

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 449**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/444</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4545</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4709</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/50</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/06</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)
<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)
<b>C07D 491/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 409/14</b>	(2006.01)
<b>C07D 495/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2012 E 12738307 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2729448**

54 Título: **Compuestos para el tratamiento de VIH**

30 Prioridad:

**06.07.2011 US 20116150532 P**

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

**09.12.2015**

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)  
333 Lakeside Drive  
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**BONDY, STEVEN S.;  
CANNIZZARO, CARINA E.;  
CHOU, CHIEN-HUNG;  
HALCOMB, RANDALL L.;  
HU, YUNFENG ERIC;  
LINK, JOHN O.;  
LIU, QI;  
SCHROEDER, SCOTT D.;  
TSE, WINSTON C. y  
ZHANG, JENNIFER R.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 553 449 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

Compuestos para el tratamiento de VIH

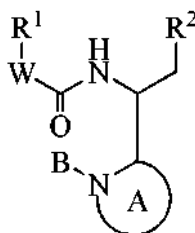
5 **Antecedentes de la invención**

Los virus de ARN monocatenario positivo que comprenden la familia *Retroviridae* incluyen aquellos de la subfamilia *Orthoretrovirinae* y de los géneros *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gamaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Lentivirus* y *Spumavirus*, que provocan muchas enfermedades en seres humanos y animales. Entre los *Lentivirus*, la infección del VIH-1 en seres humanos conduce al empobrecimiento de células T auxiliares y la disfunción inmunitaria, produciendo inmunodeficiencia y vulnerabilidad a las infecciones oportunistas. El tratamiento de las infecciones por VIH-1 con terapias antirretrovirales altamente activas (TARAA) ha probado ser eficaz en la reducción de la carga viral y en el retraso significativo de la progresión de la enfermedad (Hammer, S.M., *et al.*; JAMA 2008, 300: 555-570). Sin embargo, estos tratamientos conducen a la emergencia de cepas de VIH que son resistentes a las terapias actuales (Taiwo, B., *International Journal of Infectious Diseases* 2009, 13:552-559; Smith, R. J., *et al.*, *Science* 2010, 327:697-701). Por lo tanto, existe una necesidad imperiosa de descubrir nuevos agentes antirretrovirales que sean activos contra las variantes emergentes del VIH resistentes a fármacos. El documento US 2007/0083045 describe a las 4, 5-dihidropirimidin-6-carboxamidas como inhibidores de la integrasa del VIH. El documento WO 2005/123680 describe heterociclos de 6 miembros como inhibidores de la serina proteasa.

20 **Sumario de la Invención**

La presente invención proporciona compuestos como se definen en las reivindicaciones 1-13 y sus usos en métodos para el tratamiento de una infección de VIH. La invención también proporciona un compuesto de fórmula I: en la que:

25



I

A es un heteroarilo de 6 miembros que comprende uno o dos nitrógenos, en el que el heteroarilo de 6 miembros está sustituido con un grupo Z<sup>1</sup> y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2</sup> (por ejemplo 1, 2 o 3);  
 B está ausente; o B es -O<sup>-</sup> y el nitrógeno al que el grupo -O<sup>-</sup> está unido es N<sup>+</sup>;  
 W es -CR<sub>3</sub><sup>a</sup>R<sub>3</sub><sup>b-</sup>, -O<sup>-</sup>, -NR<sub>4</sub><sup>-</sup>, -OCR<sub>3</sub><sup>a</sup>R<sub>3</sub><sup>b-</sup> o está ausente;  
 R<sup>1</sup> es arilo, heteroarilo o heterociclo, en el que cualquier arilo, heteroarilo o heterociclo de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);  
 B está ausente; o B es -O<sup>-</sup> y el nitrógeno al que el grupo -O<sup>-</sup> está unido es N<sup>+</sup>;  
 W es -CR<sub>3</sub><sup>a</sup>R<sub>3</sub><sup>b-</sup>, -O<sup>-</sup>, -NR<sub>4</sub><sup>-</sup>, -OCR<sub>3</sub><sup>a</sup>R<sub>3</sub><sup>b-</sup> o está ausente;  
 R<sup>1</sup> es arilo, heteroarilo o heterociclo, en el que cualquier arilo, heteroarilo o heterociclo de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);  
 R<sup>2</sup> es un arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, en el que cualquier arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros de R<sub>2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4</sup> (por ejemplo 1, 2 o 3);  
 cada R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicliil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> y -NR<sub>c</sub>CO<sub>d</sub>, en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de R<sub>3</sub><sup>a</sup> y R<sub>3</sub><sup>b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH; o R<sub>3</sub><sup>a</sup> y R<sub>3</sub><sup>b</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);  
 R<sup>4</sup> se selecciona entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros; cada R<sub>c</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); cada R<sub>d</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); cada Z<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquenoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo y -OR<sub>n1</sub>, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1a</sup> o Z<sup>1b</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1a</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5); cada Z<sup>1a</sup> se selecciona independientemente entre

55

carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n2</sub>, -OC(O)R<sub>p2</sub>, -OC(O)NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -SR<sub>n2</sub>, -S(O)R<sub>p2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -NR<sub>n2</sub>COR<sub>p2</sub>, -NR<sub>n2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p2</sub>, -NR<sub>n2</sub>CONR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -NR<sub>n2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p2</sub>, -NR<sub>n2</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p2</sub>, -NR<sub>n2</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n2</sub>, -C(O)OR<sub>n2</sub>, -C(O)NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub> y -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>n2</sub>COR<sub>p2</sub>, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>1a</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

5 cada Z<sup>1b</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>1b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

10 cada Z<sup>1c</sup> se selecciona independientemente entre carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n3</sub>, -OC(O)R<sub>p3</sub>, -OC(O)NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -SR<sub>n3</sub>, -S(O)R<sub>p3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -NR<sub>n3</sub>COR<sub>p3</sub>, -NR<sub>n3</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, -NR<sub>n3</sub>CONR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -NR<sub>n3</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, -NR<sub>n3</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p3</sub>, -NR<sub>n3</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n3</sub>, -C(O)OR<sub>n3</sub>, -C(O)NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

15 cada Z<sup>1d</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); cada R<sub>n1</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n1</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1a</sup> o Z<sup>1b</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>n1</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1a</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5); cada R<sub>n2</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>n2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5); cada R<sub>p2</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>p2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>p2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

20 R<sub>q2</sub> y R<sub>r2</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>q2</sub> o R<sub>r2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>q2</sub> o R<sub>r2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), o R<sub>q2</sub> y R<sub>r2</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en el que el heterociclo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

25 cada R<sub>n3</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); cada R<sub>p3</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

30 R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros; cada Z<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), halógeno, CN, OH y -Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

35 cada Z<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n4</sub>, -OC(O)R<sub>p4</sub>, -OC(O)NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -SR<sub>n4</sub>, -S(O)R<sub>p4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>n4</sub>COR<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>CONR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n4</sub>, -C(O)OR<sub>n4</sub>, -C(O)NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub> y -B(OR<sub>q4</sub>)(OR<sub>r4</sub>) en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

40 cada Z<sup>3a</sup> se selecciona independientemente entre carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n5</sub>, -OC(O)R<sub>p5</sub>, -OC(O)NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -SR<sub>n5</sub>, -S(O)R<sub>p5</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p5</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -NR<sub>n5</sub>COR<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>CONR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -NR<sub>n5</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n5</sub>, -C(O)OR<sub>n5</sub> y -C(O)NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>3a</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> o Z<sup>3d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

45 cada Z<sup>3b</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>3b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5); cada Z<sup>3c</sup> se selecciona independientemente entre carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n6</sub>, -OC(O)R<sub>p6</sub>, -OC(O)NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -SR<sub>n6</sub>, -S(O)R<sub>p6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -NR<sub>n6</sub>COR<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>CONR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -NR<sub>n6</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n6</sub>, -C(O)OR<sub>n6</sub>, -C(O)NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); cada Z<sup>3d</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); cada R<sub>n4</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup> (por ejemplo 1,

2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>n4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5); cada R<sub>p4</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, o heterociclo de R<sub>p4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>p4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

R<sub>q4</sub> y R<sub>r4</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>q4</sub> o R<sub>r4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>q4</sub> o R<sub>r4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), o R<sub>q4</sub> y R<sub>r4</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en el que el heterociclo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

cada R<sub>n5</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> o Z<sup>3d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>n5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5); cada R<sub>p5</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>p5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> o Z<sup>3d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>p5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

R<sub>q5</sub> y R<sub>r5</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>q5</sub> o R<sub>r5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> o Z<sup>3d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>q5</sub> o R<sub>r5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), o R<sub>q5</sub> y R<sub>r5</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en el que el heterociclo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> o Z<sup>3a</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

cada R<sub>n6</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

cada R<sub>p6</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

R<sub>q6</sub> y R<sub>r6</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o R<sub>q6</sub> y R<sub>r6</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros;

cada Z<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n8</sub>, -OC(O)R<sub>p8</sub>, -OC(O)NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, -SR<sub>n8</sub>, -S(O)R<sub>p8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, -NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, -NR<sub>n8</sub>COR<sub>p8</sub>, -NR<sub>n8</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p8</sub>, -NR<sub>n8</sub>CONR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, -NR<sub>n8</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p8</sub>, -NR<sub>n8</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p8</sub>, -NR<sub>n8</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n8</sub>, -C(O)OR<sub>n8</sub>, y -C(O)NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup> o Z<sup>4a</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

cada Z<sup>4c</sup> se selecciona independientemente entre de carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n9</sub>, -OC(O)R<sub>p9</sub>, -OC(O)NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, -SR<sub>n9</sub>, -S(O)R<sub>p9</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p9</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, -NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, -NR<sub>n9</sub>COR<sub>p9</sub>, -NR<sub>n9</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p9</sub>, -NR<sub>n9</sub>CONR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, -NR<sub>n9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p9</sub>, -NR<sub>n9</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p9</sub>, -NR<sub>n9</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n9</sub>, -C(O)OR<sub>n9</sub>, -C(O)NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

cada Z<sup>4d</sup> se selecciona independientemente entre de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); cada R<sub>n8</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup> o Z<sup>4d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>n8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5); cada R<sub>p8</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>p8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup> o Z<sup>4d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>p8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

R<sub>q8</sub> y R<sub>r8</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>q8</sub> o R<sub>r8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup> o Z<sup>4d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>q8</sub> o R<sub>r8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), o R<sub>q8</sub> y R<sub>r8</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en el que el heterociclo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido

con uno o más grupos  $Z^{4c}$  o  $Z^{4d}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

cada  $R_{n9}$  se selecciona independientemente entre H, alquilo ( $C_1-C_8$ ), alquenido ( $C_2-C_8$ ), alquinilo ( $C_2-C_8$ ), carbociclo ( $C_3-C_7$ ), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo ( $C_1-C_8$ ) y heteroalquilo ( $C_1-C_8$ ); cada  $R_{p9}$  se selecciona independientemente entre alquilo ( $C_1-C_8$ ), alquenido ( $C_2-C_8$ ), alquinilo ( $C_2-C_8$ ), carbociclo ( $C_3-C_7$ ), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo ( $C_1-C_8$ ) y heteroalquilo ( $C_1-C_8$ ); y  $R_{q9}$  y  $R_{r9}$  se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo ( $C_1-C_8$ ), alquenido ( $C_2-C_8$ ), alquinilo ( $C_2-C_8$ ), carbociclo ( $C_3-C_7$ ), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo ( $C_1-C_8$ ) y heteroalquilo ( $C_1-C_8$ ); o  $R_{q9}$  y  $R_{r9}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros; o una sal de los mismos, para su uso en los tratamientos definidos en las reivindicaciones 15, 17 y 18.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable.

Se divulga un método para tratar (por ejemplo, prevenir, mediar o inhibir) una infección viral por *Retroviridae* (por ejemplo, una infección viral por VIH) en un mamífero (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al mamífero un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se divulga un método para tratar (por ejemplo, prevenir, mediar o inhibir) la proliferación del virus VIH, tratar el SIDA o el retraso de la aparición de síntomas del SIDA o del CRS en un mamífero (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al mamífero un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se divulga un método para tratar (por ejemplo, prevenir, mediar o inhibir) una infección por VIH en un mamífero (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al mamífero un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de polimerización de la cápside, y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

La invención también proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia médica (por ejemplo para su uso en tratar (por ejemplo prevenir, mediar o inhibir) una infección viral por *Retroviridae* (por ejemplo una infección viral por VIH) o la proliferación del virus VIH o el SIDA o el retraso de la aparición de síntomas del SIDA o del CRS en un mamífero (por ejemplo un ser humano)).

La invención también proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar (por ejemplo, prevenir, mediar o inhibir) una infección viral por *Retroviridae* (por ejemplo una infección viral por VIH) o la proliferación del virus VIH o el SIDA o el retraso de la aparición de síntomas del SIDA o del CRS en un mamífero (por ejemplo un ser humano).

La invención también proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico (por ejemplo, prevención, mediación o inhibición) de la proliferación un virus *Retroviridae*, un virus VIH o del SIDA o para su uso en el tratamiento terapéutico del retraso de la aparición de síntomas del SIDA o el CRS.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico (por ejemplo, prevención, mediación o inhibición) de una infección por un virus *Retroviridae* o una infección por un virus VIH.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar (por ejemplo prevenir, mediar o inhibir) una infección por un virus *Retroviridae* o una infección por un virus VIH.

La divulgación también proporciona procesos e intermediarios divulgados en el presente documento que son útiles para preparar compuestos de fórmula I o sales de los mismos.

## Descripción detallada de la invención

### Definiciones

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases como se usan en el presente documento se pretende que tengan los siguientes significados:

5 Cuando se usan en el presente documento nombres comerciales, los solicitantes pretenden incluir independientemente el producto registrado y el ingrediente o ingredientes farmacéuticamente activo de los productos registrados.

10 "Alquilo" es hidrocarburo que contiene átomos primarios, secundarios y terciarios. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)), de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, -CH<sub>3</sub>), etilo (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-pentilo (n-pentilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-3-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) y octilo (-CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>). "Alquilo" también se refiere a un radical hidrocarburo de cadena ramificada o lineal saturado, que tiene dos centros radicales monovalentes obtenidos a partir de la retirada de dos átomos de hidrógeno de los mismos o de dos átomos de carbono diferentes de un alcano precursor. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)) o 1 a 3 átomos de carbono (es decir, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)). Los radicales alquilo típicos incluyen, pero sin limitación, metileno (-CH<sub>2</sub>-), 1,1-etilo (-CH(CH<sub>3</sub>)-), 1,2-etilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,1-propilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-), 1,2-propilo (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 1,3-propilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,4-butilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) y similares.

30 "Alqueno" es un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene átomos de carbono primarios, secundarios o terciarios con al menos un sitio de insaturación, es decir un doble enlace carbono-carbono sp<sup>2</sup>. Por ejemplo, un grupo alqueno puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alqueno adecuados incluyen, pero sin limitación, etileno o vinilo (-CH=CH<sub>2</sub>), alilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) y 5-hexeno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>).

35 "Alquino" es un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene átomos de carbono primarios, secundarios o terciarios con al menos un sitio de insaturación, es decir un triple enlace carbono-carbono sp. Por ejemplo, un grupo alquino puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alquino adecuados incluyen, pero sin limitación, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡CH) y similares.

40 El término "halo" o "halógeno", como se usa en la presente memoria, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

45 El término "haloalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un alquilo como se define en el presente documento, en el que uno o más átomos de hidrógeno están cada uno reemplazados por un sustituyente halo. Por ejemplo, un haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en el que uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un sustituyente halo. Una gama de este tipo incluye un sustituyente halo en el grupo alquilo para completar la halogenación del grupo alquilo.

50 El término "heteroalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un alquilo como se define en el presente documento, en el que uno o más de los átomos de carbono del alquilo están reemplazados por O, S o NR<sub>q</sub>, (o del átomo de carbono que está reemplazado es un carbono terminal con un OH, SH o NR<sub>q2</sub>) en el que cada R<sub>q</sub> es independientemente H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

55 El término "arilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo aromático individual o a un sistema de anillo condensado múltiple. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono o de 6 a 12 átomos de carbono. Arilo incluye un radical fenilo. Arilo también incluye sistemas de anillo condensado múltiple (por ejemplo sistemas de anillo que comprenden 2, 3 o 4 anillos) que tienen aproximadamente de 9 a 20 átomos de carbono en que al menos un anillo es aromático. Tales sistemas de anillo condensado múltiple pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos oxo (por ejemplo 1, 2 o 3) en cualquier porción del carbociclo del sistema de anillo condensado múltiple. Debe apreciarse que el punto de unión de un sistema de anillo condensado múltiple, como se ha definido anteriormente, puede estar en cualquier posición del sistema de anillo que incluye una porción arilo o una carbociclo del anillo. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, fenilo, indenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, antraceno y similares.

65 "Ariilalquilo" se refiere a un radical alquilo como se define en el presente documento en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono está reemplazado con un radical arilo como se describe en el presente documento (es decir, un resto aril-alquilo). El grupo alquilo del "ariilalquilo" es normalmente de 1 a 6 átomos de carbono

(es decir arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)). Los grupos arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 1-fenilpropan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo y similares.

5 El término "heteroarilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo aromático individual o un sistema  
de anillo condensado múltiple. El término incluye anillos aromáticos individuales de entre aproximadamente 1 a 6  
átomos de carbono y aproximadamente de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno,  
nitrógeno y azufre en los anillos. Los átomos de azufre y nitrógeno también pueden presentarse en una forma oxidada  
siempre que el anillo sea aromático. Tales anillos incluyen, pero sin limitación, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. El  
término también incluye sistemas de anillo condensado múltiple (por ejemplo sistemas de anillo que comprenden 2, 3  
10 o 4 anillos) en el que un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, puede fusionarse con uno o más  
heteroarilos (por ejemplo naftiridinilo), heterociclos, (por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidronaftiridinilo), carbociclos (por  
ejemplo 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo) o arilos (por ejemplo indazolilo) para formar un sistema de anillo condensado  
múltiple. tales sistemas de anillo condensado múltiple pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos  
oxo (por ejemplo 1, 2, 3 o 4) en las porciones carbociclo p heterociclo del anillo condensado. Debe apreciarse que el  
15 punto de unión de un sistema de anillo condensado múltiple (como se ha definido anteriormente para un heteroarilo)  
puede estar en cualquier posición en el sistema de anillo condensado múltiple que incluye una porción heteroarilo,  
heterociclo, arilo o carbociclo del sistema de anillo condensado múltiple y en cualquier átomo adecuado del sistema de  
anillo condensado múltiple que incluye un átomo de carbono y un heteroátomo (por ejemplo un nitrógeno). Los  
heteroarilos ejemplares incluyen, pero sin limitación, piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo,  
20 tienilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo,  
benzoxazolilo, indazolilo, quinoxalilo, quinazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinil benzofuranilo, benzoimidazolilo y  
tianaftenilo.

25 El término "heterociclilo" o "heterociclo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo individual  
saturado o parcialmente insaturado o un sistema de anillo condensado múltiple. El término incluye anillos individuales  
saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo anillos de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros) de aproximadamente 1 a 6  
átomos de carbono y de aproximadamente 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno,  
nitrógeno y azufre en el anillo. El anillo puede estar sustituido con uno o más grupos oxo (por ejemplo 1, 2 o 3) y los  
átomos de azufre y de nitrógeno pueden estar presentes en sus formas oxidadas. Tales anillos incluyen, pero sin  
30 limitación, azetidino, tetrahidrofurano o piperidino. El término "heterociclo" también incluye sistemas de anillo  
condensado múltiple (por ejemplo sistemas de anillo que comprenden 2, 3 o 4 anillos) en el que un anillo heterociclo  
individual (como se ha definido anteriormente) puede fusionarse con uno o más heterociclos (por ejemplo  
decahidronaftiridinilo), carbociclos (por ejemplo decahidroquinolilo) o arilos. Los anillos de un sistema de anillo  
condensado múltiple puede conectarse entre sí a través de enlaces condensados, espiro y puenteados cuando se  
35 pueda por requerimientos de valencia. Debe apreciarse que el punto de unión de un sistema de anillo condensado  
múltiple (como se ha definido anteriormente para un heterociclo) puede estar en cualquier posición del sistema de  
anillo condensado múltiple que incluye una porción heterociclo, arilo y carbociclo del anillo. Debe entenderse que el  
punto de unión para un sistema de anillo condensado múltiple heterociclo o heterociclo puede estar en cualquier átomo  
adecuado del sistema de anillo condensado múltiple heterociclo o heterociclo que incluye un átomo de carbono y un  
40 heteroátomo (por ejemplo un nitrógeno). Los heterociclos ejemplares incluyen, pero sin limitación aziridinilo,  
azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofurano,  
dihidrooxazolilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, benzoxazinilo, dihidrooxazolilo,  
cromanilo, 1,2-dihidropiridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo y 1,4-benzodioxanilo.

45 "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical alquilo como se define en el presente documento en el que uno de los átomos  
de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono está reemplazado con un radical heteroarilo como se describe en el  
presente documento (es decir, un resto heteroaril-alquilo). El grupo alquilo del "heteroarilalquilo" es normalmente de 1  
a 6 átomos de carbono (es decir heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)). Los grupos heteroarilalquilo incluyen, pero sin limitación  
heteroaril-CH<sub>2</sub>-, heteroaril-CH(CH<sub>3</sub>)-, heteroaril-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 2-(heteroaril)etan-1-ilo y similares, en el que la porción  
50 "heteroarilo" incluye cualquiera de los grupos heteroarilo descritos anteriormente. Un experto en la materia también  
entenderá que el grupo heteroarilo puede estar unido a la porción alquilo del heteroarilalquilo por medio de un enlace  
carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente  
estable. Los ejemplos de heteroarilalquilos incluyen a modo de ejemplo y sin limitación 5 miembros azufre, oxígeno,  
y/o nitrógeno que contienen heteroarilo, tales como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo,  
tiadiazolilmetilo, etc., 6 miembros azufre, oxígeno, y/o nitrógeno que contienen heteroarilos, tales como piridinilmetilo,  
55 piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc.

"Heterocicilalquilo" se refiere a un radical alquilo como se define en el presente documento en el que uno de los  
átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono está reemplazado con un radical heterocicililo como se describe  
60 en el presente documento (es decir, un resto heterocicilil-alquilo). El grupo alquilo del "heterocicilalquilo" es  
normalmente de 1 a 6 átomos de carbono (es decir heterocicilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)). Los grupos heterocicilalquilo típicos  
incluyen, pero sin limitación heterocicilil-CH<sub>2</sub>-, heterocicilil-CH(CH<sub>3</sub>)-, heterocicilil-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 2-(heterocicilil)etan-1-ilo y  
similares, en el que la porción "heterocicililo" incluye cualquiera de los grupos heterocicililo descritos anteriormente. Un  
experto en la materia también entenderá que el grupo heterocicililo puede estar unido a la porción alquilo del  
65 heterocicilalquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que  
el grupo resultante sea químicamente estable. Los ejemplos de heterocicilalquilos incluyen a modo de ejemplo y sin

limitación 5 miembros azufre, oxígeno, y/o nitrógeno que contiene heterociclos, tales como tetrahidrofuranimetilo y pirrolidinimetilo, etc., y 6 miembros azufre, oxígeno, y/o nitrógeno que contienen heterociclos, tales como piperidinimetilo, piperazinimetilo, morfolinimetilo, etc.

5 El término "carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo individual saturado (es decir, cicloalquilo) o individual parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalqueno, cicloalquadieno, etc.) que tiene de 3 a 7 átomos de carbono (es decir carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)). El término "carbociclo" o "carbociclilo" también incluye sistemas de anillo condensado múltiple (por ejemplo sistemas de anillo que comprenden 2, 3 o 4 anillos carbocíclicos). Por consiguiente, el carbociclo incluye carbociclos multicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono como un biciclo (por ejemplo biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[2.1.1]hexano), y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos multicíclicos pueden conectarse entre sí a través de un átomo de carbono individual para formar una conexión espiro (por ejemplo, espiropentano, espiro[4.5]decano, espiro[4.5]decano, etc.), a través de dos átomos de carbono adyacentes para formar una conexión fusionada, tal como un sistema biciclo [4.5], [5.5], [5.6] o [6.6], o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos como un sistema biciclo [5.6] o [6.6] (por ejemplo decahidronaftaleno, norsabinano, norcarano) o a través de dos átomos de carbono no adyacentes para formar una conexión unida por puentes (por ejemplo norbornano, biciclo[2.2.2]octano, etc.). El "carbociclo" o "carbociclilo" también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo (por ejemplo 1, 2 o 3). Los ejemplos no limitantes de carbociclos monociclos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo y 1-ciclohex-3-enilo.

20 "Carbociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo como se define en el presente documento en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono está reemplazado con un radical carbociclilo como se describe en el presente documento (es decir, un resto carbociclilalquilo). El grupo alquilo del "carbociclilalquilo" es normalmente de 1 a 6 átomos de carbono (es decir carbociclilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)). Los grupos carbociclilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, carbociclil-CH<sub>2</sub>-, carbociclil-CH(CH<sub>3</sub>)-, carbociclil-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 2-(carbociclil)etan-1-ilo y similares, en los que la porción "carbociclilo" incluye cualquiera de los grupos carbociclilo descritos anteriormente.

25 El término "haloarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un arilo como se define en el presente documento, en el que uno o más átomos de hidrógeno del arilo están cada uno reemplazados independientemente por un sustituyente halo. Una gama de este tipo incluye un sustituyente halo en el grupo arilo para completar la halogenación del grupo arilo.

30 El término "haloheteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un heteroarilo como se define en el presente documento, en el que uno o más átomos de hidrógeno del heteroarilo están cada uno reemplazados independientemente por un sustituyente halo. Una gama de este tipo incluye un sustituyente halo en el grupo heteroarilo para completar la halogenación del grupo heteroarilo.

35 El término "haloheterociclo", como se usa en el presente documento, se refiere a un heterociclo como se define en el presente documento, en el que uno o más átomos de hidrógeno del heterociclo están cada uno reemplazados independientemente por un sustituyente halo. Una gama de este tipo incluye un sustituyente halo en el grupo heterociclo para completar la halogenación del grupo heterociclo.

40 Un experto en la materia reconocerá que sustituyentes y otros restos de los compuestos de fórmula I deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto útil farmacéuticamente que puede formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de fórmula I que tienen tal estabilidad se contemplan como dentro del alcance de la presente invención.

45 El modificador "aproximadamente" usado en conexión con una cantidad incluida del valor declarado y tiene el significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye el grado de error asociado con la medición de la cantidad particular).

50 El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no ser superponibles de la imagen especular, mientras el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles en su imagen especular.

55 El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen idéntica constitución química, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

60 "Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros o ejes de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares unas de otras. Los diastereómeros normalmente tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse en procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

65 "Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles la una de la otra.



Debe apreciarse que determinadas variables de fórmula I pueden tener orientaciones alternativas. Por ejemplo, la variable  $-OCR^{3a}R^{3b}$  para W puede orientarse de una manera en la que el grupo  $CR^{3a}R^{3b}$  se conecta al carbonilo de fórmula I y el O se conecta al grupo  $R^1$  de fórmula I y también de una manera en la que el grupo  $CR^{3a}R^{3b}$  se conecta al grupo  $R^1$  de fórmula I y el O se conecta al carbonilo de fórmula I. En una realización de la invención el grupo  $CR^{3a}R^{3b}$  se conecta al carbonilo de fórmula I y el O se conecta al grupo  $R^1$  de fórmula I. En otra realización de la invención el grupo  $CR^{3a}R^{3b}$  se conecta al grupo  $R^1$  de fórmula I y el O se conecta al carbonilo de fórmula I.

El término "tratamiento" o "tratar", en la medida que se refiere a una enfermedad o afección incluye la prevención de que se produzca la enfermedad o afección, la inhibición de la enfermedad o afección, la eliminación de la enfermedad o la afección y/o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad o de la afección.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas se usan generalmente en el presente documento como sigue a continuación S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos (D y L) o (R y S) se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de la rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, con (-) o 1 significando que el compuesto es levógiro. Un compuesto prefijado con (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto que son imágenes especulares uno del otro. Un estereoisómero específico puede también denominarse enantiómero, y una mezcla de tales isómeros es a menudo llamada una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 mezcla de enantiómeros se denomina como una mezcla racémica o un racemato, que puede ocurrir en la que no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refiere a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

#### Grupos protectores

En el contexto de la presente invención, los grupos protectores incluyen restos de profármacos y grupos protectores químicos.

"Grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto como un todo. Los grupos protectores químicos y estrategias para la protección/desprotección son bien conocidos en la técnica. Véase por ejemplo, Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Los grupos protectores se utilizan a menudo para enmascarar la reactividad de determinados grupos funcionales, para ayudar en la eficiencia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo, hacer y romper enlaces químicos de una manera ordenada y planificada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tal como la polaridad, lipofilicidad (hidrofobicidad) y otras propiedades que pueden medirse por herramientas analíticas comunes. Los intermedios protegidos químicamente pueden ellos mismos ser biológicamente activos o inactivos.

Los compuestos protectores también pueden presentar alteraciones, y en algunos casos, propiedades optimizadas *in vitro* e *in vivo*, tales como paso a través de membranas celulares y resistencia a la degradación o secuestro enzimático. En este papel, los compuestos protegidos con los efectos terapéuticos pretendidos pueden denominarse como profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco parental en un profármaco, con lo que el fármaco parental se libera tras la conversión del profármaco *in vivo*. Debido a que los profármacos activos pueden absorberse más eficazmente que el fármaco parental, los profármacos pueden poseer mayor potencia *in vivo* que el fármaco parental. Los grupos protectores se retiran, ya sea *in vitro*, en el caso de intermedios químicos, o *in vivo*, en el caso de profármacos. Con los intermedios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, por ejemplo, alcoholes, sean fisiológicamente aceptable, aunque en general es más deseable si los productos son farmacológicamente inocuos.

Los grupos protectores están disponibles, conocidos y usados comúnmente, y están usados opcionalmente para prevenir las reacciones secundarias con el grupo protegido durante los procedimientos sintéticos, es decir rutas o métodos para preparar los compuestos de la invención. En su mayor parte la decisión en cuanto a que grupos proteger, cuando hacerlo y la naturaleza del grupo protector químico "GP" dependerá de la química de la reacción contra la que va a protegerse (por ejemplo, condiciones ácidas, básicas, oxidativas, reductivas u otras) y la dirección de síntesis pretendida. Los GP no necesitan ser, y generalmente no son, los mismos si el compuesto está sustituido con múltiples GP. En general, el GP se usará para proteger los grupos funcionales, tales como grupos carboxilo, hidroxilo, tio o amino y de este modo prevenir las reacciones secundarias o facilitar de otro modo la eficiencia sintética. El orden de desprotección para producir grupos desprotegidos libres depende de la dirección pretendida de la síntesis y de las condiciones de reacción a encontrarse y puede suceder en cualquier orden como se determina por el experto.

Diversos grupos funcionales de los compuestos de la invención pueden estar protegidos. Por ejemplo, los grupos protectores para grupos -OH (ya sea hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico u otras funciones) incluyen "grupos

formadores de éter o de éster". Los grupos formadores de éter o de éster son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas sintéticos expuestos en el presente documento. Sin embargo, algunos grupos protectores hidroxilo y tio no son ni grupos formadores de éter ni éster, como se entenderá por los expertos en la materia, y se incluyen con amidas, a continuación.

