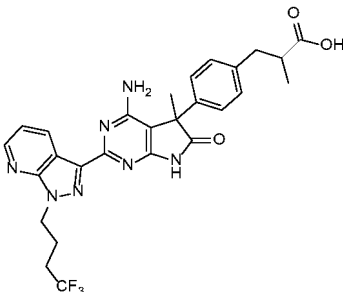
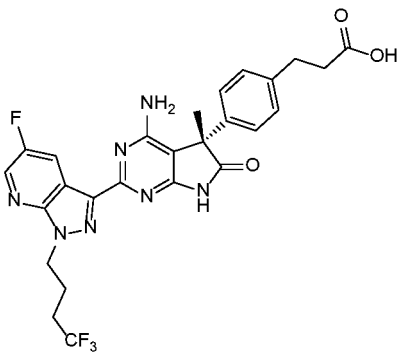
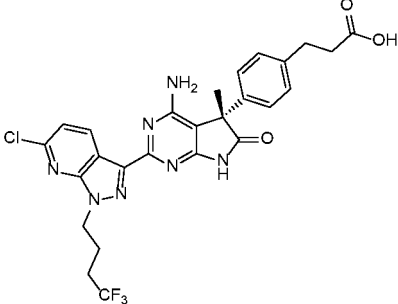
(0,6 ml) se añadió LiOH (30 mg, 1,28 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc y agua y se interrumpió mediante la adición de ácido acético (87 µl, 1,52 mmol). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidr., se filtraron y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando (3:1 de EtOAc:EtOH):hexano (10 %-70 %) para proporcionar el compuesto del título **Ej-11B**. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 9,03 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 8,60 (dd, *J* = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,1, 4,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 3H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 4,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,05 - 2,93 (m, 2H), 2,91 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,79 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,10 (s, 3H); *m/z* = 604 (M+1).

Usando esencialmente el mismo procedimiento que en los ejemplos **9**, **10** y **11**, se prepararon los siguientes compuestos en la **Tabla 14**.

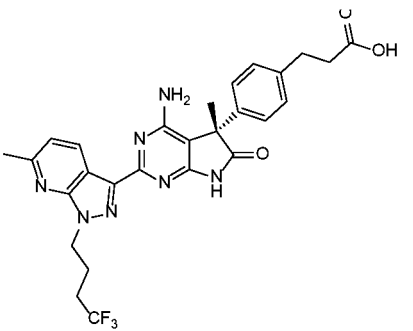
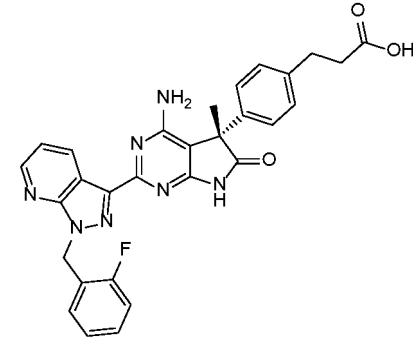
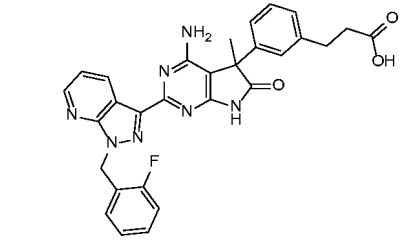
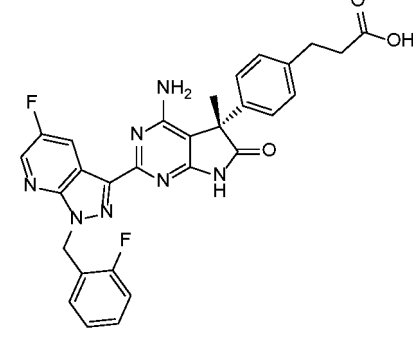
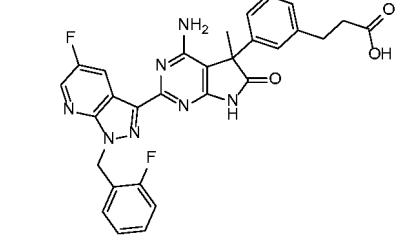
Tabla 14

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	<i>m/z</i> (M+1)
12B	I-24B		ácido 3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoico	567
13B	I-11B		ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-(1-butil-6-cloro-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-il}fenil)propanoico	520
14B	I-11B		ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-(1-butil-1H-pirazolo [3,4- <i>b</i> ]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-il} fenil)propanoico	486
15B	I-11B		ácido (S)-3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-il}fenil)propanoico	540

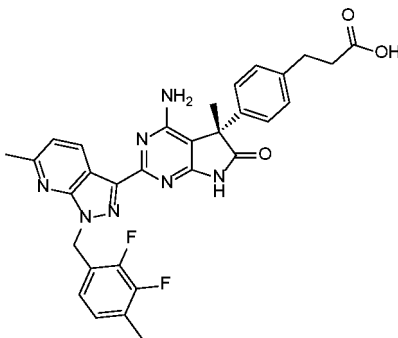
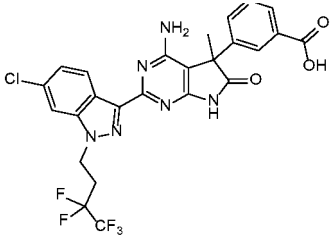
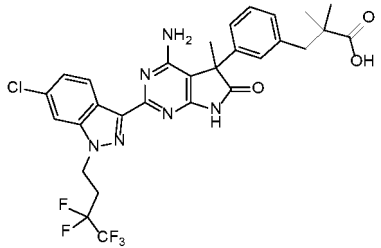
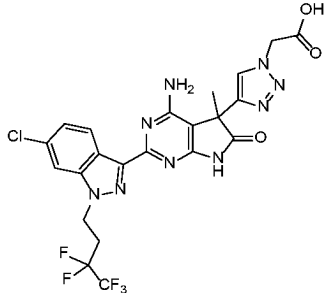
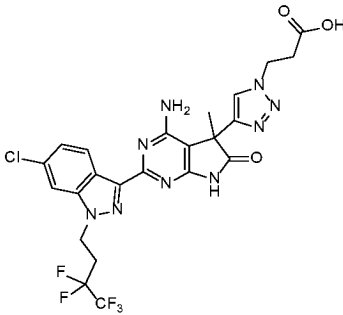
(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
16B	I-13B		ácido 3-(4-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico	568
17AB	I-38AB		ácido 3-(4-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2-metilpropanoico	554
18B	I-11B		ácido (S)-3-(4-(4-amino-2-[5-fluoro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico	558
19B	I-11B		ácido (S)-3-(4-(4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico	574

(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
20B	I-11B		ácido (S)-3-(4-(4-amino-5-metil-2-[6-metil-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló [2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-il}fenil)propanoico	554
21B	I-11B		ácido (S)-3-(4-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló [2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-il}fenil)propanoico	538
22A	I-15A		ácido 3-(3-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló [2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-il}fenil)propanoico	538
23B	I-11B		ácido (S)-3-(4-(4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló [2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-il}fenil)propanoico	556
24A	I-15A		ácido 3-(3-(4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló [2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-il}fenil)propanoico	556

(continuación)

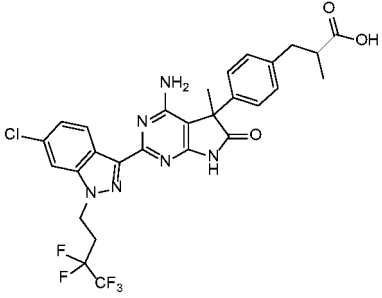
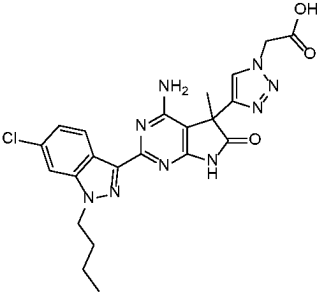
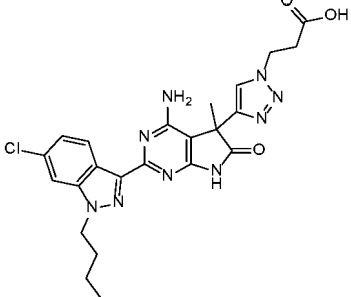
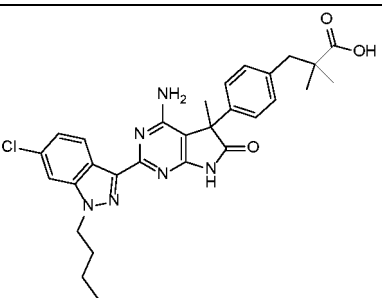
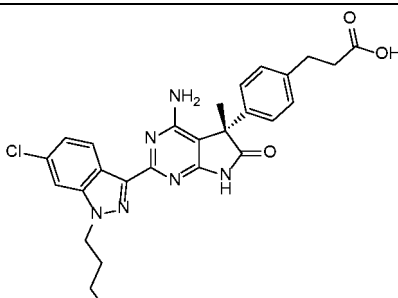
Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
25B	I-11B		ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico	584
26B	I-37B		ácido 3-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzoico	581
27B	I-39B		ácido 3-(3-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico	638
28B	I-25B		ácido (4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)acético	586
29B	I-24B		ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoico	600



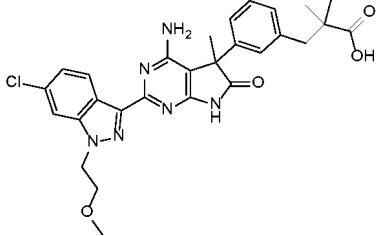
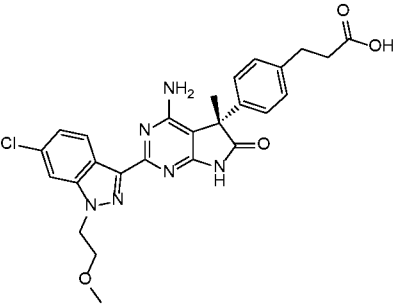
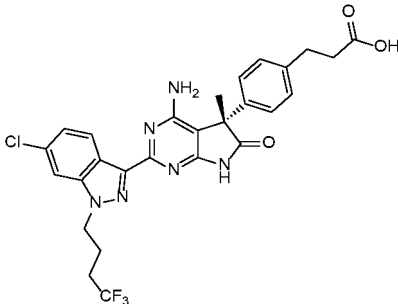
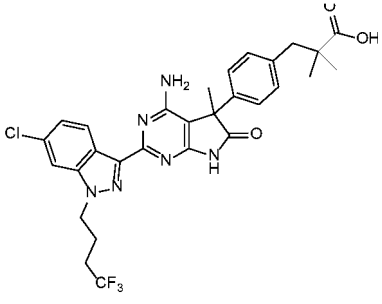
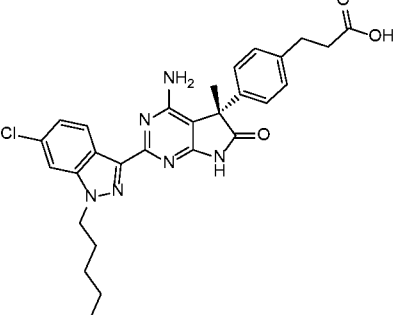
(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
30B	I-26B		ácido 2-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il}pirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropanoico	614
31B	I-27B		ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il}pirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetilpropanoico	628
32B	I-28B		ácido 1-[(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il}pirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil]ciclopropanocarboxílico	626
33B	I-13B		ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il}pirimidin-5-il)fenil)-2,2-dimetilpropanoico	637
34AA	I-38AA		ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2-il}pirimidin-5-il)fenil)-2-metilpropanoico	623

(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
34AB	I-38AB		ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-2-metilpropanoico	623
35B	I-25B		ácido 2-{4-[4-amino-2-(1-butil-6-cloro-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}acético	496
36B	I-24B		ácido 3-{4-[4-amino-2-(1-butil-6-cloro-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}propanoico	510
37B	I-13B		ácido 3-{4-[4-amino-2-(1-butil-6-cloro-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il] fenil}-2,2-dimetilpropanoico	547
38B	I-11B		ácido (S)-3-{4-[4-amino-2-(1-butil-6-cloro-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il] fenil}propanoico	519

(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
39B	I-39B		ácido 3-(3-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d] pirimidin-5-il)fenil)-2,2-dimetilpropanoico	549
40B	I-11B		ácido (S)-3-(4-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d] pirimidin-5-il)fenil)propanoico	521
41B	I-11B		ácido (S)-3-(4-(4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d] pirimidin-5-il)fenil)propanoico	573
42B	I-13B		ácido 3-(4-(4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d] pirimidin-5-il)fenil)-2,2-dimetilpropanoico	601
43B	I-11B		ácido (S)-3-(4-[4-amino-2-(6-cloro-1-pentil-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d] pirimidin-5-il) fenil)propanoico	533

(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
44B	I-11B		ácido (S)-3-(4-[4-amino-2-[6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil)propanoico	559
45B	I-11B		ácido (S)-3-(4-[4-amino-2-(6-cloro-1-hexil-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il] fenil)propanoico	547
46B	I-11B		ácido (S)-3-(4-[4-amino-2-[6-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil)propanoico	593
47B	I-11B		ácido (S)-3-(4-[4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil)propanoico	571
48A	I-15A		ácido 3-(3-[4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-5-il]fenil)propanoico	571

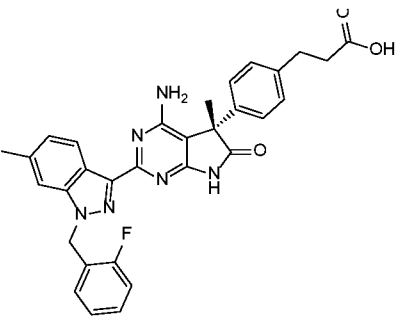
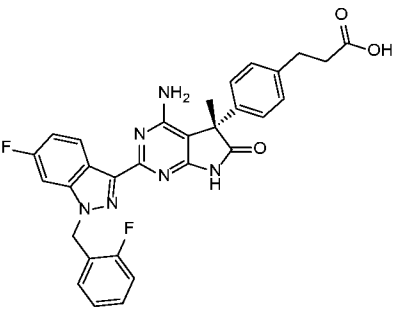
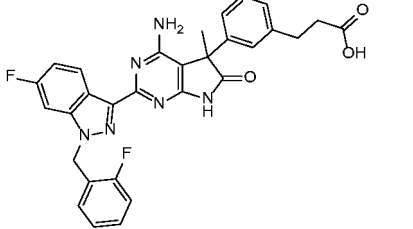
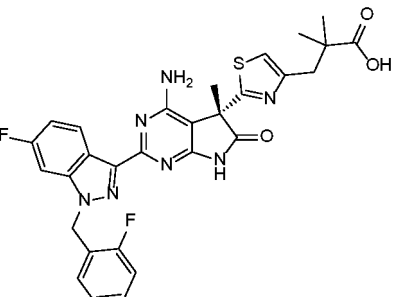
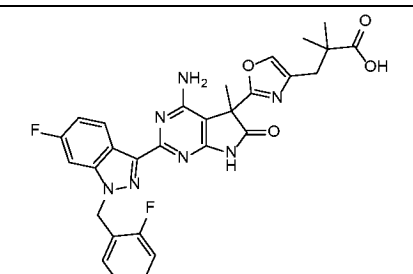
(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
49A	I-36A		ácido 4-(2-(4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il)tiazol-4-il)butanoico	592
50A	I-33A		ácido 3-(2-(4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il)oxazol-4-il)propanoico	562
51B	I-34B		ácido 2-(2-(4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il)oxazol-4-il)acético	548
52B	I-11B		ácido (S)-3-(4-(4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4-dimetilpentil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d)fenil)propanoico	561
53A	I-15A		ácido 3-(3-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il)fenil)propanoico	537

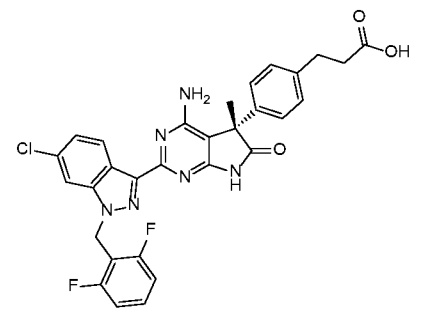
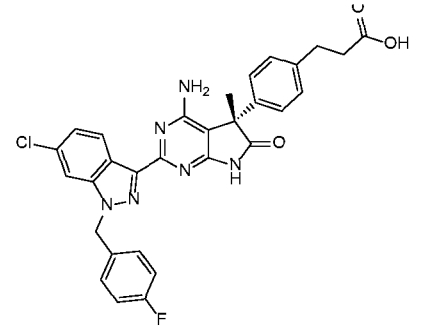
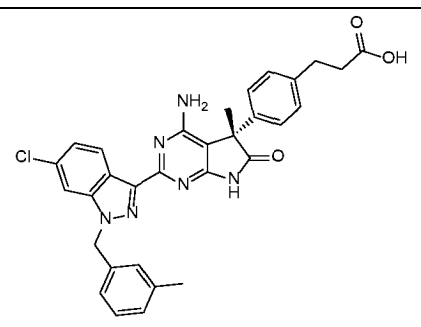
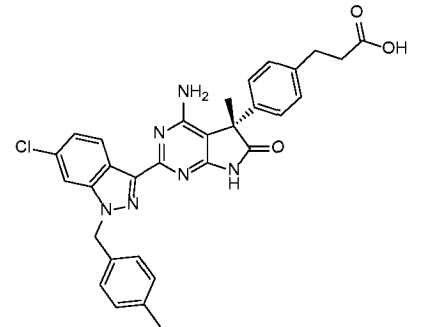
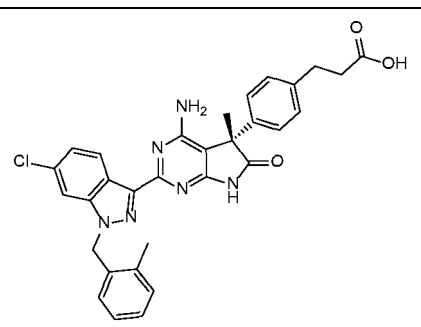
(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
54A	I-33A		ácido 3-(2-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-yl]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il) oxazol-4-il)propanoico	528
55A	I-36A		ácido 4-(2-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-yl]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il) tiazol-4-il)butanoico	558
56A	I-42A		ácido 3-(2-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-yl]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il) oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	556
57B	I-11B		ácido (S)-3-(4-[4-amino-2-(6-cloro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil)propanoico	572
58B	I-11B		ácido (S)-3-(4-[4-amino-2-(6-cloro-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil)propanoico	595

(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
59B	I-11B		ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico	551
60B	I-11B		ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico	555
61A	I-15A		ácido 3-(3-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico	555
62A	I-35A		ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	590
63A	I-42A		ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	574

(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
64B	I-11B		ácido (S)-3-(4-(4-amino-2-[6-chloro-1-(2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-yl]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d] pirimidin-5-il}fenil)propanoico	589
65B	I-11B		ácido (S)-3-(4-(4-amino-2-[6-chloro-1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-yl]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d] pirimidin-5-il}fenil)propanoico	571
66B	I-11B		ácido (S)-3-(4-(4-amino-2-[6-chloro-1-(3-metilbencil)-1H-indazol-3-yl]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d] pirimidin-5-il}fenil)propanoico	567
67B	I-11B		ácido (S)-3-(4-(4-amino-2-[6-chloro-1-(4-metilbencil)-1H-indazol-3-yl]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d] pirimidin-5-il}fenil)propanoico	567
68B	I-11B		ácido (S)-3-(4-(4-amino-2-[6-chloro-1-(2-metilbencil)-1H-indazol-3-yl]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d] pirimidin-5-il}fenil)propanoico	567



(continuación)

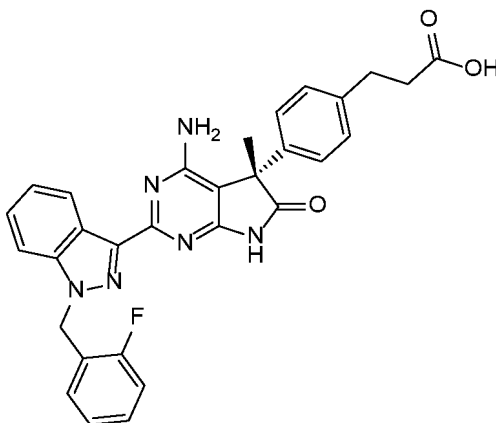
Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
69B	I-11B		ácido (S)-3-(4-(4-amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d-yl)fenil)propanoico	571
70B	I-11B		ácido (S)-3-(4-{2-[1-(adamantan-1-ilmetil)-6-cloro-1H-indazol-3-il]-4-amino-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d-yl}fenil)propanoico	611
71B	I-11B		ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d-yl}fenil)propanoico	555
72A	I-42A		ácido 3-(2-(4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d-yl)oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	574
73B	I-11B		ácido (S)-3-(4-(4-amino-2-[5-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d-yl)fenil)propanoico	571

(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
74A	I-42A		ácido 3-(2-(4-amino-2-[5-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	590
75A	I-43A		ácido (S)-3-(2-(4-amino-2-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	619

## EJEMPLO 76B

5 **Ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico**



10 **Etapas A- 3-(4-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoato de (S)-metilo.** El compuesto del título se preparó usando esencialmente los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 11, Etapa A, usando el intermedio I-A15 e I-11B como material de partida.

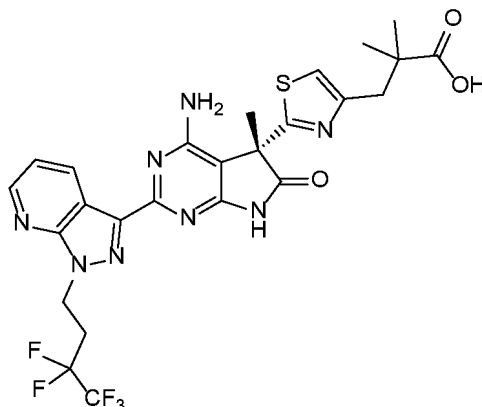
15 **Etapas B- 3-(4-{4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoato de (S)-metilo.** Un matraz en una atmósfera de nitrógeno, que contenía 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoato de (S)-metilo (100 mg, 0,17 mmol) y paladio sobre carbono (50 mg, 10 % en peso) en MeOH (8 ml) se purgó con hidrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 6 h en una atmósfera de hidrógeno (~2 atm). El sólido se retiró por filtración y se lavó con MeOH (3 x). El filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título. m/z = 551 (M+1).

20 **Etapas C- ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico.** En un matraz que contenía 3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoato de (S)-metilo (80 mg, 0,145 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió LiOH (35 mg, 1,45 mmol) en 1 ml de agua. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA antes de concentrarse al vacío. El residuo se diluyó con ácido clorhídrico (14,5 ml, 0,1 N), el

sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,05 % de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto del título **Ej-76B**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,0, 7,6 Hz, 1H), 7,45-7,28 (m, 6H), 7,22-7,11 (m, 3H), 5,92 (s, 2H), 2,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H); *m/z* = 537 (M + 1).

**EJEMPLO 77B**

**Ácido (S)-3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico**



**EtapA A- 4-amino-5-metil-6-oxo-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxilato de (S)-etilo.** A una mezcla de **I-A2** (1,0 g, 3,2 mmol) e **I-40B** (1,16 g, 4,88 mmol) en THF (65 ml) a TA se añadió trietilamina (1,3 ml, 9,76 mmol). La mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a TA y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH:DCM (1-10 %) para proporcionar el compuesto del título. *m/z* = 500 (M+1).

**EtapA B- (S)-4-amino-5-metil-6-oxo-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxamida.** En un tubo cerrado herméticamente que contenía 4-amino-5-metil-6-oxo-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxilato de (S)-etilo (1,5 g, 3,00 mmol) se añadió amoniaco (30 ml, 3 N en MeOH). La mezcla resultante se calentó a 40 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a TA y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH:DCM (5 %) para proporcionar el compuesto del título. *m/z* = 471 (M+1).

**EtapA C- (S)-4-amino-5-metil-6-oxo-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxamida.** En un matraz se puso (S)-4-amino-5-metil-6-oxo-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxamida (1,1 g, 2,34 mmol), reactivo de Lawesson (1,1 g, 2,81 mmol) y tolueno (67 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (5 %) para proporcionar el compuesto del título. *m/z* = 487 (M+1).

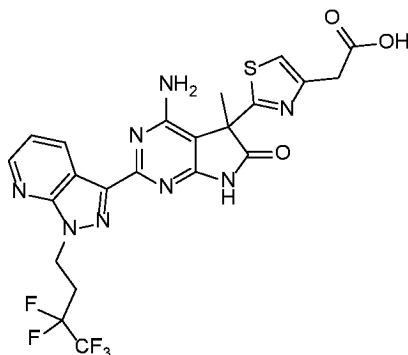
**EtapA D- 3-(2-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoato de (S)-etilo.** En un tubo cerrado herméticamente que contenía (S)-4-amino-5-metil-6-oxo-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxamida (60 mg, 0,123 mmol) y 5-bromo-2,2-dimetil-4-oxopentanoato de etilo (48,9 mg, 0,185 mmol) en EtOH (1,2 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a TA y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando (3:1 de EtOAc:EtOH): Hexano para proporcionar el compuesto del título. *m/z* = 639 (M+1).

**EtapA E- ácido (S)-3-(2-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico.** En un matraz se puso 3-(2-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoato de (S)-etilo (130 mg, 0,12 mmol), LiOH (29 mg, 1,22 mmol) dioxano (2,2 ml) y agua (2,2 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a TA, se concentró al vacío, después se diluyó en EtOAc y agua, y se añadió ácido acético (84 µl, 1,46 mmol). La solución resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con (3:1 de EtOAc:EtOH): hexano para proporcionar el compuesto del título **Ej-77B**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,23 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 9,02 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 8,63 (dd, *J* = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,1, 4,5 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,06 - 2,85 (m, 4H), 1,80 (s, 3H), 1,08 (s, 6H); *m/z*

= 611 (M+1).

### EJEMPLO 78A

- 5 **Ácido (2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)acético**



- 10 Se preparó ácido (2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)acético usando esencialmente los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 77, usando **1-30** racémico como material de partida para formar 4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxilato de etilo racémico.

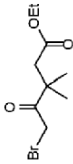
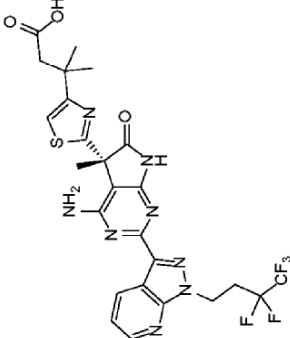
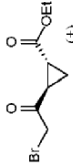
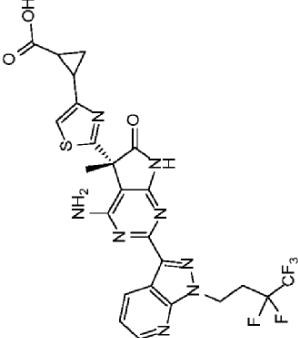
- 15 **Etapas A- 4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxilato de etilo.** En un matraz se puso **1-A2** (1,0 g, 3,2 mmol), **1-30** (0,85 g, 3,6 mmol), bicarbonato potásico (390 mg, 3,9 mmol) y *t*-BuOH (100 ml). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 8 h. La reacción se enfrió a TA y se interrumpió mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtraron y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH:DCM (1-10 %) para proporcionar el compuesto del título.
- 20

- Se preparó 2-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)acetato de metilo racémico como se describe en el **Ej-77B**, Etapas B y C, usando 4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-carboxilato de etilo como material de partida.
- 25

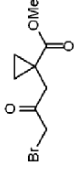
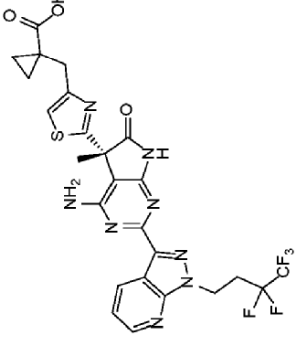
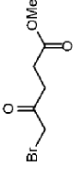
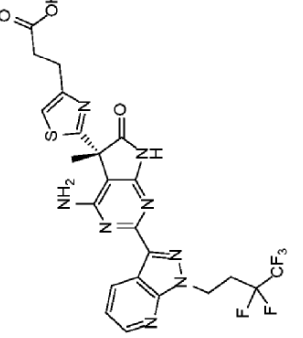
- Etapa D. Se resolvió 2-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)acetato de metilo racémico usando SFC quiral (CHIRALPAK® AD-H) para proporcionar los isómeros **A** (de elusión más rápida) y **B** (de elusión más lenta). Después, el isómero **A** se hidrolizó usando las condiciones descritas previamente (etapa E en el Ej-77B) para proporcionar el **Ej-78A**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,45 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 9,04 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,64 (dd, *J* = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,1, 4,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 4,88 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,4-2,91 (m, 2H); 1,84 (s, 3H); *m/z* = 569 (M+1).
- 30
- 35

Usando esencialmente los mismos procedimientos a los descritos en los ejemplos **77B** y **78A**, se prepararon los siguientes compuestos en la **Tabla 10**. La quiralidad de los compuestos en la **Tabla 15** resulta del uso de un intermedio quiral y/o la separación de isómeros realizada en la Etapa D o E.

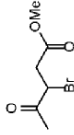
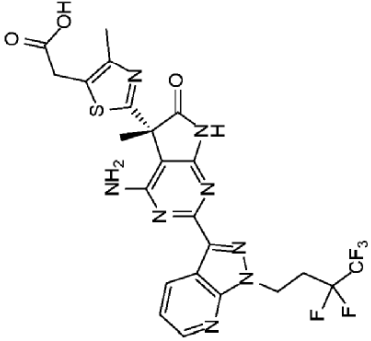
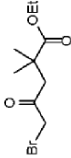
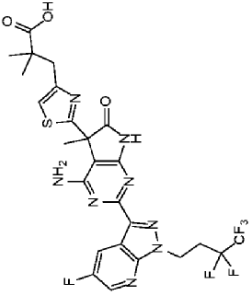
Tabla 15

Ej.	MP Int./Etapa de resolución quiral/Columna	Etapa D Bromocetona	Estructura / m/z (M +1)	Nombre
79B	I-40B/Int. quiral		 <p style="text-align: center;">611</p>	ácido (S)-3-(2-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-c] pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-3-metilbutanoico
80BA	I-40B/ Etapa D/ AD		 <p style="text-align: center;">595</p>	ácido (5S)-2-(2-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-c]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)ciclopropanocarboxílico

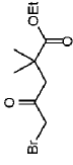
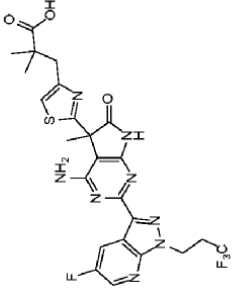
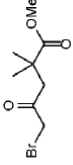
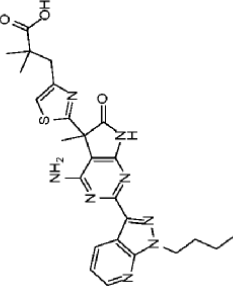
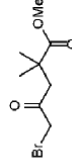
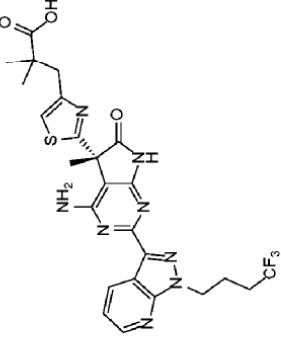
(continuación)

Ej.	MP Int./Etapa de resolución quiral/Columna	Etapa D Bromocetona	Estructura / m/z (M +1)	Nombre
81B	I-40B/nt. quiral		 <p style="text-align: center;">609</p>	<p>ácido (S)-1-[(2-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)metil]ciclopropanocarboxílico</p>
82B	I-40B/nt. quiral		 <p style="text-align: center;">583</p>	<p>ácido (S)-3-(2-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)propanoico</p>

(continuación)

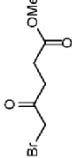
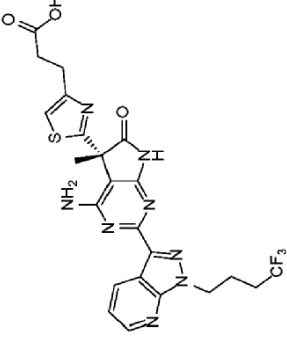
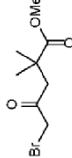
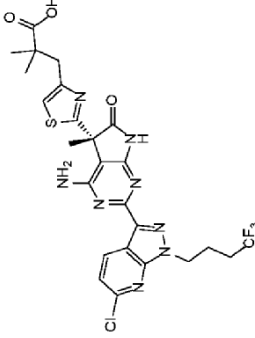
Ej.	MP Int./Etapa de resolución quiral/Columna	Etapa D Bromocetona	Estructura / m/z (M +1)	Nombre
<b>83B</b>	I-40B/int. quiral		 <p style="text-align: center;">583</p>	<p>ácido (S)-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-5-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-il})acético</p>
<b>84A</b>	1-30/ Etapa E/ AD		 <p style="text-align: center;">629</p>	<p>ácido 3-(2-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico</p>

(continuación)

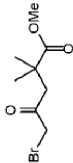
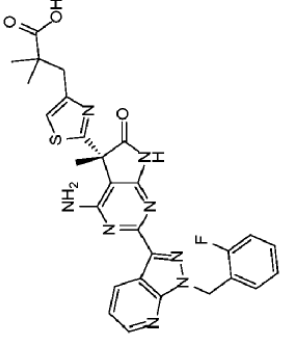
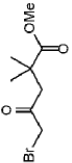
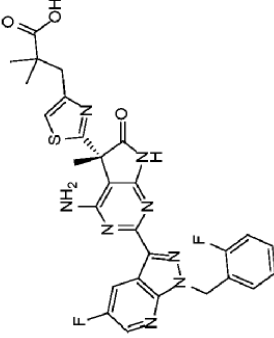
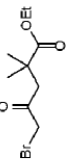
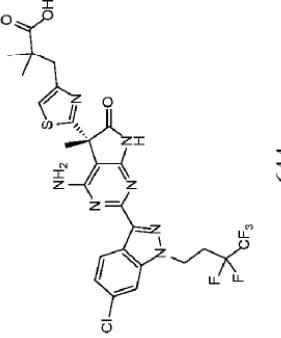
Ej.	MP Int./Etapa de resolución quiral/Columna	Etapa D Bromocetona	Estructura / m/z (M +1)	Nombre
85A	1-30/ Etapa D/IA		 579	ácido 3-(2-(4-amino-2-(5-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-3-yl)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d] pirimidin-5-yl)-1,3-tiazol-4-yl)-2,2-dimetilpropanoico
86A	1-30/ Etapa D/ IA		 521	ácido 3-(2-(4-amino-2-(1-butil-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-3-yl)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-yl)-1,3-tiazol-4-yl)-2,2-dimetilpropanoico
87B	I-40B/Int. quiral		 575	ácido (S)-3-(2-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-3-yl]-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d] pirimidin-5-yl)-1,3-tiazol-4-yl)-2,2-dimetilpropanoico



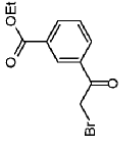
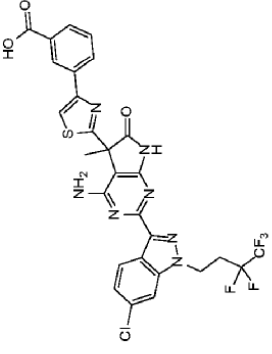
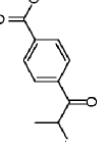
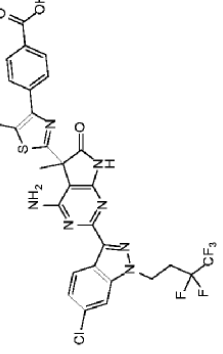
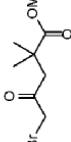
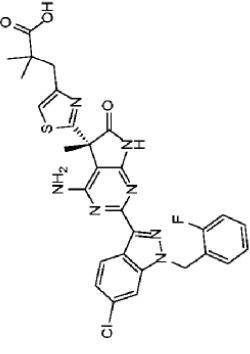
(continuación)

Ej.	MP Int./Etapa de resolución quiral/Columna	Etapa D Bromocetona	Estructura / m/z (M +1)	Nombre
<b>88B</b>	<b>I-40B</b> /Int. quiral		 <p style="text-align: center;">547</p>	ácido (S)-3-(2-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazol-3,4-b]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-cd)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)propanoico
<b>89B</b>	<b>I-40B</b> /Int. quiral		 <p style="text-align: center;">609</p>	ácido (S)-3-(2-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazol-3,4-b]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-cd)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico

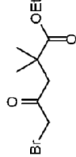
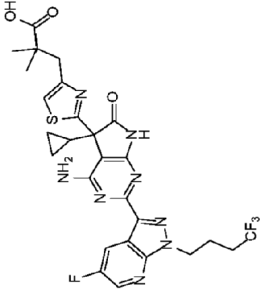
(continuación)

Ej.	MP Int./Etapa de resolución quiral/Columna	Etapa D Bromocetona	Estructura / m/z (M +1)	Nombre
<b>90B</b>	<b>I-40B</b> /int. quiral		 <p style="text-align: center;">573</p>	ácido (S)-3-(2-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-yl]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-yl)-1,3-dimetilpropanoico
<b>91B</b>	<b>I-40B</b> /int. quiral		 <p style="text-align: center;">591</p>	ácido (S)-3-(2-(4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-3-yl]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin- 5-yl)-1,3-tiazol-4-yl)-2,2-dimetilpropanoico
<b>92B</b>	<b>I-40B</b> /int. quiral		 <p style="text-align: center;">644</p>	ácido (S)-3-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-yl]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d] pirimidin-5-yl)-1,3-tiazol-4-yl)-2,2-dimetilpropanoico

(continuación)

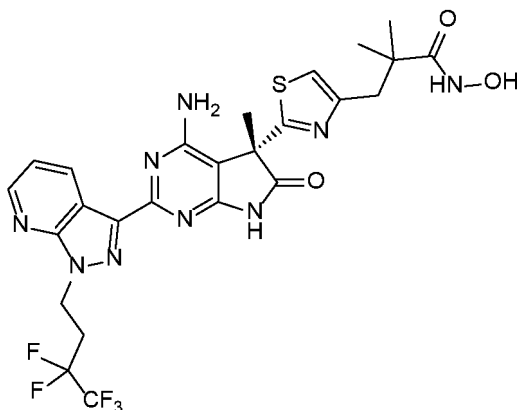
Ej.	MP Int./Etapa de resolución quiral/Columna	Etapa D Bromocetona	Estructura / m/z (M +1)	Nombre
93A	1-30/ Etapa D/IA		 <p style="text-align: center;">664</p>	ácido 3-(2-(4-amino-2-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)-1H-indazol-3-yl]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d) pirimidin-5-yl)-1,3-tiazol-4-yl)benzoico
94B	1-30/ Etapa D/ AS		 <p style="text-align: center;">678</p>	ácido 4-(2-(4-amino-2-[(3,3,4,4,4-pentafluorobutyl)-1H-indazol-3-yl]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d) pirimidin-5-yl)-5-metil-1,3-tiazol-4-yl)benzoico
95B	I-40B/int. quiral		 <p style="text-align: center;">606</p>	ácido (S)-3-(2-(4-amino-2-[(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-yl]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-yl)-1,3-dimetilpropanoico

(continuación)

Ej.	MP Int./Etapa de resolución quiral/Columna	Etapa D Bromocetona	Estructura / m/z (M +1)	Nombre
96B	1-41B/Int. quiral		 <p style="text-align: right;">619</p>	<p>ácido 3-(2-(4-amino-5-ciclopropil-2-[5-fluoro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d] pirimidin-5-il}tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico</p>

## EJEMPLO 97B

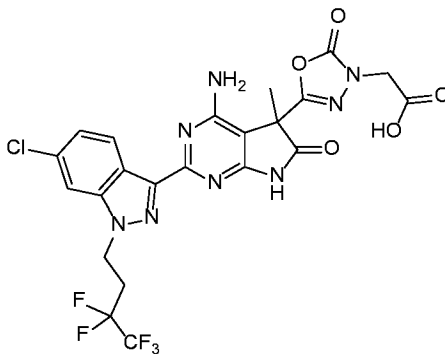
5 **(S)-3-(2-{4-Amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-N-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida**



10 Un matraz que contenía el ejemplo **77B** (80 mg, 0,13 mmol), trietilamina (53 mg, 0,52 mmol), hexafluorofosfato de 3-  
 óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (100 mg, 0,26 mmol) en DMF (5 ml) se agitó  
 durante 10 min a TA antes de añadir cloruro de hidroxilamonio (18 mg, 0,26 mmol). La mezcla resultante se agitó  
 durante 1 h a TA, después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna  
 sobre gel de sílice con MeOH: DCM (2-4 %) después por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,05 % de  
 15 modificador de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) para proporcionar el compuesto del título **Ej-97B**. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,00 (dd,  
 $J = 1,5, 8,1$  Hz, 1H), 8,58 (dd,  $J = 1,5, 4,5$  Hz, 1H), 7,32 (dd,  $J = 4,5, 8,1$  Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,91 (t,  $J = 7,2$  Hz,  
 2H), 3,11-2,82 (m, 4H), 1,83 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,14 (s, 3H);  $m/z = 626$  (M + 1).

## EJEMPLO 98A

20 **Ácido [5-(4-amino-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2N)-il]acético**



25 **Etapas A - Se preparó 4-amino-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo** usando condiciones similares a las descritas para la  
 síntesis de 4-amino-5-metil-6-oxo-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-  
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo, usando **I-A1** e **I-30** como material de partida.

30 **Etapas B- 4-amino-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbohidrazida.** Un matraz que contenía 4-amino-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo (900 mg, 1,69 mmol) e hidrato de hidrazina (863 mg, 16,89 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó durante 2 h a 70 °C. El sólido se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la Etapa C sin purificación.

35 **Etapas C- 5-(4-Amino-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona.** Un matraz que contenía 4-amino-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbohidrazida (400 mg, 0,77 mmol) y *N,N'*-carbonildiimidazol (375 mg, 2,31 mmol) en DCM (25 ml) se agitó durante 2 h a TA. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (2-4 %) para proporcionar el compuesto del título.

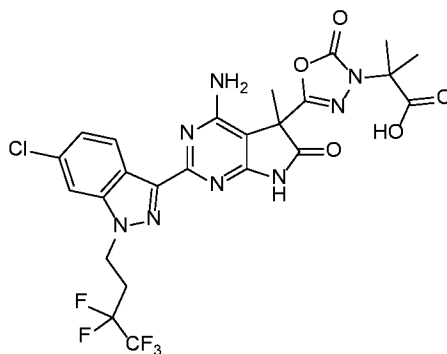
40 **Etapas D- 2-(5-(4-amino-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-**

**5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2*N*)-il]acetato de etilo.** En un matraz que contenía 5-(4-amino-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (150 mg, 0,28 mmol) y carbonato potásico (19 mg, 0,14 mmol) en DMF (20 ml) a -20 °C se añadió 2-bromoacetato de etilo (41,5 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 h a -20 °C. La reacción se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH:DCM (2-10 %) para proporcionar el producto del título racémico. El material racémico se resolvió usando SFC quiral (columna CHIRALCEL® OD-H) para proporcionar el isómero **A** (de elusión más rápida) y el isómero **B** (de elusión más lenta).

**Etapla E- ácido [5-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il]acético.** En un matraz que contenía 2-(5-{4-amino-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il]acetato de etilo, isómero **A** (25 mg, 0,04 mmol), en THF (3 ml) se añadió LiOH (2,9 mg, 0,12 mmol) en agua (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a TA antes de concentrarse al vacío. El residuo se diluyó con ácido clorhídrico (0,1 N, 1,1 ml), el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el producto del título **Ej-98A**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 1,8, 8,7 Hz, 1H), 4,80-4,74 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,06-2,83 (m, 2H), 1,82 (s, 3H); *m/z* = 603 (*M* + 1).

#### EJEMPLO 99B

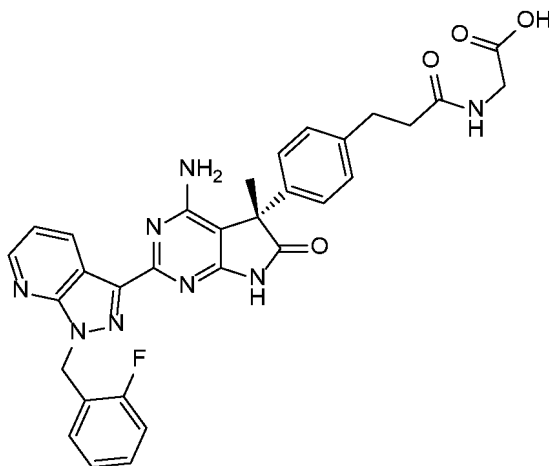
**Ácido 2-[5-14-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il]-2-metilpropanoico**



El compuesto del título se preparó usando esencialmente los mismos procedimientos que se describen en el **Ejemplo 98A**, usando 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo como material de partida. El **Ej-99** racémico se resolvió usando SFC quiral (columna Kromasil (R,R) WHELK-01 5/100) para proporcionar los isómeros **Ej-99A** (de elusión más rápida) y **Ej-99B** (de elusión más lenta) del compuesto del título RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 1,5, 8,7 Hz, 1H), 4,95-4,80 (m, 2H), 3,11-2,86 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,74 (s, 3H); *m/z* = 631 (*M* + 1).

#### EJEMPLO 100B

**(S)-(3-(4-{4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoil)glicina**

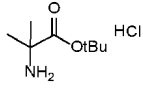
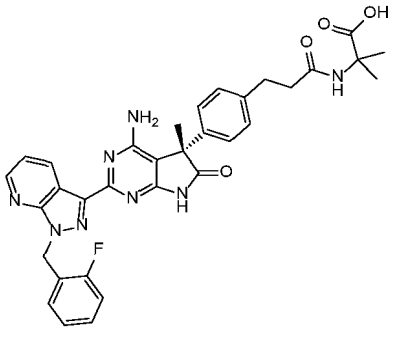
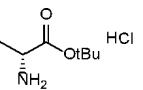
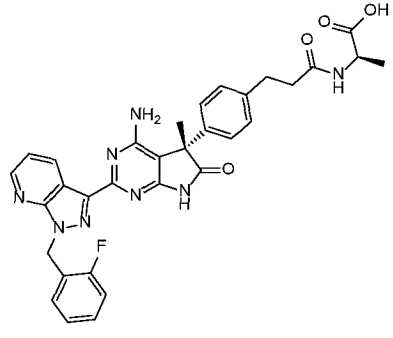
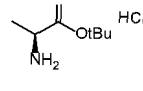
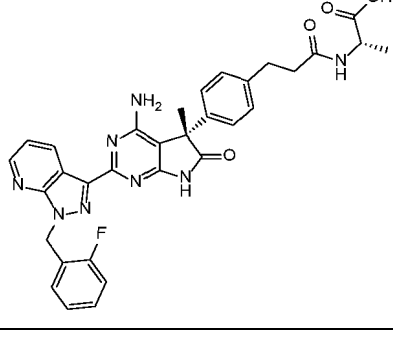


**Etapas A- (3-(4-{4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoil)glicinato de (S)-*terc*-butilo.** En un matraz que contenía **Ej-21B** (20 mg, 0,037 mmol) y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (12,19 mg, 0,04 mmol) en DMF (300  $\mu$ l) a TA se añadió trietilamina (52  $\mu$ l, 0,37 mmol). Después, se añadió clorhidrato de *terc*-butil éster de glicina (18 mg, 0,112 mmol). La mezcla resultante se agitó 20 min a TA. Los materiales volátiles se retiraron al vacío y después se añadió agua y el sólido se recogió y se secó al vacío. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

**Etapas B- (S)-(3-(4-(4-Amino-2-(1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)fenil)propanoil)glicina.** A producto en bruto de la etapa A se añadió ácido trifluoroacético (250  $\mu$ l, 3,24 mmol) y DCM (0,7 ml) y la reacción se agitó durante 2 h a TA. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC accionada por masas de fase inversa (ACN/agua con 0,1 % de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto del título **Ej-100B** en forma de la sal TFA. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,06 (dd,  $J = 8,0, 1,7$  Hz, 1H), 8,65 (dd,  $J = 4,5, 1,7$  Hz, 1H), 8,15 (d,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 2H), 7,23 - 7,10 (m, 7H), 6,55 (s, 2H), 5,83 (s, 2H), 3,71 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 2,79 (t,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 2,41 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 1,77 (s, 3H);  $m/z = 595,3$  (M+1).

Usando un procedimiento similar al descrito en el **Ej-100B**, los siguientes compuestos en la **Tabla 16** se prepararon usando reactivos de partida comerciales o compuestos conocidos en la bibliografía. Los ésteres metílicos se hidrolizaron usando las condiciones de hidróxido de litio previamente descritas.

Tabla 16

Ej.	amina de la Etapa A	Estructura	Nombre	$m/z$ (M+1)
101B			ácido (S)-2-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-il}fenil)propanoil)propanamido)-2-metilpropanoico	623
102B			(5S)-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-il}fenil)propanoil)-D-alanina	609
103B			(5S)-(3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-il}fenil)propanoil)-L-alanina	609

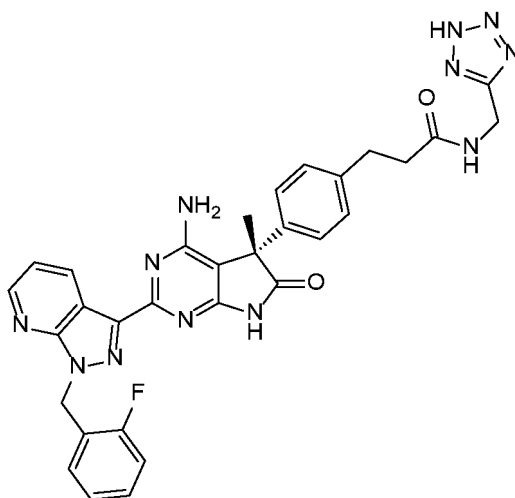
(continuación)

Ej.	amina de la Etapa A	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
104B			ácido (5S,2R)-2-(3-(4-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)propanamido)butanoico	623
105B			ácido (5S,2S)-2-(3-(4-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)propanamido)butanoico	623
106B			(5S)-(3-(4-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)propanoilo)-D-serina	625
107B			(5S)-(3-(4-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)propanoilo)-D-treonina	639

**EJEMPLO 108B**

5 (S)-N-((2H-Tetrazol-5-il)metil)-3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanamida

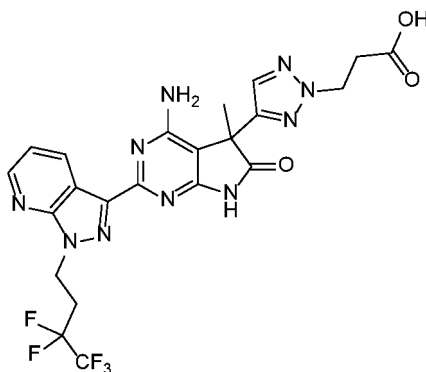




En un matraz que contenía **Ej-21B** (20 mg, 0,037 mmol) y tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (29,9 mg, 0,093 mmol) en DMF (300  $\mu$ l) a TA se añadió trietilamina (26  $\mu$ l, 0,186 mmol). Después, se  
 5 añadió (2-tritil-2H-tetrazol-5-il)metanamina (40 mg, 0,11 mmol). La mezcla resultante se agitó 20 min a TA. La reacción se concentró a sequedad al vacío, después se añadió agua y el sólido se recogió y se secó al vacío. El residuo se trató con HCl (1 ml, 4 M en dioxano) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C, después se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por HPLC accionada por masas de fase inversa (ACN/agua con 0,1 % de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto del título **Ej-108B** en forma de la sal TFA. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,10 (s, 1H), 9,06 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 8,65 (dd, *J* = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 8,58 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 2H), 7,29 - 7,11 (m, 7H), 6,55 (s, 2H), 5,84 (s, 2H), 4,53 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,81 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,78 (s, 3H); *m/z* = 619 (M+1).