Un gran número de grupos protectores de hidroxilo y grupos formadores de amida y las reacciones de escisión química correspondientes se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). Véase también Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994). En particular Capítulo 1, Grupos protectores: Una visión general, páginas 1-20, Capítulo 2, Grupos protectores hidroxilo, páginas 21-94, Capítulo 3, Grupos protectores diol, páginas 95-117, Capítulo 4, Grupos protectores carboxilo, páginas 118-154, Capítulo 5, Grupos protectores carbonilo, páginas 155-184. Para grupos protectores para ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores para ácidos, véase Greene como se expone a continuación.

### 15 Estereoisómeros

Los compuestos de la invención pueden tener centros quirales, por ejemplo, átomos de fósforo o carbono quirales. Los compuestos de la invención por lo tanto incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, que incluyen enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Además, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o en todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales evidentes a partir de las representaciones se proporcionan como los isómeros quirales o mezclas racémicas. Ambas mezclas racémicas y diastereoméricas, así como los isómeros individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus socios enantioméricos o diastereoméricos, están todos dentro del alcance de la invención. Las mezclas racémicas pueden separarse en su individual, sustancialmente isómeros ópticamente puros a través de técnicas bien conocidas, tal como, por ejemplo, la separación de sales diastereoméricas formada con adjuntos ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases seguido de la conversión de nuevo a las sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos, el isómero óptico deseado se sintetiza por medio de reacciones estereoespecíficas, que comienzan con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

Debe entenderse que para los compuestos de la invención cuando un enlace se traza de una manera no estereoquímica (por ejemplo plana) el átomo al que está unido el enlace incluye todas las posibilidades estereoquímicas. También debe entenderse que cuando un enlace se traza de una manera estereoquímica (por ejemplo negrita, cuña negrita, discontinua o cuña discontinua) el átomo al que está unido el enlace estereoquímico tiene la estereoquímica como se muestra a menos que se indique otra cosa.

Por consiguiente, en una realización, un compuesto de la invención puede ser mayor que el 50 % de un enantiómero individual. En otra realización, un compuesto de la invención puede ser al menos el 51 % de un enantiómero individual. En otra realización, un compuesto de la invención puede ser al menos el 60 % de un enantiómero individual. En otra realización, un compuesto de la invención puede ser al menos el 70 % de un enantiómero individual. En otra realización, un compuesto de la invención puede ser al menos el 80 % de un enantiómero individual. En otra realización, un compuesto de la invención puede ser al menos el 90 % de un enantiómero individual. En otra realización, un compuesto de la invención puede ser al menos el 95 % de un enantiómero individual. En otra realización, un compuesto de la invención puede ser al menos el 98 % de un enantiómero individual. En otra realización, un compuesto de la invención puede ser al menos el 99 % de un enantiómero individual. En otra realización, un compuesto de la invención puede ser mayor que el 50 % de un diastereómero individual. En otra realización, un compuesto de la invención puede ser al menos el 51 % de un diastereómero individual. En otra realización, un compuesto de la invención puede ser al menos el 60 % de un diastereómero individual. En otra realización, un compuesto de la invención puede ser al menos el 70 % de un diastereómero individual. En otra realización, un compuesto de la invención puede ser al menos el 80 % de un diastereómero individual. En otra realización, un compuesto de la invención puede ser al menos el 90 % de un diastereómero individual. En otra realización, los compuestos de la invención son al menos el 95 % de un diastereómero individual. En otra realización, un compuesto de la invención puede ser al menos el 98 % de un diastereómero individual. En otra realización, un compuesto de la invención puede ser al menos el 99 % de un diastereómero individual.

Los compuestos de la invención también pueden existir como isómeros tautoméricos en determinados casos. Aunque solo puede representarse una estructura de resonancia deslocalizada, todas las formas se incluyen dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, los tautómeros eno-amina pueden existir para purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y sistemas tetrazol y todos sus posibles formas tautoméricas están dentro del alcance de la invención. Otros ejemplos incluyen tautómeros ceto-enol de heterociclos hidroxil heterociclos, tales como hidroxiquinolinas (por ejemplo 2-hidroxi quinolina y quinolin-2-onas).

### Sales e Hidratos

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales obtenidas a partir de una base apropiada, tales como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y  $NX_4^+$  (en el que X es alquilo  $C_1-C_4$ ). Las sales farmacéuticamente aceptables de un átomo de

5 hidrógeno o un grupo amino incluyen por ejemplo sales de ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónico orgánico, tales como ácido metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto junto con un catión adecuado, tal como Na<sup>+</sup> y NX<sub>4</sub><sup>+</sup> (en el que X se selecciona independientemente entre H o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

10 Para uso terapéutico, las sales de ingredientes activos de los compuestos de la invención normalmente serán farmacéuticamente aceptables, es decir las sales se obtendrán a partir de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto de fórmula I u otro compuesto de la invención. Todas las sales, ya sean o no obtenidas a partir de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.

15 Las sales metálicas normalmente se preparan haciendo reaccionar el hidróxido metálico con un compuesto de esta invención. Los ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son sales que contienen Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>. Una sal metálica menos soluble puede precipitarse a partir de la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto metálico adecuado.

20 Además, pueden formarse sales a partir de adición de ácido de determinados ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o ácidos sulfónicos orgánicos, a centros básicos, normalmente aminas, o a grupos ácidos. Finalmente, debe entenderse que las composiciones del presente documento comprenden compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como zwitteriónica y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

25 También se incluye dentro del alcance de esta invención las sales de los compuestos parentales con uno o más aminoácidos. Cualquiera de los aminoácidos naturales o no naturales son adecuados, especialmente los aminoácidos que aparecen de forma natural como componentes de las proteínas, aunque el aminoácido normalmente es un portador de una cadena secundaria con un grupo básico o ácido, por ejemplo, lisina, arginina o ácido glutámico, o un grupo neutro, tal como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina o leucina.

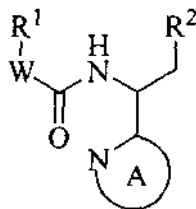
30 Los valores específicos ilustrados a continuación para radicales, sustituyentes e intervalos son solo para la ilustración; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de los intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

35 Isótopos

Se entiende por un experto en la materia que esta invención también incluye cualquier compuesto reivindicado que puede estar enriquecido en cualquier o en todos los átomos anteriores, proporciones isotópicas de manera natural, con uno o más isótopos, tal como, pero sin limitación, deuterio (<sup>2</sup>H o D). Como ejemplo no limitante, un grupo -CH<sub>3</sub> puede sustituirse con -CD<sub>3</sub>.

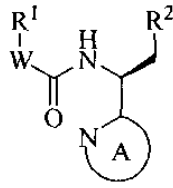
Compuestos de fórmula I.

45 Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula I': o una sal de los mismos.



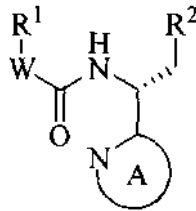
I'

Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ia: o una sal de los mismos.



Ia

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ia':

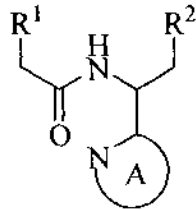


5

o una sal de los mismos.

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ib:

10

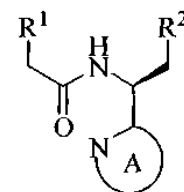


Ib

o una sal de los mismos.

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ic:

15

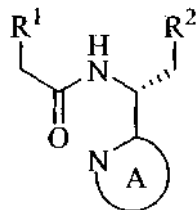


Ic

o una sal de los mismos.

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ic':

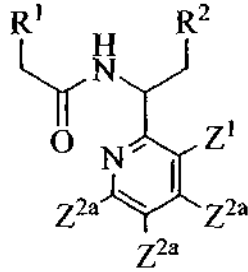
20



Ic'

o una sal de los mismos.

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Id:



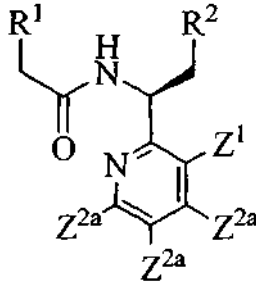
5

**Id**

en la que cada Z<sup>2a</sup> es independientemente H o Z<sup>2</sup>, o una sal del mismo.

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ie:

10

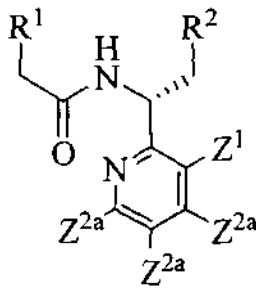


**Ie**

en el que cada Z<sup>2a</sup> es independientemente H o Z<sup>2</sup>, o una sal del mismo.

15

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ie':

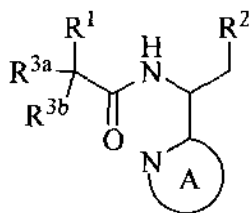


**Ie'**

en el que cada Z<sup>2a</sup> es independientemente H o Z<sup>2</sup>, o una sal de los mismos.

20

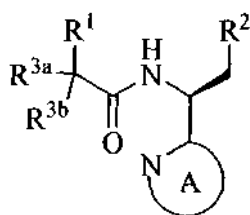
Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ibb:



Ibb

5 o una sal de los mismos.

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Icc:

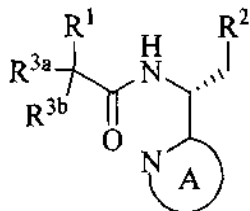


Icc

10

o una sal de los mismos.

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Icc':



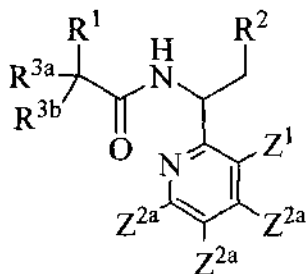
Icc'

15

o una sal de los mismos.

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Idd:

20

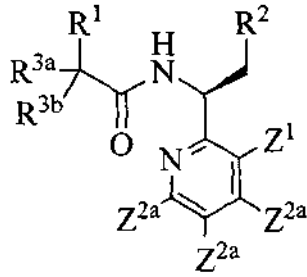


Idd

en el que cada Z<sup>2a</sup> es independientemente H o Z<sup>2</sup>, o una sal de los mismos.

25

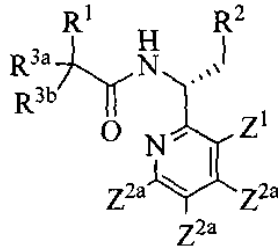
Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Iee:



Iee

5 en el que cada  $Z^{2a}$  es independientemente H o  $Z^2$ , o una sal de los mismos.

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Iee':

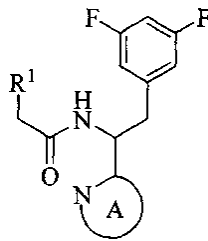


Iee'

10

en el que cada  $Z^{2a}$  es independientemente H o  $Z^2$ , o una sal de los mismos.

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula If



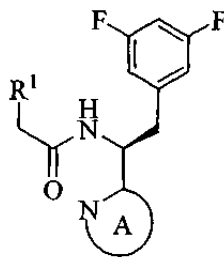
If

15

o una sal de los mismos.

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula If':

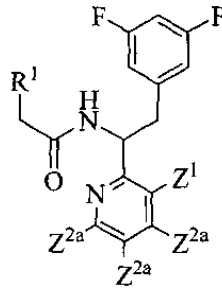
20



If'

o una sal de los mismos.

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ig:



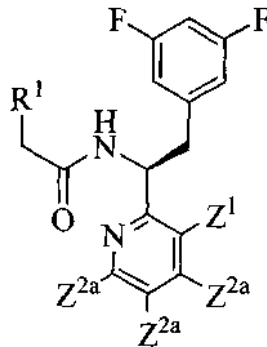
Ig

5

en el que cada  $Z^{2a}$  es independientemente H o  $Z^2$ , o una sal de los mismos.

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ih.

10

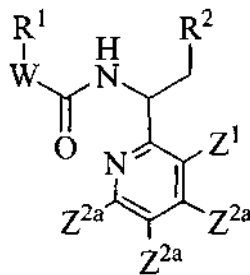


Ih

en el que cada  $Z^{2a}$  es independientemente H o  $Z^2$ , o una sal de los mismos.

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ii:

15



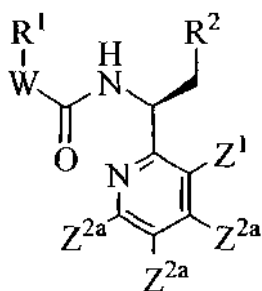
Ii

en el que cada  $Z^{2a}$  es independientemente H o  $Z^2$ , o una sal de los mismos.

20

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ij:



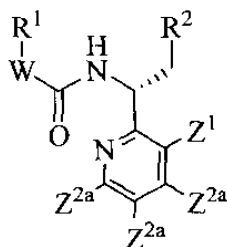


Ij

en el que cada Z<sup>2a</sup> es independientemente H o Z<sup>2</sup>, o una sal de los mismos.

5

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ij':

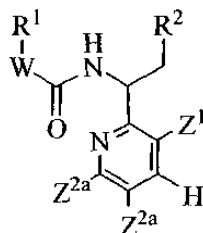


Ij'

10

en el que cada Z<sup>2a</sup> es independientemente H o Z<sup>2</sup>, o una sal de los mismos.

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Ik:

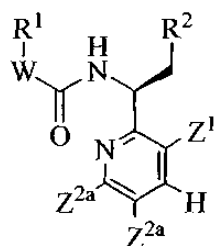


Ik

15

en el que cada Z<sup>2a</sup> es independientemente H o Z<sup>2</sup>, o una sal de los mismos

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Im:

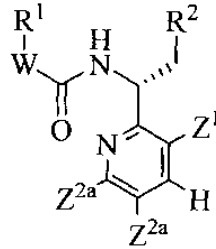


Im

20

en el que cada  $Z^{2a}$  es independientemente H o  $Z^2$ , o una sal de los mismos.

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula Im':



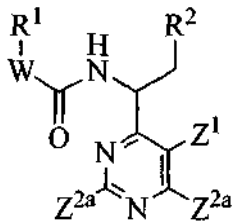
Im'

5

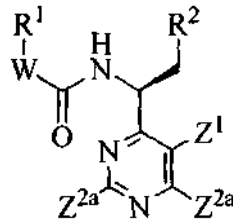
en el que cada  $Z^{2a}$  es independientemente H o  $Z^2$ , o una sal de los mismos.

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula In, Io, Io', Ip, Iq, Iq', Ir, Is o Is':

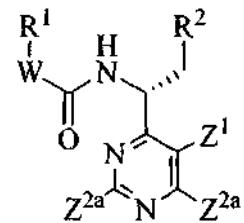
10



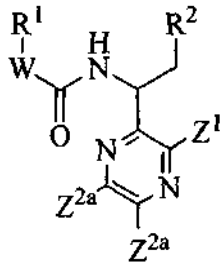
In



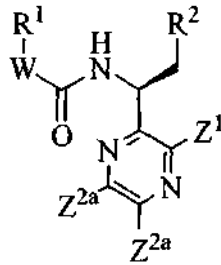
Io



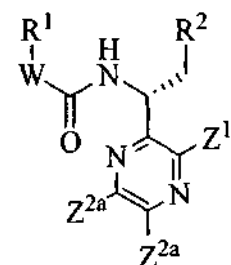
Io'



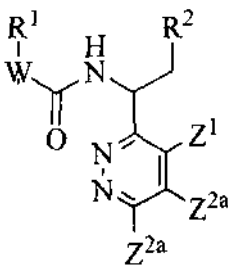
Ip



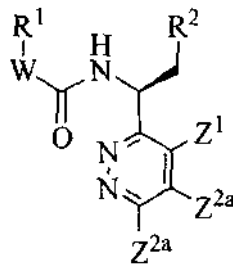
Iq



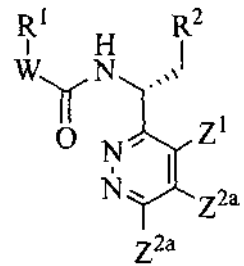
Iq'



Ir



Is



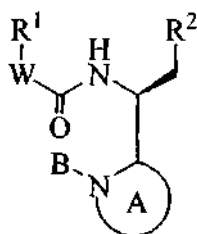
Is'

15

In

en el que cada  $Z^{2a}$  es independientemente H o  $Z^2$ , o una sal de los mismos.

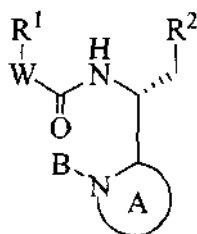
Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula It:



It

5 o una sal de los mismos.

Otro grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula It':



It'

10 o una sal de los mismos.

Los valores específicos enumerados en el presente documento a continuación, son valores para compuestos de fórmula I así como compuestos de sub-fórmulas de fórmula I (por ejemplo fórmulas I' Ia, Ia', Ib, Ic, Ic', Id, le, le', lbb, lcc, lcc', ldd, lee, lee', lf, lf', lg, lh li, lj, lj', lk, lm, lm', ln, lo, lo', lp, lq, lq', lr, ls, ls', lt y lt')

Un valor específico para W es  $\text{CR}_3^{\text{a}}\text{R}_3^{\text{b}}$  o  $\text{NR}_4$ .

20 Otro valor específico para W es  $-\text{CR}_3^{\text{a}}\text{R}_3^{\text{b}}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}_4-$  o  $-\text{OCR}_3^{\text{a}}\text{R}_3^{\text{b}}-$ .

Otro valor específico para W es  $-\text{CR}_3^{\text{a}}\text{R}_3^{\text{b}}-$ ,  $-\text{OCR}_3^{\text{a}}\text{R}_3^{\text{b}}-$  o está ausente.

Otro valor específico para W es  $-\text{CR}_3^{\text{a}}\text{R}_3^{\text{b}}-$ .

25 Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que  $\text{R}^4$  es H y, en los que cada  $\text{R}^{3\text{a}}$  y  $\text{R}^{3\text{b}}$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ ), haloalquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ ),  $\text{NR}_a\text{R}_b$  y  $-\text{NR}_c\text{COR}_d$ , o  $\text{R}^{3\text{a}}$  y  $\text{R}^{3\text{b}}$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclo ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ ).

30 Otro valor específico para W es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CF}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CF}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}_2)-$ ,  $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$ ,  $-\text{CH}(\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3)-$ , 1,1-ciclopropildiilo o  $-\text{NH}-$ .

Otro valor específico para W es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{NH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3)-$ , 1,1-ciclopropildiilo o  $-\text{NH}-$ .

35 Otro valor específico para W es  $-\text{CH}_2-$ .

Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en los que B está ausente.

40 Un valor específico para  $\text{R}^2$  es un arilo de 6 miembros en el que el arilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $\text{Z}^4$  (por ejemplo 1, 2 o 3).

Un valor específico para  $\text{Z}^4$  es carbociclo ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ ), halógeno o  $-\text{CN}$ .

Otro valor específico para  $\text{Z}^4$  es ciclopropilo, fluoro o  $-\text{CN}$ .

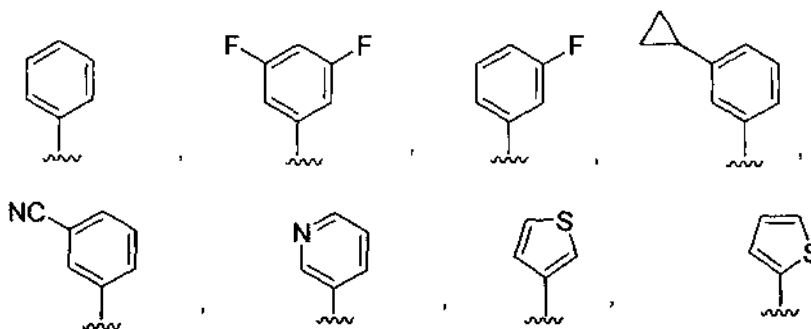
Otro valor específico para  $Z^4$  es flúor.

Otro valor específico para  $Z^4$  es fluoro o cloro.

- 5 Otro valor específico para  $Z^4$  es alquilo ( $C_1-C_8$ ), carbociclo ( $C_3-C_7$ ), halógeno o  $OR_{n6}$ , en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_8$ ) de  $Z^4$  está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

Otro valor específico para  $Z^4$  es carbociclo ( $C_3-C_7$ ), halógeno, metilo o  $-CN$ . Otro valor específico para  $Z^4$  es halógeno.

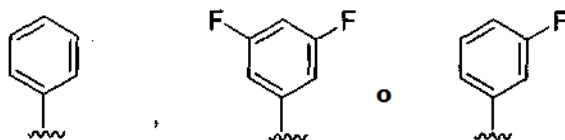
- 10 Otro valor específico para  $R^2$  es:



- 15 o

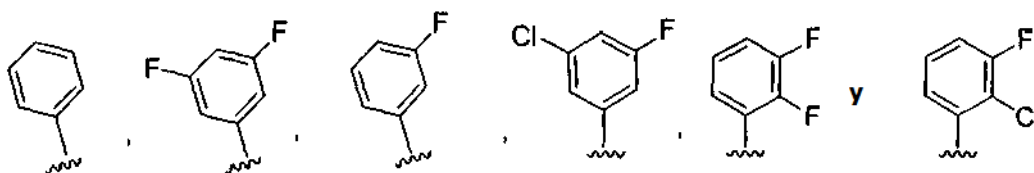


Otro valor específico para  $R^2$  es:



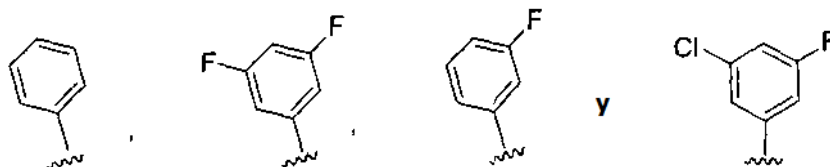
- 20

Otro valor específico para  $R^2$  es:



- 25

Otro valor específico para  $R^2$  es:



- 30 Un valor específico para  $R^1$  es heteroarilo o heterociclo, en el que cualquier heteroarilo o heterociclo de  $R^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^3$ .

Otro valor específico para  $R^1$  es heteroarilo bicíclico, heteroarilo tricíclico, heterociclo bicíclico o heterociclo tricíclico, en el que cualquier heteroarilo bicíclico, heteroarilo tricíclico, heterociclo bicíclico o heterociclo tricíclico, de  $R^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^3$ .

- 5 Otro valor específico para  $R^1$  es 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridinilo, 1,4,5,7-tetrahidropirano-pirazolilo, 3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-indazolilo, pirrol[2,3-c]piridinilo, pirrol[2,3-b]piridinilo, 1H-pirrol[3,2-c]piridinilo, 1H-pirrol[3,2-b]piridinilo, benzoimidazolilo, 5-fenil-pirazolilo, pirrol[3,2-d]pirimidinilo, 5-oxo-5,6-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridinilo, 6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, 1,7-dihidropirrol[3,2-f]indazolilo, 1,6-dihidropirrol[2,3-e]indazolilo, 2-oxo-2H-tiazolo[5,4-f]indolilo, 2-oxoindolin-3-ilo o indolilo, en el que cualquier
- 10 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridinilo, 1,4,5,7-tetrahidropirano-pirazolilo, 3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-indazolilo, pirrol[2,3-c]piridinilo, pirrol[2,3-b]piridinilo, 1H-pirrol[3,2-c]piridinilo, 1H-pirrol[3,2-b]piridinilo, benzoimidazolilo, 5-fenil-pirazolilo, pirrol[3,2-d]pirimidinilo, 5-oxo-5,6-dihidro-1H-pirrol[2,3-c]piridinilo, 6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, 1,7-dihidropirrol[3,2-f]indazolilo, 1,6-dihidropirrol[2,3-e]indazolilo, 2-oxo-2H-tiazolo[5,4-f]indolilo, 2-oxoindolin-3-ilo o indolilo de  $R^1$  está opcionalmente
- 15 sustituido con uno o más grupos  $Z^3$ .

Otro valor específico para  $R^1$  es 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo o indolilo, en el que cualquier 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo o indolilo de  $R^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^3$ .

- 20 Otro valor específico para  $R^1$  es 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridinilo o indolilo, en el que cualquier 4, 5, 6, 7-tetrahidroindazolilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridinilo o indolilo de  $R^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^3$ .

- 25 Otro valor específico para  $R^1$  es heteroarilo tricíclico o heterociclo tricíclico, en el que cualquier heteroarilo tricíclico o heterociclo tricíclico de  $R^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^3$ .

- Otro valor específico para  $R^1$  es heteroarilo bicíclico, heteroarilo tricíclico, heterociclo bicíclico o heterociclo tricíclico, en el que cualquier heteroarilo bicíclico, heteroarilo tricíclico, heterociclo bicíclico o heterociclo tricíclico de  $R^1$  contiene al menos un anillo parcialmente insaturado, y en el que cualquier heteroarilo bicíclico, heteroarilo tricíclico, heterociclo bicíclico o heterociclo tricíclico de  $R^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^3$ .
- 30

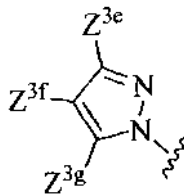
- Otro valor específico para  $R^1$  es heteroarilo tricíclico o heterociclo tricíclico, en el que cualquier heteroarilo tricíclico o heterociclo tricíclico de  $R^1$  contiene un anillo aromático, un anillo parcialmente insaturado, y un anillo totalmente saturado, y en el que cualquier heteroarilo tricíclico o heterociclo tricíclico de  $R^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^3$ .
- 35

- Otro valor específico para  $R^1$  es heteroarilo bicíclico, heteroarilo tricíclico, heterociclo bicíclico o heterociclo tricíclico, en el que cualquier heteroarilo bicíclico, heteroarilo tricíclico, heterociclo bicíclico o heterociclo tricíclico de  $R^1$  contiene 5 o más átomos de halógeno, y en el que cualquier heteroarilo bicíclico, heteroarilo tricíclico, heterociclo bicíclico o heterociclo tricíclico de  $R^1$  está opcionalmente sustituido de manera adicional con uno o más grupos  $Z^3$ .
- 40

- Otro valor específico para  $R^1$  es heteroarilo tricíclico o heterociclo tricíclico, en el que cualquier heteroarilo tricíclico o heterociclo tricíclico de  $R^1$  contiene un carbociclo bicíclico unido por puentes o un heterociclo bicíclico unido por puentes, y en el que cualquier heteroarilo tricíclico o heterociclo tricíclico de  $R^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^3$ .
- 45

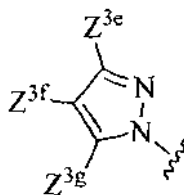
- Otro valor específico para  $R^1$  es heteroarilo tricíclico o heterociclo tricíclico, en el que cualquier heteroarilo tricíclico o heterociclo tricíclico de  $R^1$  contiene un carbociclo bicíclico conectado por espiro o un heterociclo bicíclico conectado por espiro, y en el que cualquier heteroarilo tricíclico o heterociclo tricíclico de  $R^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^3$ .
- 50

Otro valor específico para  $R^1$  es:



- 55 en el que  $Z^{3e}$ ,  $Z^{3f}$  y  $Z^{3g}$  se seleccionan cada uno independientemente entre H y  $Z^3$ ; o  $Z^{3e}$  es H o  $Z^3$ , y  $Z^{3f}$  y  $Z^{3g}$  junto con los carbonos a los que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros o un carbociclo de 5, 6 o 7 miembros, heterociclo de 5, 6 o 7 miembros o un carbociclo de 5, 6 o 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^3$ .
- 60

Otro valor específico para R<sup>1</sup> es:



5 en el que Z<sup>3e</sup> es H o Z<sup>3</sup>, y Z<sup>3f</sup> y Z<sup>3g</sup> junto con los carbonos a los que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros o un carbociclo de 5, 6 o 7 miembros, heterociclo de 5, 6 o 7 miembros o un carbociclo de 5, 6 o 7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3</sup>.

10 Otro valor específico para R<sup>1</sup> es heteroarilo o heterociclo, en el que cualquier heteroarilo o heterociclo de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3</sup>, siempre que R<sup>1</sup> incluya indolilo.

15 Otro valor específico para R<sup>1</sup> es heteroarilo bicíclico, heteroarilo tricíclico, heterociclo bicíclico o heterociclo tricíclico, en el que cualquier heteroarilo bicíclico, heteroarilo tricíclico, heterociclo bicíclico o heterociclo tricíclico de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3</sup>, siempre que R<sup>1</sup> incluya indolilo.

20 Otro valor específico para R<sup>1</sup> es heteroarilo bicíclico, heteroarilo tricíclico, heterociclo bicíclico o heterociclo tricíclico, en el que cualquier heteroarilo bicíclico, heteroarilo tricíclico, heterociclo bicíclico o heterociclo tricíclico de R<sup>1</sup> contiene 5 o más átomos de halógeno, y en el que cualquier heteroarilo bicíclico, heteroarilo tricíclico, heterociclo bicíclico o heterociclo tricíclico de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido de manera adicional con uno o más grupos Z<sup>3</sup>, siempre que R<sup>1</sup> incluya indolilo.

Otro valor específico para R<sup>1</sup> es arilo, heteroarilo o heterociclo, en el que cualquier arilo, heteroarilo o heterociclo de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), siempre que R<sup>1</sup> incluya indolilo.

25 Un valor específico para Z<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), halógeno, -OR<sub>n4</sub>, -NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub> o -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup>.

30 Otro valor específico para Z<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, halógeno, -CN, -OR<sub>n4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -C(O)R<sub>n4</sub>, -C(O)OR<sub>n4</sub>, -C(O)NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub> o -B(OR<sub>q4</sub>)(OR<sub>r4</sub>), en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y arilo de Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> (por ejemplo 1,2,3, 4 o 5).

35 Otro valor específico para Z<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, halógeno, -CN, -OR<sub>n4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -C(O)R<sub>n4</sub>, -C(O)NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub> o -NR<sub>n4</sub>COF<sub>q4</sub> en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y arilo de Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> (por ejemplo 1,2,3, 4 o 5).

40 Otro valor específico para Z<sup>3</sup> es metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, benciloxi, flúor, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 2- hidroxiprop-2-ilo, difluorometilo o amino.

Un valor específico para Z<sup>3a</sup> es halógeno.