#### EJEMPLO 109B

15 **Ácido 3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-2H-1,2,3-triazol-2-il)propanoico**



20 **Etapa A- 4-Amino-5-etinil-5-metil-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona.** En un matraz que contenía **I-A2** (400 mg, 1,30 mmol) y **I-10B** (272 mg, 1,43 mmol) en *t*-BuOH (10 ml) se añadió bicarbonato potásico (130 mg, 1,30 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 16 h, después se inactivó mediante la adición de salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x). La  
 25 capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM para proporcionar el compuesto del título.

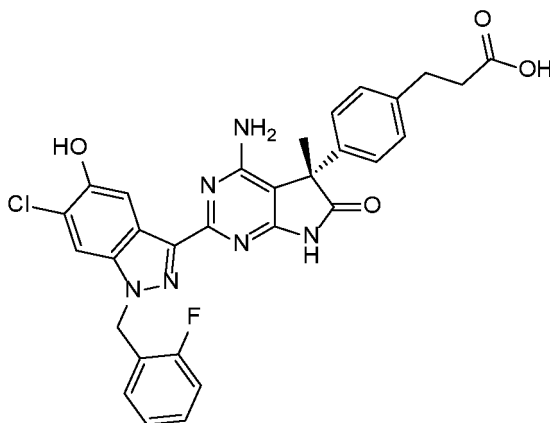
**Etapa B- 4-Amino-5-metil-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona.** En un vial para microondas que contenía 4-amino-5-etinil-5-metil-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-d]piridin-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (500 mg, 1,11 mmol) y bromotris(trifenilfosfina)cobre (I) (103 mg, 0,11 mmol) en DMSO (22 ml) se añadió azidotrimetilsilano (770  $\mu$ l, 5,54 mmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc y salmuera. A la fase orgánica se añadió una solución ac.  
 30 de hidróxido de amonio y la mezcla resultante se agitó 16 h. El material acuoso se extrajo con EtOAc (3 x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidr., se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de (3:1 de EtOAc:EtOH):hexano para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa C- 3-(4-(4-Amino-5-metil-6-oxo-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il)propanoato de etilo.** En un matraz que contenía 4-amino- 5-metil-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]piridin-3-il)-5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona (160 mg, 0,29 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (121 mg, 0,87 mmol) en DMF (2,9 ml) se añadió acrilato de etilo (38 µl, 0,35 mmol). La mezcla resultante se agitó 2 h a TA, después se diluyó con EtOAc y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó en primer lugar por cromatografía en columna sobre gel de sílice con (3:1 de EtOAc:EtOH):hexano, después por HPLC accionada por masas de fase inversa (ACN/agua con 0,1 % de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal TFA.

**Etapa D- Ácido 3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-2H-1,2,3-triazol-2-il)propanoico.** En un matraz que contenía 3-(4-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il)propanoato de etilo (22 mg, 0,037 mmol) en MeCN (1,8 ml) y agua (1,8 ml) se añadió LiOH (5 mg, 0,18 mmol). La mezcla resultante se agitó 30 min a TA, después se diluyó en EtOAc y ácido acético (13 µl, 0,22 mmol). La solución resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con (3:1 de EtOAc:EtOH): hexano para proporcionar el compuesto del título **Ej-109B**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,24 (s, 1H), 9,02 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 8,63 (dd, *J* = 4,5, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,1, 4,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 2H), 4,87 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 4,49 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,94 (dt, *J* = 19,1,6,8 Hz, 3H), 2,71 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,75 (s, 3H). *m/z* = 567,1 (M+1).

#### EJEMPLO 110B

**Ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico**

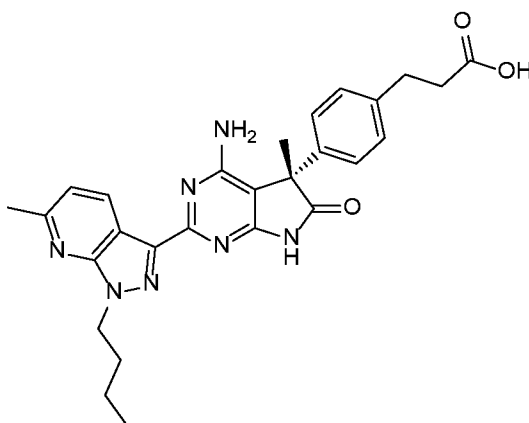


**Etapa A- 3-(4-(4-Amino-2-(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*c*]pirimidin-5-il)fenil)propanoato de (S)-metilo.** Un matraz que contenía **I-A24** (100 mg, 0,30 mmol), **1-11B** (99 mg, 0,30 mmol) y bicarbonato potásico (90 mg, 0,90 mmol) en *t*-BuOH (10 ml) se agitó durante 16 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH: DCM (0-5 %) para proporcionar el compuesto del título.

**Etapa B- Ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico.** En un matraz que contenía 3-(4-(4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-5-metoxi-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)fenil)propanoato de (S)-metilo (105 mg, 0,17 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió gota a gota tribromoborano (1,0 ml, 10,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua helada y el valor de pH de la mezcla se ajustó a pH 7-8 mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub>. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x), la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH: DCM (1-6 %) para proporcionar el compuesto del título **Ej-110B**, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,10 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,30-7,20 (m, 5H), 7,15-7,06 (m, 3H), 5,70 (s, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,84 (s, 3H); *m/z* = 587 (M + 1).

#### EJEMPLO 111B

**Ácido (S)-3-(4-[4-amino-2-(1-butil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-5-il] fenil)propanoico**



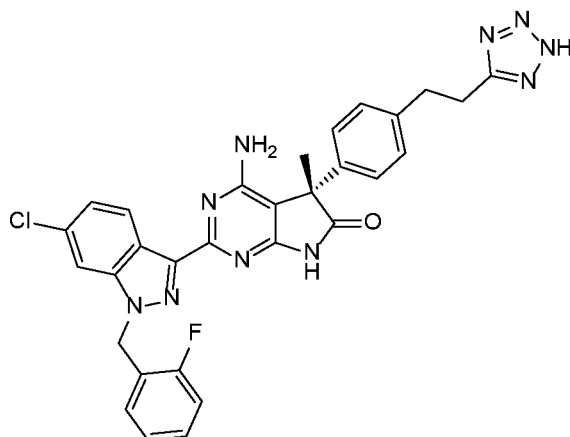
5 **Etapa A-** 3-(4-(4-amino-2-(1-butil-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)propanoato de (S)-metilo. Un matraz que contenía **I-A36** (50 mg, 0,20 mmol), **I-11B** (65 mg, 0,20 mmol) y bicarbonato potásico (60 mg, 0,60 mmol) en *t*-BuOH (5 ml) se agitó durante 16 h a 75 °C. La reacción se enfrió a TA y se interrumpió mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con DCM (3 x), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtraron y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH: DCM (0-3 %) para proporcionar el producto del título.

10 **Etapa B-** 3-(4-(4-amino-2-(1-butil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)propanoato de (S)-metilo. En un matraz, en una atmósfera inerte de nitrógeno, se pusieron 3-(4-(4-amino-2-(1-butil-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)propanoato de (S)-metilo (140 mg, 0,26 mmol), bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio (II) (28 mg, 0,039 mmol) y THF (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min antes de añadir dimetilcinc (1,57 ml, 1,57 mmol, 1 M en THF). La mezcla se agitó durante 16 h a TA. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat., se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó en primer lugar por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-10 %), después por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,05 % de modificador de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) para proporcionar el compuesto del título.

20 **Etapa C- Ácido (S)-3-{4-[4-amino-2-(1-butil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]fenil}propanoico.** En un matraz que contenía 3-(4-(4-amino-2-(1-butil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)propanoato de (S)-metilo (70 mg, 0,14 mmol) en THF (8 ml) se añadió LiOH (16 mg, 0,68 mmol) en agua (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA antes de concentrarse al vacío. El residuo se diluyó con agua (2 ml) y se añadió ácido clorhídrico (6,8 ml, 0,1 N). El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el producto del título **Ej-111B**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30-7,20 (m, 5H), 4,59 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,90 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,40-1,34 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); *m/z* = 500 (M + 1).

### 30 EJEMPLO 112B

**(S)-4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-[4-[2-(2H-tetrazol-5-il)etil]fenil]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona**



35 **Etapa A-** (S)-3-(4-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-

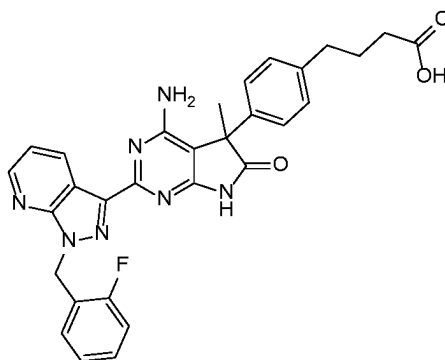
**pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanamida.** En un matraz que contenía **Ej-47B** (1,0 g, 1,58 mmol) en DMF (10 ml) se añadió *N,N'*-carbonildiimidazol (1,28 g, 7,88 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a TA y se añadió NH<sub>4</sub>Cl (0,17 g, 3,15 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA, después se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtraron y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH:DCM (0-5 %) para proporcionar el compuesto del título.

**Etapla B- (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanonitrilo.** En un matraz que contenía (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanamida (800 mg, 1,40 mmol) y piridina (0,5 ml, 6,18 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadió gota a gota anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0,5 ml, 3,54 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a TA. La reacción después se diluyó con MeOH (20 ml) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtraron y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH:DCM (0-5 %) para proporcionar el producto del título.

**Etapla C-(S)-4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-{4-[2-(2H-tetrazol-5-il)etil]fenil}-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona.** En un matraz que contenía (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanonitrilo (170 mg, 0,31 mmol) y dibutylestanona (15,3 mg, 0,062 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió azidotrimetilsilano (177 mg, 1,54 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a 100 °C, después la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó en primer lugar por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-5 %), después por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,05 % de modificador de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) para proporcionar el compuesto del título **Ej-112B**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,66 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,35-7,05 (m, 9H), 5,76 (s, 2H), 3,16-2,96 (m, 4H), 1,83 (s, 3H); *m/z* = 595 (M + 1).

#### EJEMPLO 113A

**Ácido 4-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)butanoico**



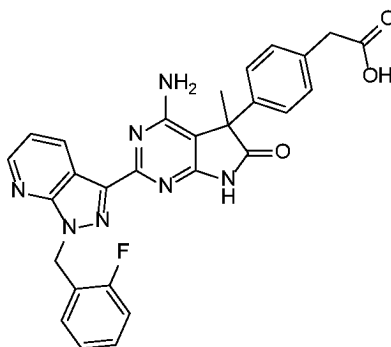
**Etapla A- 4-Amino-5-(4-bromofenil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*b*]pirimidin-6-ona.** Un matraz que contenía **I-A16** (250 mg, 0,82 mmol), **I-21A** (263 mg, 0,82 mmol) y bicarbonato potásico (180 mg, 1,80 mmol) en *t*-BuOH (10 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título. *m/z* = 546 (M+1).

**Etapla B- 4-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)butanoato de etilo.** En un matraz, en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía 4-amino-5-(4-bromofenil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona (150 mg, 0,28 mmol) y precatalizador Xphos de segunda generación (43 mg, 0,055 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió bromuro de 4-etoxi-4-oxobutílcinc (3,3 ml, 1,65 mmol). La mezcla resultante se agitó a 55 °C durante 16 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat., se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título.

**Etapla C- Ácido 4-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)butanoico.** En un matraz que contenía 4-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)butanoato de etilo (100 mg, 0,17 mmol) en THF (4 ml) se añadió LiOH (72 mg, 1,72 mmol) en agua (4 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA antes de concentrarse al vacío. El residuo se diluyó con ácido clorhídrico (0,1 N, 17,2 ml), el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el producto del título **Ej-113A**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,61 (dd, *J* = 4,5 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,40-7,06 (m, 9H), 5,92 (s, 2H), 2,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,98-1,85 (m, 5H); *m/z* = 552 (M + 1).

## EJEMPLO 114A

5 **Ácido (4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)acético**



10 **EtapA A- 2-(4-(4-Amino-2-{1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)acetato de *terc*-butilo.** En un vial para microondas se pusieron 4-amino-5-(4-bromofenil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (**Ej-113A**, etapa A, isómero **A**) (150 mg, 0,28 mmol), bis(dibencilidenoacetona)paladio (32 mg, 0,055 mmol), tetrafluoroborato de *terc*-butilfosfonio (32 mg, 0,11 mmol) y bromuro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)cinc(II) (1,07 g, 4,13 mmol) en THF(15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA y después se sometió a microondas durante 1 h a 120 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat., se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,05 % de modificador de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) para proporcionar el compuesto del título.

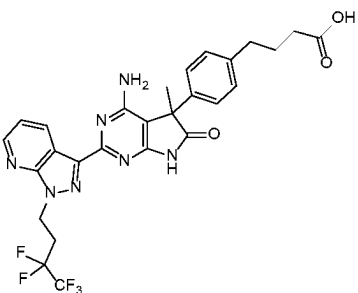
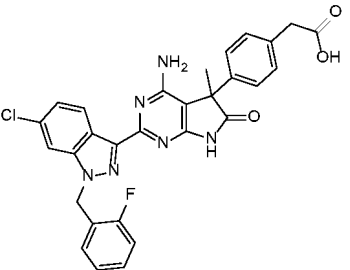
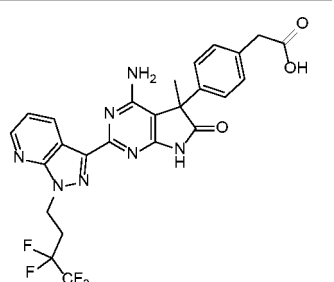
15  
20 **EtapA B- Ácido (4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)acético.** En un matraz se pusieron 2-(4-(4-amino-2-{1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)acetato de *terc*-butilo (65 mg, 0,11 mmol), DCM (5 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. La reacción se concentró al vacío después se diluyó con agua. El valor del pH se ajustó a pH 10 mediante la adición de hidróxido sódico (1 N) y después, el valor de pH se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico (1 N), el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el producto del título **Ej-114A**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,04 (dd, *J* = 1,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 8,60 (dd, *J* = 1,8 Hz, 4,5 Hz, 1H), 7,39-7,24 (m, 6H), 7,13-7,01 (m, 3H), 5,90 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,86 (s, 3H); *m/z* = 524 (*M* + 1).

25  
30 Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en los ejemplos **113A** y **114A** se prepararon los siguientes compuestos en la **Tabla 17**.

Tabla 17

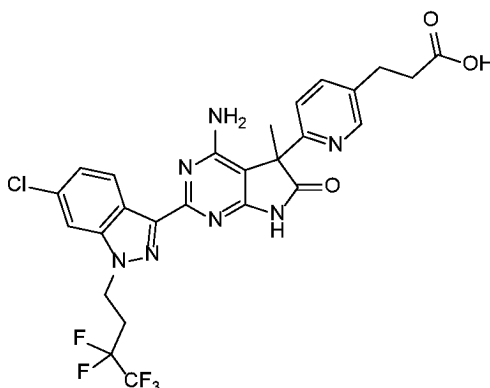
Ej	Estructura	Nombre	<i>m/z</i> ( <i>M</i> +1)
115A		ácido 4-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)butanoico	585

(continuación)

Ej	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
116A		ácido 4-(4-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)butanoico	590
117A		ácido 2-(4-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)acético	557
118A		ácido 2-(4-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)acético	562

**EJEMPLO 119B**

5 **Ácido 3-(6-(4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}piridin-3-il)propanoico**



10 **EtapA A- 4-amino-5-(5-bromopiridin-2-il)-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona.** Un matraz que contenía I-A1 (200 mg, 0,59 mmol), I-19 (189 mg, 0,587 mmol) y bicarbonato potásico (88 mg, 0,88 mmol) en *t*-BuOH (10 ml) se agitó durante 16 h a 75 °C. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título.

15 **EtapA B-metil-3-(6-(4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}piridin-3-il)acrilato.** En un matraz, en una atmósfera inerte de nitrógeno, se pusieron 4-amino-5-(5-bromopiridin-2-il)-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il)-5-metil- 5,7-

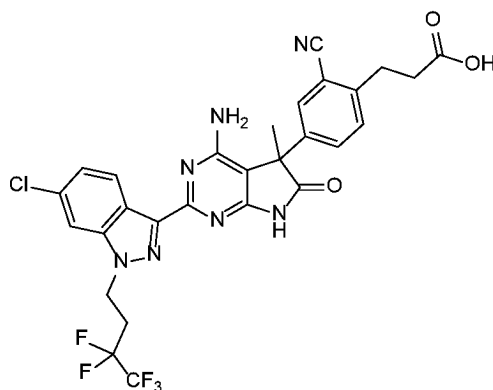
dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona (300 mg, 0,49 mmol), acetato de paladio (II) (22 mg, 0,097 mmol), *tert*-butilfosfina (394 mg, 0,20 mmol), trietilamina (0,14 ml, 0,97 mmol) y acrilato de metilo (126 mg, 1,46 mmol) en DMF (8 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 100 °C. La reacción se enfrió a TA y se interrumpió mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtraron y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc: éter de petróleo (20 %-100 %) para proporcionar el producto del título.

**Etapa B- 3-(6-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}piridin-3-il)propanoato de metilo.** Un matraz que contenía 3-(6-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}piridin-3-il)acrilato de metilo (300 mg, 0,48 mmol), 4-metilbencenosulfonhidrazida (269 mg, 1,45 mmol), trihidrato de acetato sódico (328 mg, 2,41 mmol) en una mezcla agua (1 ml) y dimetoxietano (10 ml) se agitó durante 16 h a 80 °C. La reacción se enfrió a TA y se interrumpió mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtraron y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc: éter de petróleo (30 %-70 %), después por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,05 % de modificador de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) para proporcionar el compuesto del título racémico. El material racémico se resolvió usando SFC quiral (columna CHIRALPAK® IC) para proporcionar el isómero **A** (de elusión más rápida) y el isómero **B** (de elusión más lenta).

**Etapa C- Ácido 3-(6-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}piridin-3-il)propanoico.** En un matraz que contenía 3-(6-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}piridin-3-il)propanoato de metilo, isómero **B** (70 mg, 0,11 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió LiOH (13 mg, 0,56 mmol) en agua (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA antes de concentrarse al vacío. El residuo se diluyó con ácido clorhídrico (0,1 N, 5,6 ml), el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el producto del título **Ej-119B**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,64 (dd, *J* = 8,7, 3,3 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,79 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,01-2,84 (m, 4H), 2,64 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,89 (s, 3H); *m/z* = 610 (M + 1).

### 30 EJEMPLO 120B

**Ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-2-cianofenil)propanoico**



**Etapa A- 3-(4-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-2-bromofenil)propanoato de metilo.** Un matraz que contenía **I-A1** (550 mg, 1,61 mmol), **I-14** (657 mg, 1,61 mmol) y bicarbonato potásico (485 mg, 4,84 mmol) en *t*-BuOH (25 ml) se agitó durante 16 h a 70 °C. La reacción se enfrió a TA y se interrumpió mediante la adición de salmuera. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtraron y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH:DCM (0-2 %) para proporcionar el producto del título racémico. El material racémico se resolvió usando SFC quiral (columna Kromasil (R,R)WHELK-01 5/100) para proporcionar el isómero **A** (de elusión más rápida) y el isómero **B** (de elusión más lenta). *m/z* = 703 (M+1).

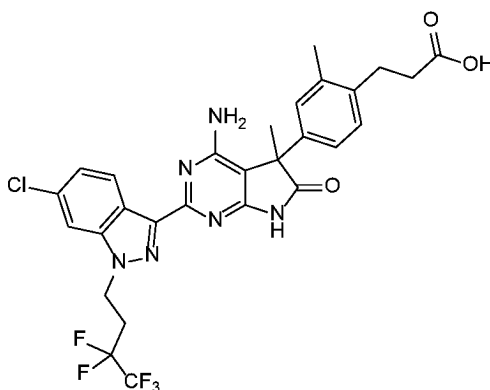
**Etapa B- 3-(4-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-2-cianofenil)propanoato de metilo.** Un matraz, en una atmósfera inerte de nitrógeno que contenía 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-2-bromofenil)propanoato de metilo, isómero **B** (120 mg, 0,17 mmol), cianuro de cinc (26 mg, 0,22 mmol), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio-cloroformo (17,7 mg, 0,017 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (19 mg, 0,034 mmol) y cinc (11 mg, 0,17 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante 1 h a 120 °C. La reacción se enfrió a TA y se interrumpió mediante la adición de salmuera. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtraron y

el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH:DCM (0-2 %) para proporcionar el producto del título.

**Etapa C- Ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-cianofenil)propanoico.** En un matraz que contenía 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-cianofenil)propanoato de metilo (58 mg, 0,090 mmol) en THF (2 ml) se añadió LiOH (38 mg, 0,90 mmol) en agua (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a TA antes de concentrarse al vacío. El residuo se diluyó con ácido clorhídrico (0,1 N, 8,9 ml), el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el producto del título **Ej-120B**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,82-4,76 (m, 2H), 3,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,00-2,82 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 1,87 (s, 3H); *m/z* = 634 (M + 1).

#### EJEMPLO 121B

**Ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-metilfenil)propanoico**



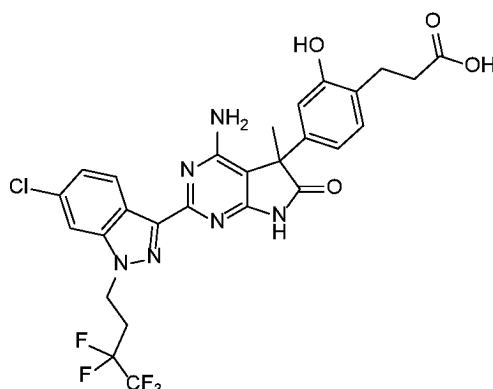
**Etapa A- 3-(4-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-metilfenil)propanoato de metilo.** En un tubo para microondas, en una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadió 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-bromofenil)propanoato de metilo, isómero **B** (100 mg, 0,14 mmol), 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (9,3 mg, 0,014 mmol) carbonato potásico (197 mg, 1,43 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (322 mg, 1,28 mmol) y dioxano (10 ml). El tubo se lavó abundantemente con nitrógeno durante 4 min, después se sometió a microondas durante 2 h a 70 °C. La reacción se enfrió a TA y se interrumpió mediante la adición de salmuera. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtraron y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH:DCM (0-2 %) para proporcionar el producto del título.

**Etapa B- Ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-metilfenil)propanoico.** En un matraz que contenía 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-metilfenil)propanoato de metilo (55 mg, 0,086 mmol) en THF (2 ml) se añadió LiOH (36 mg, 0,86 mmol) en agua (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a TA antes de concentrarse al vacío. El residuo se diluyó con ácido clorhídrico (0,1 N, 8,6 ml), el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el producto del título **Ej-121B**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,17-7,07 (m, 3H), 4,80-4,76 (m, 2H), 3,00-2,82 (m, 4H), 2,51 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,87 (s, 3H); *m/z* = 623 (M + 1).

#### EJEMPLO 122B

**Ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-hidroxifenil)propanoico**





5 **Etapa A- 3-(4-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-metoxifenil)propanoato de metilo.** Un matraz que contenía **I-A1** (143 mg, 0,42 mmol), **I-17** (150 mg, 0,42 mmol) y bicarbonato potásico (51 mg, 0,51 mmol) en *t*-BuOH (5 ml) se agitó durante 16 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título racémico. El material racémico se resolvió usando SFC quiral (Phenomenex Lux 5u Cellulose-4) para proporcionar el isómero **A** (de elusión más rápida) y el isómero **B** (de elusión más lenta).

10 **Etapa B- 4-amino-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-5-(2-oxocroman-7-il)- 5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona.** En un matraz que contenía 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro- 1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxifenil)propanoato de metilo, isómero **A** (60 mg, 0,092 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C se añadió gota a gota tribromoborano (0,2 ml, 2,11 mmol). La mezcla resultante se agitó 1 h a 0 °C, después 16 h a TA. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de hidróxido sódico. El valor del pH de la solución se ajustó a pH 6 mediante la adición de ácido clorhídrico (2 N). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtraron y el filtrado se concentró a sequedad al vacío para proporcionar el producto del título.