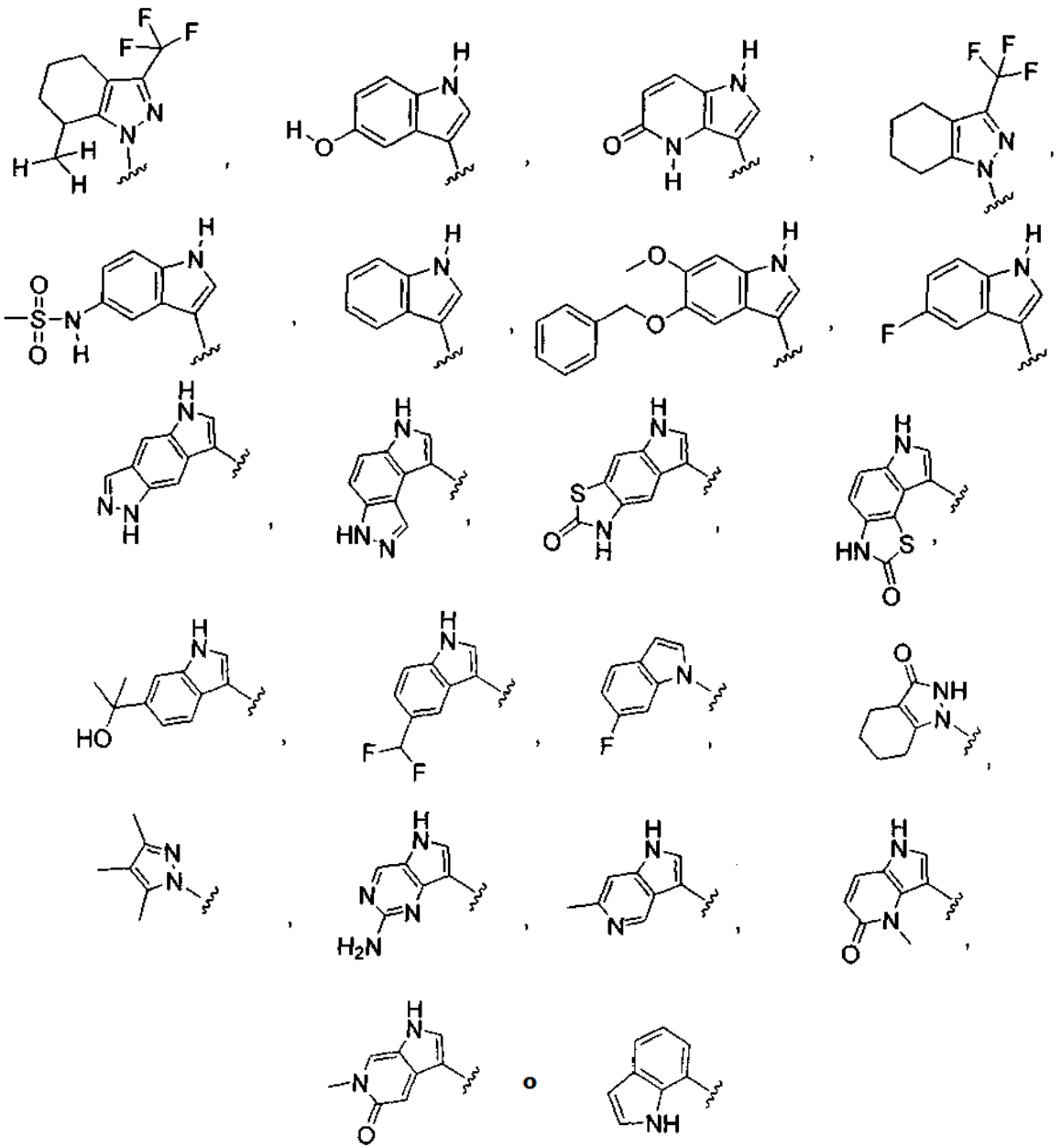
45 Otro valor específico para Z<sup>3a</sup> es halógeno y -OR<sub>n5</sub>,

Otro valor específico para Z<sup>3a</sup> es, arilo, heterociclo, halógeno, -OR<sub>n5</sub>, -NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub> o -NR<sub>n5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p5</sub>, en el que cualquier arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>3a</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> o Z<sup>3d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5).

50 Otro valor específico para Z<sup>3</sup> es metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, benciloxi, flúor, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 2- hidroxiprop-2-ilo, difluorometilo o amino.

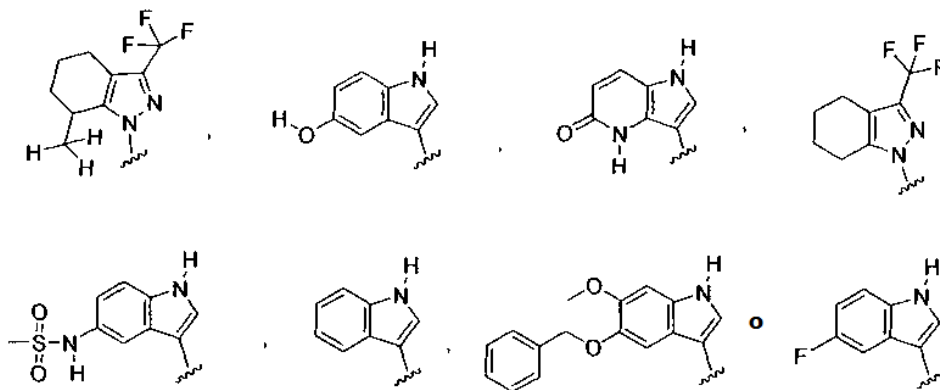
Otro valor específico para Z<sup>3</sup> es metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, benciloxi, fluoro o -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

55 Un valor específico para R<sup>1</sup> es:

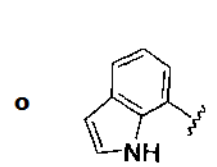
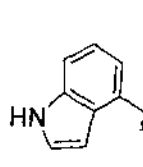
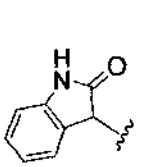
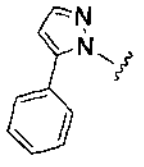
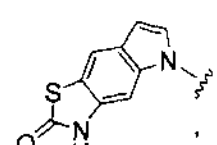
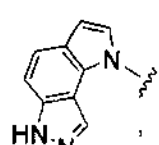
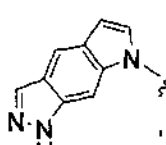
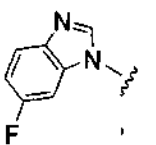
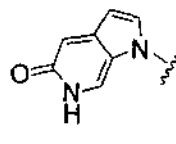
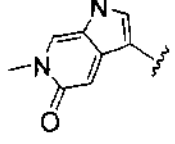
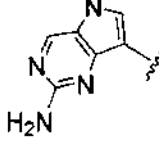
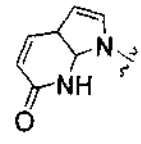
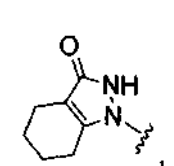
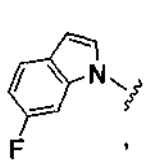
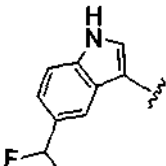
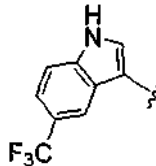
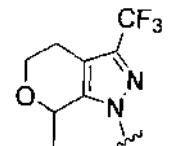
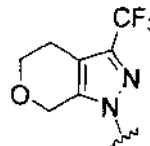
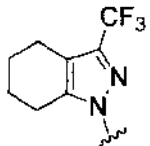
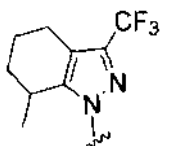
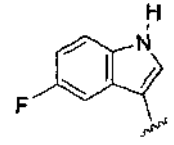
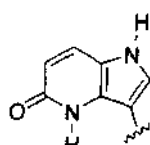
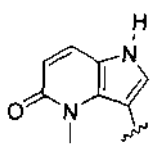
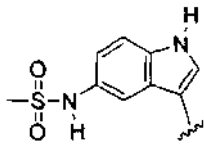
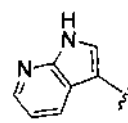
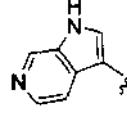
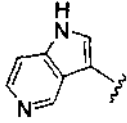
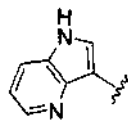


5

10 Otro valor específico para R<sup>1</sup> es:



Otro valor específico para R<sup>1</sup> es:

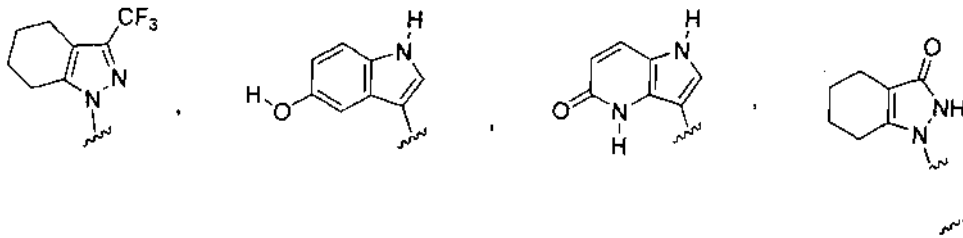


5

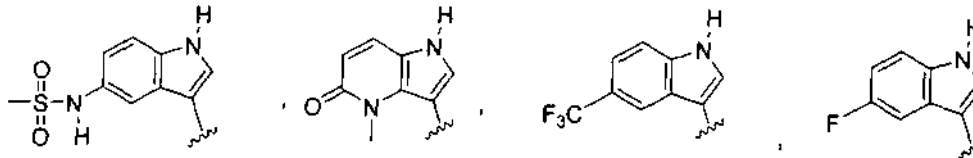
10



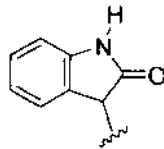
Otro valor específico para R<sup>1</sup> es:



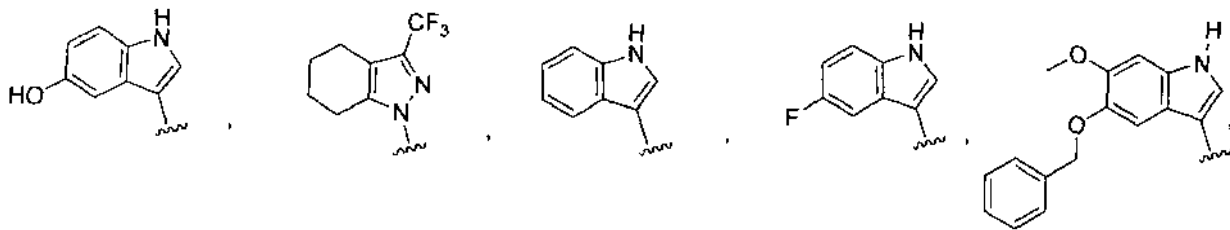
o



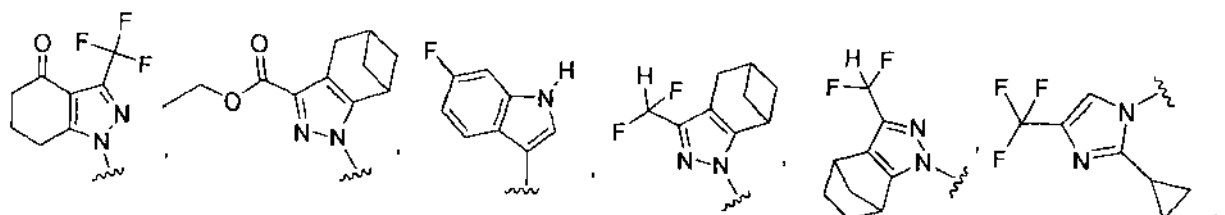
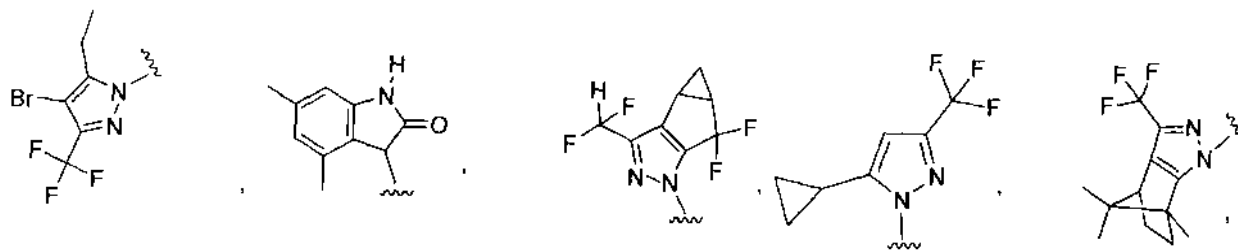
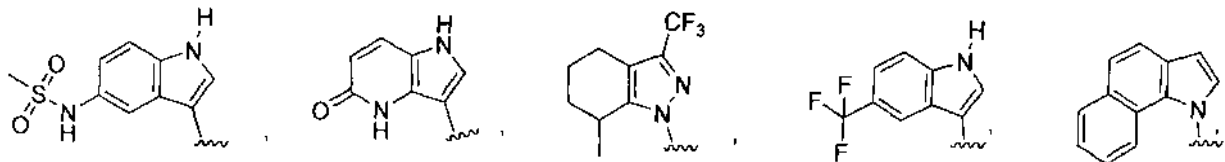
5



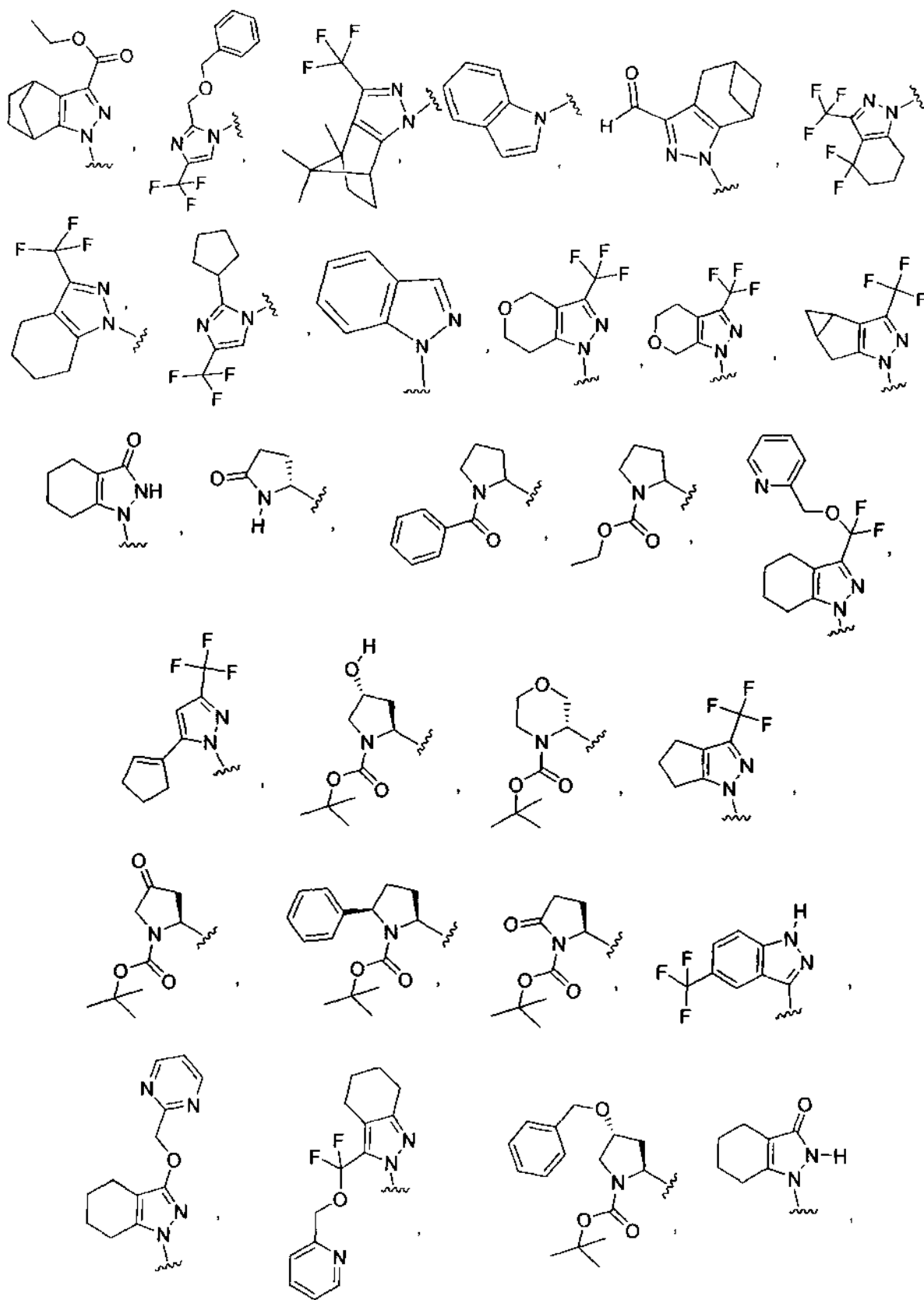
Otro valor específico para R<sup>1</sup> es:



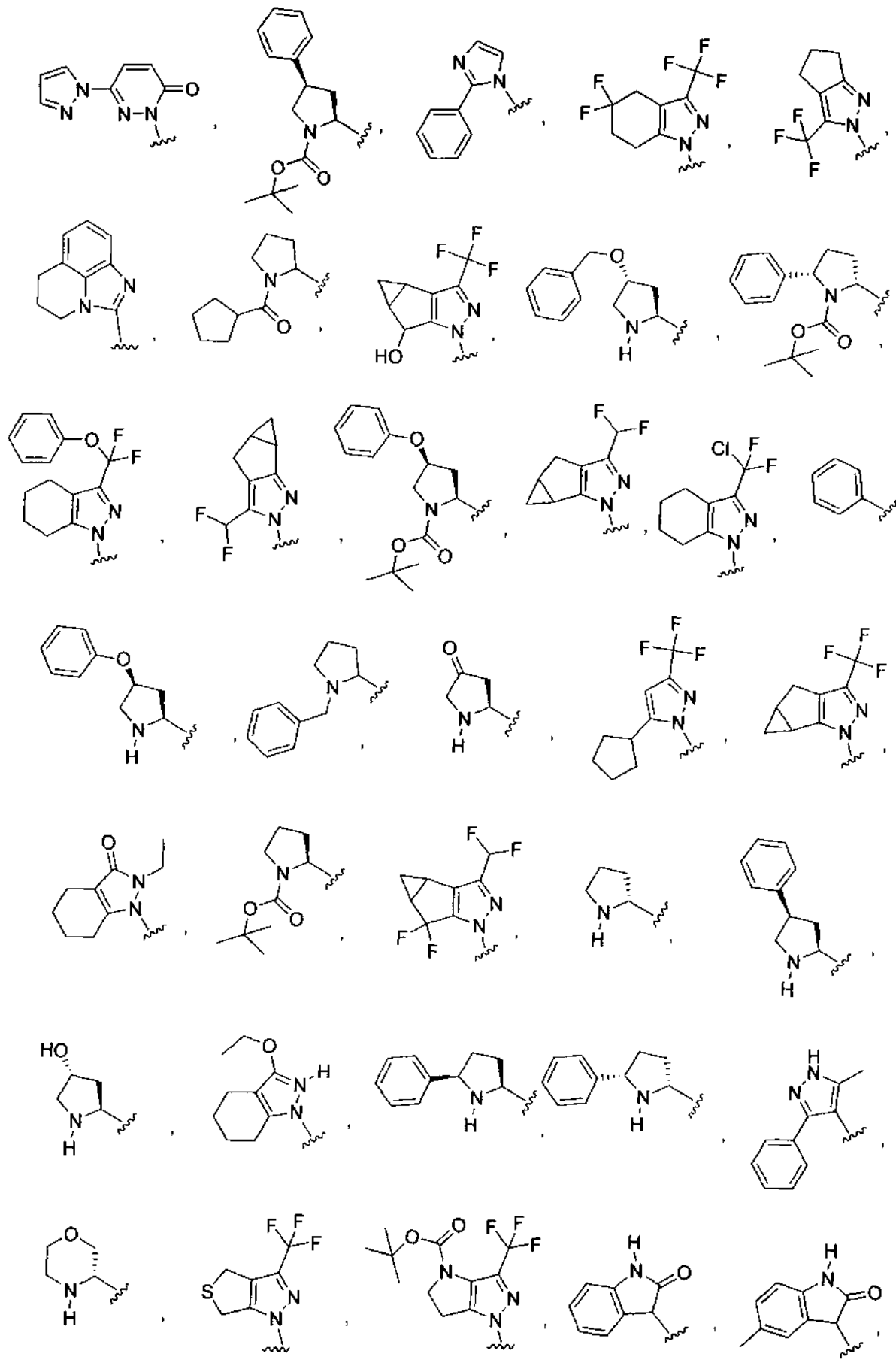
10



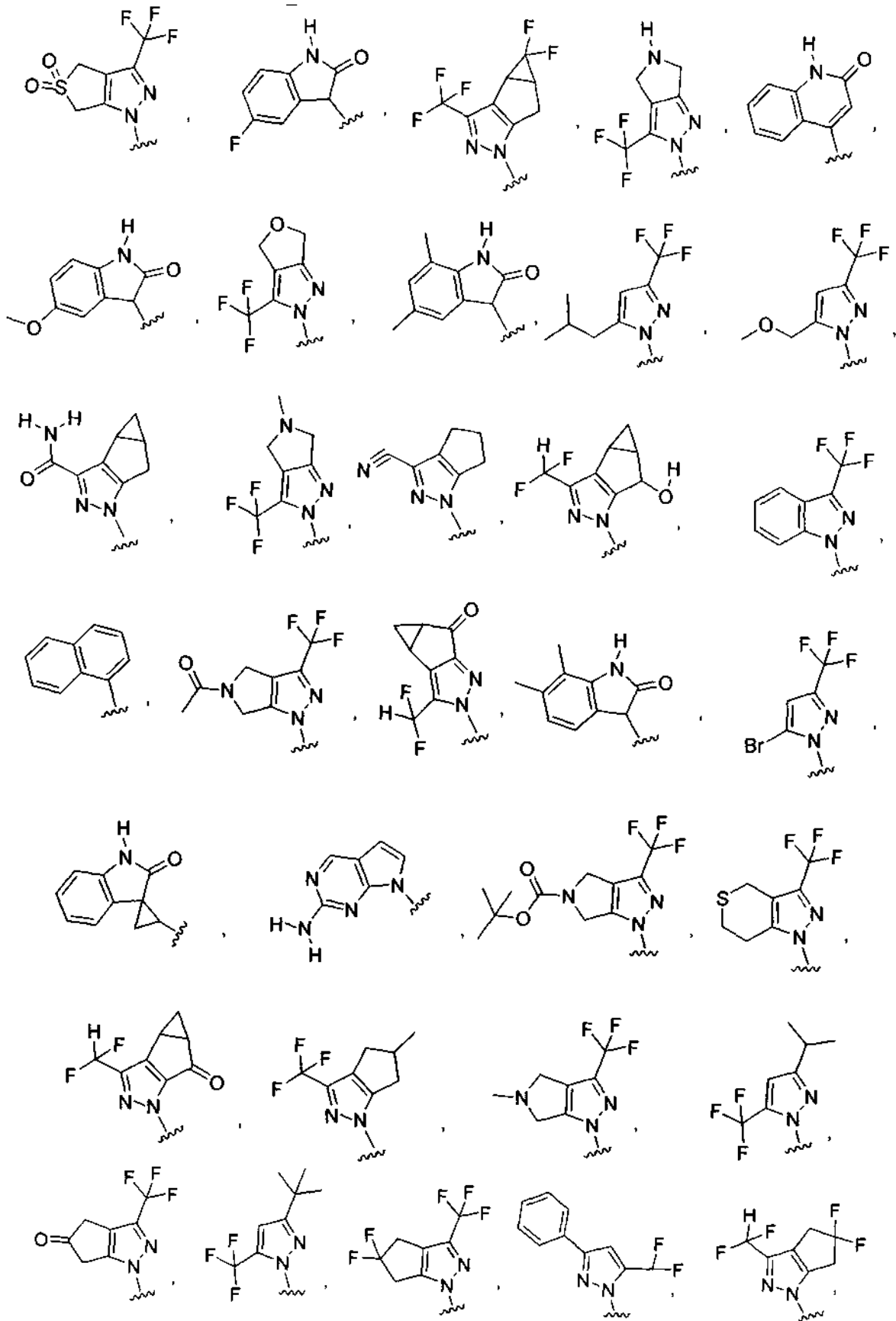
15



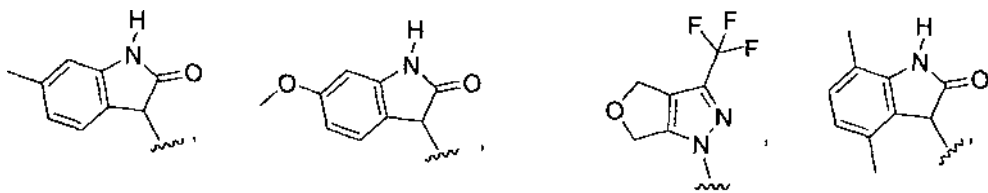
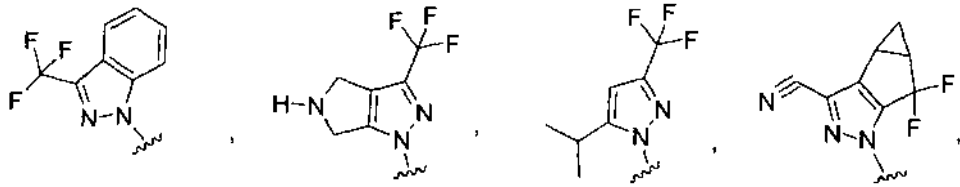
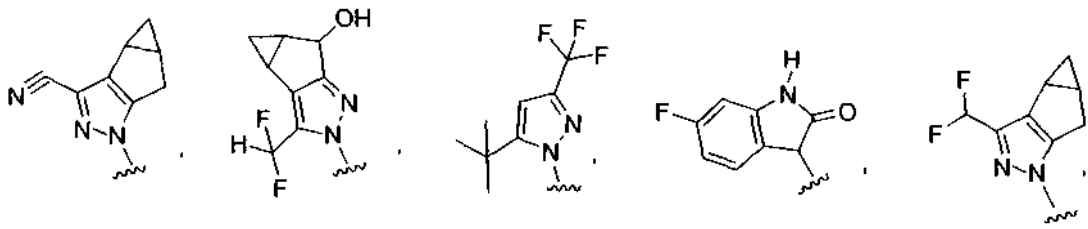
5



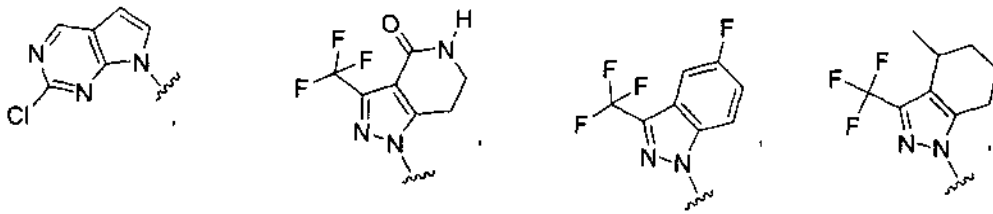
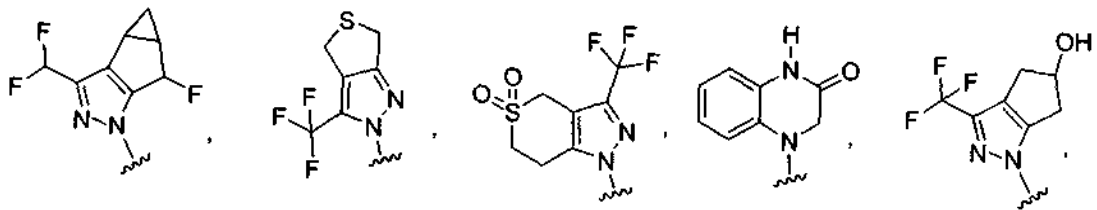
5



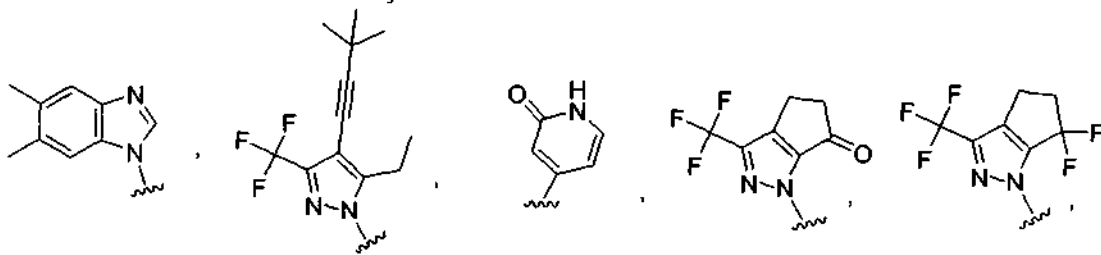
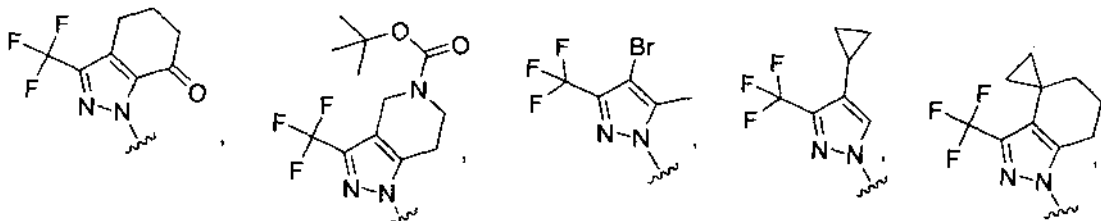
5

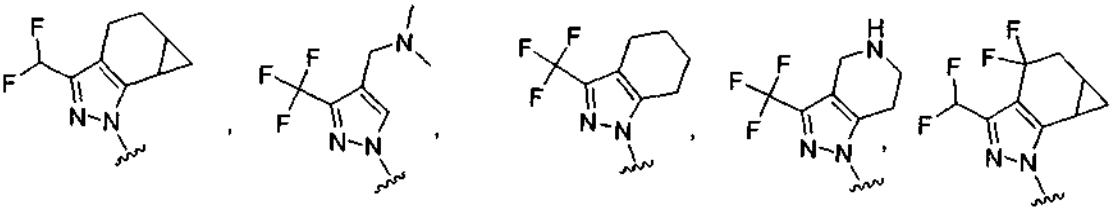
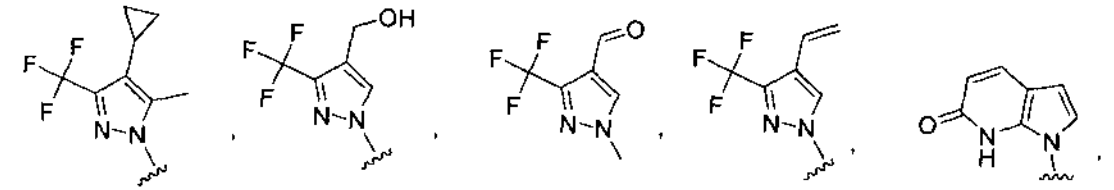
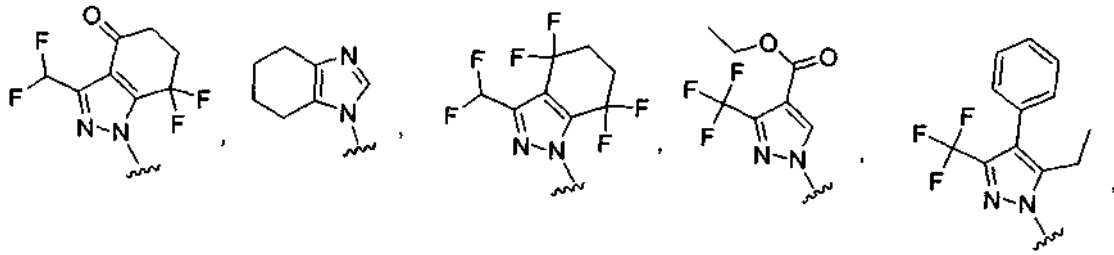