20 **Etapa C- 3-(4-14-Amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-hidroxifenil)propanoato de metilo.** Un matraz que contenía 4-amino-2-(6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-5-(2-oxocroman-7-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (60 mg, 0,099 mmol) en MeOH (4 ml) se agitó durante 3 h a 110 °C. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío para proporcionar el producto del título.

25 **Etapa D- Ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-hidroxifenil)propanoico.** En un matraz que contenía 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-hidroxifenil)propanoato de metilo (60 mg, 0,094 mmol) en THF (4 ml) se añadió hidróxido sódico (19 mg, 0,47 mmol) en agua (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 6 h a TA, después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua y el pH se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico (1 N). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtraron y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc: DCM: hexano (1:1:4) y el sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el producto del título **Ej-122B**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,03-2,86 (m, 4H), 2,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,85 (s, 3H); *m/z* = 625 (*M* + 1).

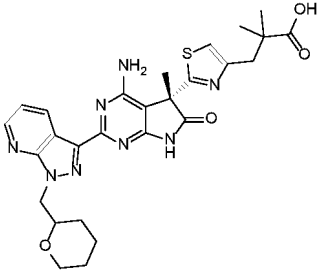
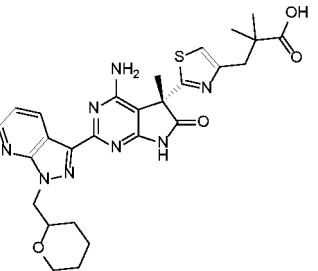
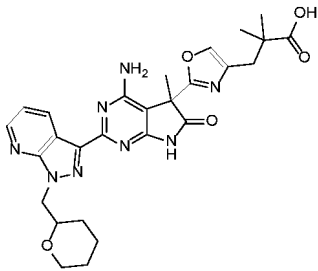
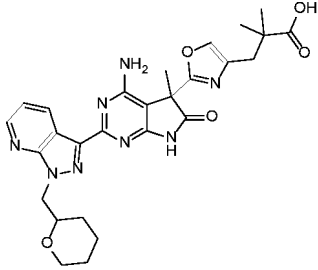
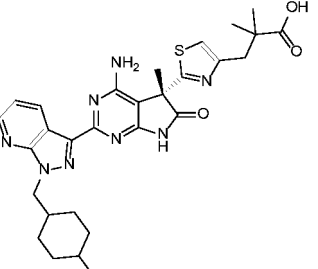
#### EJEMPLOS 123A-139B

40 Usando esencialmente el mismo procedimiento que de describe en el **Ej-1A**, se prepararon los siguientes compuestos en la **Tabla 18**.

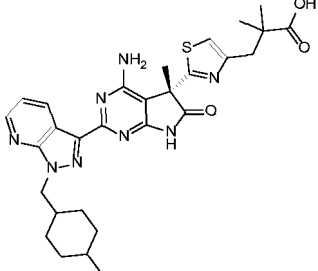
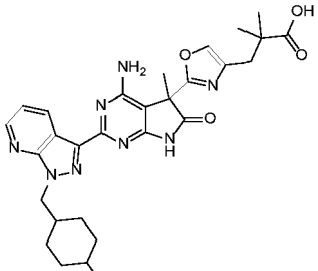
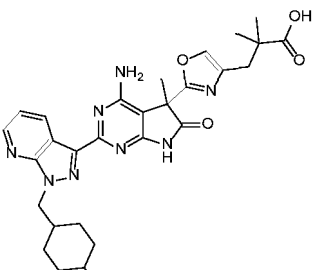
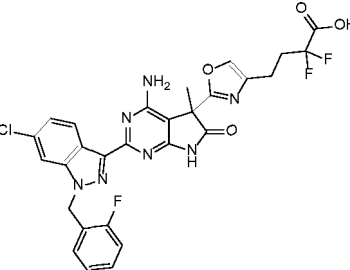
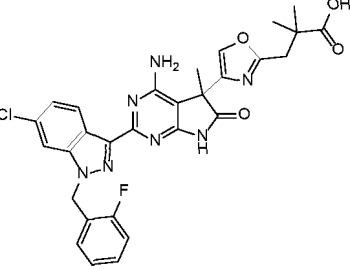
Tabla 18

Ej.	MP Int.	Columna de resolución quiral	Estructura	Nombre	<i>m/z</i> ( <i>M</i> +1)

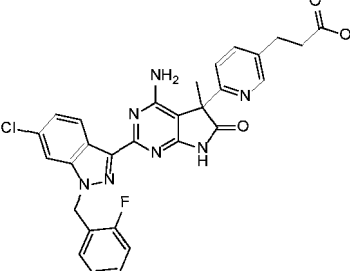
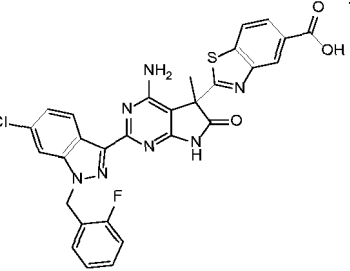
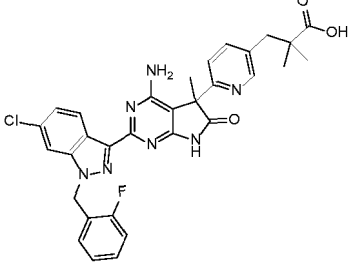
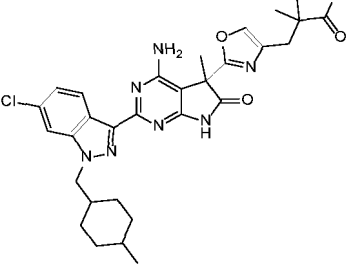
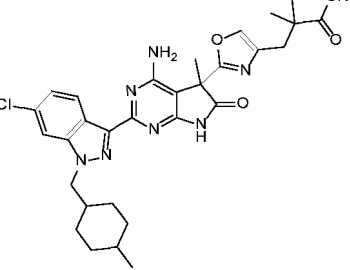
(continuación)

Ej.	MP Int.	Columna de resolución quiral	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
123AA	I-35A	Lux Cellulose-4		ácido (5S)-3-{2-[4-amino-5-metil-6-oxo-2-{1-[tetrahidro-2H-pirano-2-ilmetil]-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-3-il}-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il}-2,2-dimetilpropanoico	563
123AB	I-35A	Lux Cellulose-4		ácido (5S)-3-{2-[4-amino-5-metil-6-oxo-2-{1-[tetrahidro-2H-pirano-2-ilmetil]-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-3-il}-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il}-2,2-dimetilpropanoico	563
124AA	I-42A	IC		ácido 3-{2-[4-amino-5-metil-6-oxo-2-{1-[tetrahidro-2H-pirano-2-ilmetil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il}-2,2-dimetilpropanoico	547
124AB	I-42A	IC		ácido 3-{2-[4-amino-5-metil-6-oxo-2-{1-[tetrahidro-2H-pirano-2-ilmetil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il}-2,2-dimetilpropanoico	547
125AA	I-35A	AD-H		ácido (5S)-3-{2-[4-amino-5-metil-2-{1-[4-metilciclohexilmetil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il}-2,2-dimetilpropanoico	575

(continuación)

Ej.	MP Int.	Columna de resolución quiral	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
125AB	I-35A	AD-H		ácido (5S)-3-{2-[4-amino-5-metil-2-{1-[4-metilciclohexilmetil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il}-2,2-dimetilpropanoico	575
126AA	I-42A	AD		ácido 3-{2-[4-amino-5-metil-2-{1-[4-metilciclohexilmetil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il}-2,2-dimetilpropanoico	559
126AB	I-42A	AD		ácido 3-{2-[4-amino-5-metil-2-{1-[4-metilciclohexilmetil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il}-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il}-2,2-dimetilpropanoico	559
127A	I-54	IA		ácido 4-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il)-2,2-difluorobutanoico	612
128A	I-64	IA		ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico	590

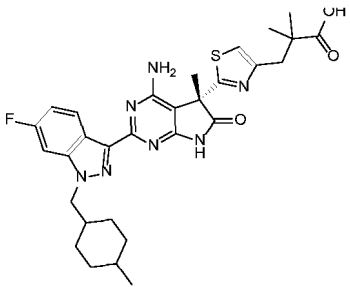
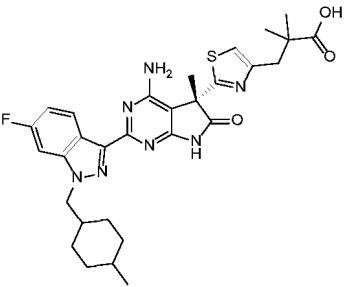
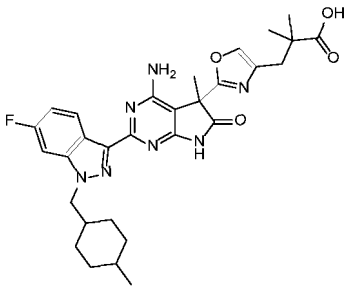
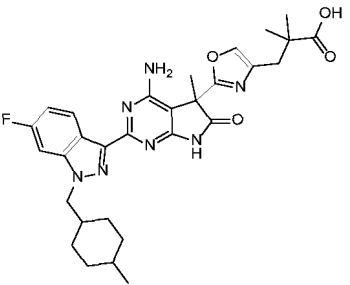
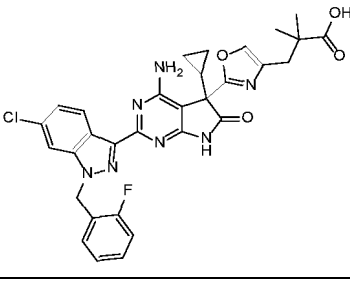
(continuación)

Ej.	MP Int.	Columna de resolución quiral	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
129A	I-62	Chiral Cellulose-SB		ácido 3-(6-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il} piridin-3-il)propanoico	572
130A	I-67	ID		ácido 2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-benzotiazol-5-carboxílico	600
131B	I-20	IC		ácido 3-(6-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il} piridin-3-il)-2,2-dimetilpropanoico	600
132AA	I-42A	Chiral Cellulose-SB		ácido 3-{2-[4-amino-2-[6-cloro-1-[4-metilciclohexilmetil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il}-2,2-dimetilpropanoico	592
132AB	I-42A	Chiral Cellulose-SB		ácido 3-{2-[4-amino-2-[6-cloro-1-[4-metilciclohexilmetil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il}-2,2-dimetilpropanoico	592

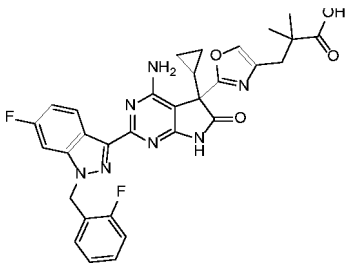
(continuación)

Ej.	MP Int.	Columna de resolución quiral	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
133AA	I-35A	IC		ácido (5S)-3-{2-[4-amino-2-{6-fluoro-1-[tetrahydro-2H-piran-2-ylmetil]-1H-indazol-3-yl}-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il}-2,2-dimetilpropanoico	580
133AB	I-35A	IC		ácido (5S)-3-{2-[4-amino-2-{6-fluoro-1-[tetrahydro-2H-piran-2-ylmetil]-1H-indazol-3-yl}-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il}-2,2-dimetilpropanoico	580
134AA	I-42A	IC		ácido 3-{2-[4-amino-2-{6-fluoro-1-[tetrahydro-2H-piran-2-ylmetil]-1H-indazol-3-yl}-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il}-2,2-dimetilpropanoico	564
134AB	I-42A	IC		ácido 3-{2-[4-amino-2-{6-fluoro-1-[tetrahydro-2H-piran-2-ylmetil]-1H-indazol-3-yl}-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il}-2,2-dimetilpropanoico	564
135A	I-54	IA		ácido 4-(2-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-yl]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-difluorobutanoico	596

(continuación)

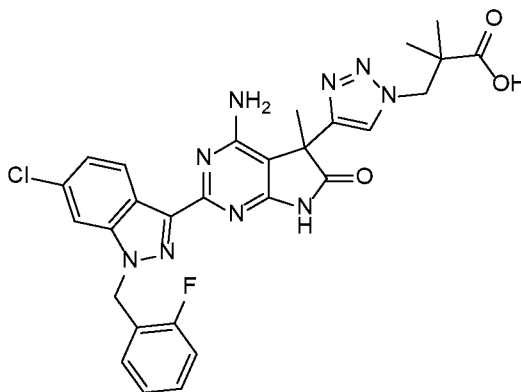
Ej.	MP Int.	Columna de resolución quiral	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
136AA	I-35A	AD-H		ácido (5S)-3-(2-[4-amino-2-{6-fluoro- 1-[4-metilciclohexilmetil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló [2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-il]-1,3- tiazol-4-il} -2,2-dimetilpropanoico	592
136AB	I-35A	AD-H		ácido (5S)-3-(2-[4-amino-2-{6-fluoro- 1-[4-metilciclohexilmetil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló [2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-il]-1,3- tiazol-4-il} -2,2-dimetilpropanoico	592
137AA	I-42A	C18 Racémica		ácido 3-(2-[4-amino-2-{6-fluoro-1-[4-metilciclohexilmetil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló [2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-il]-1,3- oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	576
137AB	I-42A	C18 Racémica		ácido 3-(2-[4-amino-2-{6-fluoro-1-[4-metilciclohexilmetil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló [2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-il]-1,3- oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	576
138B	I-73	(R,R)WHE LK-O 1		ácido 3-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-ciclopropil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3- <i>d</i> ] pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il)- 2,2-dimetilpropanoico	616

(continuación)

Ej.	MP Int.	Columna de resolución quiral	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
139B	I-73	(R,R)WHE LK-O 1		ácido 3-(2-(2-(4-amino-5-ciclopropil- 2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)- 1 H-indazol-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d] pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il)- 2,2-dimetilpropanoico	600

**EJEMPLO 140A**

5 **Ácido 3-(4-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetilpropanoico**

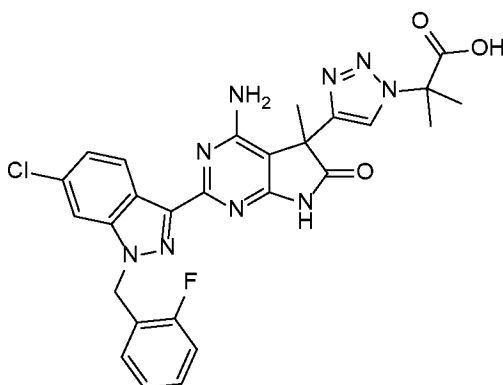


10 **Etapa A- 3-(4-(4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetilpropanoato de etilo.** Una mezcla que contenía **I-60** (460 mg, 1,273 mmol), **I-A15** (432 mg, 1,273 mmol) y bicarbonato potásico (637 mg, 6,36 mmol) en *t*-BuOH (10 ml) en un matraz se agitó a 70 °C durante 48 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con (3:1 de EtOAc:EtOH): hexano para proporcionar el compuesto del título. m/z = 418 (M+1).

15 **Etapa B- Ácido 3-(4-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetilpropanoico.** Un matraz, que contenía 3-(4-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (470 mg, 0,760 mmol) y LiOH (91 mg, 3,80 mmol) en una mezcla de MeCN (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a 40 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc y KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> ac. sat., se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título racémico **Ej-140**. El material racémico se resolvió usando SFC quiral (CHIRALPAK® AD) para proporcionar el isómero **Ej-140A** (de elusión más rápida) y el isómero **Ej-140B** (de elusión más lenta). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,73 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 6,73 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,07 (d, *J* = 15,1 Hz, 6H), m/z = 590 (M+1).

**EJEMPLO 141A**

30 **Ácido 2-(4-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropanoico**



5 El **Ej-141A** se preparó siguiendo esencialmente el mismo procedimiento al descrito en el **Ej-140A**, usando **I-61** como material de partida. El material racémico se resolvió usando SFC quiral (CHIRALCEL® OZ) para proporcionar el isómero **Ej-141A** (de elusión más rápida) y el isómero **Ej-141B** (de elusión más lenta).

#### EJEMPLOS 142B-219A

10 Usando esencialmente el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo **9B**, el **Ej-10B** y el **Ej-11B**, se prepararon los siguientes compuestos en la **Tabla 19**.

Tabla 19

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
142B	I-65B		ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoico	606
143B	I-74B		ácido 4-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piridin-2-carboxílico	544
144A	I-63A		ácido 3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropanoico	594



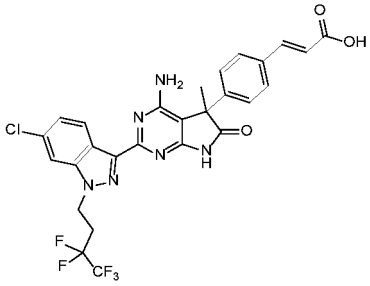
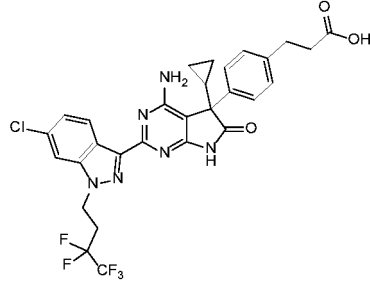
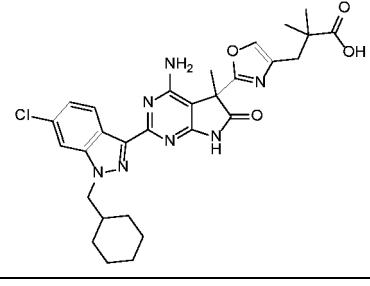
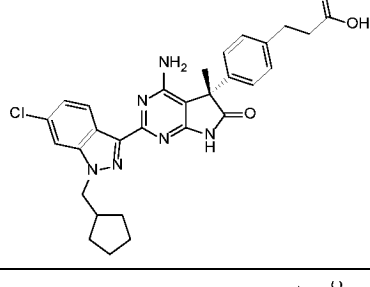
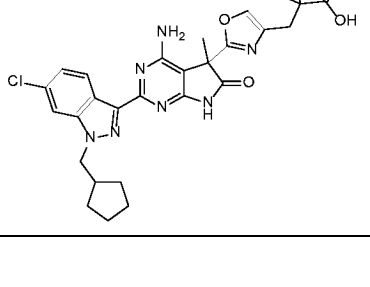
(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
145A	I-63A		ácido 3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il}-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropanoico	556
146A	I-53A		ácido 4-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)benzoico	577
147A	I-58A		ácido 4-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)benzoico	593
148A	I-75A		ácido 3-(4-{4-amino-5-ciclopropil-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico	564
149A	I-35A		ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[1-(3-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	573
150A	I-42A		ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(3-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	557

(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
151A	I-35A		ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	561
152A	I-42A		ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	545
153A	I-35A		ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	547
154A	I-42A		ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	531
155B	I-48B		ácido 4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-il}benzoico	581
156A	I-58A		ácido 4-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3- <i>d</i> ]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)benzoico	664

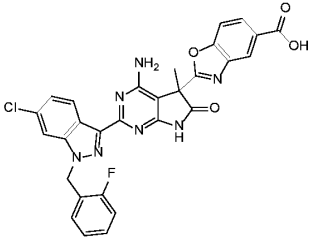
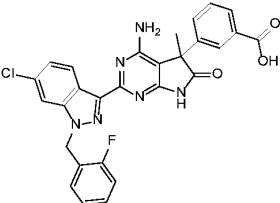
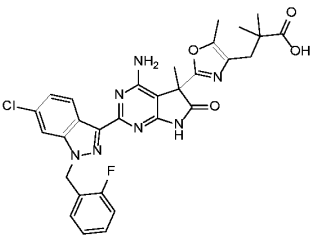
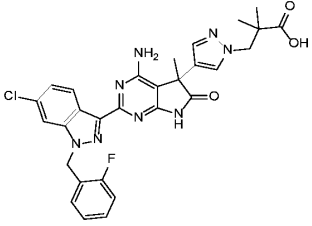
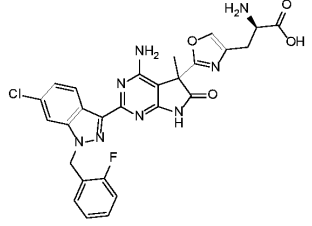
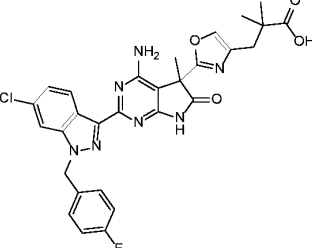
(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
157A	I-76A		ácido (2E)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)prop-2-enoico	607
158A	I-75A		ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-ciclopropil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-5-il}fenil)propanoico	635
159A	I-42A		ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	578
160B	I-11B		ácido (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-5-il}fenil)propanoico	545
161A	I-42A		ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	564

(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
162A	I-35A		ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(ciclopentilmetil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d] pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	580
163B	I-11B		ácido (S)-3-{4-[4-amino-2-{6-cloro-1-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d] pirimidin-5-il}fenil}propanoico	567
164A	I-53A		ácido 4-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)benzoico	610
165A	I-58A		ácido 4-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)benzoico	626
166A	I-59A		ácido 4-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilbutanoico	620
167B	I-55B		ácido 4-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilbutanoico	604

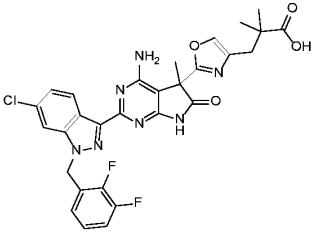
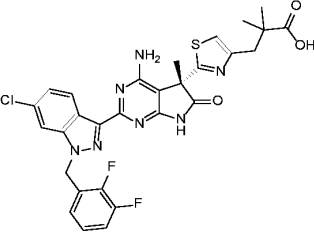
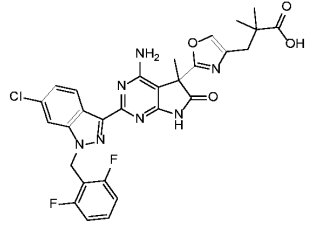
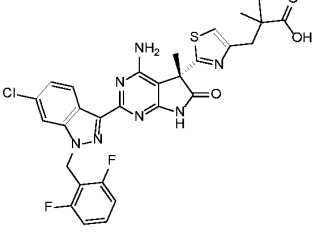
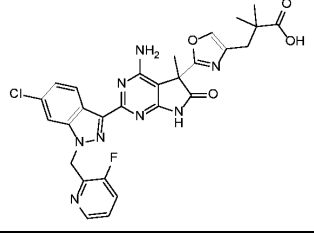
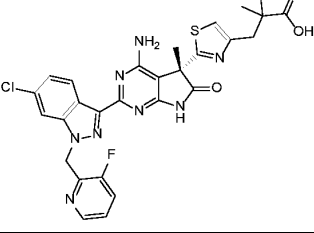
(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
168B	I-66B		ácido 2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)- 1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3- benzoxazol-5-carboxílico	584
169B	I-37B		ácido 3-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)- 1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}benzoico	543
170B	I-56B		ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)- 1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}-5-metil-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	604
171A	I-63A		ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)- 1H-indazol-3 -il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}-1H-pirazol- 1-il)-2,2-dimetilpropanoico	589
172A	I-57A		3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)- 1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol- 4- il)-D-alanina	577
173A	I-42A		ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4-fluorobencil)- 1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	590

(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
174A	I-35A		ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4- fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	606
175A	I-42A		ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	590
176B	I-56B		ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}-5-metil-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	604
177B	I-55B		ácido 4-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilbutanoico	604
178A	I-42A		ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2,4- difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	608
179A	I-35A		ácido (S)-3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2,4- difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	624

(continuación)

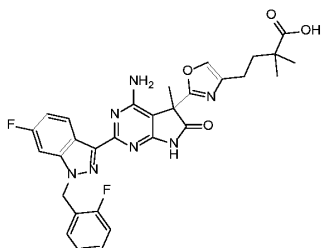
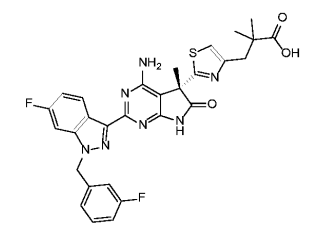
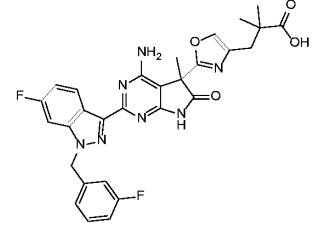
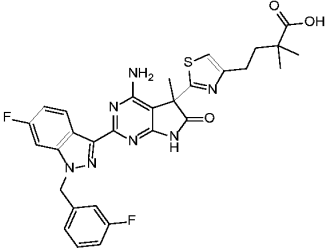
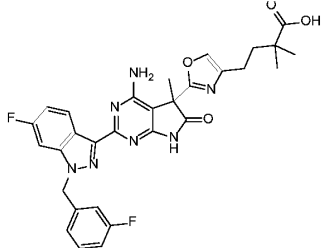
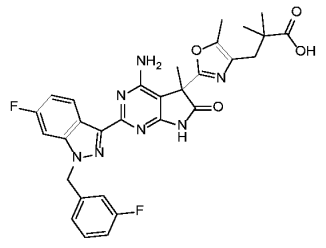
Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
180A	I-42A		ácido 3-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2,3-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	608
181A	I-35A		ácido (S)-3-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2,3-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	624
182A	I-42A		ácido 3-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	608
183A	I-35A		ácido (S)-3-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	624
184A	I-42A		ácido 3-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	591
185A	I-35A		ácido (S)-3-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	607