5

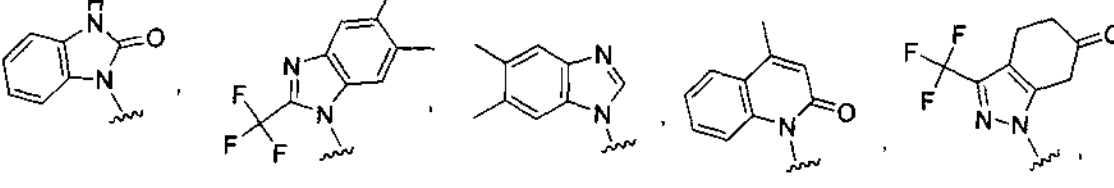
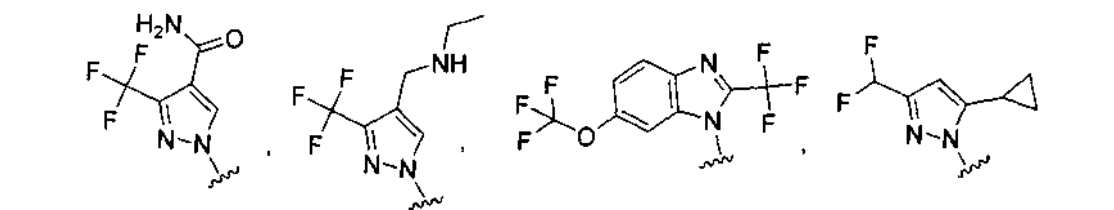
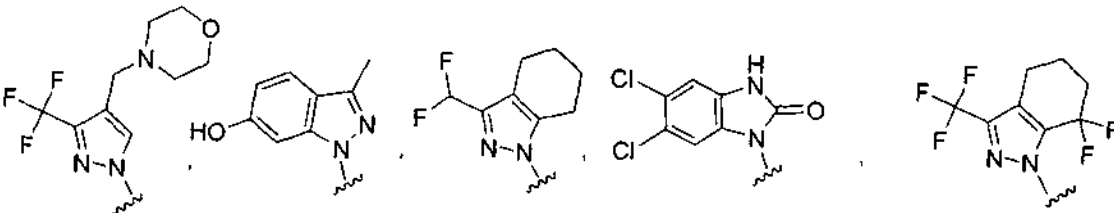


10

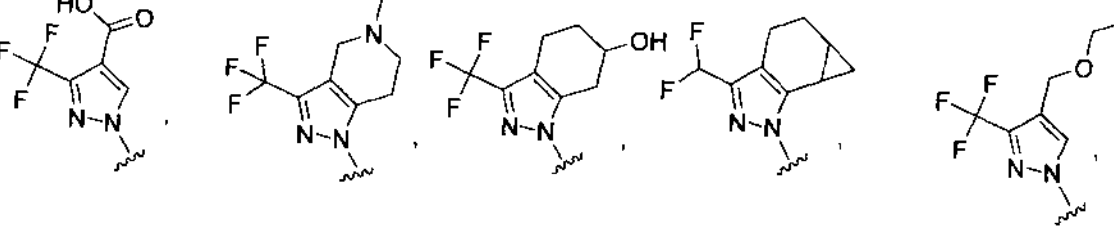


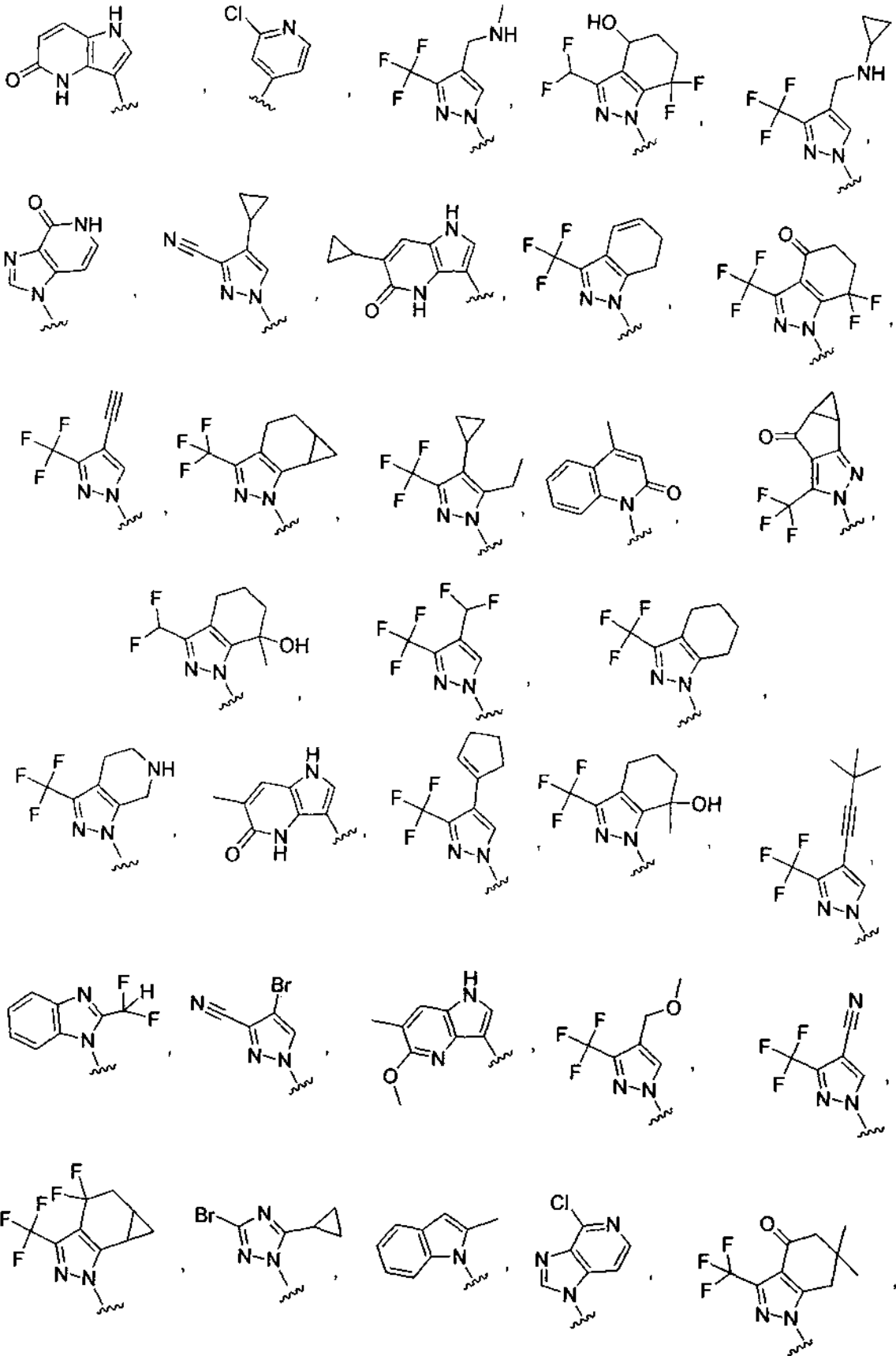


5



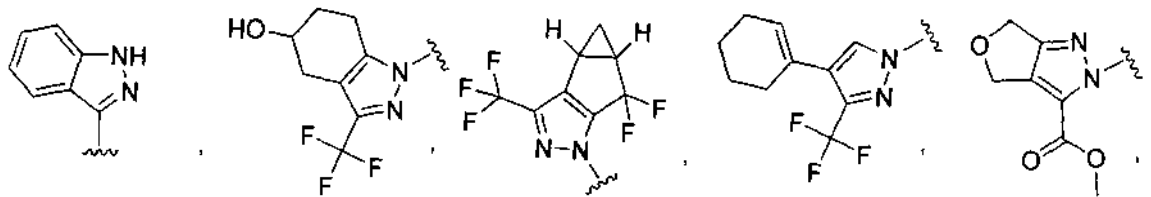
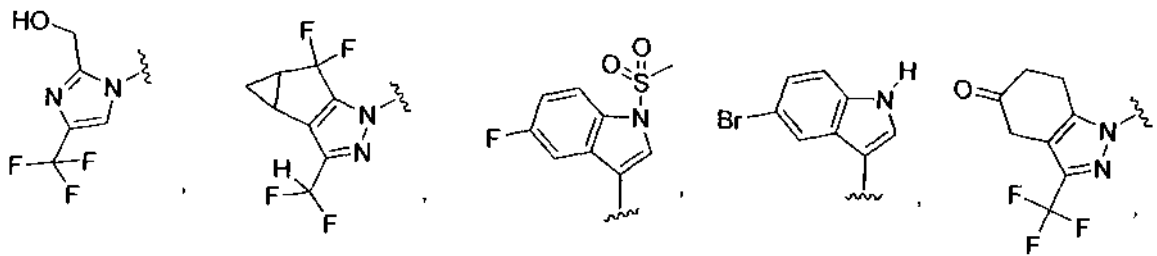
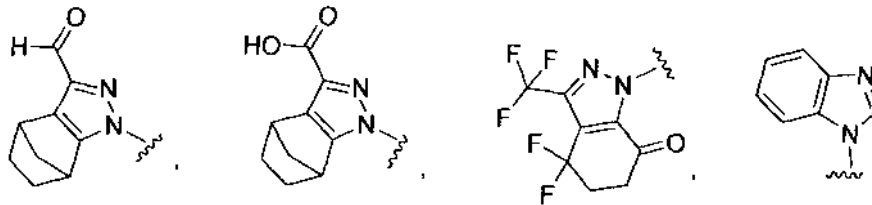
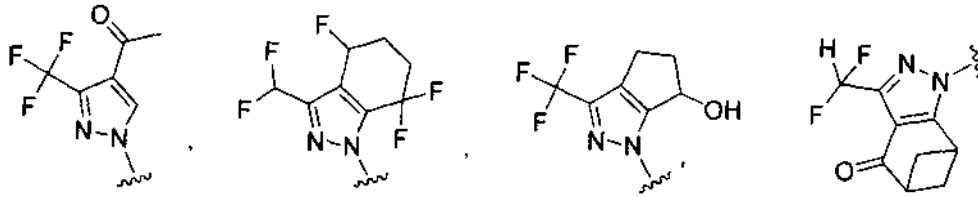
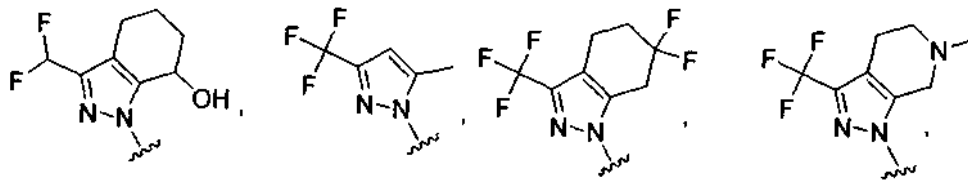
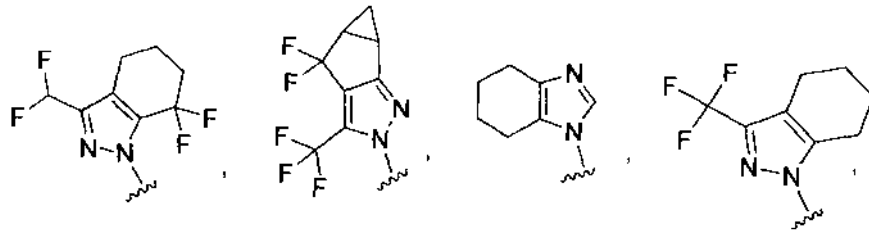
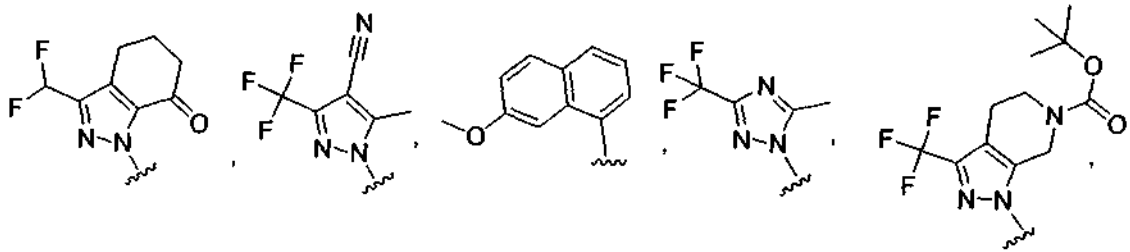
10





5

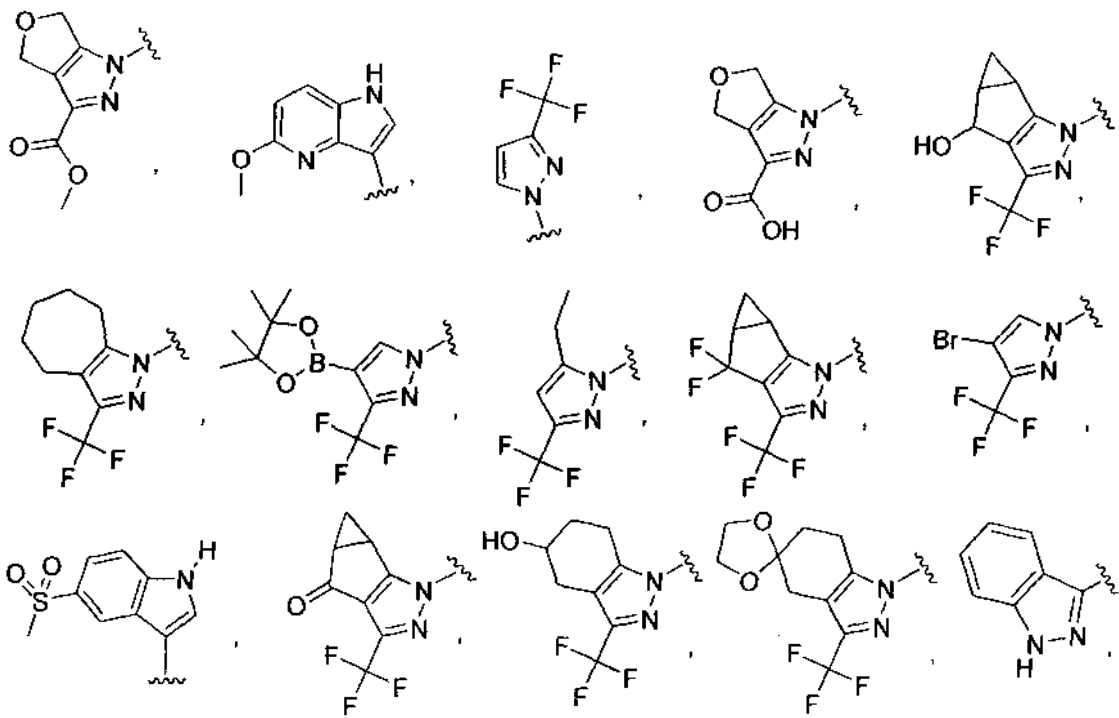
10



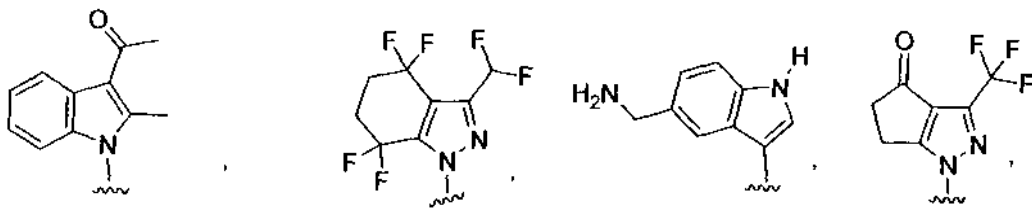
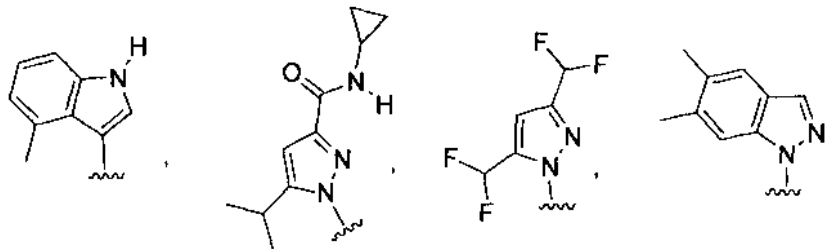
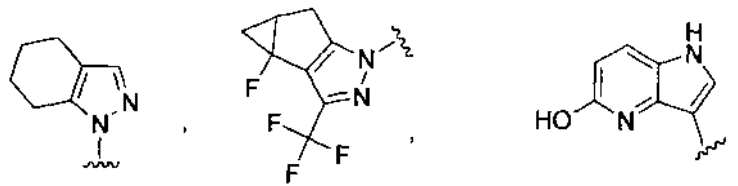
5

10

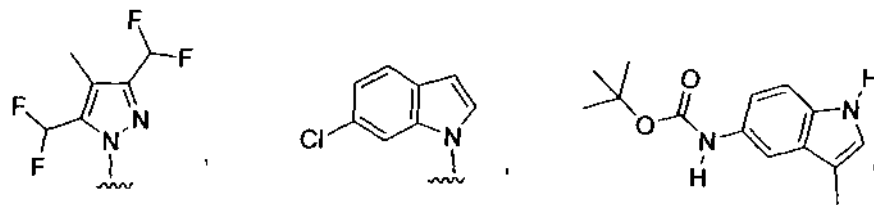


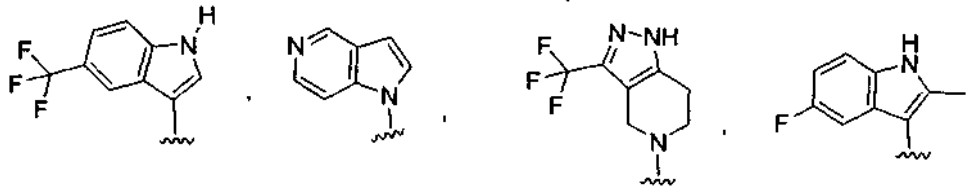
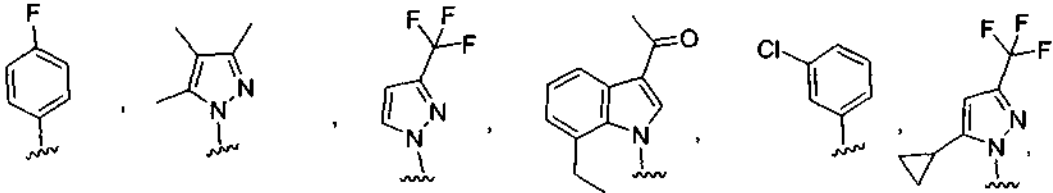
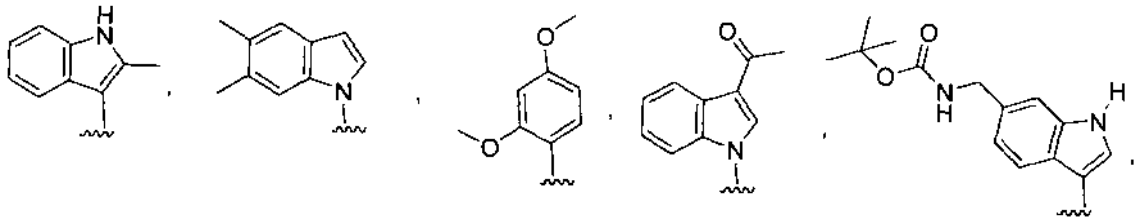


5

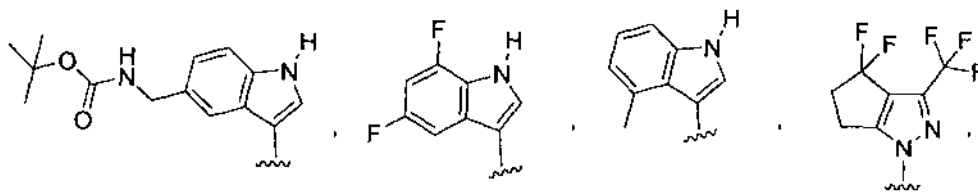
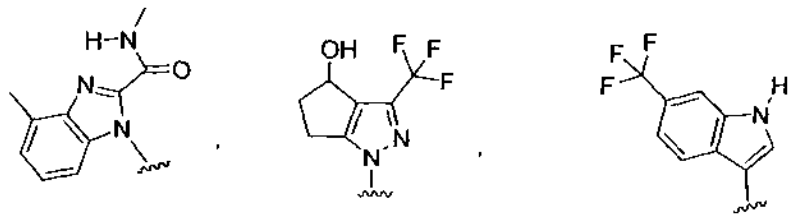
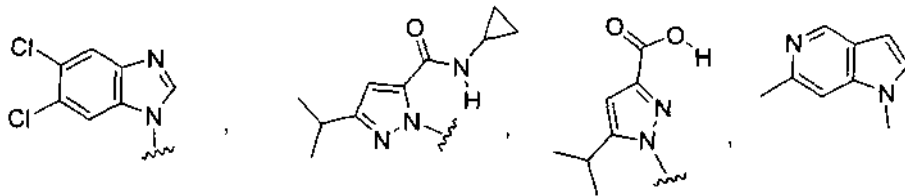


10

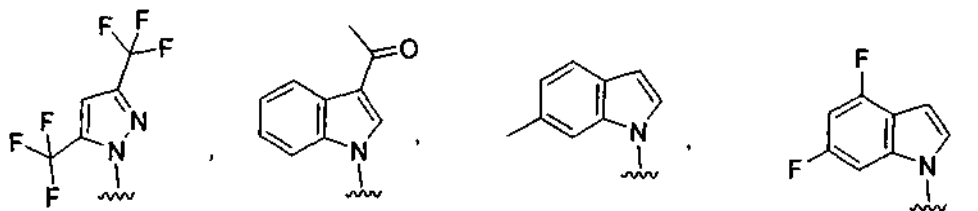
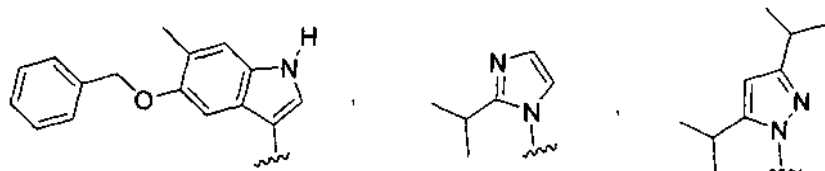




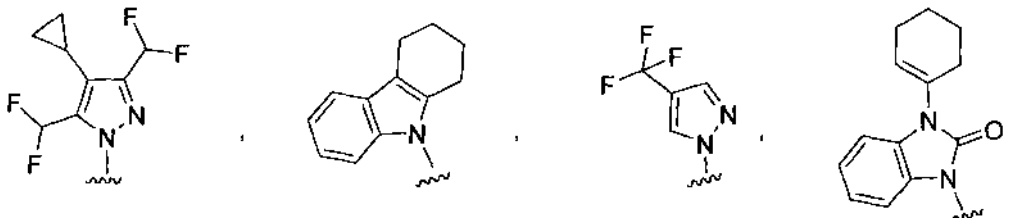
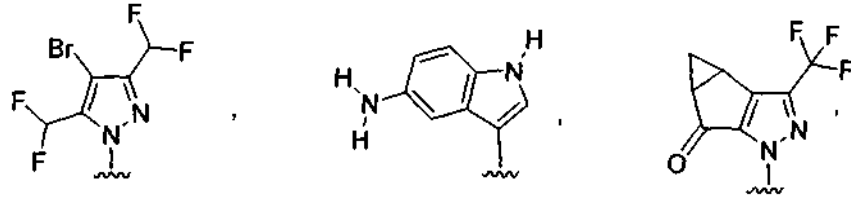
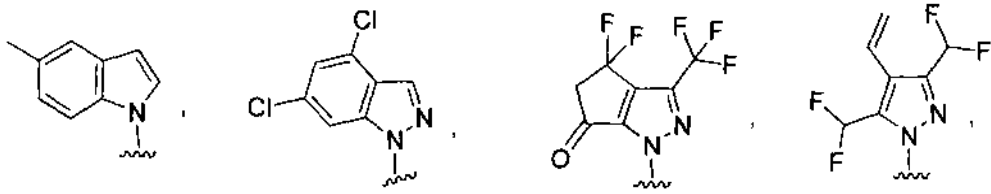
5



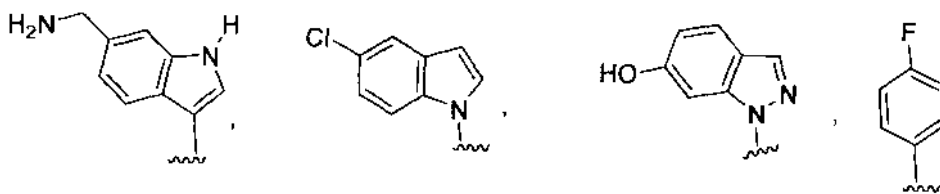
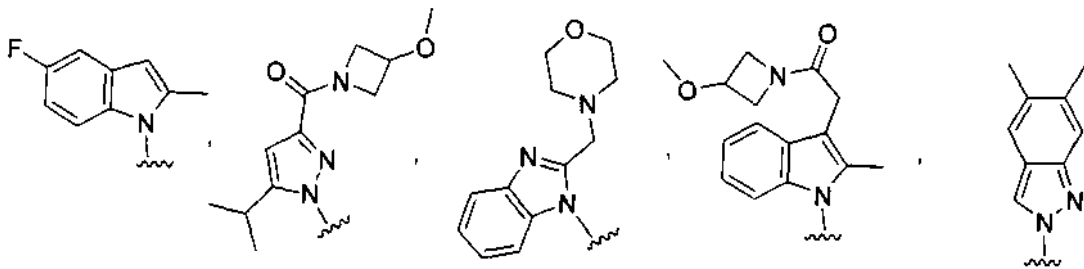
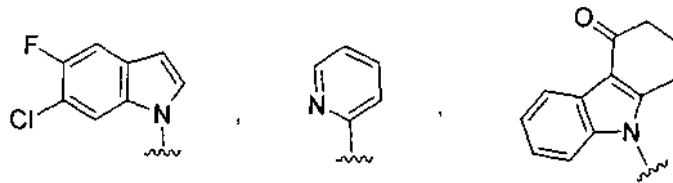
10



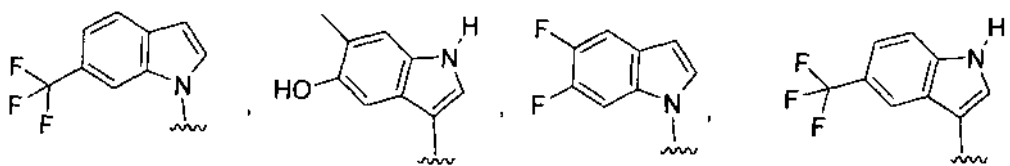
15

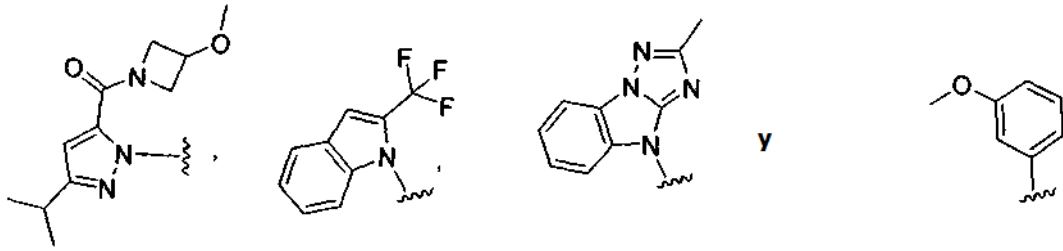


5

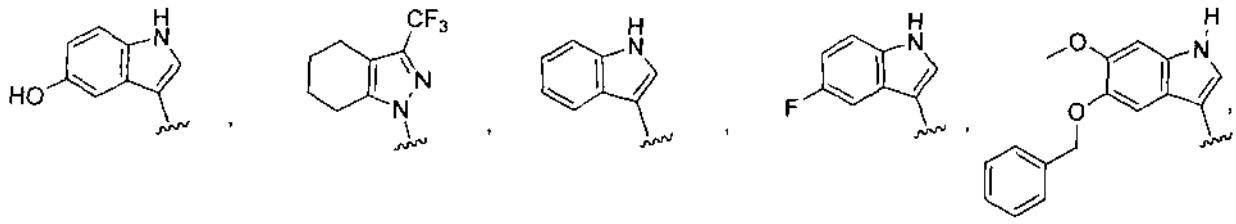


10

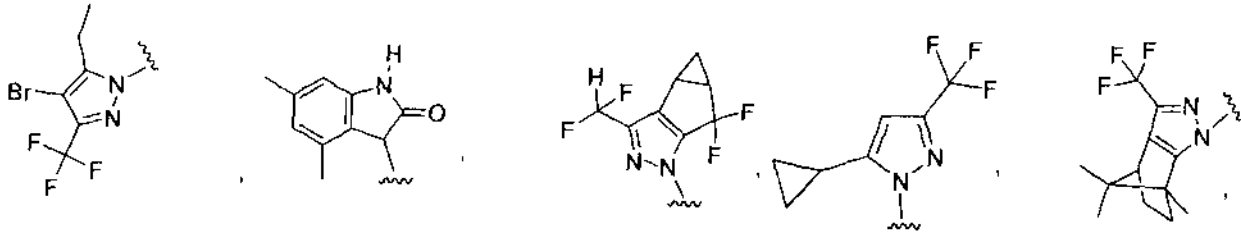
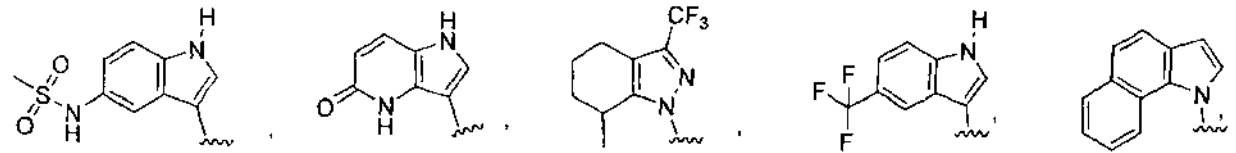




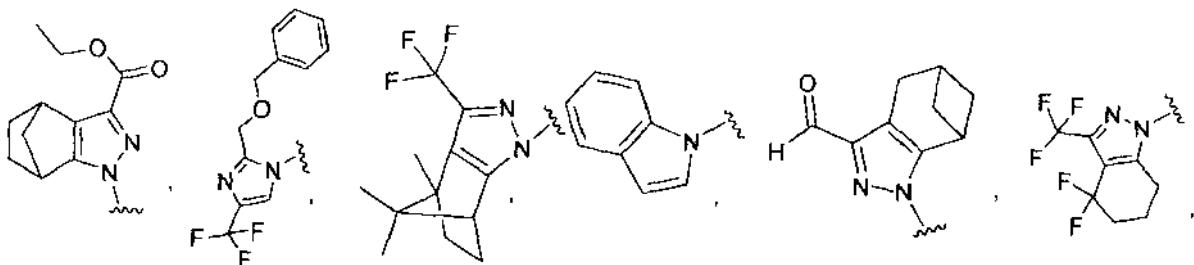
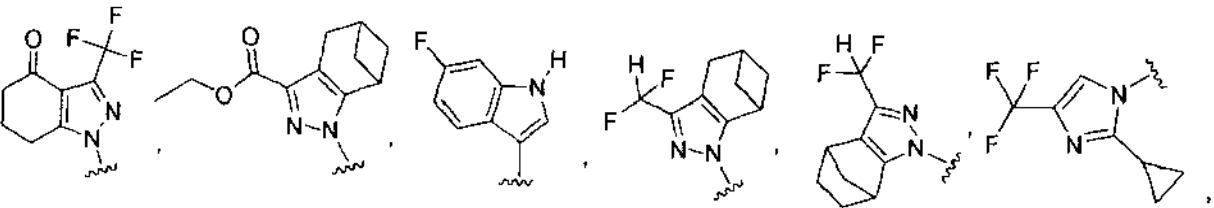
Otro valor específico para R<sup>1</sup> es:

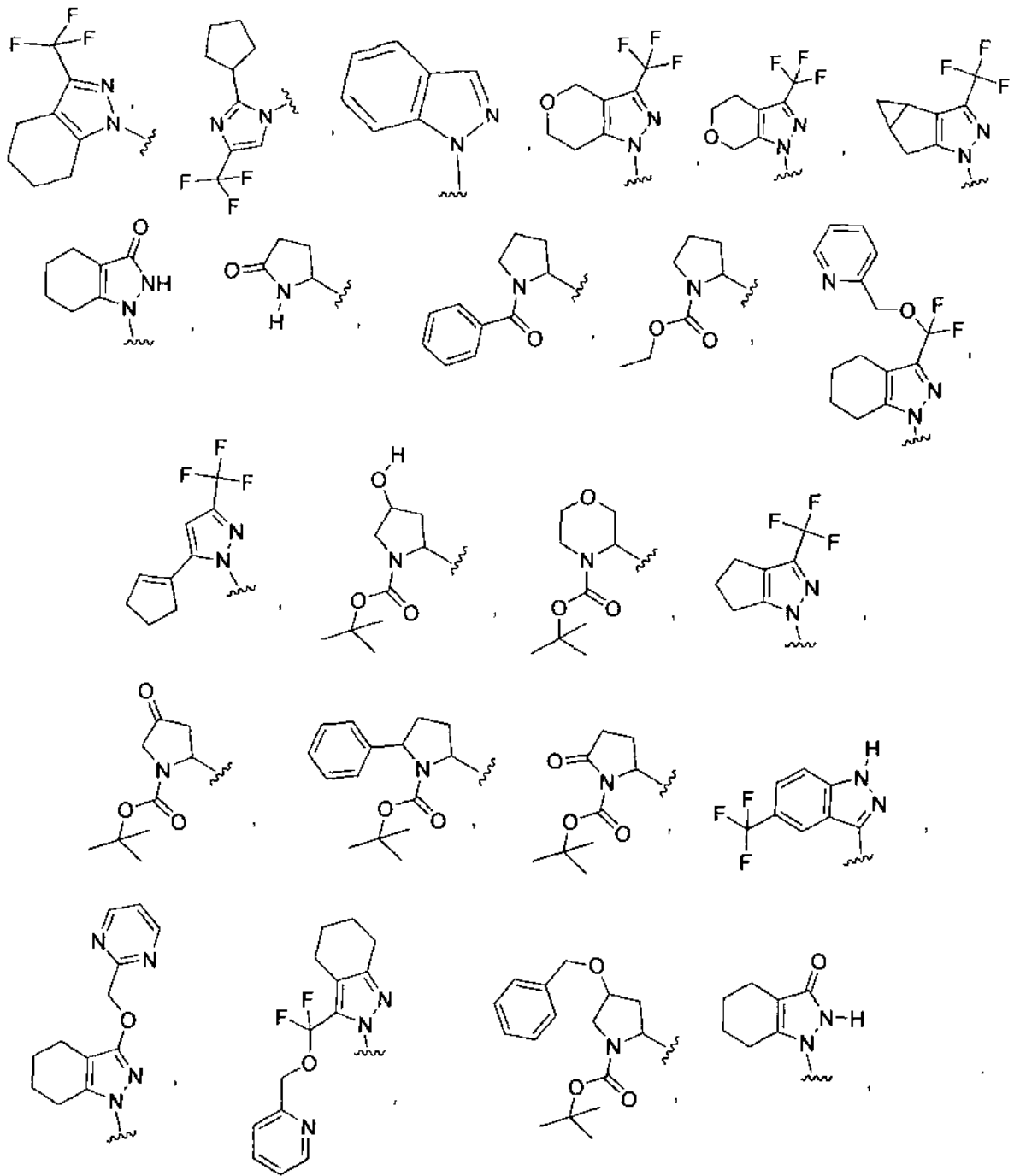


5

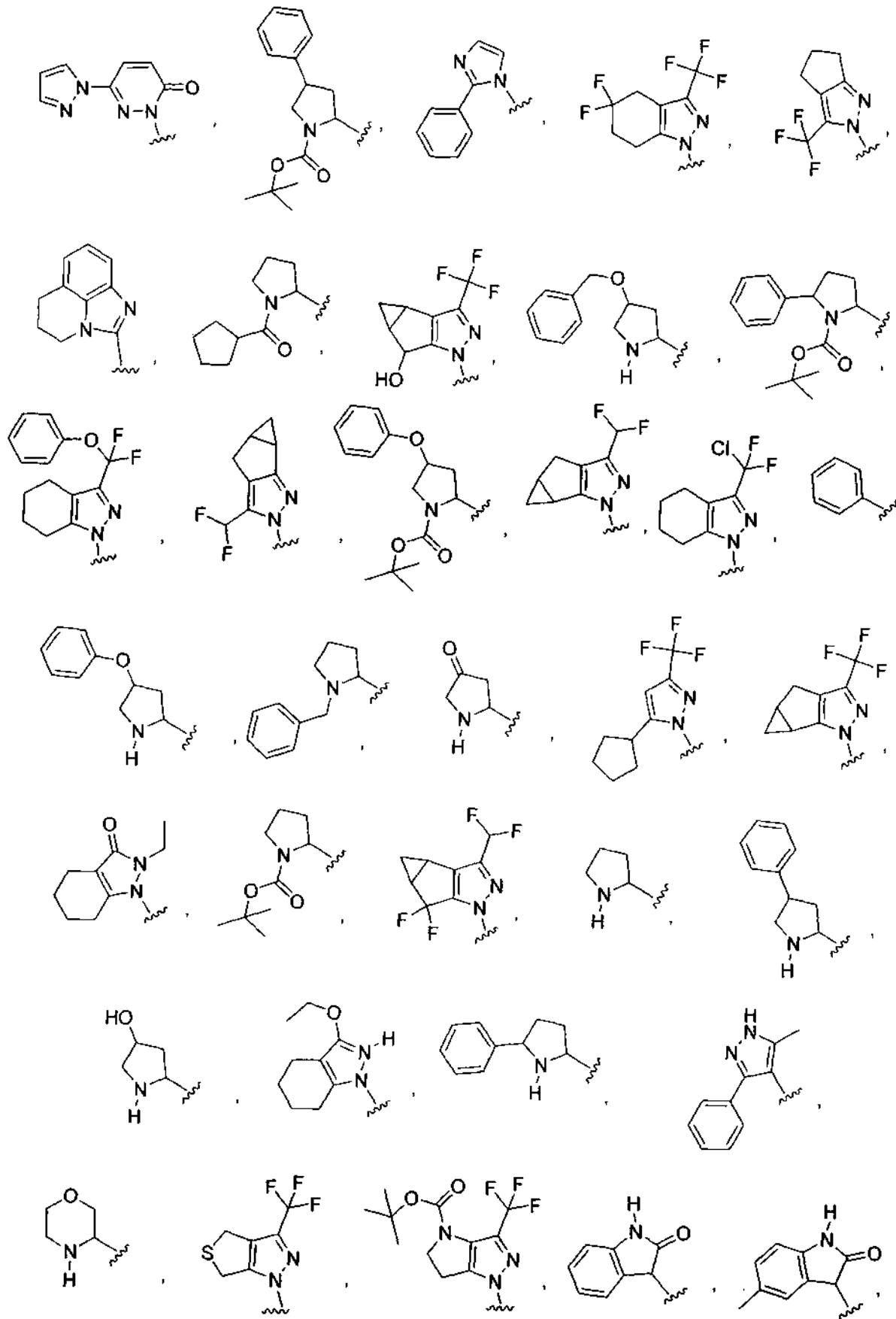


10



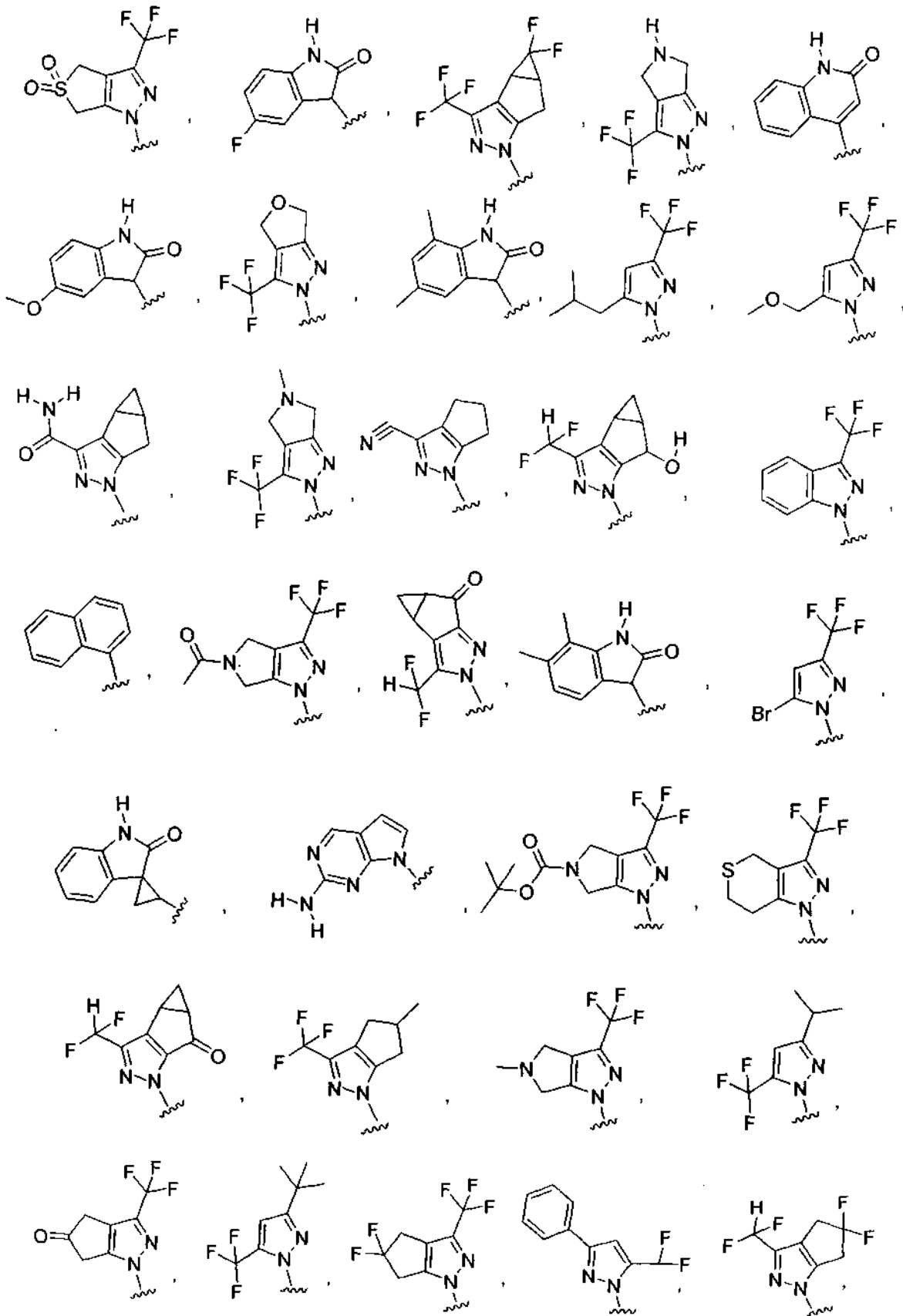


5

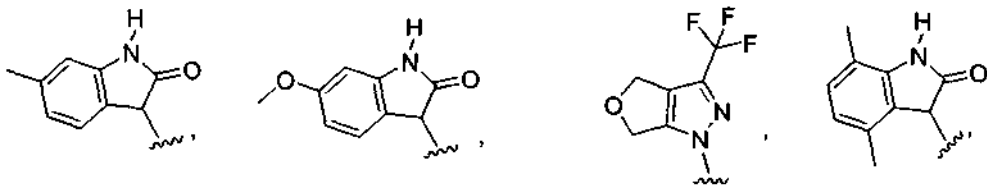
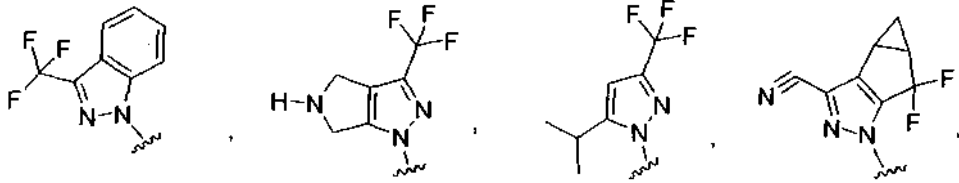
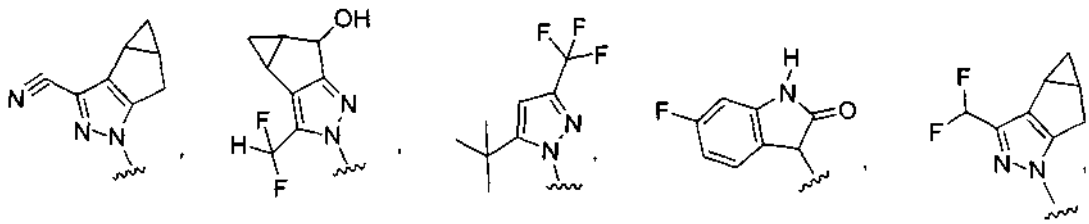


5

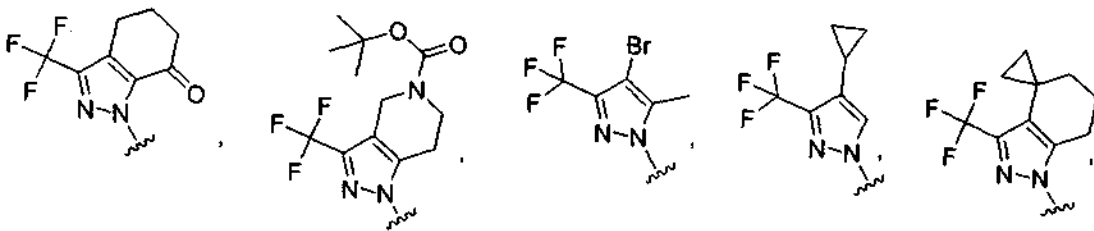
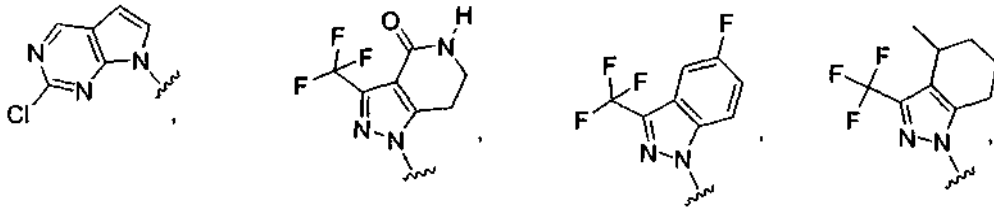
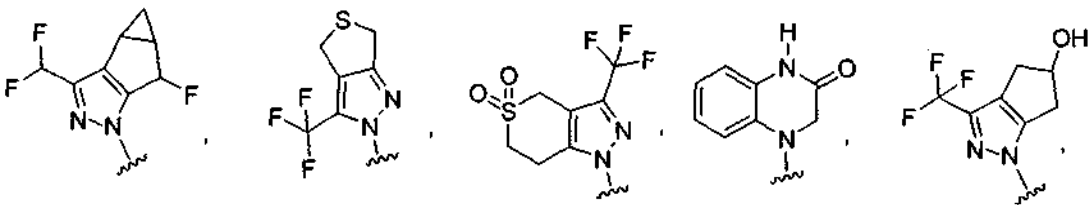
10



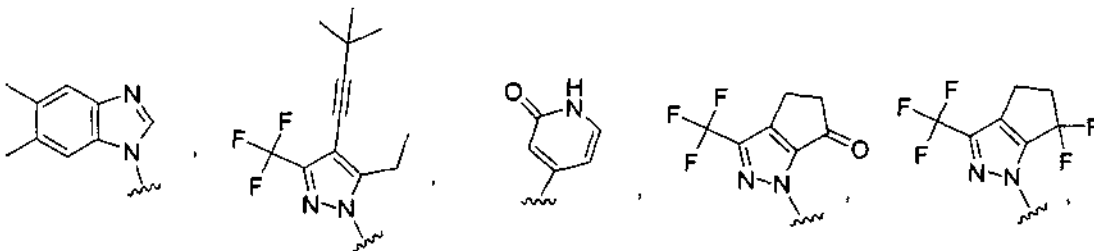
5



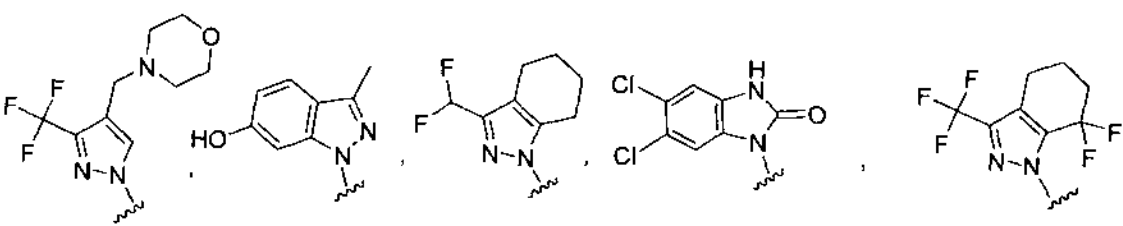
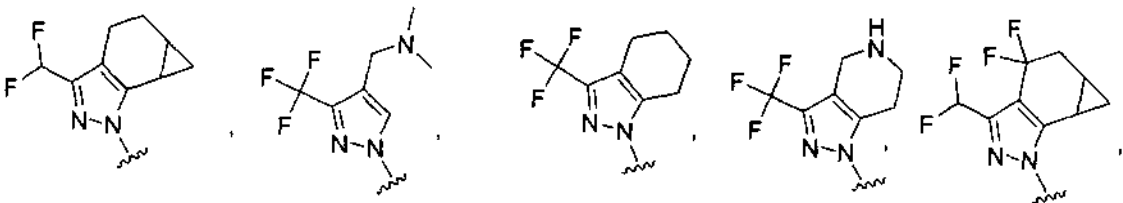
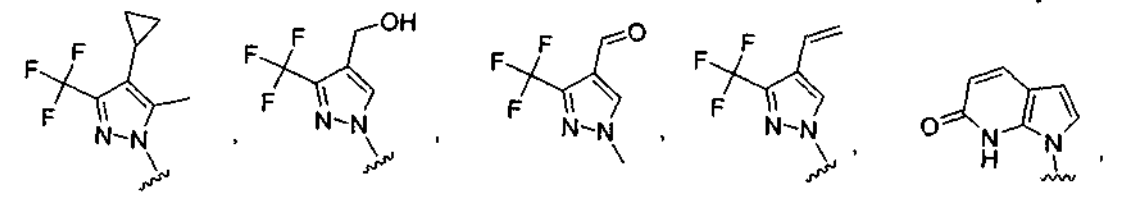
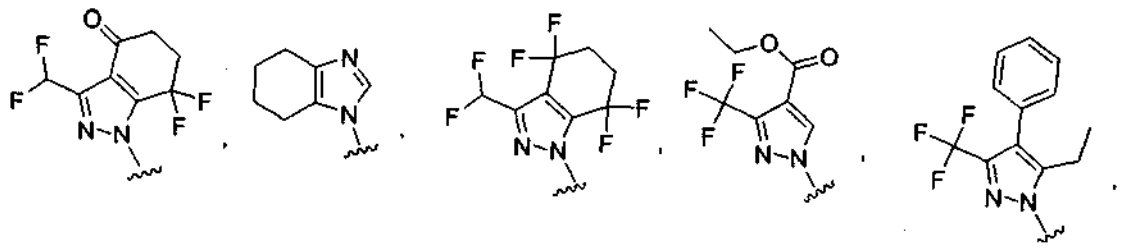
5



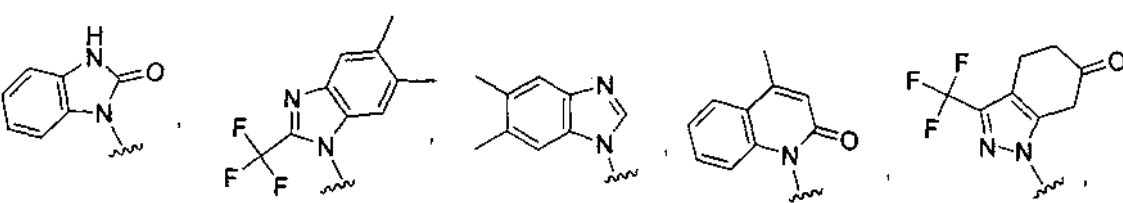
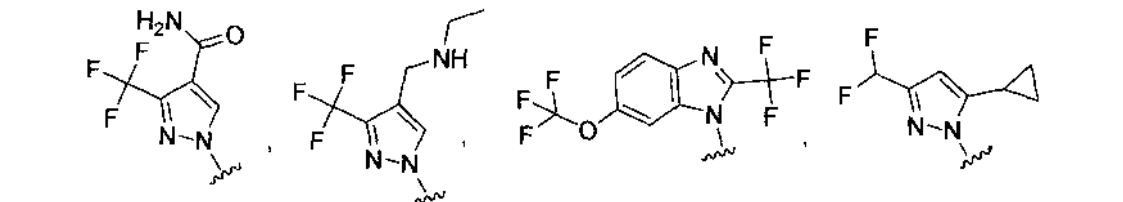
10



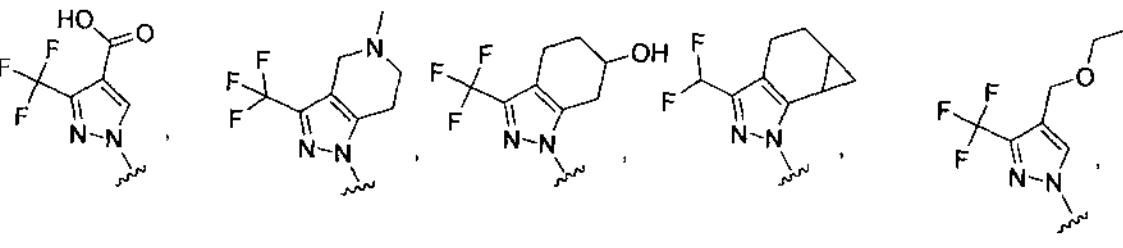


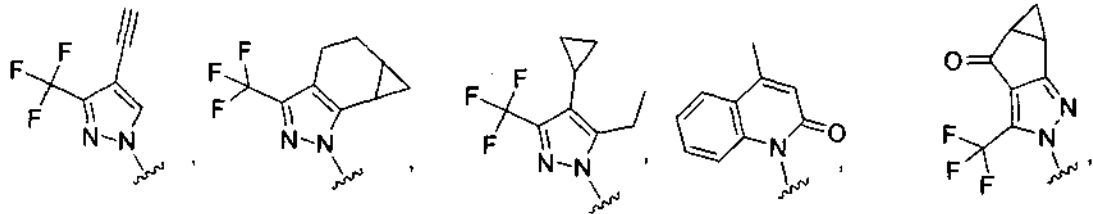
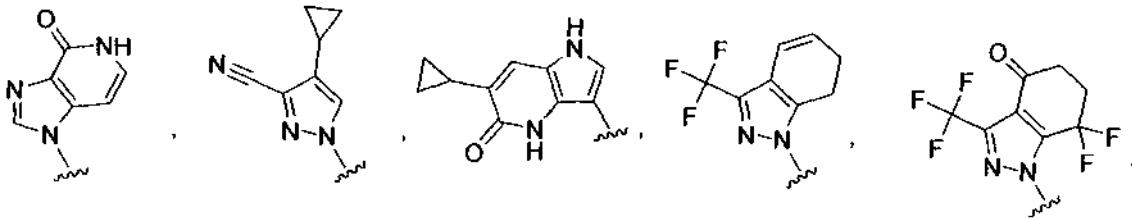
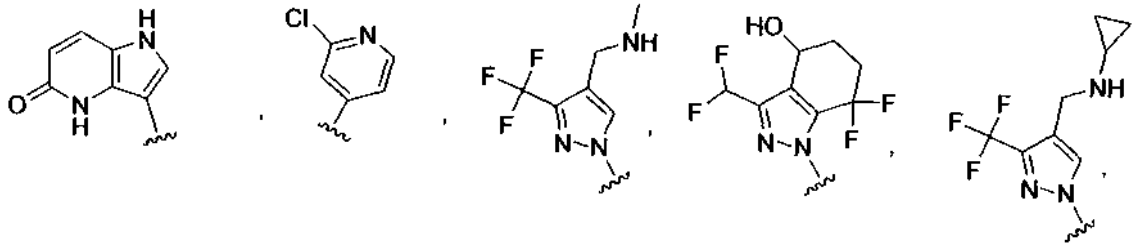


5

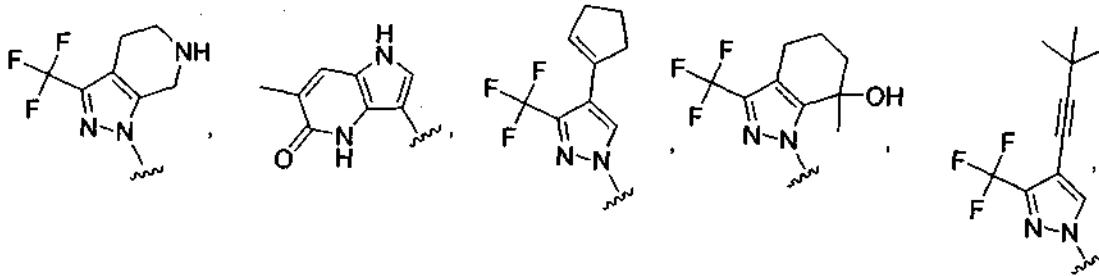
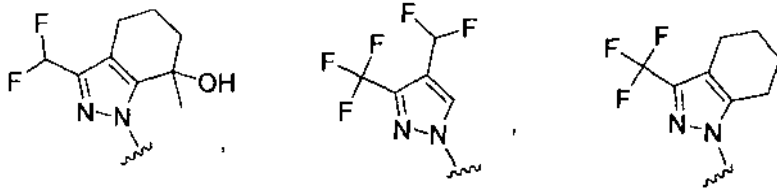


10

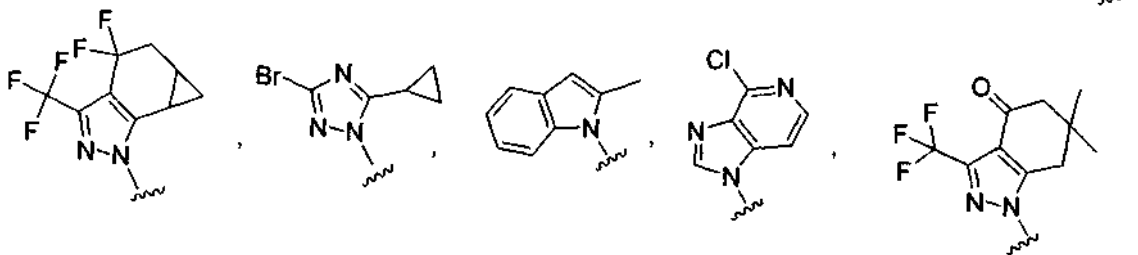
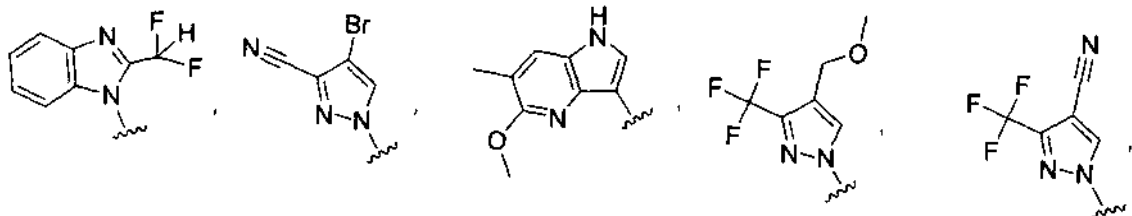


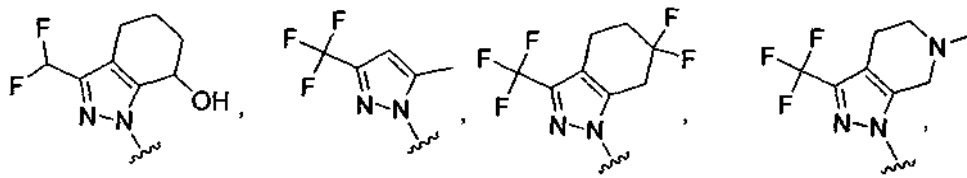
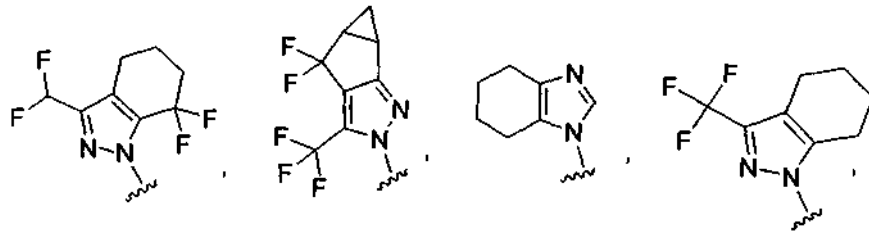
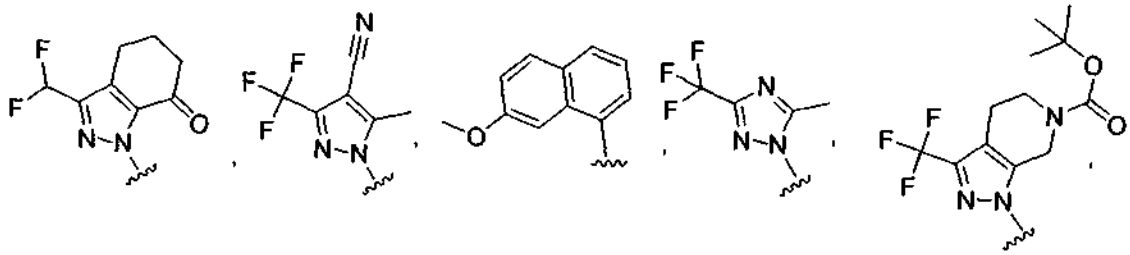


5

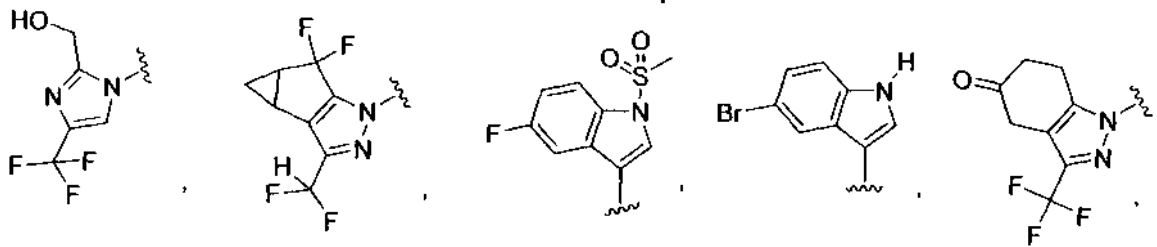
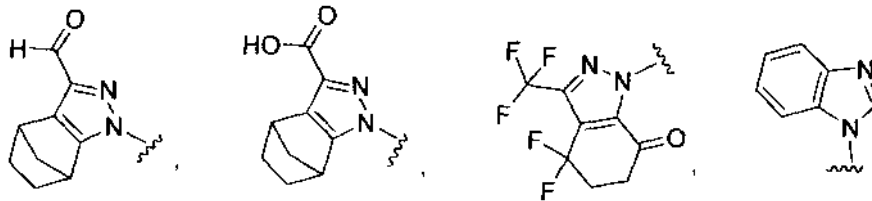
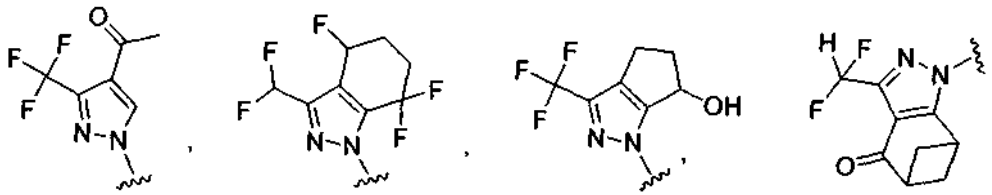


10

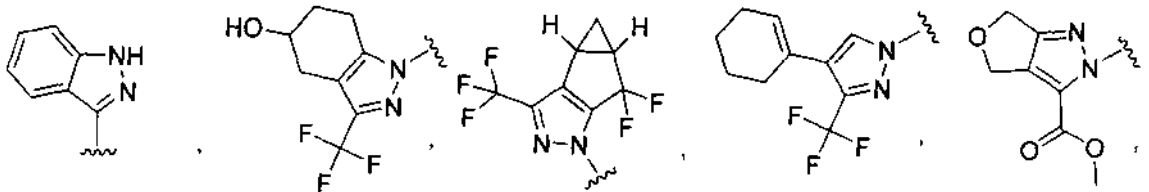


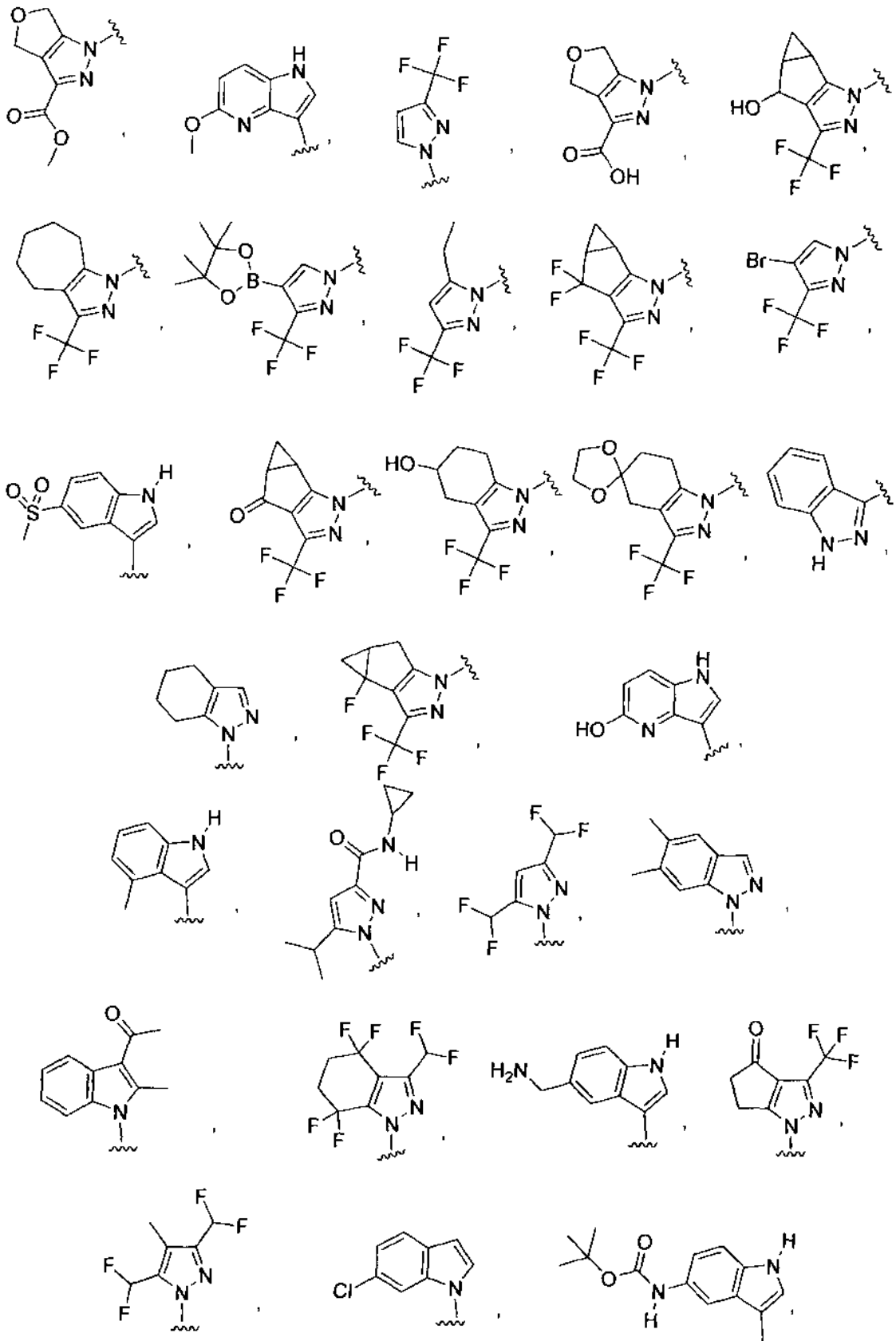


5

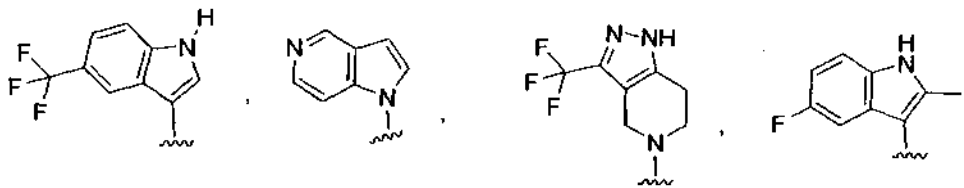
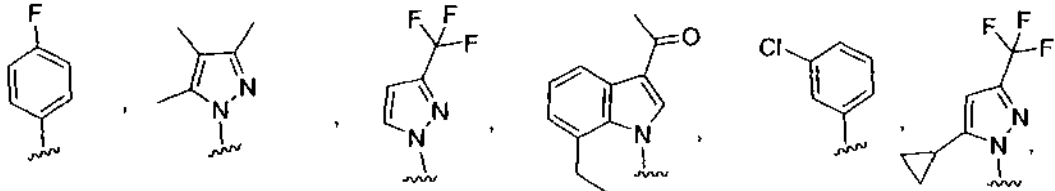
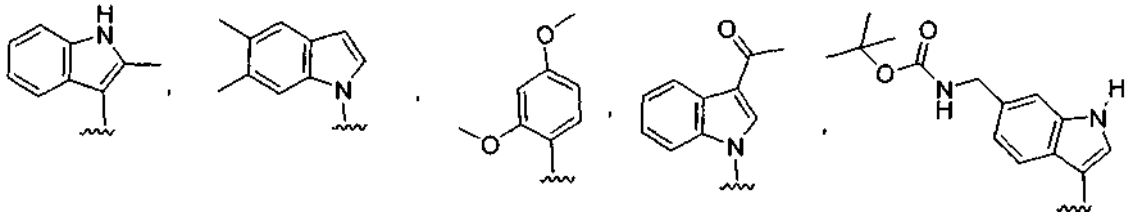


10

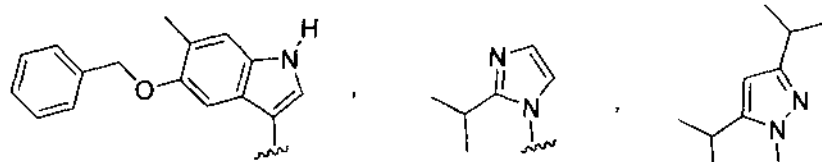
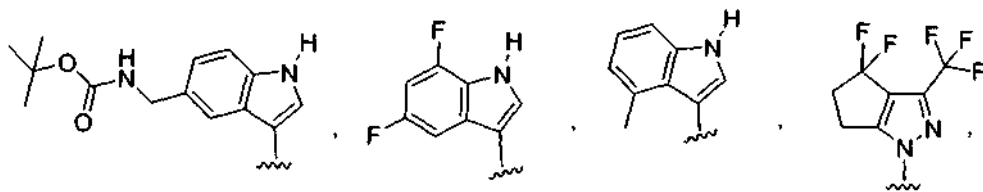
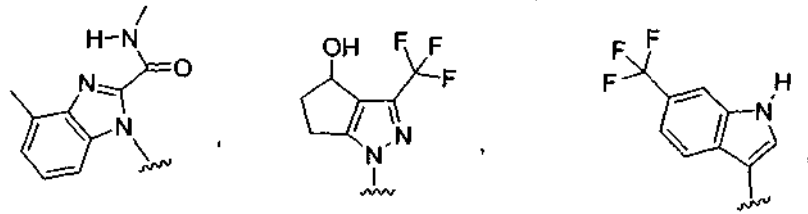
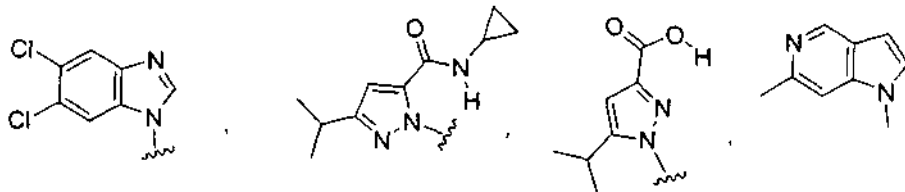




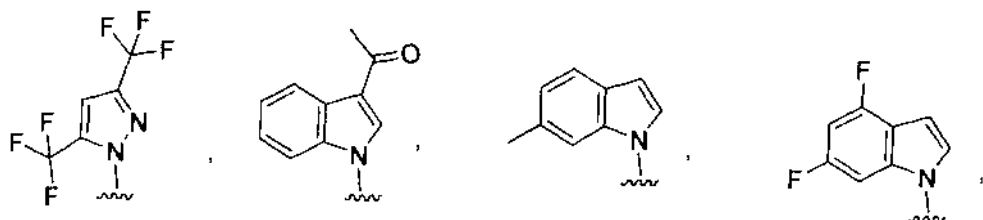
5

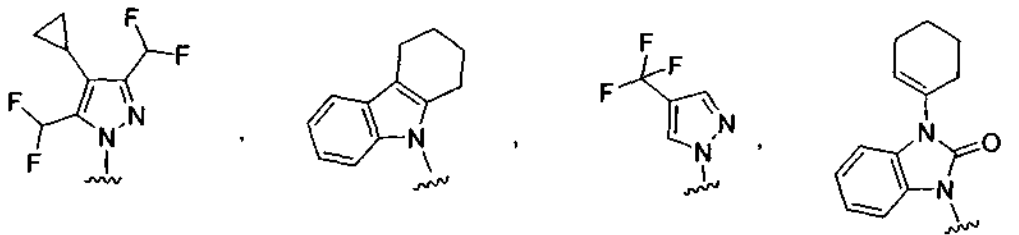
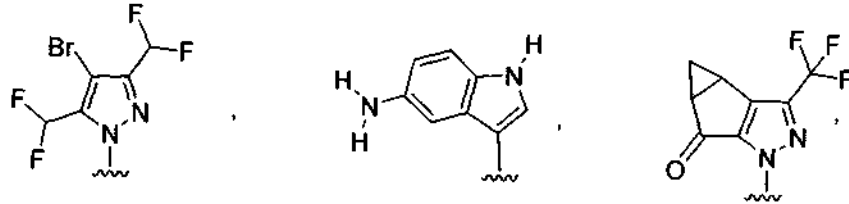
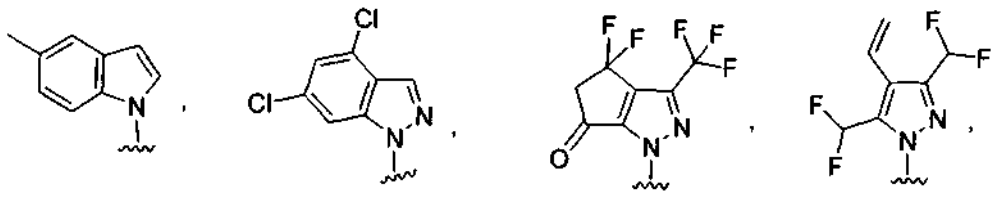


5

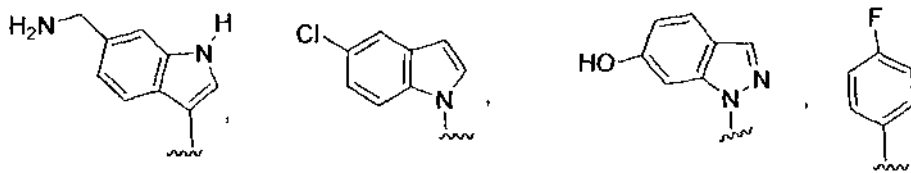
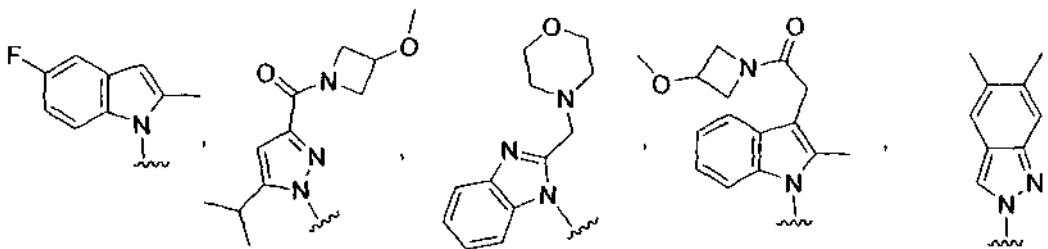
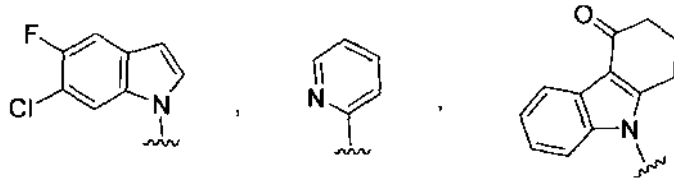


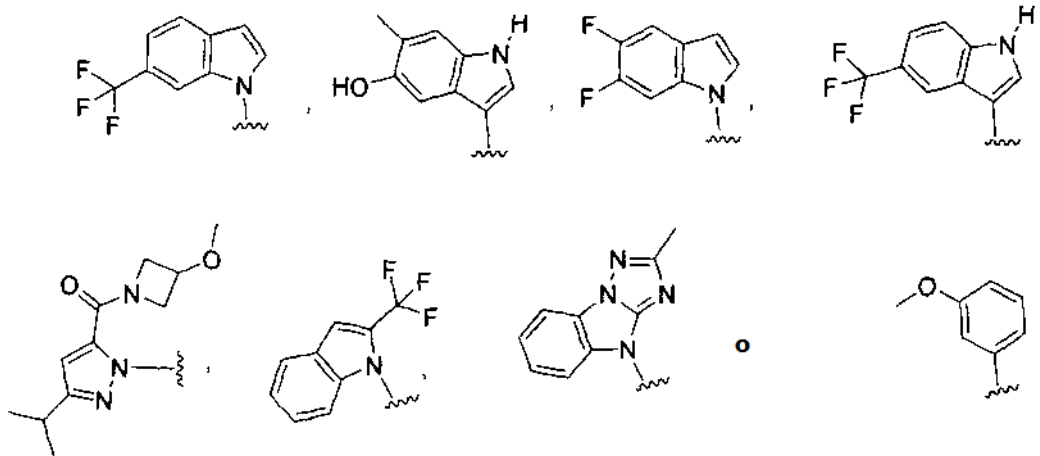
10



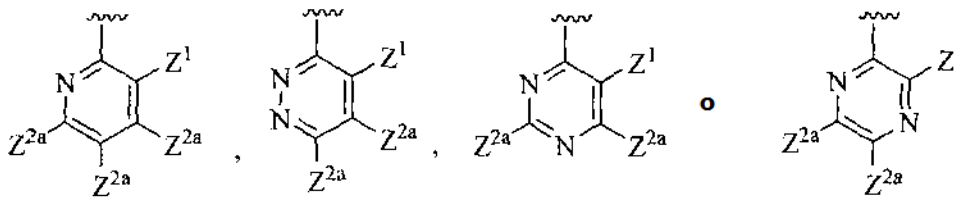


5

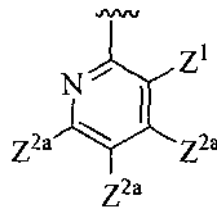




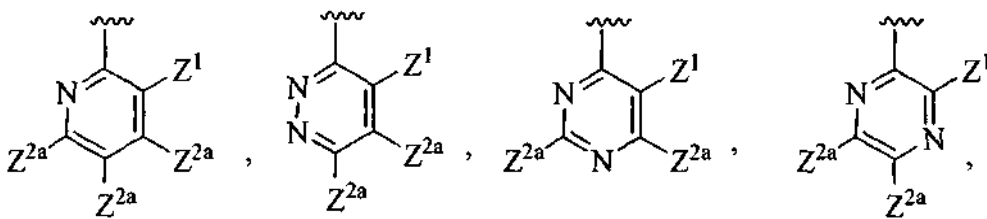
5 Un valor específico para A es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en el que cualquier piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo de A está sustituido con un grupo Z<sup>1</sup> y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2</sup>.  
 Otro valor específico para A es:



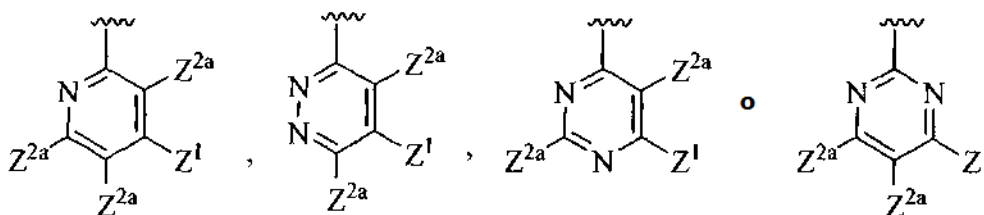
10 en el que cada Z<sup>2a</sup> se selecciona independientemente entre H y Z<sup>2</sup>.  
 Otro valor específico para A es:



15 en el que cada Z<sup>2a</sup> se selecciona independientemente entre H y Z<sup>2</sup>.  
 Otro valor específico para A es:



20



en el que cada  $Z^{2a}$  se selecciona independientemente entre H y  $Z^2$ .

5 Un valor específico para  $Z^{2a}$  es H.

Un valor específico para  $Z^1$  es alquinilo ( $C_2-C_8$ ), carbociclo ( $C_3-C_7$ ), arilo, heteroarilo o heterociclo, en el que cualquier carbociclo ( $C_3-C_7$ ), arilo, heteroarilo o heterociclo de  $Z^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1a}$  o  $Z^{1b}$  y en el que cualquier alquinilo ( $C_2-C_8$ ) de  $Z^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1a}$ .

10 Otro valor específico para  $Z^1$  es etinilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, tiofenilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, indazolilo o isoindolin-1-ona, en el que cualquier ciclohexilo, fenilo, piridilo, tiofenilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, indazolilo o isoindolin-1-ona de  $Z^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1a}$  o  $Z^{1b}$ , y en el que cualquier etinilo de  $Z^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1a}$ .

15 Otro valor específico para  $Z^1$  es alquinilo ( $C_2-C_8$ ) o arilo, en el que cualquier arilo de  $Z^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1a}$  o  $Z^{1b}$  y en el que cualquier alquinilo ( $C_2-C_8$ ) de  $Z^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1a}$ .

20 Otro valor específico para  $Z^1$  es etinilo o fenilo, en el que cualquier fenilo de  $Z^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1a}$  o  $Z^{1b}$ , y en el que cualquier etinilo de  $Z^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1a}$ .

Otro valor específico para  $Z^1$  es alquinilo ( $C_2-C_8$ ), carbociclo ( $C_3-C_7$ ), arilo, heteroarilo o heterociclo, en el que cualquier carbociclo ( $C_3-C_7$ ), arilo, heteroarilo, o heterociclo de  $Z^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1a}$  o  $Z^{1b}$  y en el que cualquier alquinilo ( $C_2-C_8$ ) de  $Z^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1a}$ .

25 Otro valor específico para  $Z^1$  es alquinilo ( $C_2-C_8$ ), arilo, heteroarilo o heterociclo, en el que cualquier arilo, heteroarilo, o heterociclo de  $Z^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1a}$  o  $Z^{1b}$  y en el que cualquier alquinilo ( $C_2-C_8$ ) de  $Z^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1a}$ .

30 Otro valor específico para  $Z^1$  es arilo, heteroarilo o heterociclo, en el que cualquier arilo, heteroarilo, o heterociclo de  $Z^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1a}$  o  $Z^{1b}$ .

35 Un valor específico para  $Z^{1a}$  es carbociclo ( $C_3-C_7$ ), heteroarilo, heterociclo, halógeno,  $-CN$ ,  $-OR_{n2}$ ,  $-S(O)_2NR_{q2}R_{r2}$ ,  $-NR_{q2}R_{r2}$ ,  $-C(O)R_{n2}$ ,  $-C(O)NR_{p2}R_{q2}$  o  $-C(=NOR_{n2})CN$ , en el que cualquier carbociclo ( $C_3-C_7$ ), heteroarilo o heterociclo de  $Z^{1a}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1c}$  o  $Z^{1d}$ , y cada  $Z^{1b}$  se selecciona independientemente entre alquilo ( $C_1-C_8$ ), en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_8$ ) de  $Z^{1b}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1c}$ .

40 Otro valor específico para  $Z^{1a}$  es ciclopropilo, N-etil-3-amina-oxetan-3-ilo, N-etil-lamina-2,2,2-trifluoroetanoilo, triazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo, 3-trifluorometilisoxazol-5-ilo, 2-carboxi-etilo, 2-morfolinoetoxi, flúor, cloro,  $-CN$ , metoxi,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-C(=NOCH_3)CN$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)N(CH_3)_2$  o  $-C(O)NH(CH_3)$ , y en el que cada  $Z^{1b}$  es metilo.

45 Otro valor específico para  $Z^{1a}$  es arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo ( $C_3-C_7$ ), halógeno,  $CN$ ,  $-OR_{n2}$ ,  $-S(O)_2R_{p2}$ ,  $-S(O)_2NR_{q2}R_{r2}$ ,  $-NR_{q2}R_{r2}$ ,  $-NR_{n2}COR_{p2}$ ,  $-NR_{n2}CO_2R_{p2}$ ,  $-NR_{n2}CONR_{q2}R_{r2}$ ,  $-NR_{n2}S(O)_2R_{p2}$ ,  $-C(O)R_{n2}$  y  $-C(O)NR_{q2}R_{r2}$ , en el que cualquier arilo, heteroarilo, heterociclo y carbociclo ( $C_3-C_7$ ) de  $Z^{1a}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1c}$  o  $Z^{1d}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5); y cada  $Z^{1b}$  se selecciona independientemente entre alquilo ( $C_1-C_8$ ) y alquinilo ( $C_2-C_8$ ), en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_8$ ) y alquinilo ( $C_2-C_8$ ) de  $Z^{1b}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1c}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5).

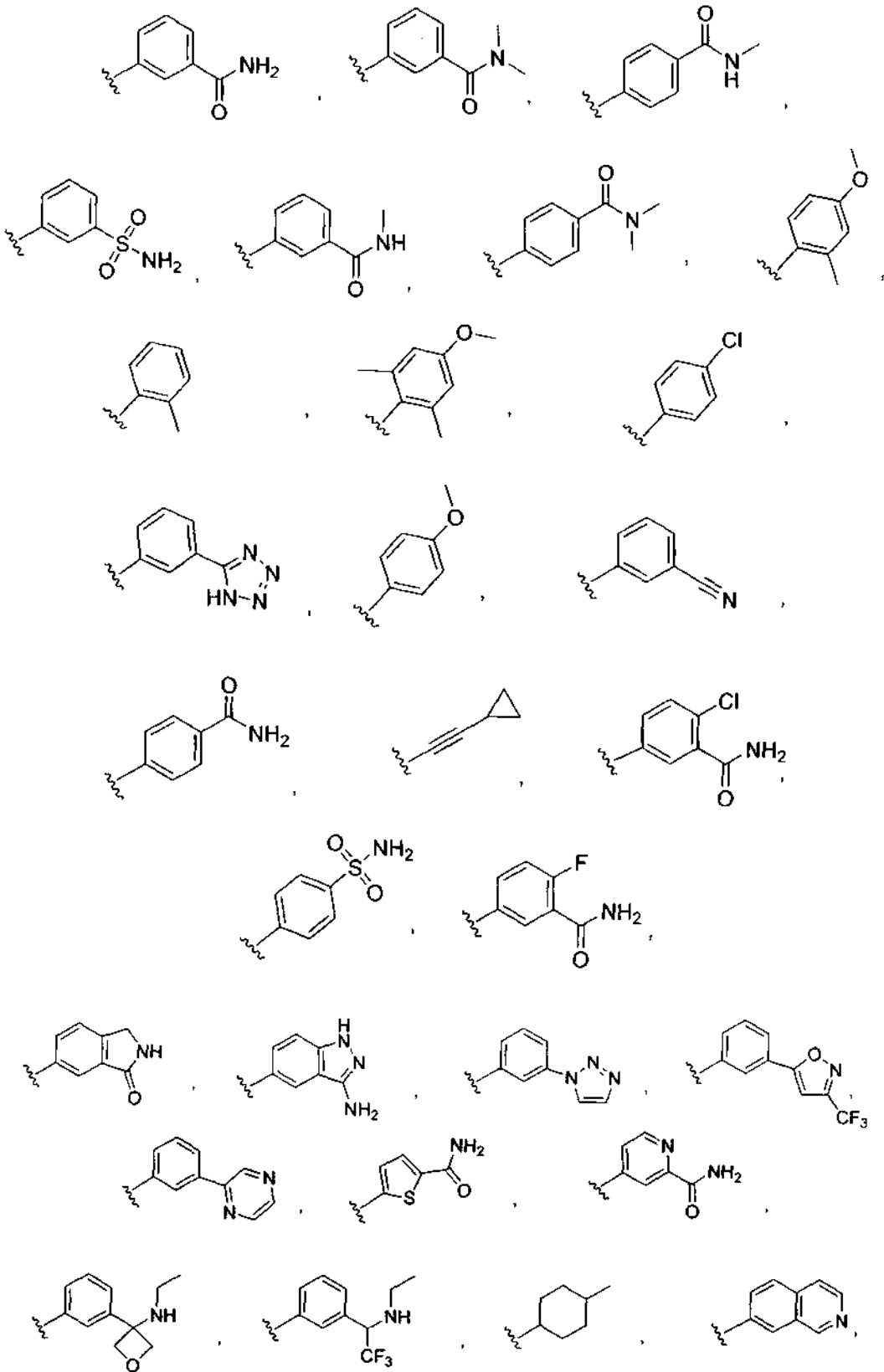
50 Otro valor específico para  $Z^{1c}$  es arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno,  $CN$ ,  $-OR_{n2}$ ,  $-S(O)_2R_{p2}$ ,  $-S(O)_2NR_{q2}R_{r2}$ ,  $-NR_{q2}R_{r2}$ ,  $-NR_{n2}COR_{p2}$ ,  $-NR_{n2}CO_2R_{p2}$ ,  $-NR_{n2}CONR_{q2}R_{r2}$ ,  $-NR_{n2}S(O)_2R_{p2}$ ,  $-C(O)R_{n2}$  y  $-C(O)NR_{q2}R_{r2}$ , en el que cualquier arilo, heteroarilo, heterociclo y carbociclo ( $C_3-C_7$ ) de  $Z^{1a}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1c}$  o  $Z^{1d}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5); y cada  $Z^{1b}$  se selecciona independientemente entre alquilo ( $C_1-C_8$ ) y alquinilo ( $C_2-C_8$ ), en el que cualquier alquilo ( $C_1-C_8$ ) y alquinilo ( $C_2-C_8$ ) de  $Z^{1b}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1c}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5).