(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
186A	I-42A		ácido 3-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-(3-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	586
187A	I-42A		ácido 3-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluoro-3-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	604
188A	I-35A		ácido (S)-3-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluoro-3-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	620
189A	I-42A		ácido 3-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	626
190A	I-35A		ácido (S)-3-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	642
191B	I-37B		3-(4-(4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il)benzoico	527
192A	I-63A		ácido 3-(4-(4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropanoico	573



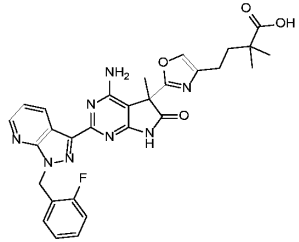
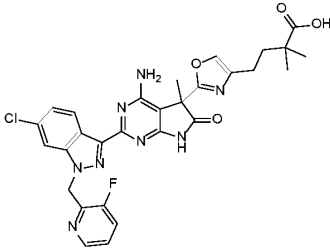
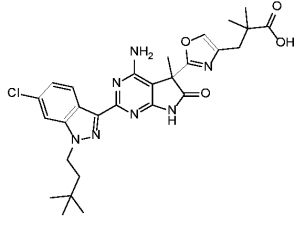
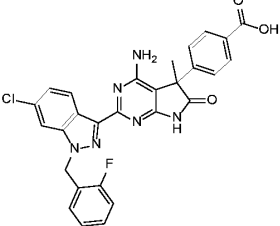
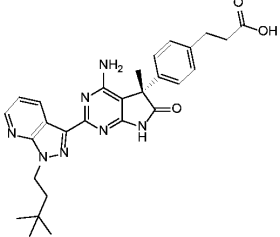
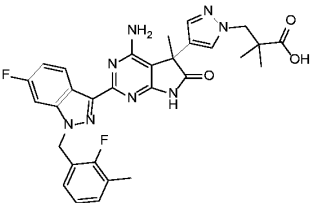
(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
193B	I-55B		4-(2-(4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilbutanoico	588
194A	I-35A		ácido (S)-3-(2-(4-amino-2-[6-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	590
195A	I-42A		3-(2-(4-amino-2-[6-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	574
196A	I-59A		4-(2-(4-amino-2-[6-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilbutanoico	604
197B	I-55B		ácido 4-(2-(4-amino-2-[6-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilbutanoico	588
198B	I-56B		ácido 3-(2-(4-amino-2-[6-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	588

(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
199A	I-35A		ácido (S)-3-(2-(2-(4-amino-2-[1-(2,3-difluorobencil)-6-fluoro-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	608
200A	I-42A		ácido 3-(2-(4-amino-2-[1-(2,3-difluorobencil)-6-fluoro-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	592
201A	I-35A		ácido (S)-3-(2-(4-amino-2-[1-(ciclohexilmetil)-6-fluoro-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	578
202A	I-42A		ácido 3-(2-(4-amino-2-[1-(ciclohexilmetil)-6-fluoro-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	562
203B	I-34B		ácido (2-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)acético	514
204A	I-59A		ácido 4-(2-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilbutanoico	586

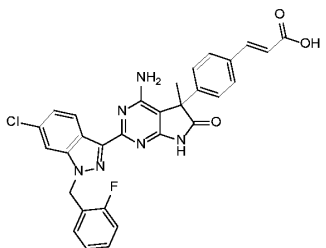
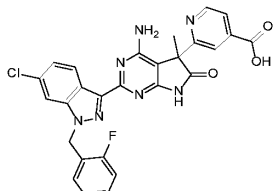
(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
206B	I-55B		ácido 4-(2-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilbutanoico	571
207B	I-55B		ácido 4-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilbutanoico	605
208A	I-42A		ácido 3-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3-dimetilbutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	566
209B	I-48B		ácido 4-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)benzoico	543
210B	I-11B		ácido (S)-3-(4-(4-amino-2-[1-(3,3-dimetilbutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)propanoico	515
211A	I-63A		ácido 3-(4-(4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluoro-3-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropanoico	587

(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
212A	I-42A		ácido 3-(2-(4-amino-2-(2-fluoro-3-metilbencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	588
213A	I-42A		ácido 3-(2-(4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluoro-5-metilbencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	604
214A	I-35A		ácido (S)-3-(2-(4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluoro-5-metilbencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	620
215A	I-42A		ácido 3-(2-(4-amino-2-(6-cloro-1-((3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	605
216A	I-35A		ácido (S)-3-(2-(4-amino-2-(6-cloro-1-((3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	621
217A	I-76A		ácido (2E)-3-(4-(4-amino-2-(1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)prop-2-enoico	536

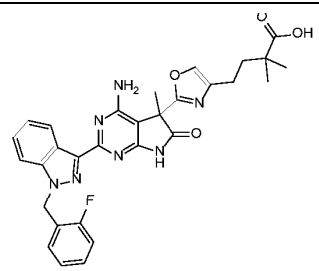
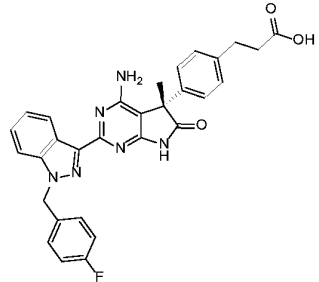
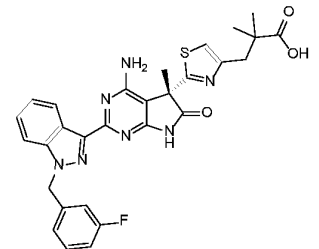
(continuación)

Ej.	MP Int.	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
218A	I-76A		ácido (2E)-3-(4-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)prop-2-enoico	509
219A	I-51A		ácido 2-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)piridin-4-carboxílico	544

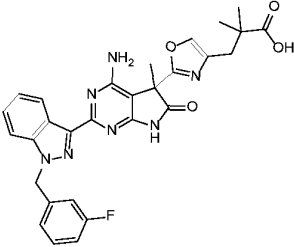
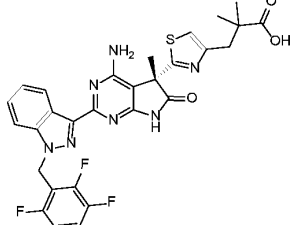
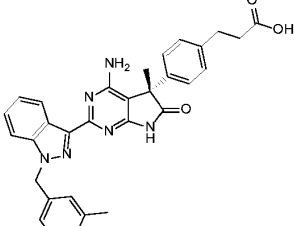
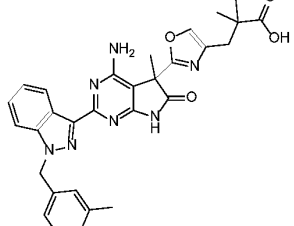
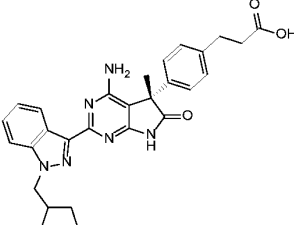
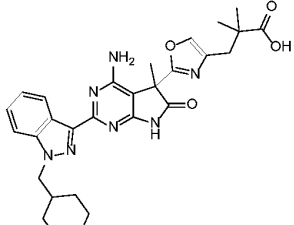
## EJEMPLOS 220B-233A

5 Usando esencialmente el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo 76B, se prepararon los siguientes compuestos en la **Tabla 20**.

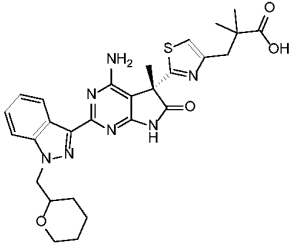
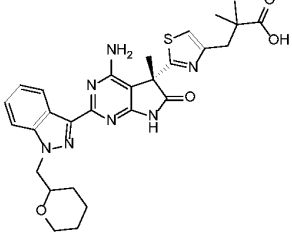
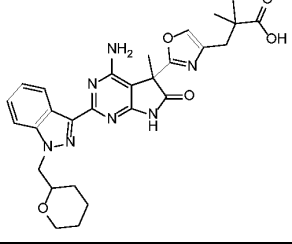
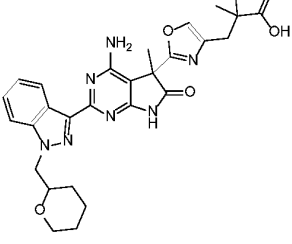
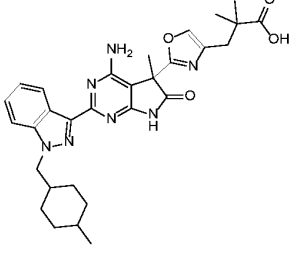
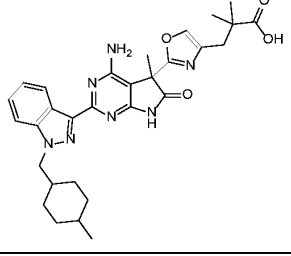
Tabla 20

Ej.	MP Int./Etapa de resolución quiral/Columna	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
220B	I-55B/ -		ácido 4-(2-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilbutanoico	570
221B	I-11B/ -		ácido (S)-3-(4-(4-amino-2-[1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)propanoico	537
222A	I-35A/ -		ácido (S)-3-(2-(4-amino-2-[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	572

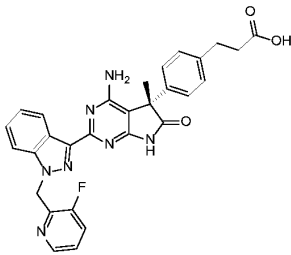
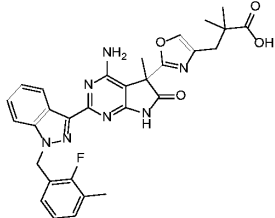
(continuación)

Ej.	MP Int./Etapa de resolución quiral/Columna	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
223A	I-42A/ -		ácido 3-(2-(4-amino-2-[1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-yl]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	556
224A	I-35A/ -		ácido (S)-3-(2-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-indazol-3-yl]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	608
225B	I-11B/-		ácido (S)-3-(4-(4-amino-5-metil-2-[1-(3-metilbencil)-1H-indazol-3-yl]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)propanoico	533
226A	I-42A/-		ácido 3-(2-(4-amino-5-metil-2-[1-(3-metilbencil)-1H-indazol-3-yl]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	552
227B	I-11B/-		ácido (S)-3-(4-(4-amino-2-[1-(ciclopentilmetil)-1H-indazol-3-yl]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)propanoico	511
228A	I-42A/-		ácido 3-(2-(4-amino-2-[1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-3-yl]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	544

(continuación)

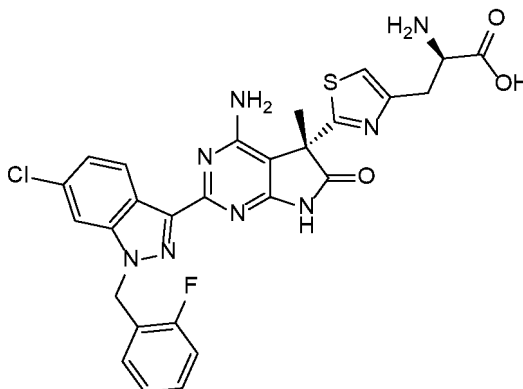
Ej.	MP Int./Etapa de resolución quiral/Columna	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
229AA	I-35A/ Etapa B/ IC		ácido (5S)-3-{2-[4-amino-5-metil-6-oxo-2-{1-[tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil]-1H-indazol-3-il}-6,7-dihidro-5H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il}-2,2-dimetilpropanoico	562
229AB	I-35A/ Etapa B/ IC		ácido (5S)-3-{2-[4-amino-5-metil-6-oxo-2-{1-[tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil]-1H-indazol-3-il}-6,7-dihidro-5H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il}-2,2-dimetilpropanoico	562
230AA	I-42A/ Etapa B/ IC		ácido 3-{2-[4-amino-5-metil-6-oxo-2-{1-[tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil]-1H-indazol-3-il}-6,7-dihidro-5H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il}-2,2-dimetilpropanoico	546
230AB	I-42A/ Etapa B/ IC		ácido 3-{2-[4-amino-5-metil-6-oxo-2-{1-[tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil]-1H-indazol-3-il}-6,7-dihidro-5H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il}-2,2-dimetilpropanoico	546
231AA	I-42A/ Etapa B/ Chiral Cellulose-SB		ácido 3-{2-[4-amino-5-metil-2-{1-[4-metilciclohexilmetil]-1H-indazol-3-il}-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il}-2,2-dimetilpropanoico	558
231AB	I-42A/ Etapa B/ Chiral Cellulose-SB		ácido 3-{2-[4-amino-5-metil-2-{1-[4-metilciclohexilmetil]-1H-indazol-3-il}-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il}-2,2-dimetilpropanoico	558

(continuación)

Ej.	MP Int./Etapa de resolución quiral/Columna	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
232B	I-11B/-		ácido (S)-3-{4-[4-amino-2-{1-[(3-fluoropiridin-2-yl)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d] pirimidin-5-il}fenil}propanoico	538
233A	I-42A/-		ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluoro-3-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d] pirimidin-5-il}-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	570

**EJEMPLO 234B**

5 **(S)-3-(2-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-D-alanina**

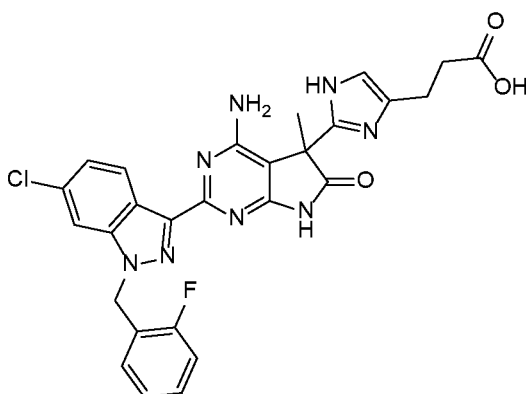


10 El **Ejemplo 234B** se preparó usando esencialmente los mismos procedimientos que los descritos en el ejemplo **77B**, usando **I-40B** como material de partida y **1-47** como la bromocetona. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43-7,28 (m, 3H), 7,17-7,11 (m, 2H), 5,89 (s, 2H), 4,38 (dd, J = 7,2, 5,4 Hz, 1H), 3,51-3,32 (m, 2H), 2,00 (s, 3H); m/z = 593 (M + 1).

**EJEMPLO 235B**

15 **Ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-5-il}-1H-imidazol-4-il)propanoico**



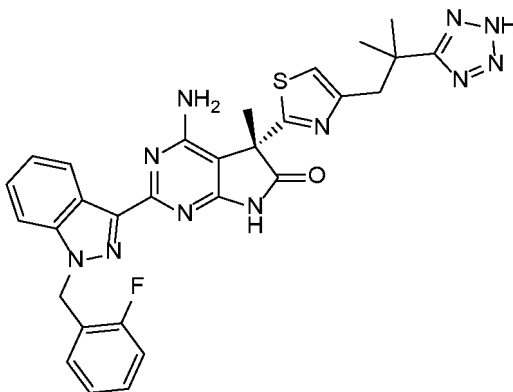


5 **Etapla A-** 3-(2-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il}-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazol-4-il)propanoato de *terc*-butilo. Un matraz que contenía **I-A15** (136 mg, 0,45 mmol), **I-77** (180 mg, 0,38 mmol) y bicarbonato potásico (375 mg, 3,75 mmol) en *t*-BuOH (15 ml) se agitó durante 16 h a 80 °C, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título racémico. El material racémico se resolvió usando HPLC quiral (CHIRALPAK® IC) para proporcionar el isómero **A** (de elusión más rápida) y el isómero **B** (de elusión más lenta).

10 **Etapla B-** Ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il}-1-(4-metoxibencil)-1H-imidazol-4-il)propanoato de *terc*-butilo, isómero **B** (70 mg, 0,095 mmol) y ácido trifluoroacético (3 ml) se agitó durante 16 h a 100 °C, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,05 % de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,51 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,41-7,28 (m, 4H), 7,17-7,12 (m, 2H), 5,88 (s, 2H), 2,97 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,71 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H); *m/z* = 561 (*M* + 1).

#### 20 EJEMPLO 236A

(*S*)-4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-[4-[2-metil-2-(2H-tetrazol-5-il)propil]tiazol-2-il]-5,7-dihidro-6H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-ona



25 **Etapla A-** 3-(2-{4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoato de (*S*)-etilo. Un matraz, que contenía **I-A40** (130 mg, 0,49 mmol), **I-35A** (183 mg, 0,49 mmol) y bicarbonato potásico (97 mg, 0,97 mmol) en *t*-BuOH (3 ml), se agitó a 75 °C durante 16 h, después se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH:DCM (0-5 %) para proporcionar el producto del título. *m/z* = 600 (*M* + 1)

30 **Etapla B-** Ácido (*S*)-3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico. En un matraz que contenía 3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoato de (*S*)-etilo (225 mg, 0,38 mmol) en MeOH (5 ml) y agua (2,5 ml) a TA se añadió LiOH (180 mg, 7,50 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. A la mezcla se le añadió HCl (7,5 ml, 1 N) y el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (20 ml) y se secó en un horno para proporcionar el compuesto del título. *m/z* = 572 (*M* + 1).

35 **Etapla C-** (*S*)-3-(2-{4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanamida. En un matraz que contenía ácido (*S*)-3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)-2,2-

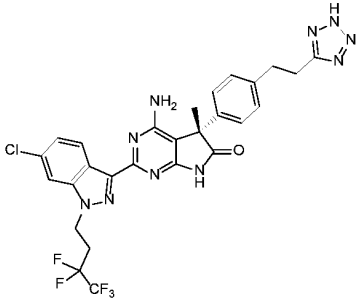
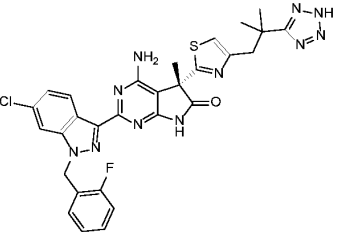
5 dimetilpropanoico (190 mg, 0,33 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (160 mg, 0,731 mmol) en DCM (3 ml) a TA se añadió piridina (58 mg, 0,73 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. A esto se le añadió bicarbonato de amonio (79 mg, 0,99 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h a TA. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtraron y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. Al residuo se añadió diclorometano (4 ml) y TFA (2 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a TA antes de añadir agua (10 ml) y el pH de la mezcla se ajustó a pH = 7 con NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 X), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH:DCM (0-5 %) para proporcionar el producto del título. *m/z* = 571 (M + 1).

10 **Etap** **D-(S)-3-(2-{4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo**. En un matraz, que contenía (S)-3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanamida (180 mg, 0,32 mmol) y piridina (0,5 ml, 6,18 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadió gota a gota TFAA (0,5 ml, 3,54 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a TA antes de añadir MeOH (20 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH:DCM (0-5 %) para proporcionar el producto del título. *m/z* = 553 (M + 1).

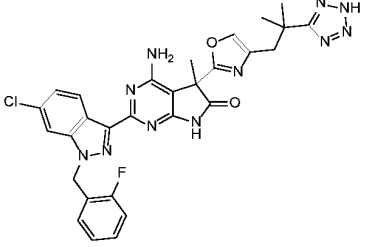
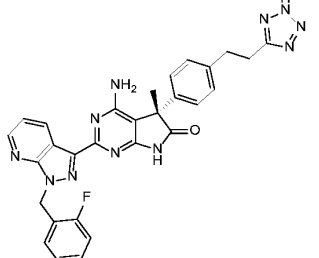
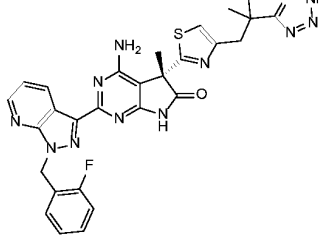
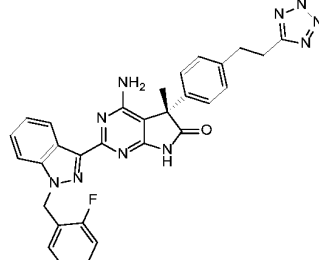
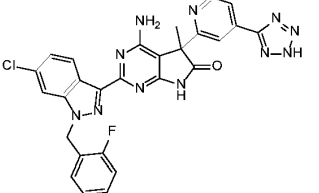
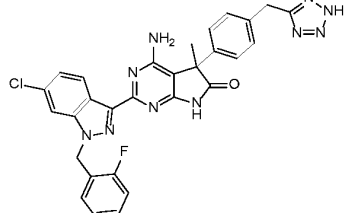
20 **Etap** **E-(S)-4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-{4-[2-metil-2-(2H-tetrazol-5-il)propil]tiazol-2-il}-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona**. Un tubo cerrado herméticamente que contenía (S)-3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanonitrilo (100 mg, 0,181 mmol), azida sódica (118 mg, 1,81 mmol) y cloruro de amonio (97 mg, 1,81 mmol) en DMA (3 ml) se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,05 % de modificador de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) para proporcionar el compuesto del título **Ej-236A**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,16-7,04 (m, 4H), 5,81 (s, 2H), 3,22 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,48 (s, 3H); *m/z* = 596 (M+1).

30 Usando esencialmente el mismo procedimiento que se describe en **Ej-112B** y **Ej-236A**, se prepararon los siguientes compuestos en la **Tabla 20**.

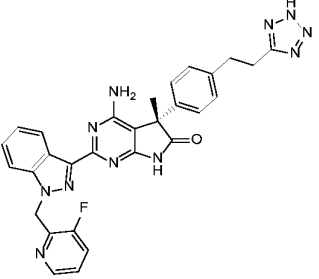
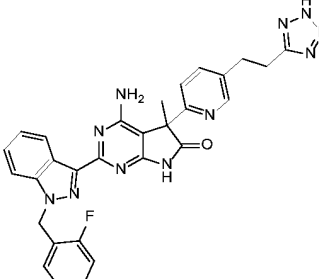
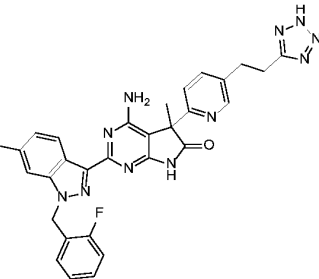
Tabla 20

Ej.	MP Int./Etap de resolución quiral/Columna	Estructura	Nombre	<i>m/z</i> (M+1)
237B	I-11B/ -		(S)-4-amino-2-[6-cloro- 1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)- 1H-indazol-3-il]-5-metil-5-{4-[2-(2H-tetrazol-5-il)etil] fenil}-5,7-dihidro-6H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-6-ona	633
238A	I-35A/ -		(S)-4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-{4-[2-metil- 2-(2H-tetrazol-5-il)propil]-1,3-tiazol-2-il}-5,7 -dihidro- 6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	630

(continuación)

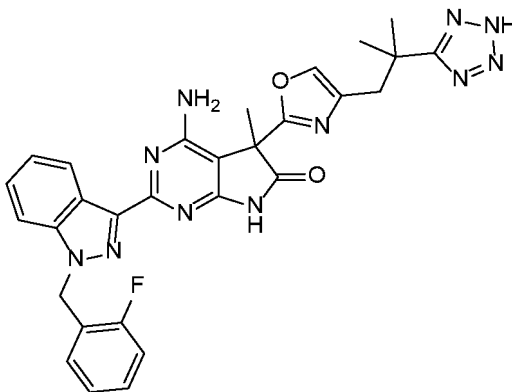
Ej.	MP Int./Etapa de resolución quiral/Columna	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
239A	I-42A/ -		4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-{4-[2-metil-2-(2H-tetrazol-5-il)propil]-1,3-oxazol-2-il}-5,7-dihidro-6H-pirroló [2,3-d]pirimidin-6-ona	614
240B	I-11B/ -		(S)-4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-5-{4-[2-(2H-tetrazol-5-il)etil]fenil}-5,7-dihidro-6H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-ona	562
241A	I-35A/ -		(S)-4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-5-{4-[2-metil-2-(2H-tetrazol-5-il)propil]-1,3-tiazol-2-il}-5,7-dihidro-6H-pirroló [2,3-d]pirimidin-6-ona	597
242B	I-11B/-		(S)-4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-{4-[2-(2H-tetrazol-5-il)etil]fenil}-5,7-dihidro-6H-pirroló [2,3-d]pirimidin-6-ona	561
243A	I-51A/-		5-[4-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]-4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-ona	568
244A	I-78A/-		5-{4-[(2H-tetrazol-5-il)metil]fenil}-4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirroló[2,3-d]pirimidin-6-ona	581

(continuación)

Ej.	MP Int./Etapa de resolución quiral/Columna	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
245B	I-11B/-		(S)-5-{4-[2-(2H-tetrazol-5-il)etil] fenil}-4-amino-2-{1-[(3- fluoropiridin-2-il)metil]-1H-indazol-3-il}-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	562
246A	I-62/Etapa D/IA		5-{5-[2-(2H-tetrazol-5-il)etil] piridin-2-il}-4-amino-2-[1-(2- fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	562
247A	I-62/Etapa D/IA		5-{5-[2-(2H-tetrazol-5-il)etil] piridin-2-il}-4-amino-2-[6-cloro-1-(2- fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-6-ona	596

**EJEMPLO 248B**

5 **4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-[4-[2-metil-2-(2H-tetrazol-5-il)propil]oxazol-2-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona** 5,7-

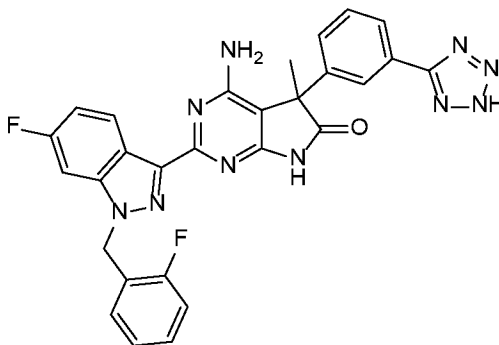


10 Un matraz que contenía **Ej-239A** (60 mg, 0,098 mmol) y paladio sobre carbono (80 mg, 0,068 mmol, 10 %p) en MeOH (2 ml) se evacuó y se purgó (3 x) con nitrógeno, seguido de purga con hidrógeno. La mezcla se agitó durante 5 h a TA en una atmósfera de hidrógeno (1,5 atm). El paladio sobre carbono se retiró por filtración y se lavó con MeOH (3 x), EtOAc (3 x) y DCM (3 x). El filtrado combinado se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,05 % de modificador de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) para proporcionar el compuesto del

título. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,32-7,23 (m, 2H), 7,14-7,00 (m, 4H), 5,78 (s, 2H), 2,91 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); *m/z* = 580 (*M* + 1).