55

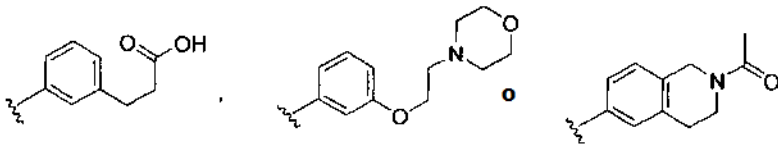


Un valor específico para Z<sup>1</sup> es:

5

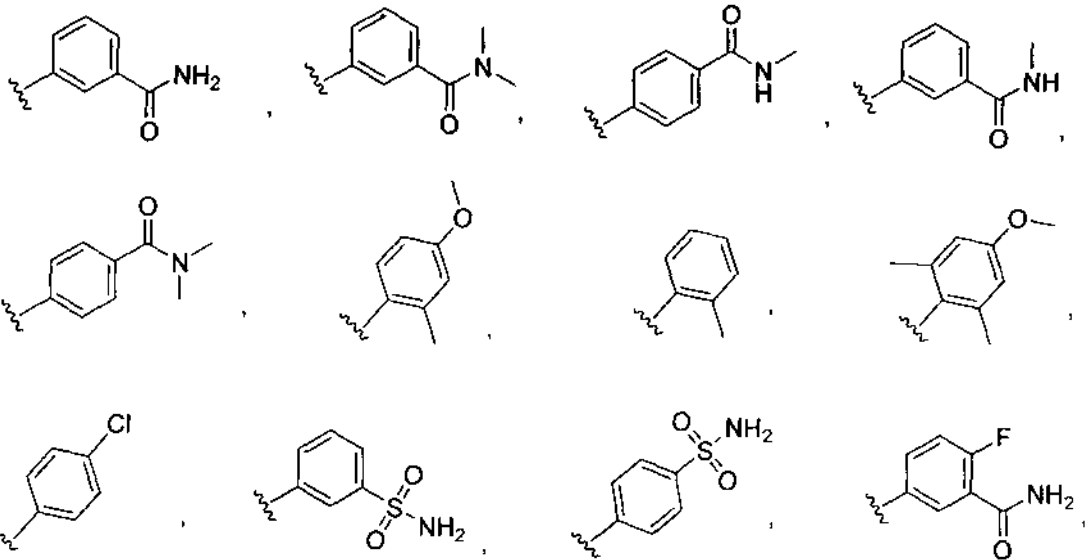


10

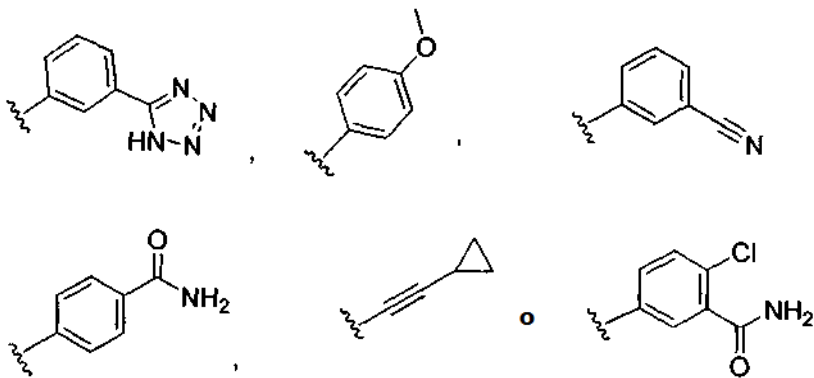


Otro valor para Z<sup>1</sup> es:

5

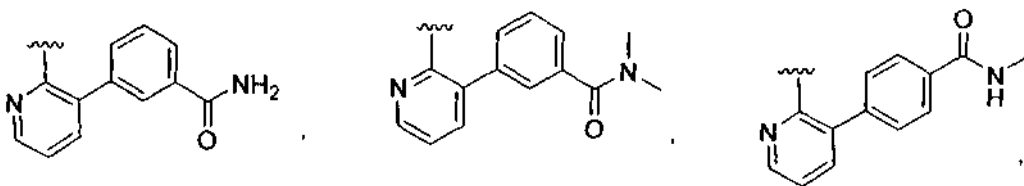


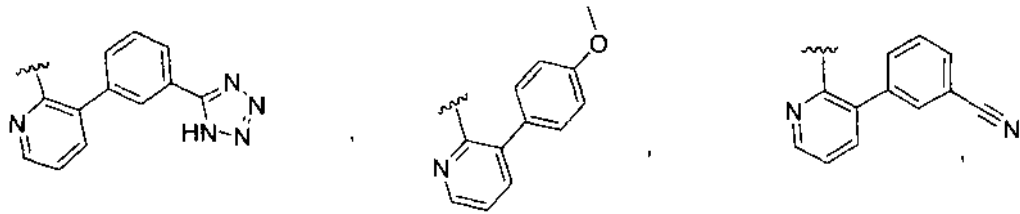
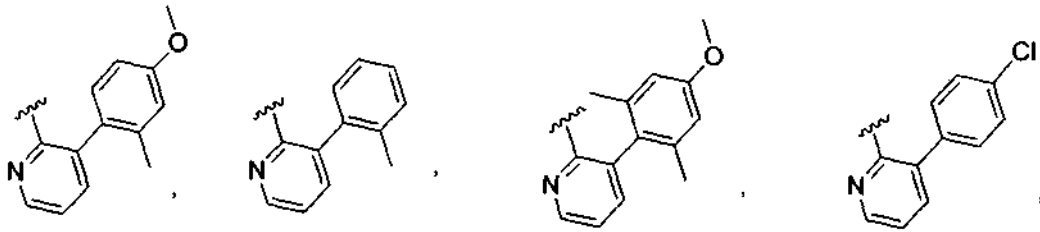
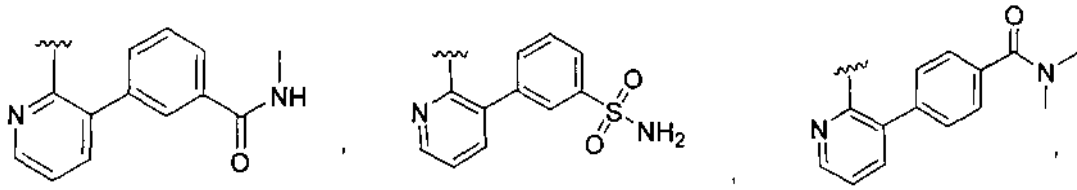
10



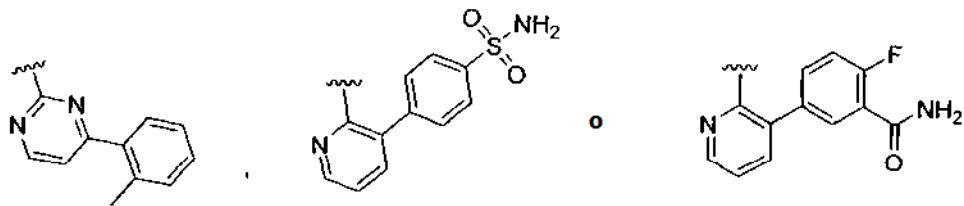
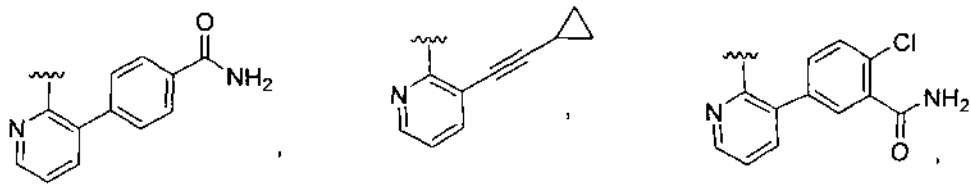
Un valor específico para A es:

15



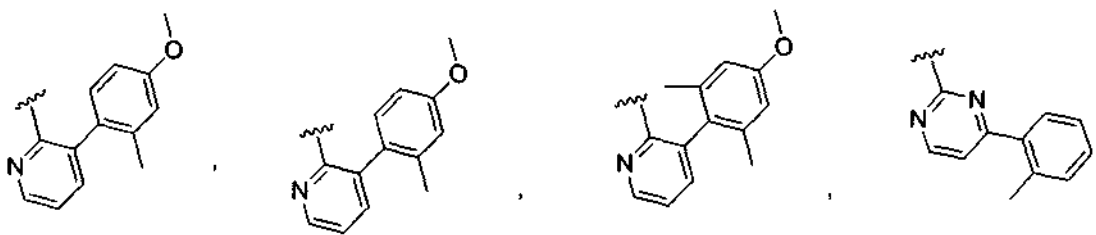


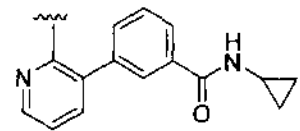
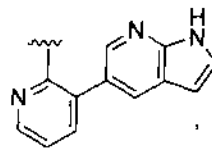
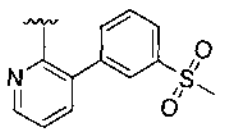
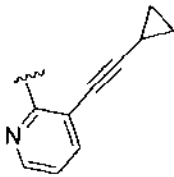
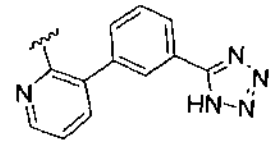
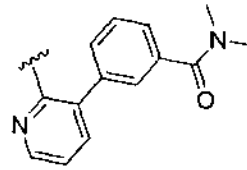
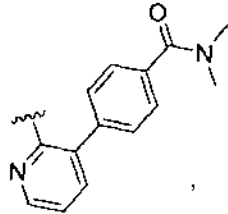
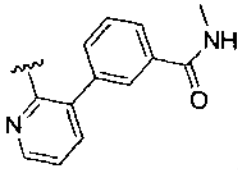
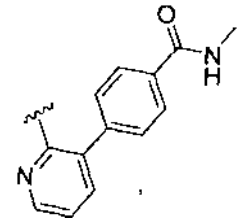
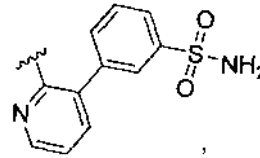
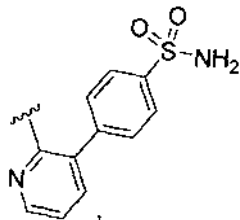
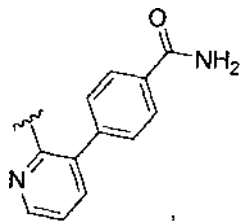
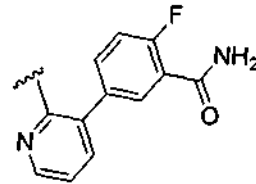
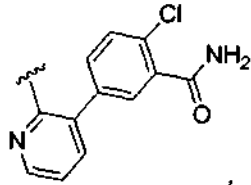
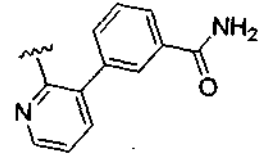
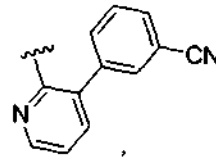
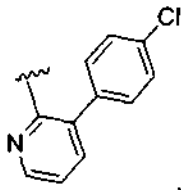
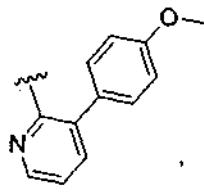
5



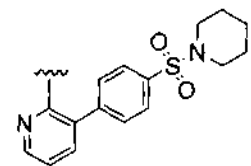
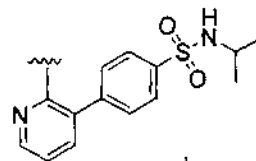
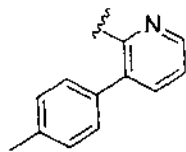
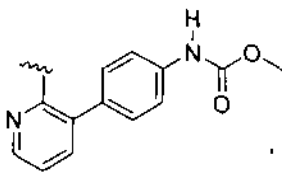
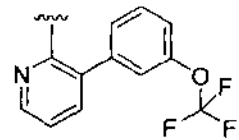
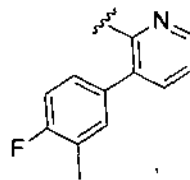
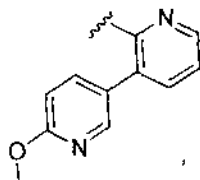
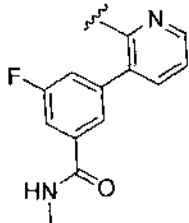
10

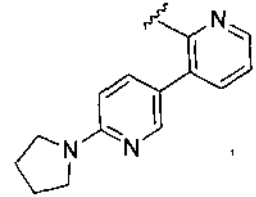
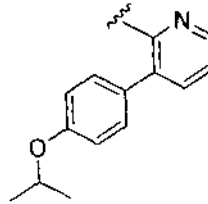
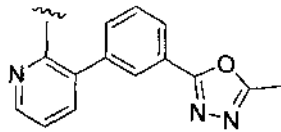
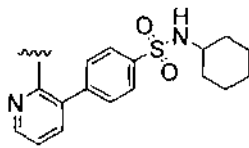
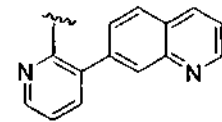
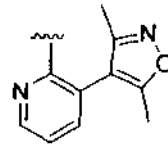
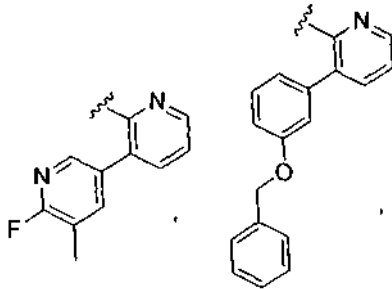
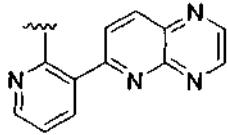
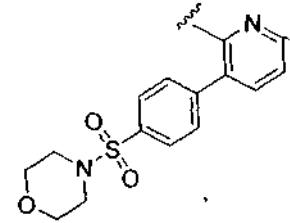
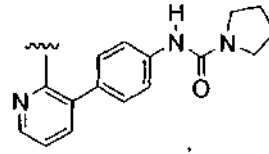
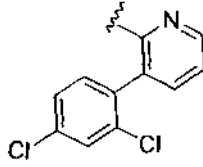
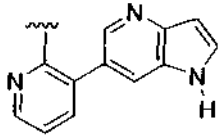
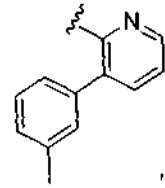
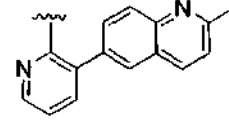
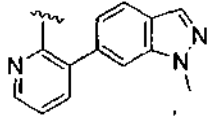
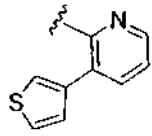
Otro valor específico para A es:



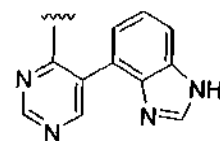
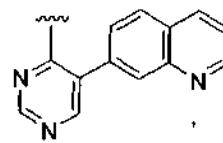
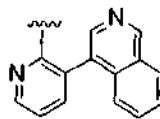
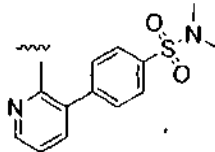
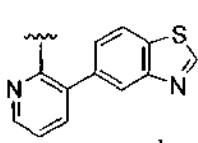
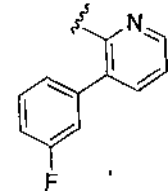
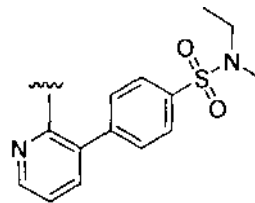
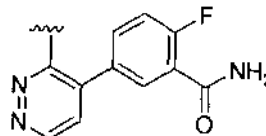
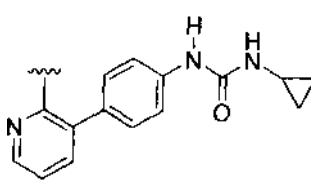
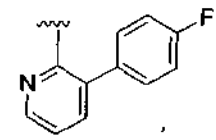
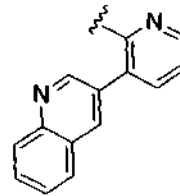
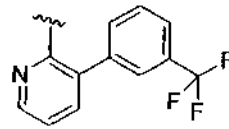
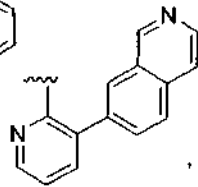
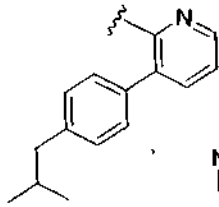


5

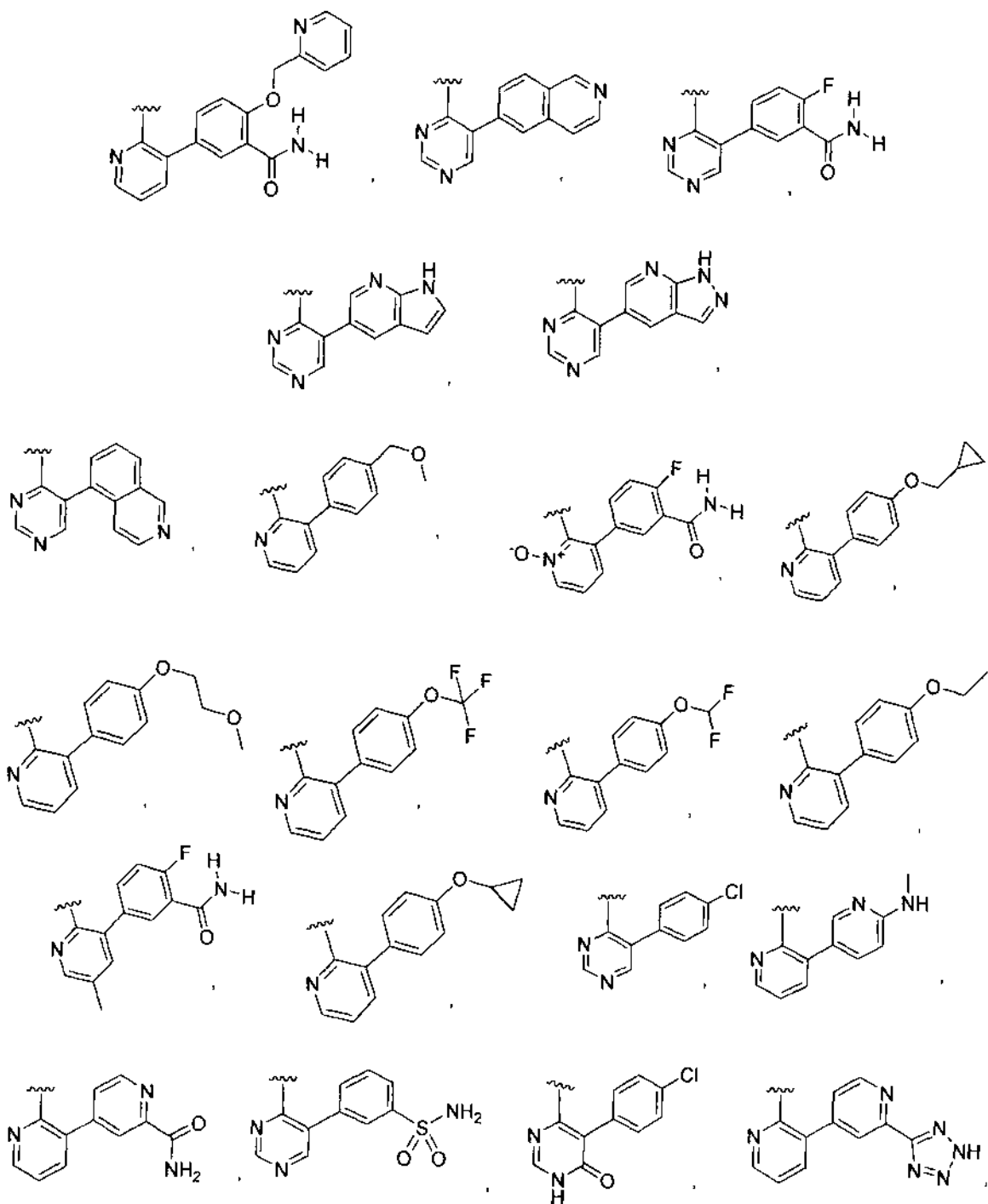


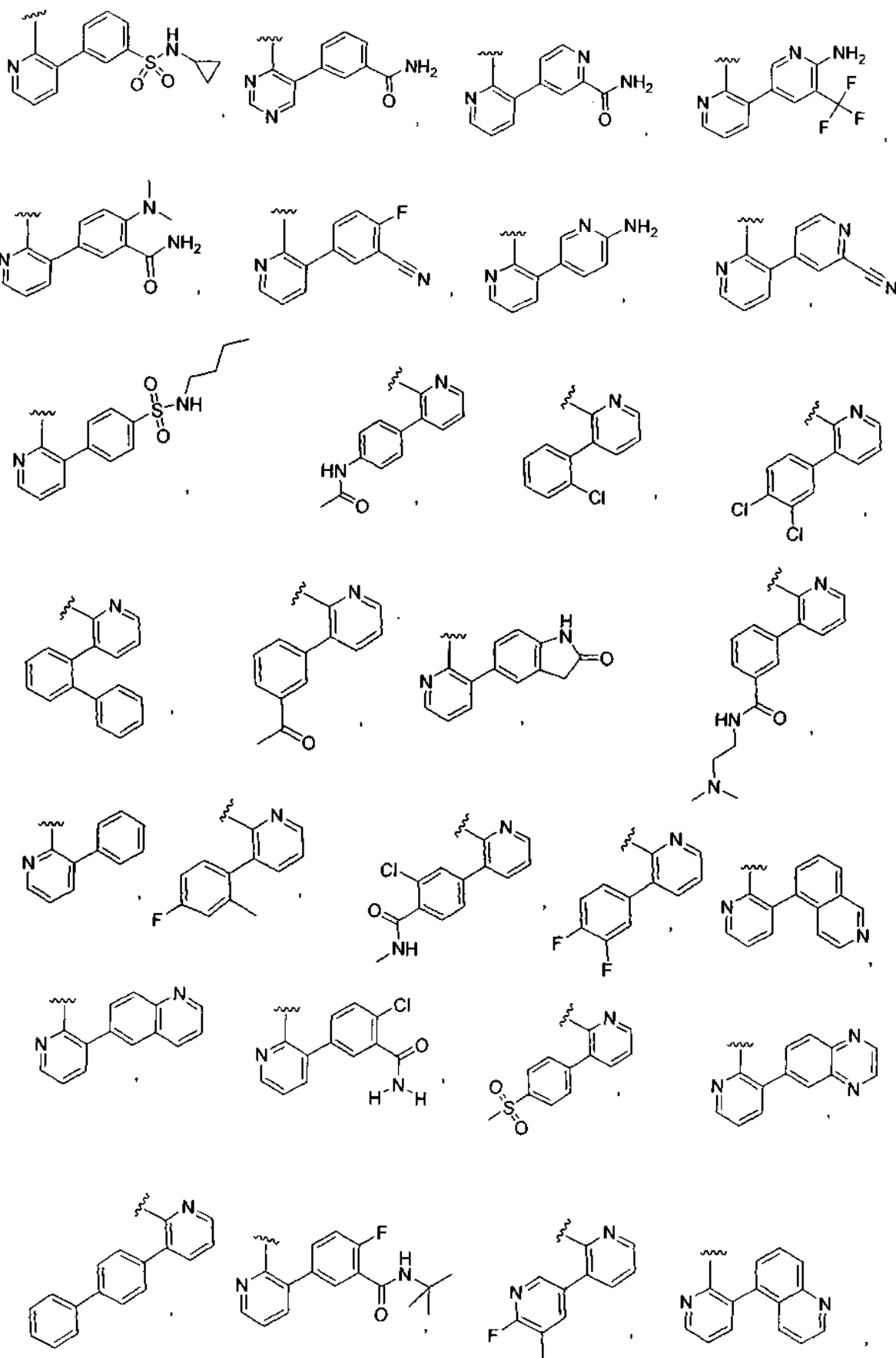


5

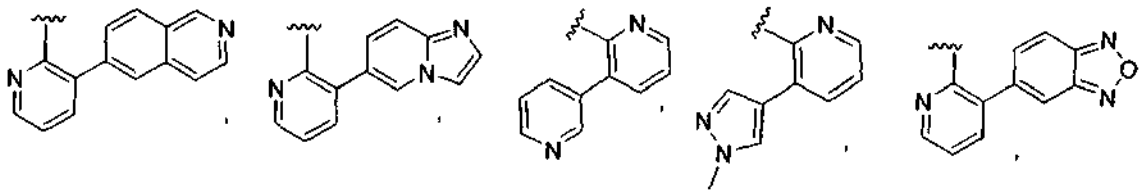
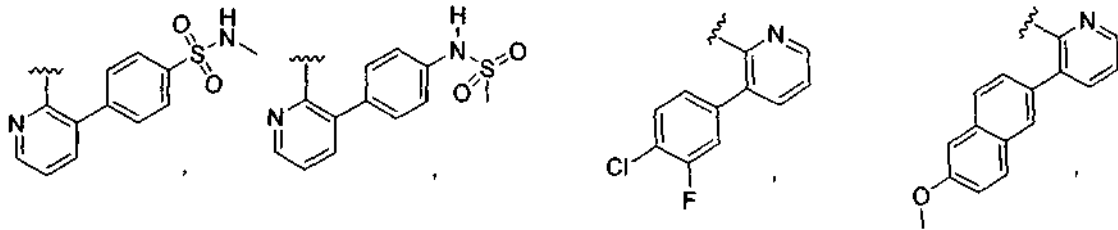
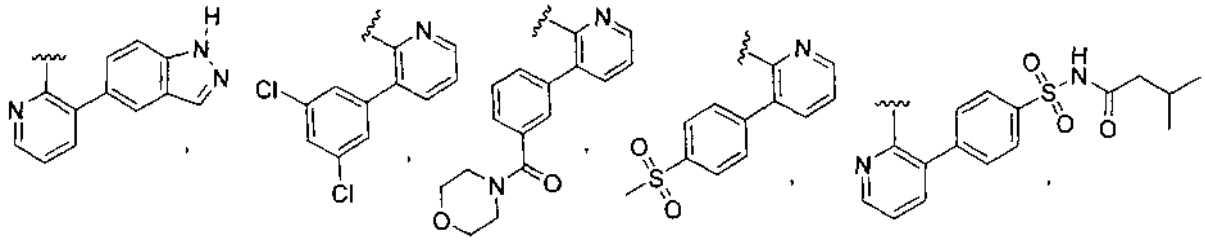


10

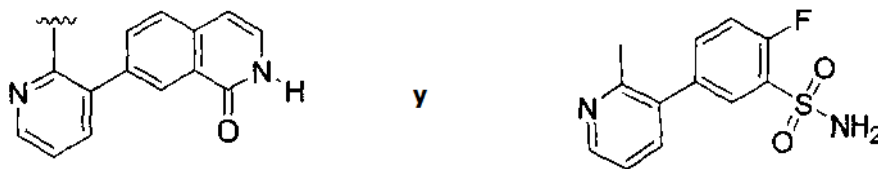
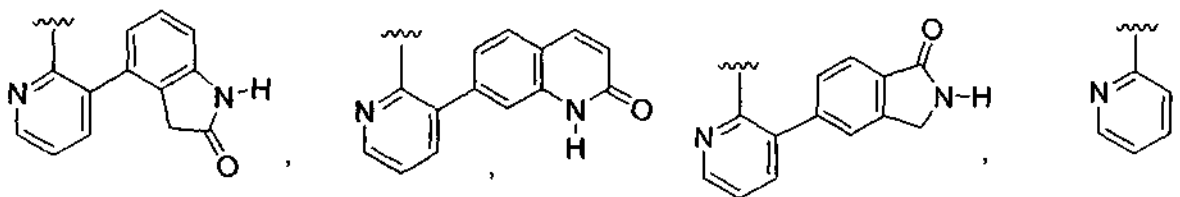
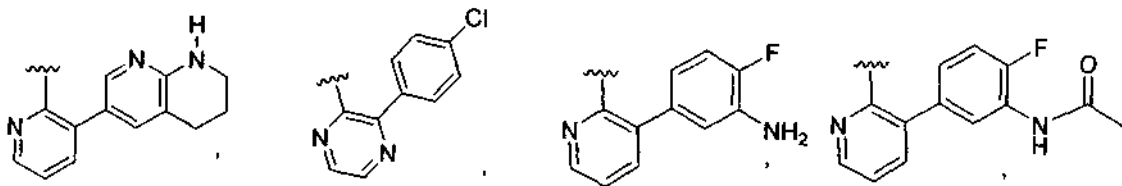




5



5



10

Un valor específico para R<sup>1</sup> es un valor para R<sup>1</sup> como se representa en cualquiera o en todos los ejemplos como se describe en el presente documento a continuación.

15 Un valor específico para R<sup>2</sup> es un valor para R<sup>2</sup> como se representa en cualquiera o en todos los ejemplos como se describe en el presente documento a continuación.

Un valor específico para W es un valor para W como se representa en cualquiera o en todos los ejemplos como se describe en el presente documento a continuación.

20

Un valor específico para A es un valor para A como se representa en cualquiera o en todos los ejemplos como se describe en el presente documento a continuación.



En una realización un compuesto de la invención es un compuesto de fórmula I como se describe en cualquiera o en todos los ejemplos como se describe en el presente documento a continuación.

5 En una realización un compuesto de la invención es un isómero (por ejemplo un estereoisómero, tal como enantiómero o diastereómero) de un compuesto de fórmula I como se describe en cualquiera o en todos los ejemplos como se describe en el presente documento a continuación.

10 En una realización un compuesto de la invención es una mezcla racémica de un compuesto de fórmula I como se describe en cualquiera de los ejemplos como se describe en el presente documento a continuación.

15 En una realización un heteroarilo (sistema de anillo condensado múltiple) es un sistema de anillo que comprende 2, 3 o 4 anillos.

20 En una realización a heteroarilo (sistema de anillo condensado múltiple) es un sistema de anillo que comprende un sistema de anillo que comprende 3 o 4 anillos.

25 En una realización un heteroarilo (sistema de anillo condensado múltiple) es un sistema de anillo que comprende 2 o 3 anillos.

30 En una realización un heteroarilo (sistema de anillo condensado múltiple) es un sistema de anillo que comprende 2 anillos.

35 En una realización un heteroarilo (sistema de anillo condensado múltiple) es un sistema de anillo que comprende 3 anillos.

40 En una realización un heteroarilo (sistema de anillo condensado múltiple) es un sistema de anillo que comprende 4 anillos.

45 En una realización un heterociclo (sistema de anillo condensado múltiple) es un sistema de anillo que comprende 2, 3 o 4 anillos.

50 En una realización un heterociclo (sistema de anillo condensado múltiple) es un sistema de anillo que comprende 3 o 4 anillos.

55 En una realización un heterociclo (sistema de anillo condensado múltiple) es un sistema de anillo que comprende 2 o 3 anillos.

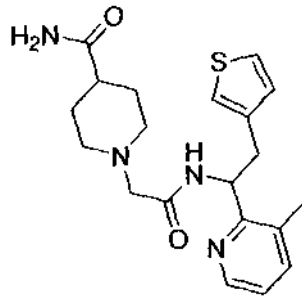
60 En una realización un heterociclo (sistema de anillo condensado múltiple) es un sistema de anillo que comprende 2 anillos.

65 En una realización un heterociclo (sistema de anillo condensado múltiple) es un sistema de anillo que comprende 3 anillos.

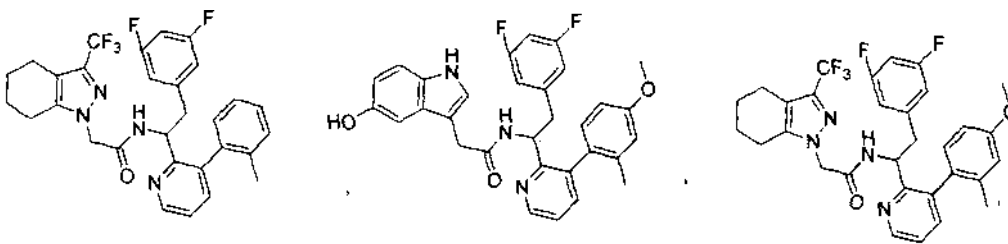
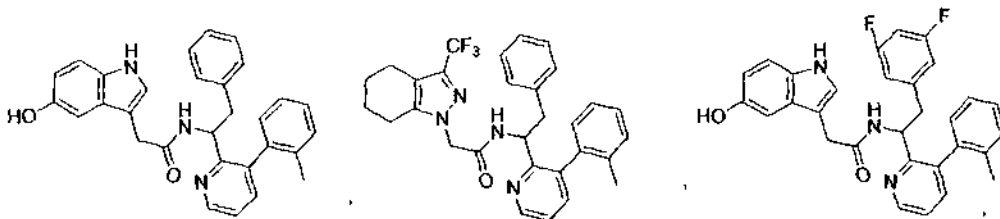
70 En una realización un heterociclo (sistema de anillo condensado múltiple) es un sistema de anillo que comprende 4 anillos.

75 En una realización el término "carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo individual saturado (es decir, cicloalquilo) o individual parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalqueno, cicloalquadieno, etc.) que tiene de 3 a 7 átomos de carbono (es decir carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)). El término "carbociclo" o "carbociclilo" también incluye sistemas de anillo condensado múltiple (por ejemplo sistemas de anillo que comprenden 2, 3 o 4 anillos carbocíclicos). Por consiguiente, el carbociclo incluye carbociclos multicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos multicíclicos pueden conectarse entre sí a través de un átomo de carbono individual para formar una conexión espiro (por ejemplo espiropentano, espiro[4.5]decano, espiro[4.5]decano, etc.), a través de dos átomos de carbono adyacentes para formar una conexión fusionada, tal como un sistema biciclo [4.5], [5.5], [5.6] o [6.6], o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos como un sistema biciclo [5.6] o [6.6] (por ejemplo decahidronaftaleno, norsabinano, norcarano) o a través de dos átomos de carbono no adyacentes para formar una conexión unida por puentes (por ejemplo norbornano, biciclo[2.2.2]octano, etc.). El "carbociclo" o "carbociclilo" también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos oxo (por ejemplo 1, 2 o 3). Los ejemplos no limitantes de carbociclos monociclos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo y 1-ciclohex-3-enilo.