## 5 EJEMPLO 249B

**4-Amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*] pirimidin-6-ona** **6H-**



10

**EtapA A- 3-[4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo.** Un matraz que contenía **I-A23** (126 mg, 0,44 mmol), **I-69B** (98 mg, 0,37 mmol) y bicarbonato potásico (110 mg, 1,10 mmol) en *t*-BuOH (1,8 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. Después, la mezcla se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando (3:1 de EtOAc:EtOH): hexano (0-30 %) para proporcionar el producto del título.

15

**EtapA B- 4-Amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona:** En un matraz que contenía 3-[4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]benzonitrilo (120 mg, 0,24 mmol) en tolueno (1 ml) se añadió óxido de dibutilestaño (6,0 mg, 0,02 mmol) y TMS azida (0,06 ml, 0,47 mmol). La mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 2 días y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,05 % de modificador de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título **Ej-249B**. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,15 (s, 1H), 8,74 (dd, *J* = 10 Hz, 5 Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,68 (dd, *J* = 10 Hz, 5 Hz, 1H), 7,49-7,08 (m, 7H), 6,57 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 1,83 (s, 3H); *m/z* = 551 (*M* + 1).

20

25

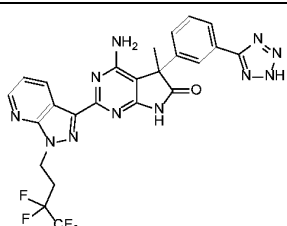
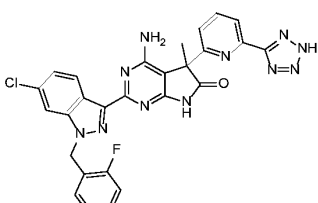
Usando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo **249B**, se prepararon los siguientes compuestos de la **Tabla 21**

**Tabla 21**

Ej.	MP Int./EtapA de resolución quiral/Columna	Estructura	Nombre	<i>m/z</i> ( <i>M</i> +1)
<b>250B</b>	<b>I-70B/-</b>		4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-6-ona	551
<b>251B</b>	<b>I-69/ EtapA B/ AS</b>		4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-6-ona	605

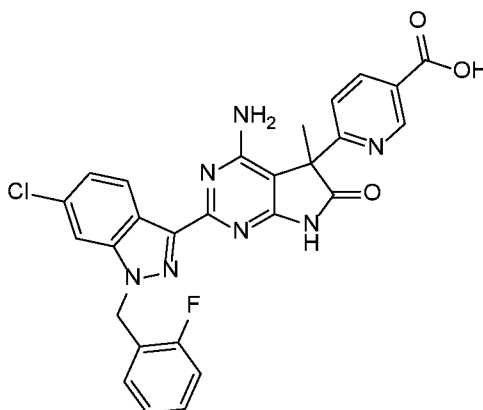
30

(continuación)

Ej.	MP Int./Etapa de resolución quiral/Columna	Estructura	Nombre	m/z (M+1)
252B	I-69/ Etapa B/ AS		4-amino-5-metil-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-3-il]-5-[3-(2H-tetrazol-5-il) fenil]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-6-ona	572
253A	I-72/ Etapa A / IA		5-[6-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]-4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona	568

## EJEMPLO 254A

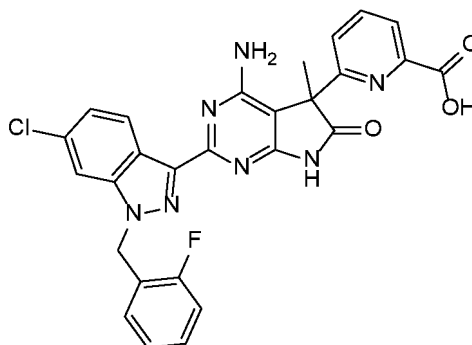
- 5 **Ácido 6-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}piridin-3-carboxílico**



- 10 **Etapa A - 6-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}nicotinonitrilo.** Un matraz que contenía I-71A (89 mg, 0,33 mmol), I-A15 (100 mg, 0,33 mmol) y bicarbonato potásico (49 mg, 0,49 mmol) en *t*-BuOH (5 ml) se agitó durante 16 h a 70 °C y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título.
- 15 **Etapa B- 6-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}nicotinato de metilo.** En un matraz que contenía 6-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}nicotinonitrilo (120 mg, 0,23 mmol) en MeOH (10 ml) a TA se añadió gota a gota dicloruro de azufre (3 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C, después se concentró al vacío. Al residuo se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título.
- 20 **Etapa C- Ácido 6-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}nicotínico.** Un matraz que contenía 6-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}nicotinato de metilo (90 mg, 0,16 mmol), hidróxido de litio (1,6 ml, 1 M en agua, 1,6 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó durante 16 h a TA y después se concentró al vacío. Se añadieron agua (3 ml) y cloruro de hidrógeno (1 N, 1,6 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua (3 x). El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,05 % de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto del título **Ej-254A**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,11 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,18-7,07 (m, 3H), 5,77 (s, 2H), 1,92 (s, 3H); m/z = 544 (M + 1).
- 30

## EJEMPLO 255A

5 **Ácido 6-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}picolínico**



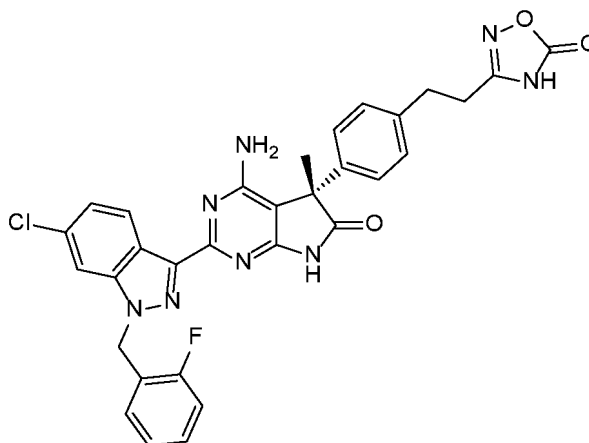
10 **Etapa A- 6-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}picolinonitrilo.** Un matraz que contenía **I-72** (430 mg, 1,60 mmol), **I-A15** (510 mg, 1,68 mmol) y bicarbonato potásico (802 mg, 8,01 mmol) en *t*-BuOH (10 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título racémico. El material racémico se resolvió usando HPLC quiral (CHIRALPAK® IA) para proporcionar el isómero **A** (de elusión más rápida) y el isómero **B** (de elusión más lenta).

15 **Etapa B- 6-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}picolinato de metilo.** En un matraz que contenía 6-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}picolinonitrilo, isómero **A** (40 mg, 0,076 mmol) en MeOH (10 ml) a TA se añadió gota a gota dicloruro de azufre (1 ml, 13,70 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C y después la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título.

20 **Etapa C- Ácido 6-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}picolínico.** Un matraz que contenía 6-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}picolinato de metilo (40 mg, 0,072 mmol) e hidróxido de litio (69 mg, 2,87 mmol) en una mezcla de agua (1,5 ml): THF (1,5 ml) se agitó durante 16 h a TA. A esto se le añadió ácido clorhídrico (28,7 ml, 0,1 N). El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 5 ml) y se secó en un horno para proporcionar el compuesto del título **Ej-255A**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,36-7,22 (m, 2H), 7,17-7,06 (m, 3H), 5,76 (s, 2H), 1,91 (s, 3H); *m/z* = 544 (M+ 1).

## EJEMPLO 256B

35 **(S)-4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-[4-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]fenil]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona**



**Etapa A- (S)-3-(4-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanamida.** En un matraz que contenía **Ej-47B** (1,0 g, 1,58 mmol) en DMF (10 ml) se añadió di(1H-imidazol-1-il)metanona (1,28 g, 7,88 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min antes de añadir cloruro de amonio (0,17 g, 3,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtraron y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH:DCM (0-5 %) para proporcionar el producto del título, *m/z* = 570 (M + 1).

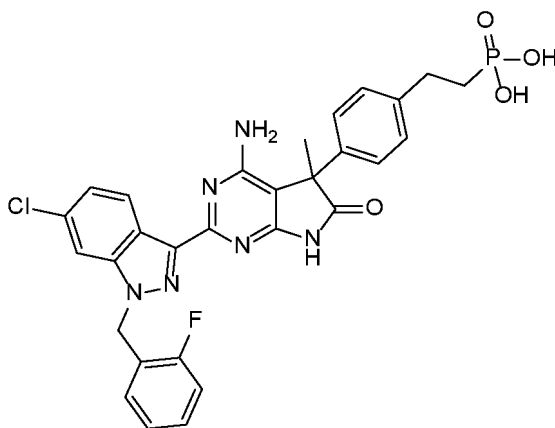
**Etapa B- (S)-3-(4-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanonitrilo.** En un matraz que contenía (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanamida (0,8 g, 1,40 mmol) y piridina (0,5 ml, 6,18 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota TFAA (0,5 ml, 3,54 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se diluyó con MeOH y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-5 %) para proporcionar el compuesto del título. *m/z* = 552 (M + 1).

**Etapa C- (S)-3-(4-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-N-hidroxiopropanimidamida.** Un matraz, que contenía (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanonitrilo (150 mg, 0,272 mmol) e hidroxilamina acuosa (7,5 ml, 0,272 mmol, 50 %) en EtOH (7,5 ml) se agitó a 30 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se liofilizó para proporcionar el compuesto del título. *m/z* = 585 (M + 1).

**Etapa D- (S)-3-(4-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4M)-ona.** Un matraz que contenía (S)-3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-N-hidroxiopropanimidamida (120 mg, 0,21 mmol), di(1H-imidazol-1-il)metanona (332 mg, 2,05 mmol), en THF (12 ml) se agitó a TA durante 16 h y a 50 °C durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío y se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. al residuo. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH: DCM (0-10 %) después por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,05 % de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto del título **Ej-256B**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,33-7,21 (m, 6H), 7,15-7,04 (m, 3H), 4,84 (s, 2H), 2,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,78 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,98 (s, 3H); *m/z* = 611 (M + 1).

### EJEMPLO 257A

**Ácido [2-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-c]([pirimidin-5-il]fenil)etil]fosfónico**



**Etapa A- 4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[4-(dietoximetil)fenil]-5-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona.** Un matraz que contenía **I-A15** (200 mg, 0,66 mmol), **I-49** (228 mg, 0,66 mmol) y bicarbonato potásico (79 mg, 0,79 mmol) en *t*-BuOH (4 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío para proporcionar el compuesto del título. *m/z* = 601 (M + 1).

**Etapa B- 4-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzaldehído.** En un matraz que contenía 4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[4-(dietoximetil)fenil]-5-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona (250 mg, 0,25 mmol) en DCM (10 ml) a TA se añadió gota a gota TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA después se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtró. El filtrado se



concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título.  $m/z = 527 (M + 1)$ .

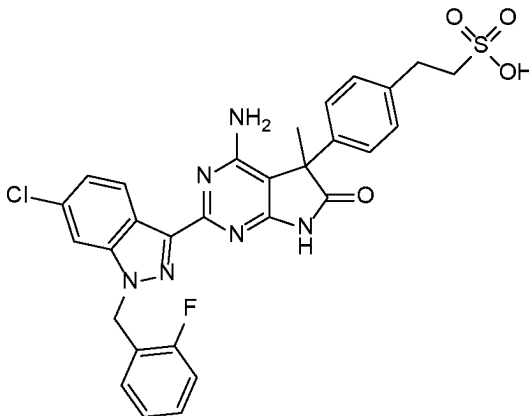
**Etapa C- 4-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}estirilfosfonato de dietilo.** Un matraz que contenía 4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzaldehído (120 mg, 0,228 mmol), ((trifenilfosforanilideno)metil)fosfonato de dietilo (470 mg, 1,139 mmol), (preparado siguiendo J. Org. Chem., 1996, 61 (22), 7697) en una mezcla de DMF (2 ml):tolueno (10 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título.  $m/z = 661 (M + 1)$ .

**Etapa D- 4-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenetilfosfonato de dietilo.** Un matraz, que contenía 4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}estirilfosfonato de dietilo (65 mg, 0,098 mmol), acetato sódico (40 mg, 0,492 mmol) y 4-metilbencenosulfonhidrazida (55 mg, 0,295 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (20 ml):agua (2 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-10 %) para proporcionar el producto del título racémico. El material racémico se resolvió usando HPLC quiral (CHIRALPAK® IA) para proporcionar el isómero **A** (de elusión más rápida) y el isómero **B** (de elusión más lenta).  $m/z = 663 (M + 1)$ .

**Etapa E- Ácido 4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenetilfosfónico.** En un matraz que contenía 4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenetilfosfonato de dietilo, isómero **A** (25 mg, 0,038 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se añadió gota a gota bromotrimetilsilano (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 5 días a TA. La mezcla se concentró al vacío y se diluyó con MeOH (2 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min. Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,05 % de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto del título **Ej-257A**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,43-7,21 (m, 6H), 7,19-7,08 (m, 3H), 5,82 (s, 2H), 2,91-2,82 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,81 (s, 3H);  $m/z = 607 (M + 1)$ .

#### EJEMPLO 258B

**Ácido 2-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)etanosulfónico**



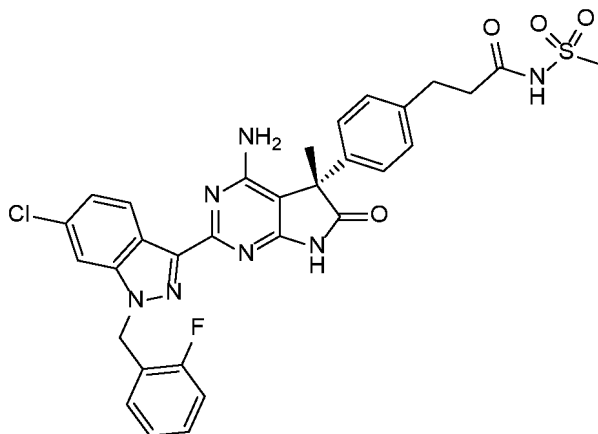
**Etapa A- 2-(4-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)etenosulfonato de etilo.** En un matraz en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía (dietoxifosforil)metanosulfonato de etilo (3,46 g, 13,28 mmol) en THF (70 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-butillitio (4,3 ml, 10,63 mmol, 2,5 M en hexano). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a -78 °C antes de añadir 4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}benzaldehído (700 mg, 1,33 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat., se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título.  $m/z = 633 (M + 1)$ .

**Etapa B- Ácido 2-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)etanosulfónico.** Un matraz, que contenía 2-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)etenosulfonato de etilo (750 mg, 1,19 mmol), acetato sódico (1,46 g, 17,77 mmol), 4-metilbencenosulfonhidrazida (2,20 mg, 11,85 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (100 ml):agua (20 ml) se agitó a 80 °C durante 6 h. La reacción se diluyó

con agua, se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua) para proporcionar el compuesto del título racémico **Ej-258**. El material racémico se resolvió usando SFC quiral (CHIRALPAK® IC) para proporcionar el isómero **Ej-258A** (de elusión más rápida) y el isómero **Ej-258B** (de elusión más lenta). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,71 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 6H), 7,27-7,10 (m, 3H), 5,81 (s, 2H), 3,13-3,00 (m, 4H), 1,89 (s, 3H); *m/z* = 607 (M + 1).

#### EJEMPLO 259B

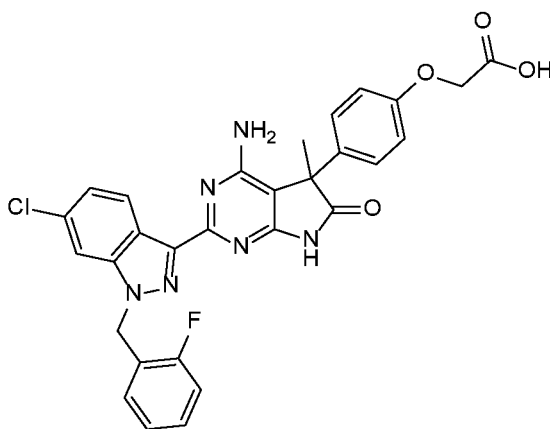
10 **(S)-3-(4-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)-N-(metilsulfonyl)propanamida**



15 Un matraz que contenía **Ej-47B** (100 mg, 0,17 mmol), 4-dimetilaminopiridina (26 mg, 0,21 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (47 mg, 0,24 mmol) en DMF (16 ml) se agitó a TA durante 30 min antes de añadir metanosulfonamida (50 mg, 0,52 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-8 %). El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,05 % de modificador de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) para proporcionar el compuesto del título **Ej-259B**. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,39-7,26 (m, 6H), 7,20-7,11 (m, 3H), 5,81 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,59 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,89 (s, 3H); *m/z* = 648 (M + 1).

#### 25 EJEMPLO 260A

**Ácido (4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenoxi)acético**



30 **EtapA A- 4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(4-metoxifenil)-5-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)**. Un matraz, que contenía **I-A15** (200 mg, 0,59 mmol), **I-50A** (161 mg, 0,59 mmol) y bicarbonato potásico (177 mg, 1,77 mmol) en *t*-BuOH (5 ml) se agitó a 75 °C durante 16 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-10 %) para proporcionar

el compuesto del título.  $m/z = 529 (M + 1)$ .

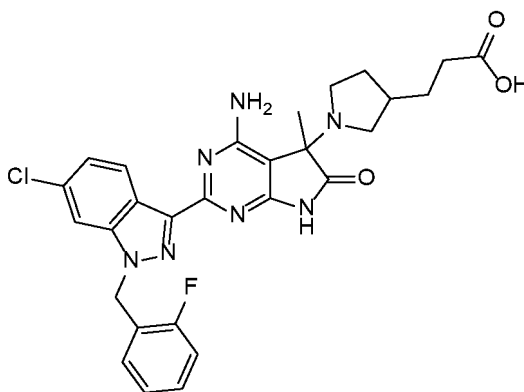
**Etapa B- 4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(4-hidroxifenil)-5-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona.** En un matraz que contenía 4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(4-metoxifenil)-5-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H) (255 mg, 0,48 mmol) y tribromoborano (1 ml) en DCM (5 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua helada. El pH de la mezcla resultante se ajustó a pH 8 con  $\text{NaHCO}_3$  y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió con ácido bromhídrico (40 %, 8 ml) y se agitó durante 16 h a 80 °C. La reacción se vertió en agua enfriada con hielo. El pH de la solución resultante se ajustó a pH 8 con  $\text{NaHCO}_3$ , se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título  $m/z = 515 (M + 1)$ .

**Etapa C- 2-(4-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenoxi)acetato de etilo.** En un matraz envuelto en papel de aluminio, se pusieron 4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(4-hidroxifenil)-5-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona (80 mg, 0,16 mmol), carbonato de plata (880 mg, 3,20 mmol) y 2-bromoacetato de etilo (7 ml) en acetonitrilo (80 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. El sólido se retiró por filtración y se lavó con dimetilsulfóxido (3 x). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,05 % de modificador de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) para proporcionar el compuesto del título.  $m/z = 601 (M + 1)$ .

**Etapa D- Ácido 2-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenoxi)acético.** Un matraz que contenía 2-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenoxi)acetato de etilo (55 mg, 0,09 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (110 mg, 2,62 mmol) en una mezcla de THF (4 ml): agua (4 ml): MeOH (2 ml) se agitó a TA durante 16 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,05 % de modificador de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ). Las fracciones se combinaron y se concentraron al vacío. El pH de la solución resultante se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico (1 N). El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x) y se secó en un horno para proporcionar el producto del título **Ej-260A**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  13,01 (s a, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,71 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,28 (dd,  $J = 8,8, 1,4$  Hz, 2H), 7,18-7,14 (m, 4H), 7,87 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,60-6,50 (a, 2H), 5,81 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 1,75 (s, 3H);  $m/z = 573 (M + 1)$ .

#### EJEMPLO 261C

**Ácido 3-[1-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]pirrolidin-3-il]propanoico**



**Etapa A- 4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo.** Un matraz que contenía **I-A15** (1 g, 2,95 mmol), **I-30** (0,84 g, 3,54 mmol) y bicarbonato potásico (1,47 g, 14,74 mmol) en *t*-BuOH (15 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. Se añadieron DCM y MeOH al residuo y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se recrystalizó en EtOAc: éter de petróleo.  $m/z = 495 (M + 1)$ .

**Etapa B- 4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona.** En un matraz que contenía 4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,3 g, 2,63 mmol) en EtOH (50 ml) a 0 °C se añadió gota a gota hidróxido sódico (6,6 ml, 13,2 mmol, 2 M). La mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0 °C antes de interrumpir la reacción mediante la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título.  $m/z = 423 (M + 1)$ .

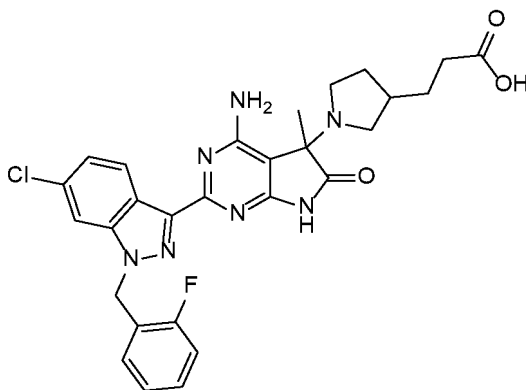
**Etapa C- 3-(1-(4-Amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-**

**pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}pirrolidin-3-il}propanoato de etilo.** En un matraz que contenía 4-amino-2-[6-cloro-1-(2- fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6(7H)-ona (300 mg, 0,71 mmol) en DCM (10 ml) se añadió bromo (227 mg, 1,42 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h antes de añadir 3-(pirrolidin-3-il)propanoato de etilo (1460 mg, 8,51 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a TA, después se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título racémico. El material racémico se resolvió usando HPLC quiral (CHIRALPAK IA) para proporcionar 4 picos, isómero **A** (de elusión más rápida), isómero **B** (segundo en eluirse), isómero **C** (tercero en eluirse) e isómero **D** (de elusión más lenta). *m/z* = 592 (*M* + 1).

**Etapla D- Ácido 3-(1-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}pirrolidin-3-il}propanoico.** Un matraz que contenía 3-(1-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}pirrolidin-3-il}propanoato de etilo, isómero **C** (47 mg, 0,079 mmol) e hidróxido de litio (2 ml, 2 M en agua) en THF (6 ml) se agitó durante 16 h a TA. La mezcla se concentró al vacío, se añadieron agua (3 ml) y cloruro de hidrógeno (2 ml, 2 M en agua) al residuo. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (3 x) y se secaron para proporcionar el producto del título **Ej-261C**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,17-7,08 (m, 3H), 5,79 (s, 2H), 3,48-3,30 (m, 1H), 3,27-2,98 (m, 3H), 2,33-2,21 (m, 3H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,58-1,53 (m, 1H); *m/z* = 564 (*M* + 1).

#### EJEMPLO 261D

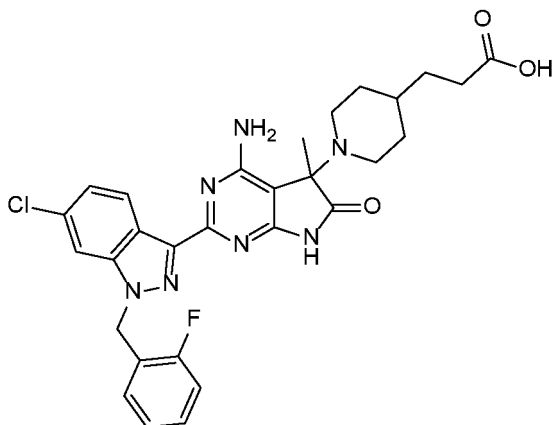
**Ácido 3-[1-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}pirrolidin-3-il}propanoico**



El Ejemplo **261D** se preparó usando el mismo procedimiento que el **Ej-261C** usando 3-(1-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}pirrolidin-3-il}propanoato de etilo, isómero **D**, como intermedio. *m/z* = 564 (*M* + 1).

#### EJEMPLO 262B

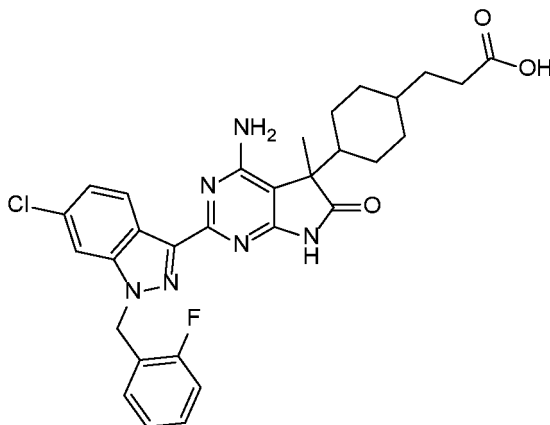
**Ácido 3-(1-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}piperidin-4-il}propanoico**



El **Ej-262B** se preparó usando el mismo protocolo que **Ej-261C**, acoplado 4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6(7H)-ona con 3-(piperidin-4-il)propanoato de etilo para proporcionar 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}ciclohexil)propanoato de etilo racémico, que se resolvió usando HPLC quiral (CHIRALPAK IC) para proporcionar el isómero **A** (de elusión más rápida) y el isómero **B** (de elusión más lenta). El isómero **B** se usó para preparar el **Ej-262B**,  $m/z = 578$  (M+1)

#### EJEMPLO 263AA

10 **Ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}ciclohexil)propanoico**



15 **EtapA A- 4-Amino-5-(4-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]ciclohexil)-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6(7H)-ona.** Un matraz que contenía **I-A27** (0,8 g, 2,64 mmol), **I-68** (1 g, 2,64 mmol) y bicarbonato potásico (0,4 g, 3,96 mmol) en *t*-BuOH (20 ml) se agitó durante 16 h a 70 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH:DCM (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título.  $m/z = 649$  (M + 1).

20 **EtapA B- 4-Amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-5-metil-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6(7H)-ona.** Un matraz que contenía 4-amino-5-(4-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]ciclohexil)-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6(7H)-ona (0,61 g, 0,940 mmol), fluoruro de *tetra-n*-butilamonio (1,3 g, 4,97 mmol) en THF (20 ml) se agitó durante 16 h a TA. La reacción se interrumpió mediante la adición de salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (60-100 %) para proporcionar el compuesto del título.  $m/z = 535$  (M + 1).

30 **EtapA C- 4-(4-Amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)ciclohexanocarbaldehído.** En un matraz, en una atmósfera inerte de nitrógeno, que contenía DMSO (0,14 ml, 1,97 mmol) y DCM (20 ml) a -78 °C se añadió gota a gota cloruro de oxalio (0,14 ml, 1,65 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min, antes de añadir gota a gota una solución de 4-amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-5-metil-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6(7H)-ona (440 mg, 0,82 mmol) en DCM (2 ml) y DMSO (0,5 ml) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a -78 °C, después se añadió una solución de trietilamina (0,57 ml, 4,11 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a -78 °C, después se calentó a TA durante 30 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (60-100 %) para proporcionar el compuesto del título.  $m/z = 533$  (M + 1).

40 **EtapA D- 3-(4-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}ciclohexil)acrilato de etilo.** En un matraz que contenía 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (1,75 g, 7,81 mmol) en Et<sub>2</sub>O (40 ml) a 0 °C se añadió hidruro sódico (311 mg, 7,79 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a TA antes de añadir una solución de 4-(4-amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)ciclohexanocarbaldehído (415 mg, 0,779 mmol) en THF (6 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a TA antes de inactivarse mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat., se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr. y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,1 % de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto del título.  $m/z = 603$  (M + 1).

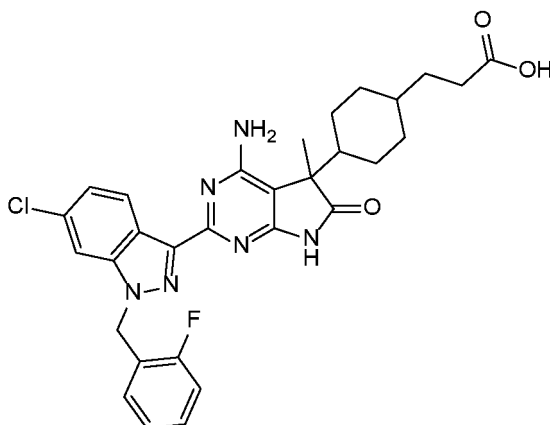
50 **EtapA E- 3-(4-{4-Amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-**

**pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohexil)propanoato de etilo.** Un matraz que contenía 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohexil)acrilato de etilo (370 mg, 0,61 mmol), 4-metilbencenosulfonohidrazida (472 mg, 2,53 mmol), acetato sódico (347 mg, 4,23 mmol) en dimetil éter de dietilenglicol (10 ml) y agua (1 ml) se agitó a 80 °C durante 16 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua, se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc: éter de petróleo (0-10 %). El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN/agua con 0,05 % de modificador de TFA) para proporcionar el isómero **A** (de elusión más rápida) y el isómero **B** (de elusión más lenta). El isómero racémico **A** se resolvió usando SFC quiral (CHIRALPAK IC) para proporcionar el isómero **AA** (de elusión más rápida), isómero **AB** (de elusión más lenta). *m/z* = 605 (M + 1).

**Etapa F- Ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohexil)propanoico.** Un matraz que contenía 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohexil)propanoato de etilo, isómero **AA** (34 mg, 0,056 mmol), hidrato de hidróxido de litio (34 mg, 0,81 mmol) en una mezcla de THF (4 ml):agua (3 ml) se agitó a TA durante 16 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico (8,1 ml, 0,1 N), se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidr., se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título **Ej-263AA**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,19-7,02 (m, 3H), 5,87 (s, 2H), 2,27 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,07-1,84 (m, 3H), 1,76-1,59 (m, 6H), 1,49-1,47 (m, 2H), 1,26-0,89 (m, 4H); *m/z* = 577 (M + 1).

#### EJEMPLO 263BA

**Ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohexil)propanoico**



Se resolvió 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohexil)propanoato de etilo, isómero **B**, preparado como en el **Ej-263AA** usando SFC quiral (CHIRALPAK IB) para proporcionar el isómero **BA** (de elusión más rápida) y el isómero **BB** (de elusión más lenta). Se hidrolizó 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohexil)propanoato de etilo **BA** para proporcionar el compuesto del título **Ej-263BA**.

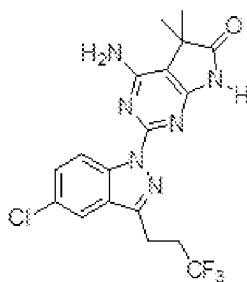
#### ENSAYOS BIOLÓGICOS:

##### Ensayo funcional de GCs basado en células (ensayo de GMP cíclico para el activador de GCs: Ensayo CASA)

La guanilato ciclasa soluble (GCs) es una enzima que contiene hemo que convierte GTP en mensajero secundario GMPc. Los aumentos en los niveles de GMPc afectan a varios procesos fisiológicos, incluida la vasorelajación a través de múltiples rutas corriente abajo. La velocidad con la que GCs cataliza la formación de GMPc aumenta considerablemente con el NO y con los activadores y estimuladores independientes del NO recientemente descubiertos. Los activadores dependientes de hemo (HDA) activan, preferentemente, GCs que contiene un grupo hemo ferroso. Para determinar el efecto de los activadores de GCs en la actividad enzimática, el ensayo CASA se desarrolló para controlar la generación de GMPc en una línea celular que expresa de forma estable la proteína GCs heterodimérica.

**Métodos:** Se generó una línea celular CHO-K1 que expresaba de forma estable el heterodímero GCs α1/β1 utilizando un protocolo de transfección estándar. Las células CHO-K1 se transfectaron con plásmidos pIRESyghGCsα1 y pIRESneo-hGCsβ1 simultáneamente utilizando reactivo FUGENE. Los clones que expresan de forma estable ambas subunidades se seleccionaron con higromicina y neomicina durante ~ 2 semanas. Se eligió el

clon n.º 7 para el ensayo y se designó CHO-K1/GCs. Las células CHO-K1/GCs se mantuvieron en medio F-K12 que contenía 10 % de suero bovino fetal inactivado por calor (FBS), 100 µg/ml de penicilina/estreptomicina, 0,5 mg/ml de higromicina y 0,25 mg/ml de G418. A continuación, las células se crioconservaron en LN2. El día del ensayo, las células se descongelaron y se resuspendieron en tampón de ensayo EBSS (Sigma, E3024) suplementado con MgCl<sub>2</sub> 5 mM, HEPES 10 mM (ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico) y 0,05 % de BSA (albúmina de suero bovino) (EAB) y la densidad celular se ajustó a 2,25 X 10<sup>5</sup>/ml con EAB. Se añadió IBMX (3-isobutil-1-metilxantina, 0,5 mM) para inhibir la degradación de GMPc. Los compuestos se diluyeron a partir de soluciones madre de DMSO y se añadieron al ensayo a una concentración final de DMSO del 2,5 %. Las células se incubaron previamente en presencia y ausencia de aducto 1 µM de dietilentriamina/óxido nítrico (DETA-NO; Sigma, 17018) durante 30 minutos a 25 °C. Los compuestos se añaden posteriormente y se incuban durante 1 hora a 37 °C. Al final del período de incubación, la reacción se terminó y las células se lisaron con los reactivos de detección de Cisbio Kits. El nivel de GMPc intracelular se determinó usando un kit de ensayo basado en HTRF (CisBio, 62GM2PEC), que detecta el desplazamiento de una GMPc marcada con fluorescencia de su anticuerpo específico. El GMPc producido por los compuestos de prueba se comparó directamente con la producción máxima de GMPc (este valor se ajustó al 100 % de activación) del compuesto A de GCs-HDA publicado:



(Ejemplo 1 en el documento WO 2010/065275, publicado el 10 de junio de 2010). A continuación, la actividad de los compuestos se expresó como un porcentaje del compuesto A, el patrón en cada experimento. Este porcentaje de activación se calculó en presencia o ausencia de DETA-NO, que después se representó. Los puntos de inflexión (PI) y la inducción máxima se obtuvieron utilizando el software de análisis Abase para un ajuste 4P.

Los compuestos más preferidos tenían un PI de menos de o igual a aproximadamente 1500 nM. Los datos para los compuestos de los Ejemplos se proporcionan en la **Tabla 22**.

Tabla 22

EJ.	PI (nM)	% Activación	EJ.	PI (nM)	% Activación
1A	409	120	64B	302	101
2A	1.058	111	65B	1.101	136
3A	183	126	66B	238	107
4B	294	126	67B	384	115
5BA	132	76	68B	568	109
5BB	330	107	69B	289	139
6A	1.263	85	70B	649	120
7A	1.026	98	71B	73	78
8B	1.363	129	72A	42	80
9B	1.371	118	73B	85	87
10B	456	117	74A	62	94
11B	537	99	75A	238	155
12B	2.877	81	76B	99	101
13B	152	86	77B	489	105
14B	525	90	78A	1.741	93
15B	1.315	95	79B	843	124
16B	1.473	96	80A	733	98
17AB	3.781	77	81B	504	110
18B	2.497	95	82B	1.367	107
19B	1.042	89	83B	1.421	80
20B	2.209	88	84A	130	113

(continuación)

EJ.	PI (nM)	% Activación	EJ.	PI (nM)	% Activación
21B	362	93	85A	700	130
22A	423	91	86A	247	102
23B	203	109	87B	547	97
24A	210	106	88B	1.247	88
25B	201	147	89B	442	108
26B	1.922	102	90B	129	112
27B	331	120	91B	132	123
28B	2.173	105	92B	219	111
29B	686	82	93A	575	63
30B	176	93	94B	178	108
31B	8.333	130	95B	157	118
32B	445	79	96B	311	54
33B	804	100	97B	1.146	122
34AA	437	81	98A	254	83
34AB	771	115	99B	186	110
35B	2.794	102	100B	1.803	109
36B	916	105	101B	2.338	111
37B	762	96	102B	573	100
38B	220	98	103B	2.946	104
39B	1.091	82	104B	1.372	106
40B	2.561	94	105B	2.159	97
41B	779	85	106B	1.499	70
42B	1.052	84	107B	397	113
43B	142	105	108B	842	122
44B	245	127	109B	1.663	78
45B	210	95	110B	1.127	78
46B	647	95	111B	9.254	86
47B	218	88	112B	2.516	130
48A	257	102	113B	568	89
49A	119	91	114A	1.340	108
50A	407	98	115A	122	79
51B	485	116	116A	608	78
52B	504	109	117A	302	69
53A	124	102	118A	3.510	86
54A	490	106	119B	839	103
55A	432	105	120B	1.933	127
56A	134	116	121B	238	118
57B	1.083	104	122B	895	115
58B	1.130	65	123AA	880	79,0
59B	858	116	123AB	1.957	95,8
60B	167	128	124AA	1.600	76,5
61A	299	109	125AB	56	138,4
62A	141	148	126AA	74	89,0
63A	104	72	126AB	199	109,2
127A	52	117,1	194A	73	128,3
128A	137	116,8	195A	194	103,1



ES 2 794 654 T3

(continuación)

EJ.	PI (nM)	% Activación	EJ.	PI (nM)	% Activación
129A	51	98,5	196A	54	90,3
130A	1.228	115,7	197B	125	106,2
131B	1.061	119,9	198B	1.071	134,2
132AA	125	108,6	199A	66	108,5
132AB	89	109,2	200A	220	120,4
133AA	657	103,8	201A	39	91,2
133AB	714	111,4	202A	212	122,5
134AA	807	103,5	203A	330	122,2
135A	254	92,9	204A	47	97,8
136AA	11	78,2	206B	549	113,4
136AB	23	71,4	207B	1.761	100,1
137AA	121	92,1	208A	453	101,4
137AB	38	98,4	209B	2.475	94,4
138B	375	114,5	210B	2.019	103,0
139B	3.455	134,8	211A	1.176	96,2
140A	798	99,0	212A	119	134,9
141A	193	98,7	213A	839	94,9
142B	264	108,8	214A	320	116,1
143B	3.379	76,1	215A	3.701	118,8
144A	1.219	93,1	216A	678	132,2
145A	391	82,9	217A	1.424	123,6
146A	94	82,1	218A	301	102,8
147A	61	73,4	220B	82	112,8
148A	238	87,8	221B	150	92,1
149A	111	103,3	222A	71	104,7
150A	294	102,2	223A	210	118,8
151A	194	130,6	224A	14	111,3
152A	120	118,1	225B	460	139,8
153A	145	118,9	226A	355	112,5
154A	577	103,9	227B	74	63,5
156A	161	93,5	228A	64	95,0
157A	185	143,4	229AA	770	114,6
158A	353	88,8	229AB	179	72,9
159A	221	112,7	230AA	821	99,1
160B	111	107,8	231AA	113	148,2
161A	291	120,9	231AB	529	127,9
162A	69	76,5	232B	4.154	89,1
163B	408	90,8	233A	204	141,1
164A	439	127,2	234B	265	135,2
165A	48	110,1	235B	626	86,8
166A	40	86,4	236A	478	109,8
167B	93	107,3	237B	5871	93,3
168B	207	141,2	238A	609	99,5
169B	159	90,3	239A	350	62,3
170B	655	129,9	240B	749	104,0
171A	1218	135,1	241A	403	94,8
172A	1034	92,7	242B	3097	107,3
173A	557	83,4	243A	3601	101,1

(continuación)

EJ.	PI (nM)	% Activación	EJ.	PI (nM)	% Activación
174A	682	120,9	244A	2726	93,3
175A	96	139,1	246A	7124	95,3
176B	1465	117,9	247A	4018	86,9
177B	351	125,7	248B	116	106,1
178A	429	123,8	249B	2618	98,5
179A	262	117,8	250B	1704	102,5
180A	228	121,4	252B	2460	87,6
181A	278	111,9	253A	3629	96,7
182A	238	92,0	254A	1013	123,3
183A	88	111,3	255A	1481	108,4
184A	230	97,7	256B	2048	104,4
185A	426	109,5	257A	106	84,7
186A	205	83,3	258B	1732	98,2
187A	244	97,1	259B	560	116,2
188A	109	123,7	260A	125	135,6
189A	51	115,6	261C	293	112,9
190A	49	119,6	261D	444	103,8
191B	133	113,7	262B	27	82,4
192A	1.042	102,8	263AA	110	82,1
193B	69	89,2			

Ensayo de unión: Las potencias de unión de los compuestos de GCs a la enzima GCs recombinante humana se determinaron en un ensayo de unión por competición en cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) usando [<sup>3</sup>H] **Ex-77B** como radioligando.

5 [<sup>3</sup>H] **Ex-77B** se preparó usando un procedimiento de intercambio de tritio estandarizado. La molécula original (no marcada) se yodó en primer lugar, a continuación, un intercambio de yodo a tritio catalizado por Pd proporcionó el compuesto marcado.

10 Método: El tampón de unión estaba compuesto por trietanolamina 50 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, 0,025 % de BSA, ditioneitol (DTT) 2 mM, DETA/NO 300 μM y GTP 400 μM. Los ensayos se realizaron en placas de 96 pocillos en un volumen total de 200 μl. La proteína GCs humana recombinante (40 ng) se incubó con [<sup>3</sup>H] **Ex-77B** 1,6 nM durante 24 horas a 37 °C en presencia y ausencia de diversas concentraciones de compuestos de prueba de GCs administrados como soluciones de DMSO para dar un total de 1 % de contenido de disolvente orgánico. La unión no específica se definió por competencia con 1 μM de **Ex-77B**. Después del período de incubación, las mezclas de unión se cargaron en la placa de filtración en gel (ThermoFischer n.º de cat. 89808) preequilibrado con tampón de unión y se centrifugó a 1.000xg durante 3 minutos a 4 °C en una centrífuga de sobremesa. Las fracciones eluidas recogidas en White Frame Clear Well Isoplates (Perkin Elmer n.º cat. 6005040) recibieron 100 μl de cóctel de centelleo UltimaGold. Las placas selladas se agitaron enérgicamente y se extendieron, y se contaron después de 6 horas con un Wallac Microbeta TriLux 1450 LSC & Luminescence Counter (Perkin Elmer). Los datos de los experimentos de competencia se analizaron para determinar los valores de K<sub>i</sub> utilizando una ecuación de K<sub>i</sub> ajustada al sitio.

25 Los compuestos más preferidos tenían un K<sub>i</sub> menor o igual a aproximadamente 1 nM. Los datos para los compuestos de los Ejemplos se proporcionan en la **Tabla 23**.

Tabla 23

EJEMPLO	K <sub>i</sub> (pM)	EJEMPLO	K <sub>i</sub> (pM)
1A	47	61A	66
2A	322	62A	22
3A	67	64B	75
4B	391	66B	495
5BA	162	67B	154
5BB	182	68B	3100

ES 2 794 654 T3

(continuación)

EJEMPLO	Ki (pM)		EJEMPLO	Ki (pM)
6A	130		69B	101
7A	154		76B	87
9B	374		77B	232
10B	150		78A	944
11B	304		79B	420
12B	2045		80A	755
13B	112		82B	223
14B	210		83B	1737
15B	455		84A	166
16B	1135		85A	1497
17AB	936		86A	323
18B	920		87B	785
19B	286		88B	848
20B	4491		89B	343
21B	64		90B	63
22A	78		91B	180
23B	99		92B	175
25B	262		93A	602
26B	266		95B	60
27B	221		96B	12150
28B	536		97B	799
29B	564		98A	395
30B	560		100B	39
31B	1412		101B	26
32B	1700		103B	45
33B	594		105B	42
34AA	138		106B	58
34AB	231		108B	56
35B	1119		109B	1998
36B	908		110B	361
37B	484		111B	1113
38B	145		112B	66
39B	3652		113B	64
40B	4379		114A	92
41B	717		116A	296
42B	951		118A	166
43B	96		119B	292
44B	123		120B	410
45B	182		121B	234
46B	216		122B	326
47B	114		123AA	1231
52B	413		123AB	874
57B	96		124AA	506
58B	493		124AB	617
59B	293		125AA	783
60B	102		125AB	336

ES 2 794 654 T3

(continuación)

EJEMPLO	Ki (pM)		EJEMPLO	Ki (pM)
126AA	100		194A	41
126AB	77		195A	92
127A	57		196A	468
128A	111		197B	162
129A	117		198B	107
130A	184		199A	70
131B	125		200A	52
132AA	105		201A	151
132AB	74		202A	186
133AA	513		203A	71
133AB	359		204A	269
134AA	320		206B	798
134AB	461		207B	95
135A	275		208A	253
136AA	252		209B	1642
136AB	218		210B	341
137AA	128		211A	258
137AB	204		212A	72
138B	58		213A	123
139B	114		214A	267
140A	227		215A	189
141A	665		216A	110
142B	183		217A	67
143B	174		218A	57
144A	594		219A	183
145A	299		220B	87
146A	62		221B	163
147A	75		222A	112
148A	123		223A	50
149A	167		224A	67
150A	96		225B	342
151A	124		226A	176
152A	31		227B	146
153A	118		228A	79
154A	91		229AA	496
155B	420		229AB	238
156A	170		230AA	185
157A	258		230AB	280
158A	864		231AA	92
159A	125		231AB	87
160B	62		232B	85
161A	81		233A	83
162A	150		234B	947
163B	1852		235B	404
164A	99		236A	158
165A	81		237B	193
166A	144		238A	95
167B	70		239A	68

(continuación)

EJEMPLO	Ki (pM)		EJEMPLO	Ki (pM)
168B	164		240B	75
169B	104		241A	121
170B	118		242B	1111
171A	94		243A	62
172A	98		244A	63
173A	252		245B	333
174A	173		246A	220
175A	151		247A	242
176B	130		248B	48
177B	118		249B	68
178A	116		250B	108
179A	144		251B	182
180A	31		252B	292
181A	94		253A	146
182A	124		254A	199
183A	76		255A	73
184A	92		256B	74
185A	165		257A	105
186A	120		258B	80
187A	29		259B	111
188A	100		260A	58
189A	49		261C	74
190A	31		261D	187
191B	109		262B	97
192A	116		263AA	235
193B	52		263BA	127

Eficacia aguda en ratas espontáneamente hipertensas (SHR)

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

Se proporcionan las disminuciones pico máximas de la presión arterial sistólica (PAS) en SHR en una dosis P.O. particular (mpk miligramos por kilogramo) para los siguientes compuestos de ejemplo.

- 20 Categoría A = disminución de la PAS en SHR 5-25 mmHg;  
 Categoría B = disminución de la PAS en SHR 25-40 mmHg;  
 Categoría C = disminución de la PAS en SHR > 40 mmHg.

Tabla 24

EJEMPLO	Dosis (P.O. mpk)	Categoría
2A	3	A
5BA	3	B
7A	3	A

(continuación)

EJEMPLO	Dosis (P.O. mpk)	Categoría
9B	3	A
10B	3	A
13B	3	A
14B	3	A
21B	3	A
22A	3	A
27B	1	A
33B	3	B
34AA	3	A
34AB	1	A
38B	3	A
44B	3	C
45B	3	B
46B	3	A
52B	3	A
58B	3	A
59B	3	A
70B	3	A
76B	3	B
77B	1	C
79B	3	A
82B	3	A
84A	1	C
86A	1	A
89B	3	B
90B	1	B
92B	0,3	A
121B	3	A

Eficacia aguda en hipertensión pulmonar inducida por hipoxia en ratas después de administración intratraqueal

- 5 Se implantaron EN ratas macho Charles River Sprague-Dawley (CD) que pesaban aproximadamente 350 g transmisores de telemetría de doble presión HD-S21 (Data Sciences International (DSI)) en la arteria pulmonar y la arteria femoral. Este transmisor permite la medición simultánea de parámetros hemodinámicos pulmonares y sistémicos en el mismo animal. Después de un período de recuperación postoperatorio de 7-10 días, los animales se sometieron a un entorno hipóxico normobárico (10 % de oxígeno) utilizando un generador de aire Higher Peak
- 10 Mountain Air Generator (MAG-10) conectado a una jaula de roedores modificada a través de un puerto de entrada ajustado. El oxígeno (al 10 %), la temperatura, la humedad y el CO<sub>2</sub> se controlaron dentro del intervalo normal y los animales se mantuvieron en un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas con acceso *ad libitum* a alimentos y agua. Después de dos semanas de exposición al ambiente hipóxico de O<sub>2</sub> al 10 %, las lecturas de presión arterial pulmonar sistólica aumentaron de ~ 25 mmHg a más de 50 mmHg. Usando un promedio basal de 48 horas, se
- 15 incluyeron en el estudio animales con lecturas entre 50-110 mmHg (desviación estándar de menos de 10 mmHg) y cambios mínimos en la presión arterial sistémica sistólica. Se utilizaron animales para hasta 2 estudios por semana durante 4 semanas con un mínimo de 2 días de lavado entre las dosis del agente de prueba.

- 20 El compuesto o vehículo se administró intratraquealmente bajo anestesia con isoflurano ligero (5 % en oxígeno; caudal 2,0 l/min durante 3 minutos). Una vez anestesiadas, las ratas se colocaron en un soporte de intubación en ángulo en posición supina y la tráquea se visualizó usando un pequeño laringoscopio. A continuación, los animales recibieron 0,5 ml/kg de vehículo o 0,5 ml/kg de vehículo que contenía el compuesto administrado por vía intratraqueal a través de un micronebulizador mediante el uso de una aguja Penn-Century Microsprayer® de 3" (Modelo IA-1B-GP) unida a una jeringa a presión alta de 1 ml (Penn Century-Modelo B-SYR-PL1000) (Penn-Century, Filadelfia, PA). La punta Microsprayer® se insertó en la tráquea hasta el punto en que la curva de la aguja
- 25 estuviera cerca de la punta del hocico, que coloca la punta del Microsprayer® frente a la carina (bifurcación de la tráquea en los bronquios). Después de la administración de la dosis, el animal se coloca boca arriba en la jaula

casera para su recuperación.

5 Las mediciones hemodinámicas se registraron continuamente y las lecturas se consolidaron en promedios móviles por hora. Cada animal recibió un vehículo el día 1 seguido de un vehículo o agente de prueba el día 2. El cambio con respecto al valor basal del vehículo se calculó restando la respuesta horaria del vehículo del día 1 de la respuesta horaria del día 2 y los datos del grupo de tratamiento se expresaron como media  $\pm$  SEM.

10 Las disminuciones de la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial pulmonar sistólica (PAP) se midieron a una dosis IT particular (mpk miligramos por kilogramo) para los siguientes compuestos de ejemplo. Los compuestos en la **Tabla 25** lograron una disminución mínima en la PAP de  $\geq 15$  mmHg para la disminución correspondiente de la PAS enumerada.

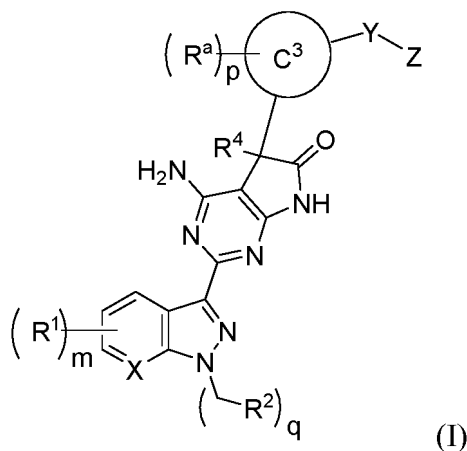
15 Categoría A = disminución de la PAS 0-5 mmHg;  
 Categoría B = disminución de la PAS 5-10 mmHg;  
 Categoría C = disminución de la PAS > 10 mmHg.

**Tabla 25**

EJEMPLO	Dosis (IT mpk)	Categoría
2A	0,03 mpk	A
3A	0,01 mpk	A
7A	0,1 mpk	B
10B	0,01 mpk	A
11B	0,03 mpk	B
12B	0,1 mpk	B
21B	0,03 mpk	A
46B	0,03 mpk	A
47B	0,03 mpk	A
51B	0,01 mpk	A
63A	0,01 mpk	A
77B	0,03 mpk	A
80BA	0,1 mpk	B
81B	0,03 mpk	B
84A	0,03 mpk	A
92B	0,03 mpk	A
95B	0,03 mpk	A
112B	0,01 mpk	A
119B	0,03 mpk	A
127A	0,03 mpk	A
160B	0,01 mpk	B
163B	0,03 mpk	C
185A	0,01 mpk	A
195A	0,01 mpk	B
202A	0,01 mpk	A
220B	0,01 mpk	B
222A	0,01 mpk	B
235B	0,01 mpk	A
239A	0,01 mpk	A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I)



5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

X es C(H) o N;

cada R<sup>1</sup> es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> u -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es:

- 10 (a.) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de R<sup>2</sup> está sin sustituir o sustituido con 1 a 6 restos seleccionados independientemente entre flúor u -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- (b.) el anillo C<sup>2</sup>, en donde el anillo C<sup>2</sup> es:

- 15 (i.) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;
- (ii.) fenilo;
- (iii.) un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; o
- 20 (iv.) un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

en donde el anillo C<sup>2</sup> está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 restos seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> u oxo;

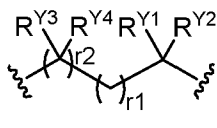
25 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

el anillo C<sup>3</sup> es:

- (a.) fenilo;
- 30 (b.) un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;
- (c.) un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; o
- (d.) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;
- 35 cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente entre halo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, oxo o hidroxilo;

Y es:

- (a.) un enlace;
- (b.) un grupo de la fórmula

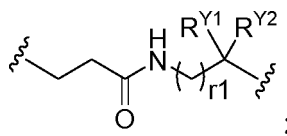


40 en la que R<sup>Y1</sup> y R<sup>Y2</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, flúor, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o amino; o, como alternativa, R<sup>Y1</sup> y R<sup>Y2</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

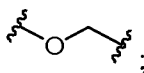
45 R<sup>Y3</sup> y R<sup>Y4</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, flúor o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o, como alternativa, R<sup>Y3</sup> y R<sup>Y4</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

- (c.) un grupo de la fórmula



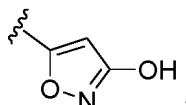
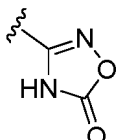
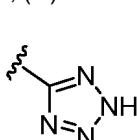


- 5 (d.) el anillo A<sup>H</sup>, en donde el anillo A<sup>H</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo, en donde el anillo A<sup>H</sup> está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 restos seleccionados independientemente entre halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 (e.) un grupo -CH=CH-; o  
 (f.) un grupo



Z es:

- (a.) -CO<sub>2</sub>H; (b.) -C(O)N(H)OH; (c.)



- 10 (f.) -SO<sub>3</sub>H; (g.) -P(=O)(OH)<sub>2</sub>; o (h.) -C(O)N(H)S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;  
 el subíndice m es 0, 1 o 2;  
 el subíndice p es 0, 1, 2 o 3;  
 el subíndice q es 0 o 1;  
 15 el subíndice r<sub>1</sub> es 0, 1, 2, 3 o 4; y  
 el subíndice r<sub>2</sub> es 0 o 1.

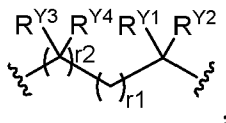
2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

20 el anillo C<sup>3</sup> es:

- (a.) fenilo;  
 (b.) un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;  
 25 (c.) un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; o  
 (d.) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

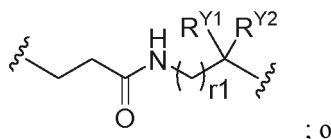
30 cada R<sup>a</sup> se selecciona independientemente entre halo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> u oxo;  
 Y es:

- (a.) un enlace;  
 (b.) un grupo de la fórmula



- 35 en la que R<sup>Y1</sup> y R<sup>Y2</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, flúor o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o, como alternativa, R<sup>Y1</sup> y R<sup>Y2</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>Y3</sup> y R<sup>Y4</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, flúor o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o, como  
 40 alternativa, R<sup>Y3</sup> y R<sup>Y4</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

(c.) un grupo de la fórmula



- 45 (d.) el anillo A<sup>H</sup>, en donde el anillo A<sup>H</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo, en donde el anillo A<sup>H</sup> está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 restos seleccionados independientemente entre halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

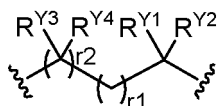
3. El compuesto de la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el subíndice q es 1, y R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> que está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 flúor.

4. El compuesto de la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el subíndice q es 1;  
R<sup>2</sup> es el anillo C<sup>2</sup>;

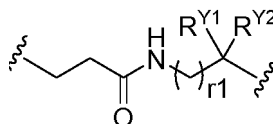
5 el anillo C<sup>2</sup> es fenilo, ciclohexilo, adamantilo, piridilo o tetrahidropirano; en donde el anillo C<sup>2</sup> está sin sustituir o sustituido independientemente con 1 a 3 flúor o metilo.

10 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo C<sup>3</sup> es fenilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo o piridilo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es el grupo de la fórmula

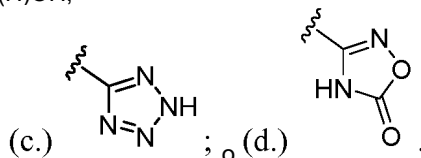


15 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es el grupo de la fórmula



20 8. El compuesto de la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el subíndice r<sub>1</sub> es 1; el subíndice r<sub>2</sub> es 0; y R<sup>Y1</sup> y R<sup>Y2</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

25 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es (a.) -CO<sub>2</sub>H; (b.) -C(O)N(H)OH;



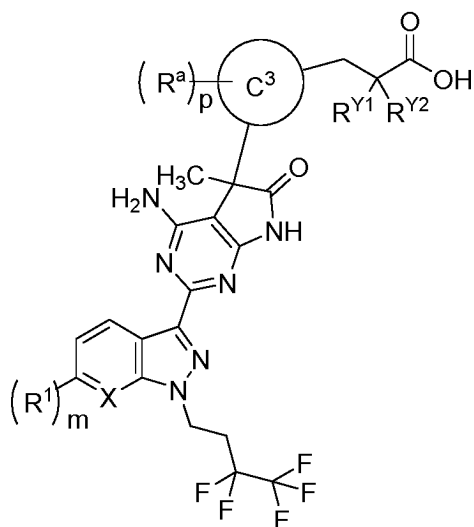
30 10. El compuesto de la reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es -CO<sub>2</sub>H.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que X es C(H).

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que X es N.

35 13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R<sup>4</sup> es metilo o ciclopropilo.

14. El compuesto de la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de Fórmula (I) tiene la Fórmula (IA)

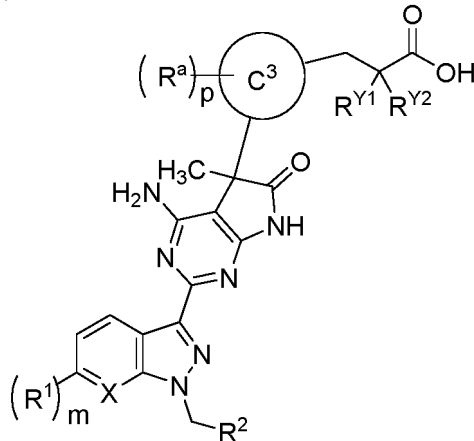


IA

en la que

- 5 X es C(H) o N;  
 R<sup>1</sup> es metilo o halo;  
 C<sup>3</sup> es fenilo o tiazolilo;  
 R<sup>a</sup> es metilo, ciano o halo;  
 R<sup>Y1</sup> y R<sup>Y2</sup> son independientemente H o metilo;  
 10 el subíndice m es 0 o 1; y  
 el subíndice p es 0 o 1.

15. El compuesto de la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de Fórmula (I) tiene la Fórmula (IB)

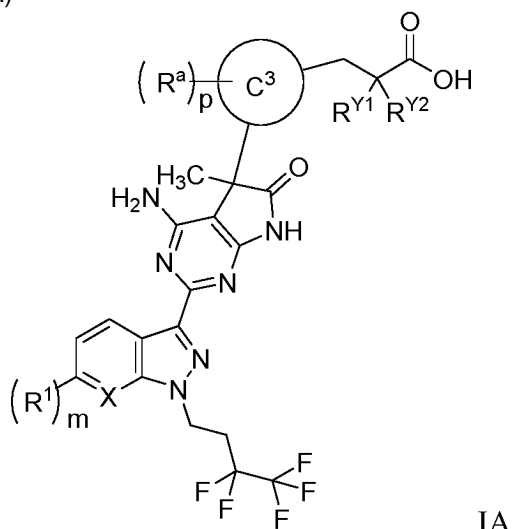


IB

15 en la que

- X es C(H) o N;  
 R<sup>1</sup> es metilo o halo;  
 20 R<sup>2</sup> es el anillo C<sup>2</sup>, en donde el anillo C<sup>2</sup> es:  
 (i.) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;  
 (ii.) fenilo;  
 (iii.) un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; o  
 25 (iv.) un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; en donde el anillo C<sup>2</sup> está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 restos seleccionados independientemente entre halo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> u oxo; C<sup>3</sup> es fenilo, tiazolilo u oxazolilo;  
 30 R<sup>a</sup> es metilo, ciano o halo;  
 R<sup>Y1</sup> y R<sup>Y2</sup> son independientemente H o metilo;  
 el subíndice m es 0 o 1; y  
 el subíndice p es 0 o 1.

16. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de Fórmula (I) tiene la Fórmula (IA)



IA

5 en la que

X es C(H) o N;

R<sup>1</sup> es halo;

C<sup>3</sup> es fenilo, tiazolilo, oxazolilo o benzotiazolilo;

10 R<sup>a</sup> es metilo, ciano o halo;

R<sup>Y1</sup> y R<sup>Y2</sup> son independientemente H, metilo o amino;

el subíndice m es 0 o 1; y

el subíndice p es 0 o 1.

15 17. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es:

ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;

20 ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;

ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;

25 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-2-bromofenil)propanoico;

ácido 3-{4-[4-amino-2-{6-cloro-1-[(4-metilciclohexil)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil}propanoico;

30 ácido 3-{4-[4-amino-2-{6-cloro-1-[tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil}propanoico;

ácido 3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;

ácido 3-(6-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}piridin-3-il)-2,2-dimetilpropanoico;

35 ácido 3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-(1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;

ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;

ácido 3-(3-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;

40 ácido 3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoico;

ácido 3-(4-{4-amino-2-(1-butyl-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;

45 ácido 3-(4-{4-amino-2-(1-butyl-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;

ácido 3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;

ácido 3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-

- d]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido 3-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2-metilpropanoico;  
 5 ácido 3-(4-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-{4-amino-5-metil-2-[6-metil-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 10 ácido 3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido 3-(3-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 15 ácido 3-(3-(4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-{4-amino-2-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 20 ácido 3-(4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}benzoico;  
 ácido 3-(3-(4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;  
 25 ácido (4-(4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acético;  
 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoico;  
 ácido 2-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropanoico;  
 30 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido 1-[(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]metil] ciclopropanocarboxílico;  
 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;  
 35 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2-metilpropanoico;  
 ácido 2-(4-{4-amino-2-(1-butil-6-cloro-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acético;  
 40 ácido 3-(4-{4-amino-2-(1-butil-6-cloro-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoico;  
 ácido 3-(4-{4-amino-2-(1-butil-6-cloro-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido 3-(4-{4-amino-2-(1-butil-6-cloro-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 45 ácido 3-(3-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 50 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido 3-(4-{4-amino-2-(6-cloro-1-pentil-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 55 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-{4-amino-2-(6-cloro-1-hexil-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 60 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido 3-(3-(4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 65 ácido 4-(2-(4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-

- d]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)butanoico;  
 ácido 3-(2-{4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)propanoico;  
 ácido 2-(2-{4-amino-2-(6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)acético;  
 5 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4-dimetilpentil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido 3-(3-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 10 ácido 3-(2-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)propanoico;  
 ácido 4-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)butanoico;  
 ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 15 ácido 3-(4-[4-amino-2-{6-cloro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-[4-amino-2-{6-cloro-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 20 ácido 3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-6-metil-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido 3-(3-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 25 ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 30 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-(4-amino-2-[6-cloro-1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 35 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(4-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 40 ácido 3-(4-(4-amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido 3-(4-{2-[1-(adamantan-1-ilmetil)-6-cloro-1H-indazol-3-il]-4-amino-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 45 ácido 3-(4-(4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido 3-(2-{4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido 3-(4-{4-amino-2-[5-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 50 ácido 3-(2-(4-amino-2-[5-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 55 ácido 3-(4-{4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}fenil)propanoico;  
 ácido 3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 60 ácido (2-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)acético;  
 ácido 3-(2-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-3-metilbutanoico;  
 ácido 2-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il}-1,3-tiazol-4-il)ciclopropanocarboxílico;  
 65 ácido 1-[(2-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)metil]ciclopropanocarboxílico;  
 ácido 3-(2-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-

- pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)propanoico;  
 ácido (2-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il)acético;  
 5 ácido 3-(2-(4-amino-2-[5-fluoro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido 3-(2-(4-amino-2-[5-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 10 ácido 3-(2-[4-amino-2-(1-butyl-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido 3-(2-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido 3-(2-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)propanoico;  
 15 ácido 3-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido 3-(2-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido 3-(2-(4-amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 20 ácido 3-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido 3-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)benzoico;  
 25 ácido 4-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-5-metil-1,3-tiazol-4-il)benzoico;  
 ácido 3-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 ácido 3-(2-(4-amino-5-ciclopropil-2-[5-fluoro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;  
 30 3-(2-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-*N*-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;  
 ácido [5-(4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il]acético;  
 35 ácido 2-[5-(4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il]-2-metilpropanoico;  
 (3-(4-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)fenil)propanoil)glicina;  
 ácido 2-(3-(4-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)fenil)propanamido)-2-metilpropanoico;  
 40 (3-(4-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)fenil)propanoil)-D-alanina;  
 (3-(4-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)fenil)propanoil)-L-alanina;  
 45 ácido (2R)-2-(3-(4-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)fenil)propanamido)butanoico;  
 ácido (2S)-2-(3-(4-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)fenil)propanamido)butanoico;  
 (3-(4-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)fenil)propanoil)-D-serina;  
 50 (3-(4-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)fenil)propanoil)-D-treonina;  
*N*-((2H-tetrazol-5-il)metil)-3-(4-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)fenil)propanamida;  
 55 ácido 3-(4-(4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il)propanoico;  
 ácido 3-(4-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)fenil)propanoico;  
 60 ácido 3-(4-(4-amino-2-(1-butyl-6-metil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)fenil)propanoico;  
 4- amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-5-{4-[2-(2H-tetrazol-5-il)etil]fenil}-5,7- dihidro-6H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona;  
 65 ácido 4-(4-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)fenil)butanoico;  
 ácido (4-(4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)fenil)acético;  
 ácido 4-(4-(4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-5-il)fenil)butanoico;

ácido 4-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)fenil)butanoico;

ácido 2-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)fenil)acético;

ácido 2-(4-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)fenil)acético;

ácido 3-(6-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)piridin-3-il)propanoico;

ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-cianofenil)propanoico;

ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-metilfenil)propanoico; o

ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-hidroxifenil)propanoico.

18. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es:

ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;

ácido 3-(4-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)fenil)propanoico;

ácido 3-(3-{4-amino-2-[6-cloro-1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)fenil)-2,2-dimetilpropanoico;

ácido 3-(2-{4-amino-2-[6-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;

ácido 3-(2-{4-amino-5-metil-6-oxo-2-[1-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;

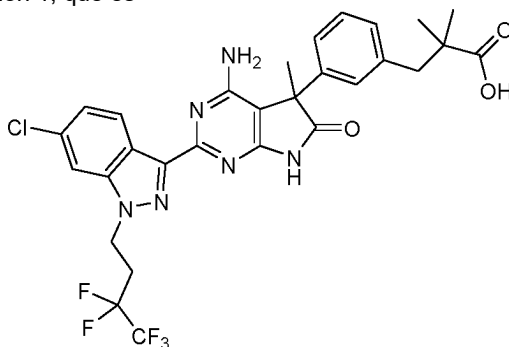
ácido 3-{2-[4-amino-2-{6-cloro-1-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il]-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;

ácido 3-(2-(4-amino-2-[6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-5-metil-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico;

ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(2,3-difluorobencil)-6-fluoro-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico; o

ácido 3-(2-{4-amino-2-[1-(ciclohexilmetil)-6-fluoro-1H-indazol-3-il]-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico.

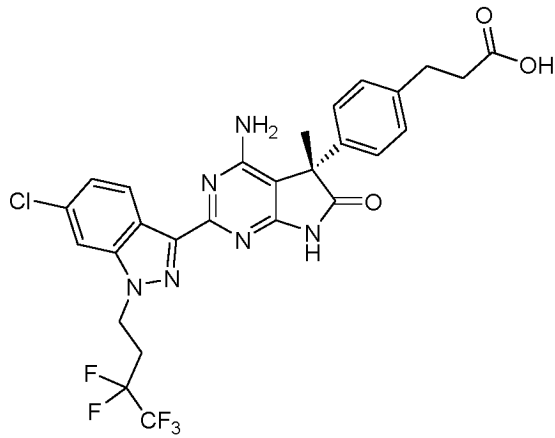
19. El compuesto de la reivindicación 1, que es



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

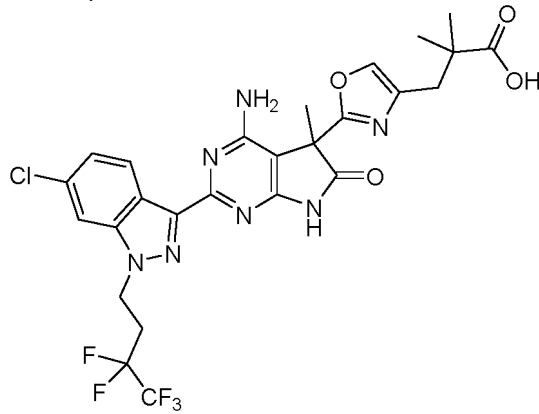
20. El compuesto de la reivindicación 1, que es





o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

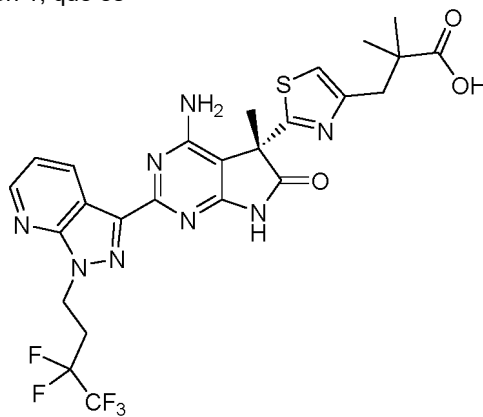
21. El compuesto de la reivindicación 1, que es



5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

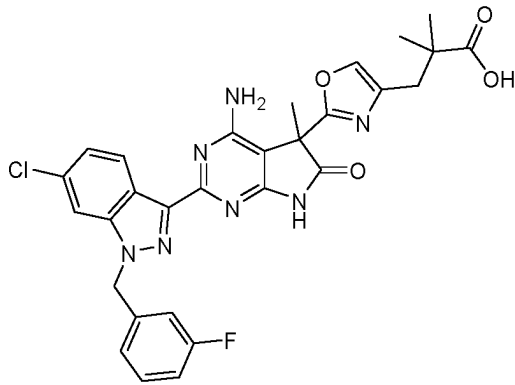
22. El compuesto de la reivindicación 1, que es



10

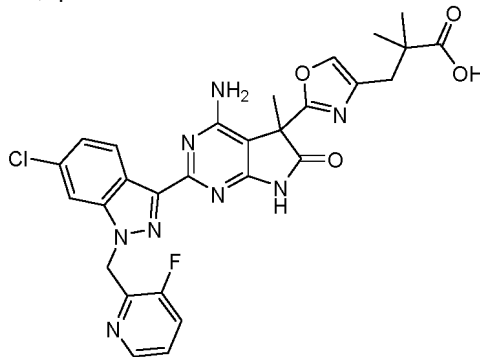
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

23. El compuesto de la reivindicación 1, que es



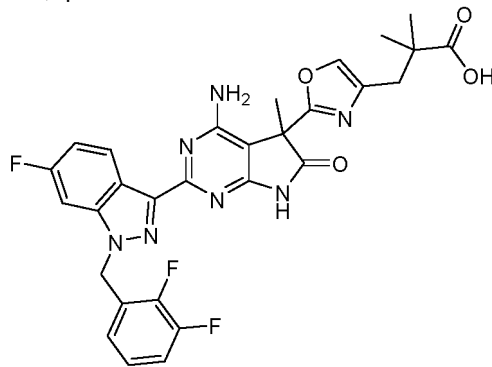
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 24. El compuesto de la reivindicación 1, que es



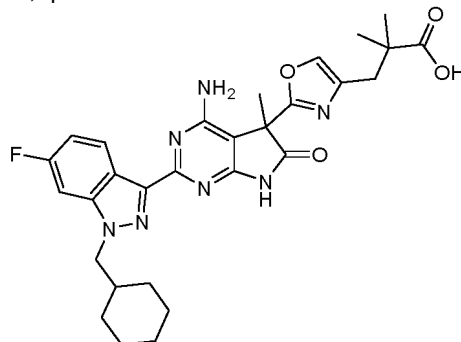
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 25. El compuesto de la reivindicación 1, que es



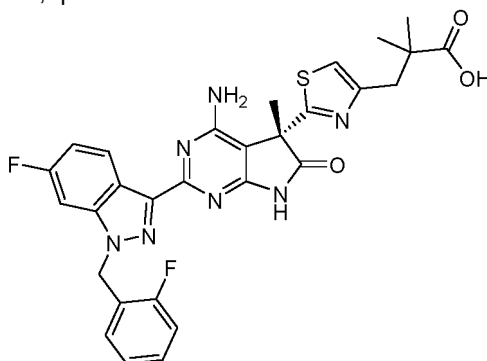
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 26. El compuesto de la reivindicación 1, que es



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

27. El compuesto de la reivindicación 1, que es



5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

28. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

29. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, que comprende además uno o más agentes activos adicionales se selecciona de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor neutro de la endopeptidasa, un antagonista de aldosterona, un inhibidor de renina, un antagonista del receptor de endotelina, un inhibidor de la aldosterona sintasa, un inhibidor de la fosfodiesterasa-5, un vasodilatador, un bloqueante de los canales de calcio, un activador de los canales de potasio, un diurético, un simpatorlítico, un fármaco bloqueante beta-adrenérgico, un fármaco bloqueante alfa-adrenérgicos, un agonista alfa-adrenérgico central, un vasodilatador periférico, un agente hipolipemiente o un agente alterador metabólico.

15

30. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada de enfermedad cardiovascular, disfunción endotelial, disfunción diastólica, aterosclerosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar (grupos de la OMS I, II, III, IV), angina de pecho, trombosis, reestenosis, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, fibrosis, hipertensión pulmonar, disfunción eréctil, asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), enfermedad renal crónica, fibrosis quística, anemia de células falciformes, esclerodermia, síndrome de Raynaud, diabetes, retinopatía diabética, cirrosis hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar o enfermedad pulmonar intersticial.

25

31. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

30

32. El uso de la reivindicación 31, en el que la afección es hipertensión arterial pulmonar.

33. El uso de la reivindicación 31, en el que la afección es hipertensión pulmonar del Grupo III de la OMS.

35

34. El uso de la reivindicación 31, en el que la afección es hipertensión pulmonar del Grupo IV de la OMS.