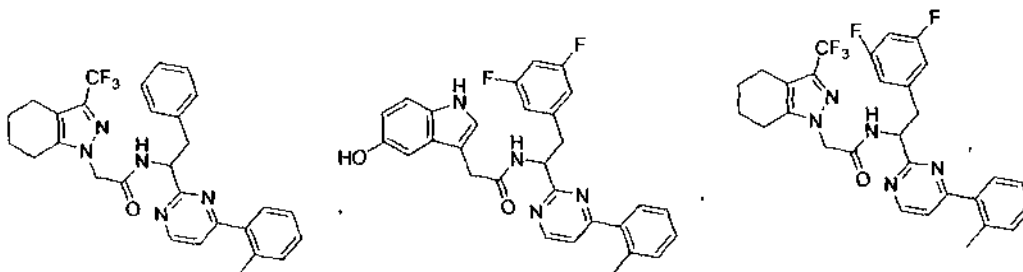
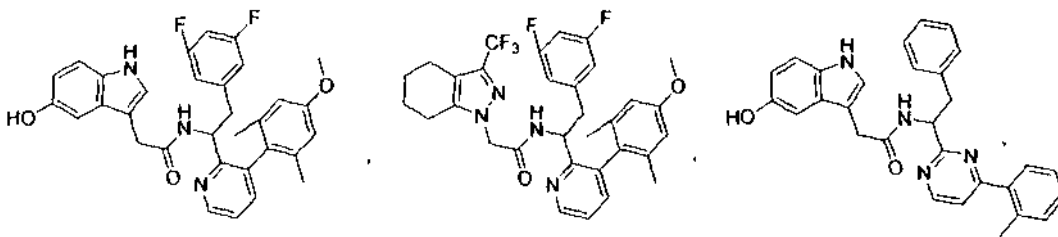
En una realización los compuestos de fórmula I no incluyen el compuesto:

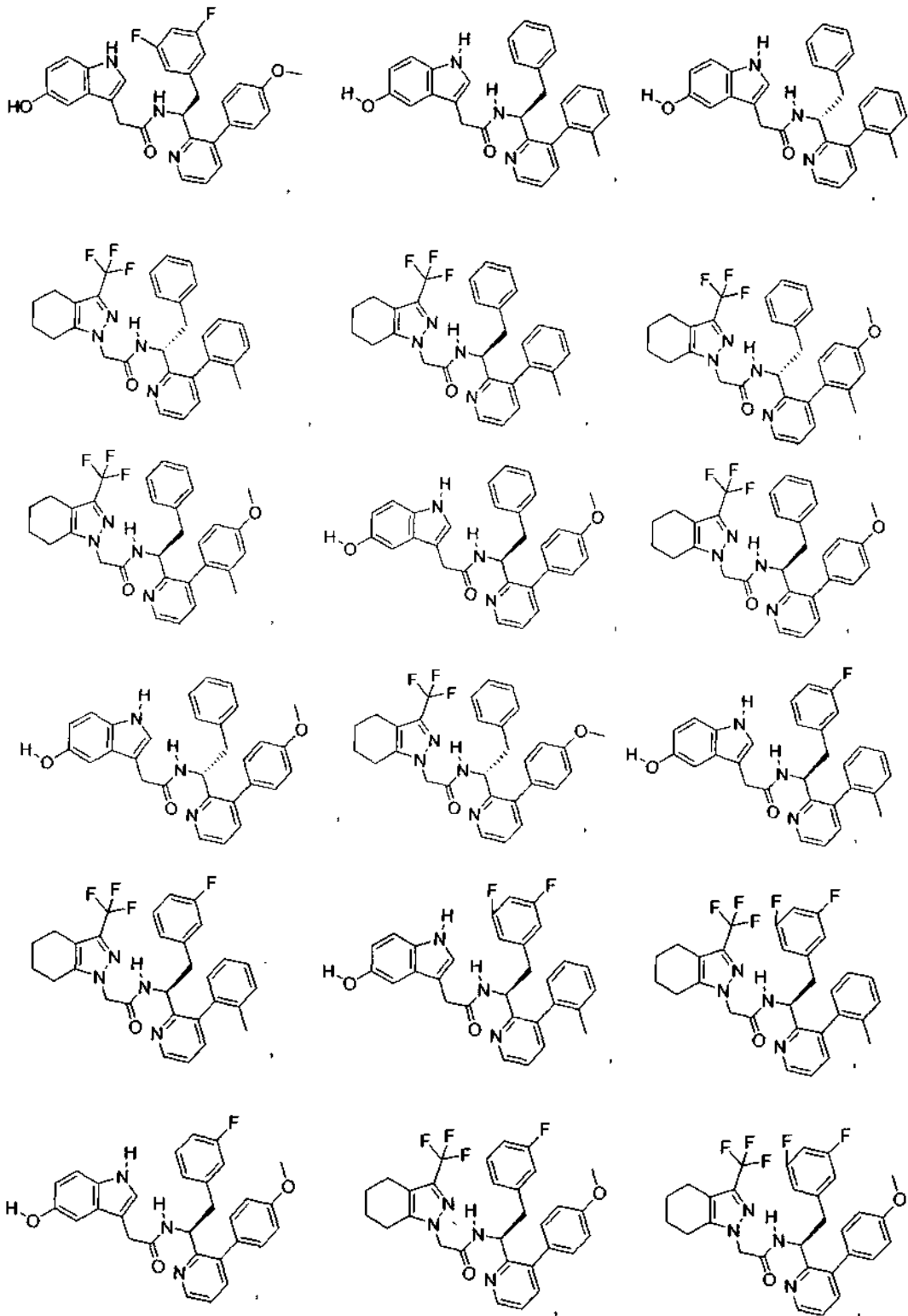


5 En una realización los compuestos de fórmula I incluyen:

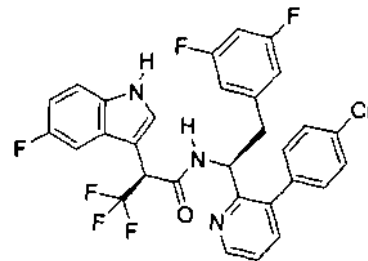
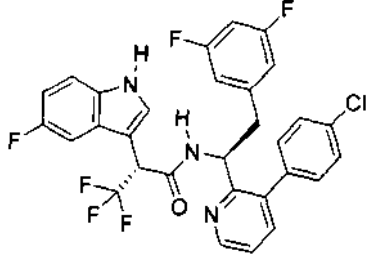
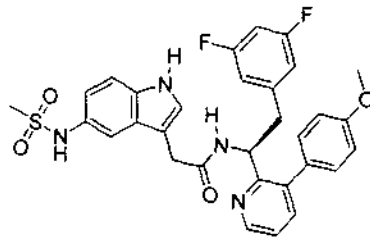
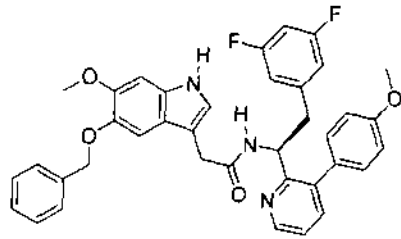
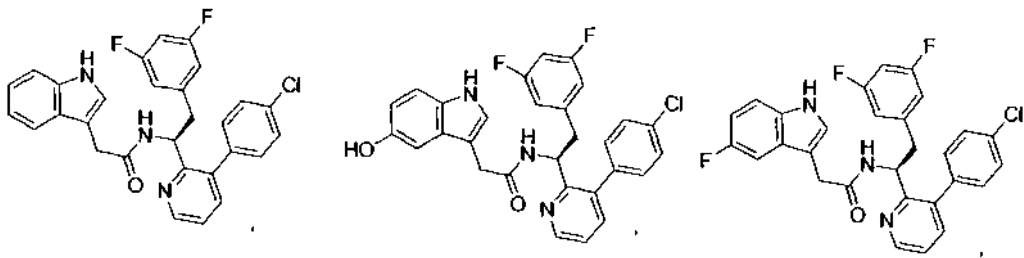


10

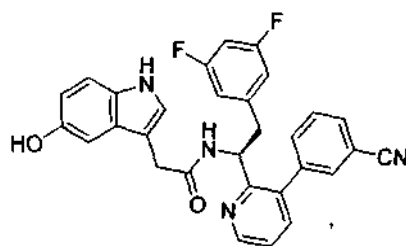
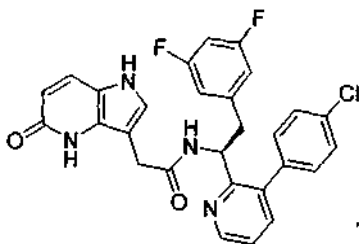
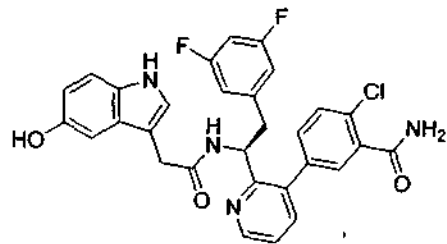
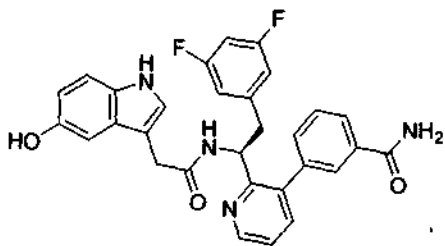
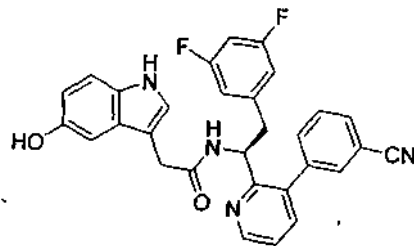
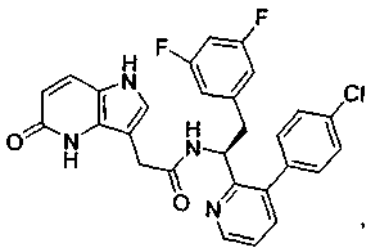




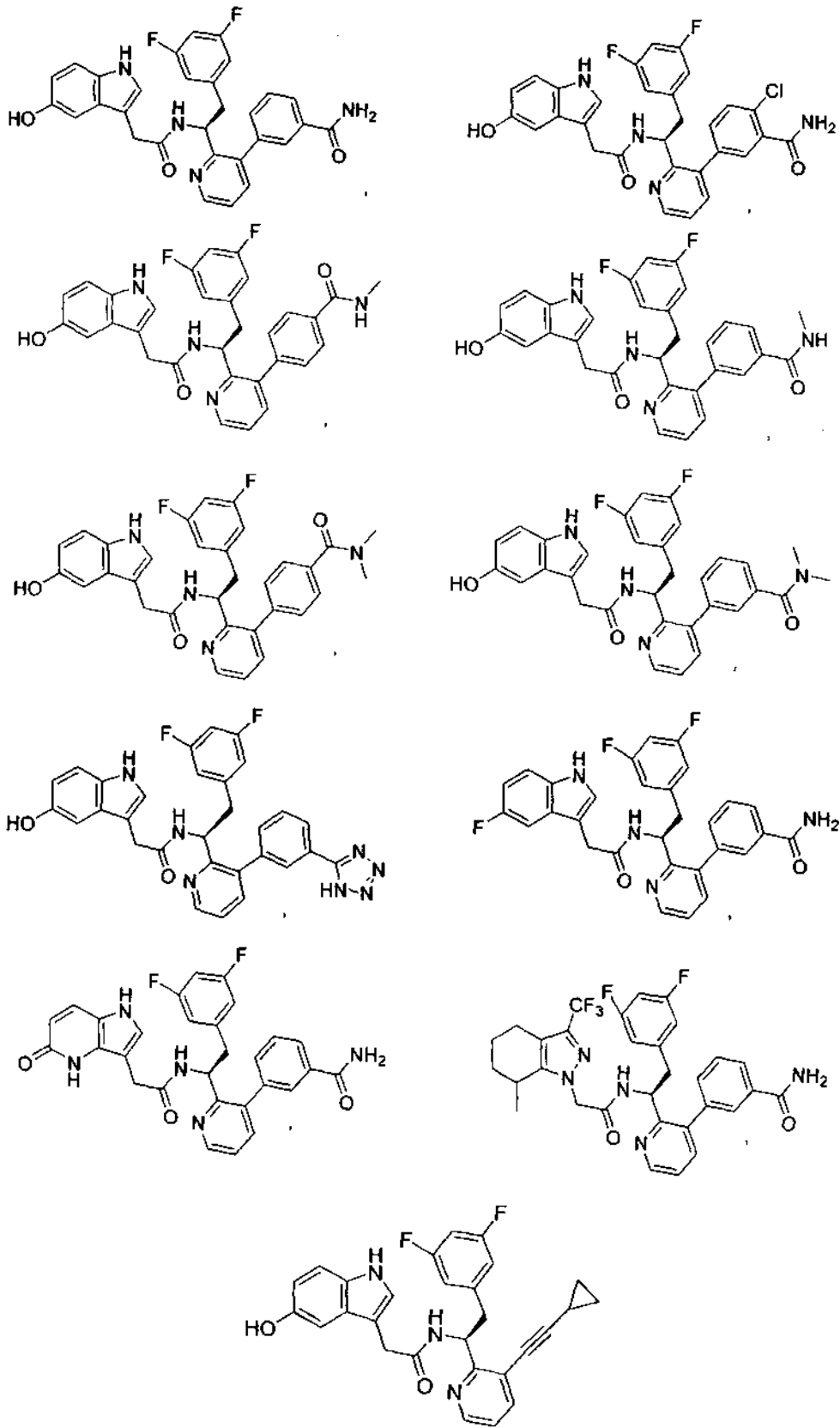
5



5



10



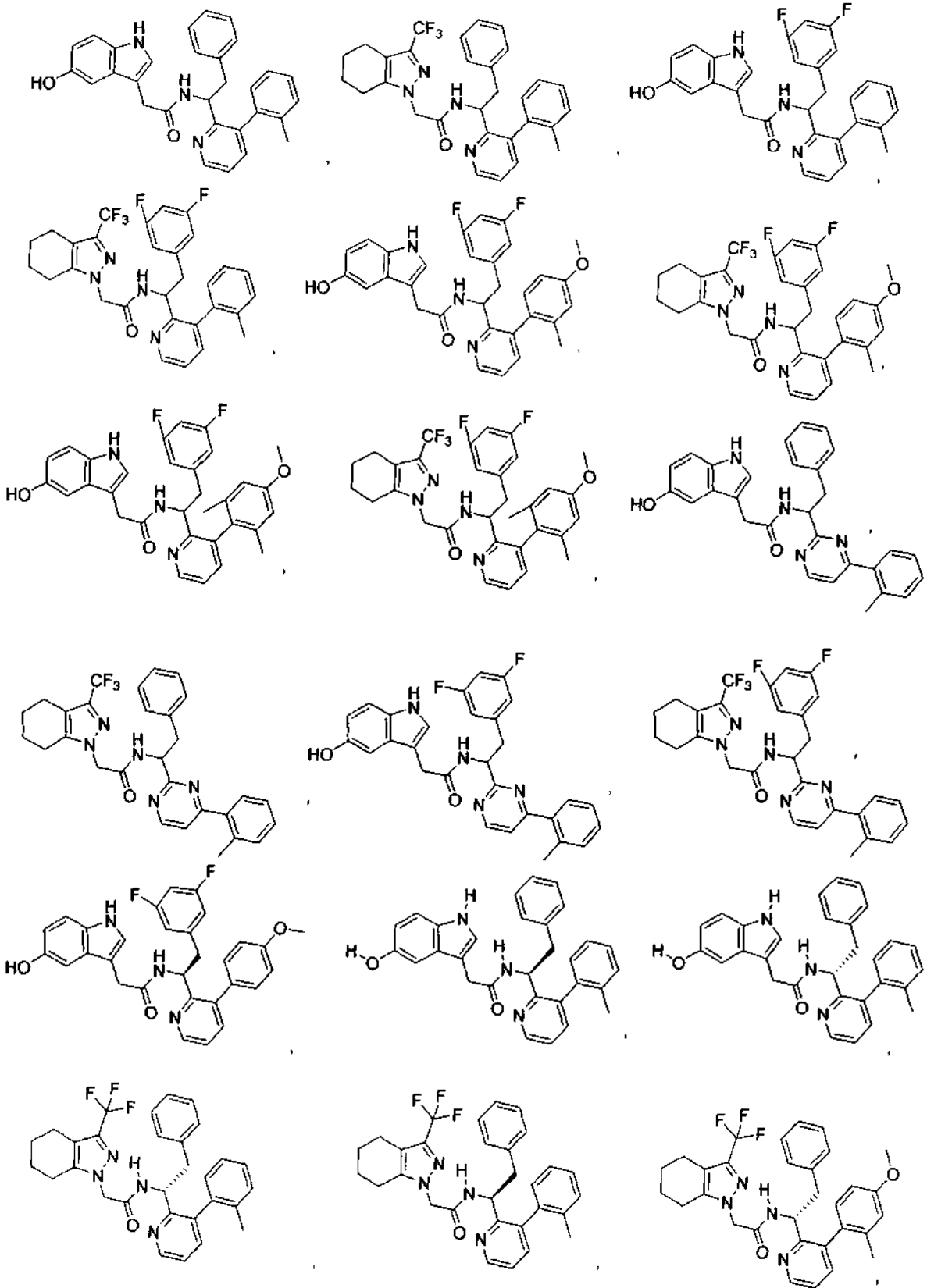
5

y

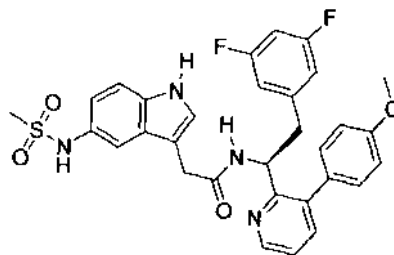
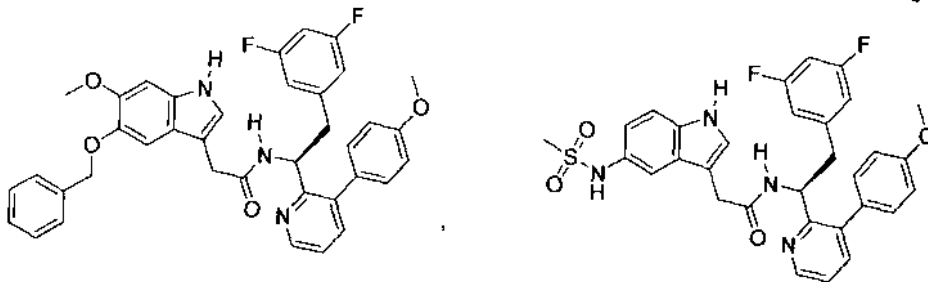
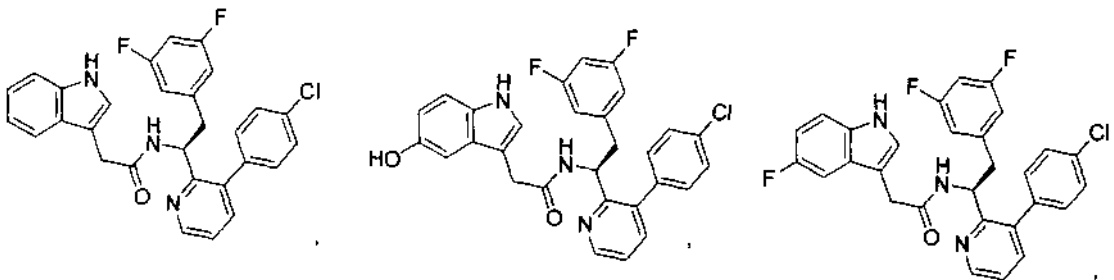
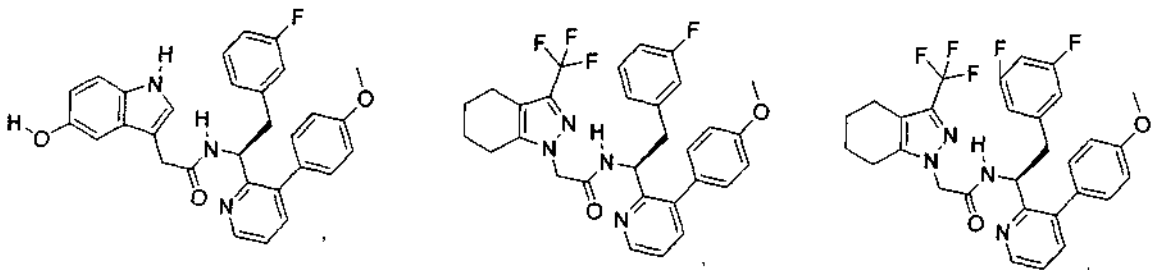
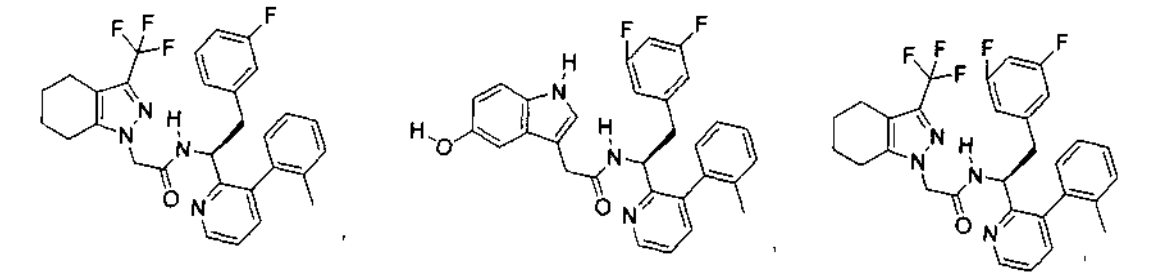
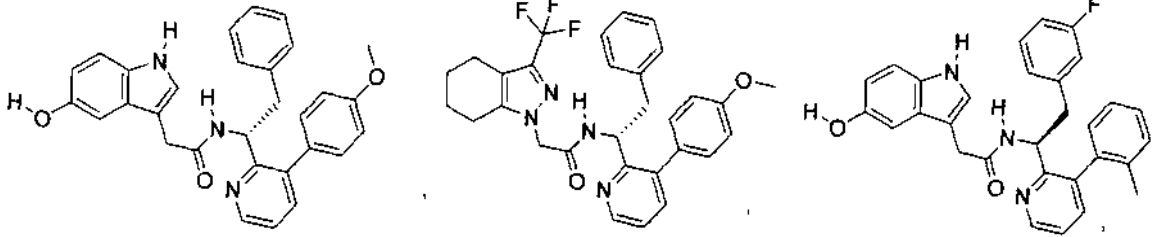
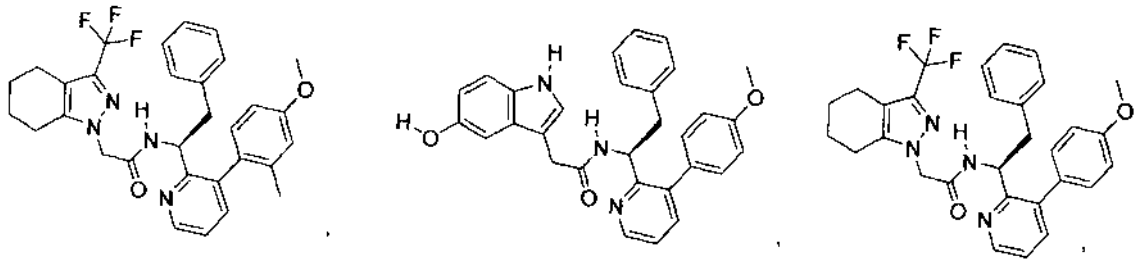
10

y sales de los mismos.

En una realización los compuestos de fórmula I incluyen:

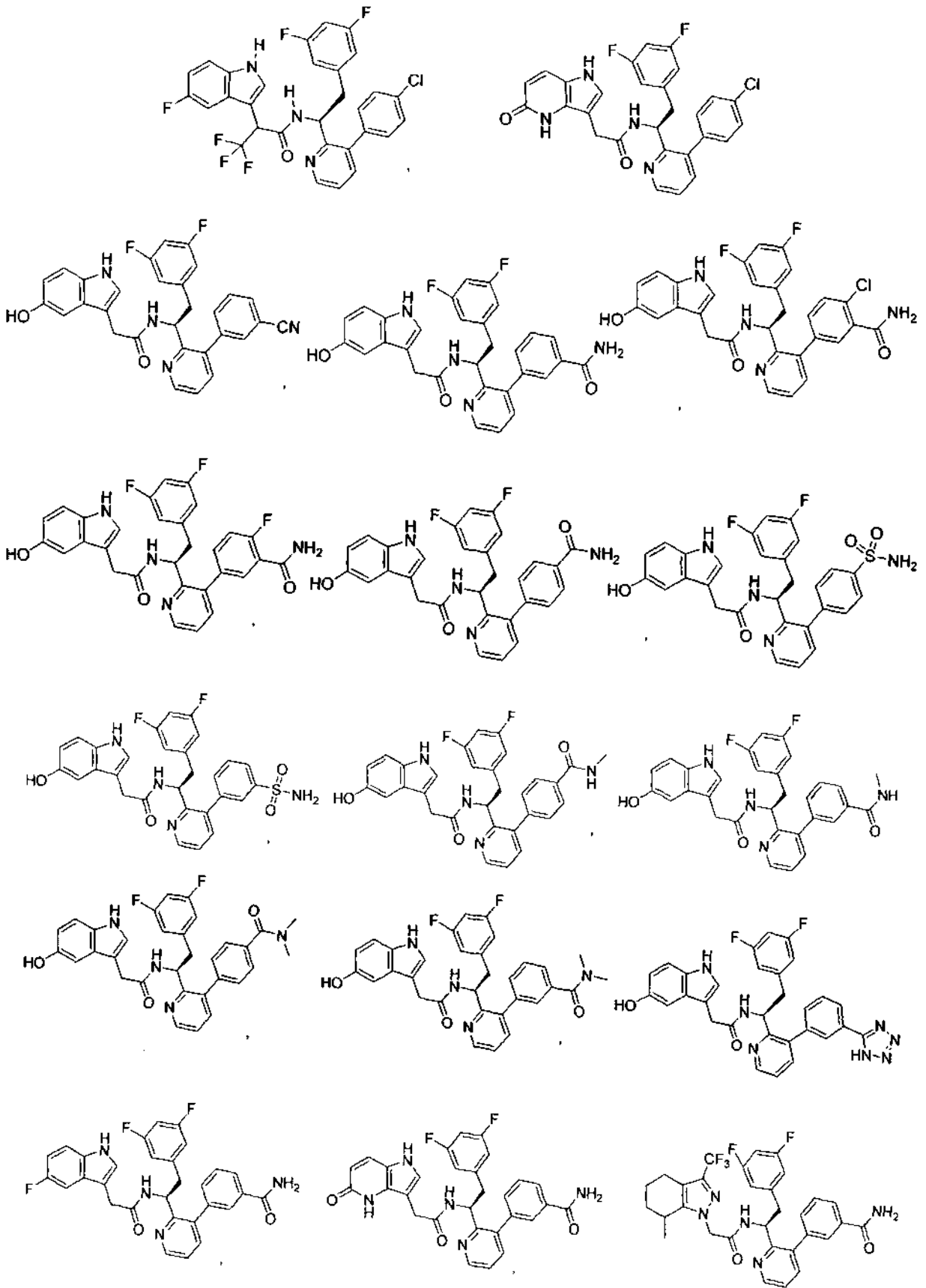


5



5

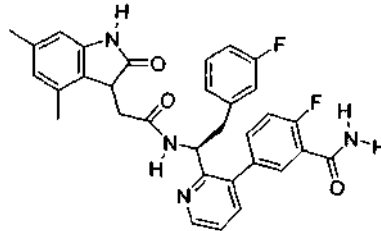
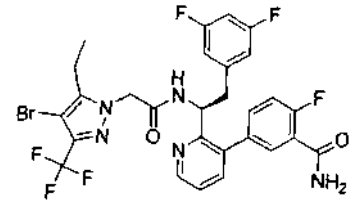
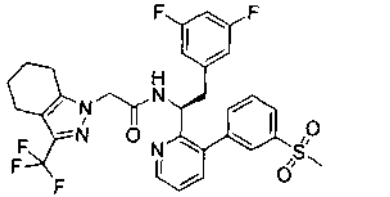
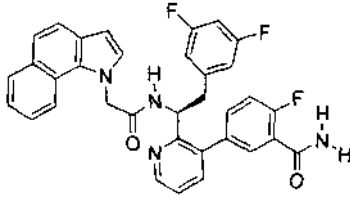
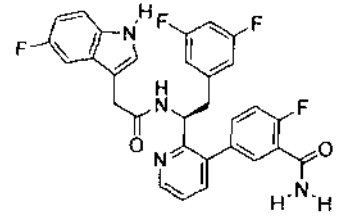
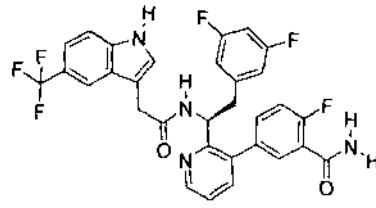
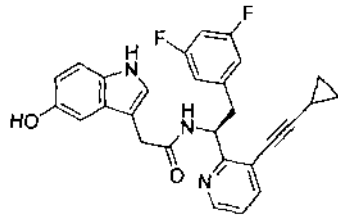
10



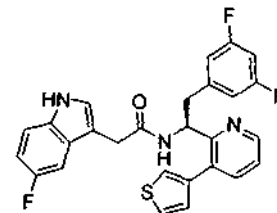
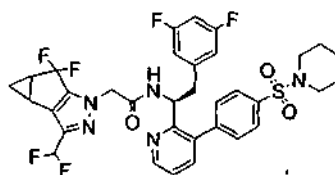
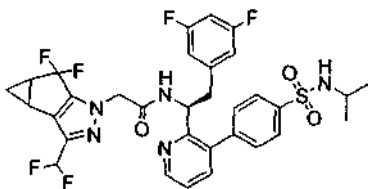
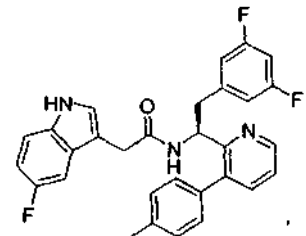
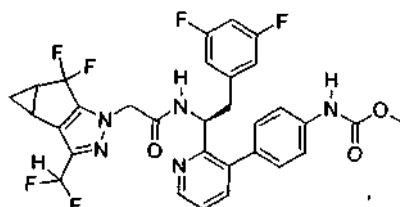
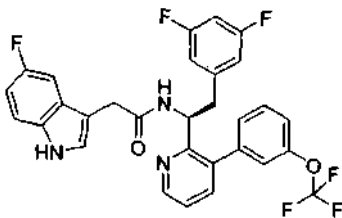
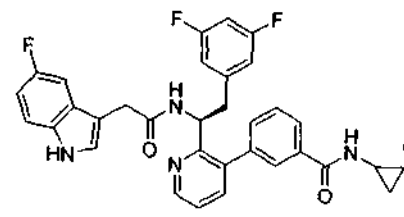
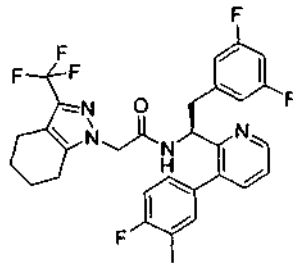
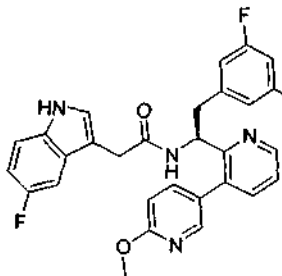
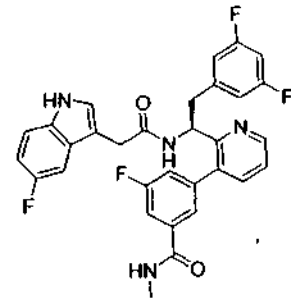
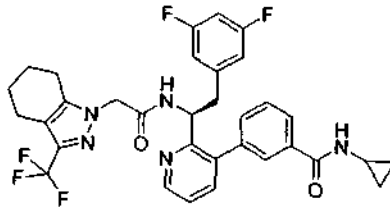
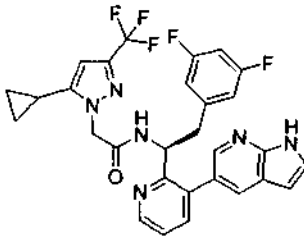
5

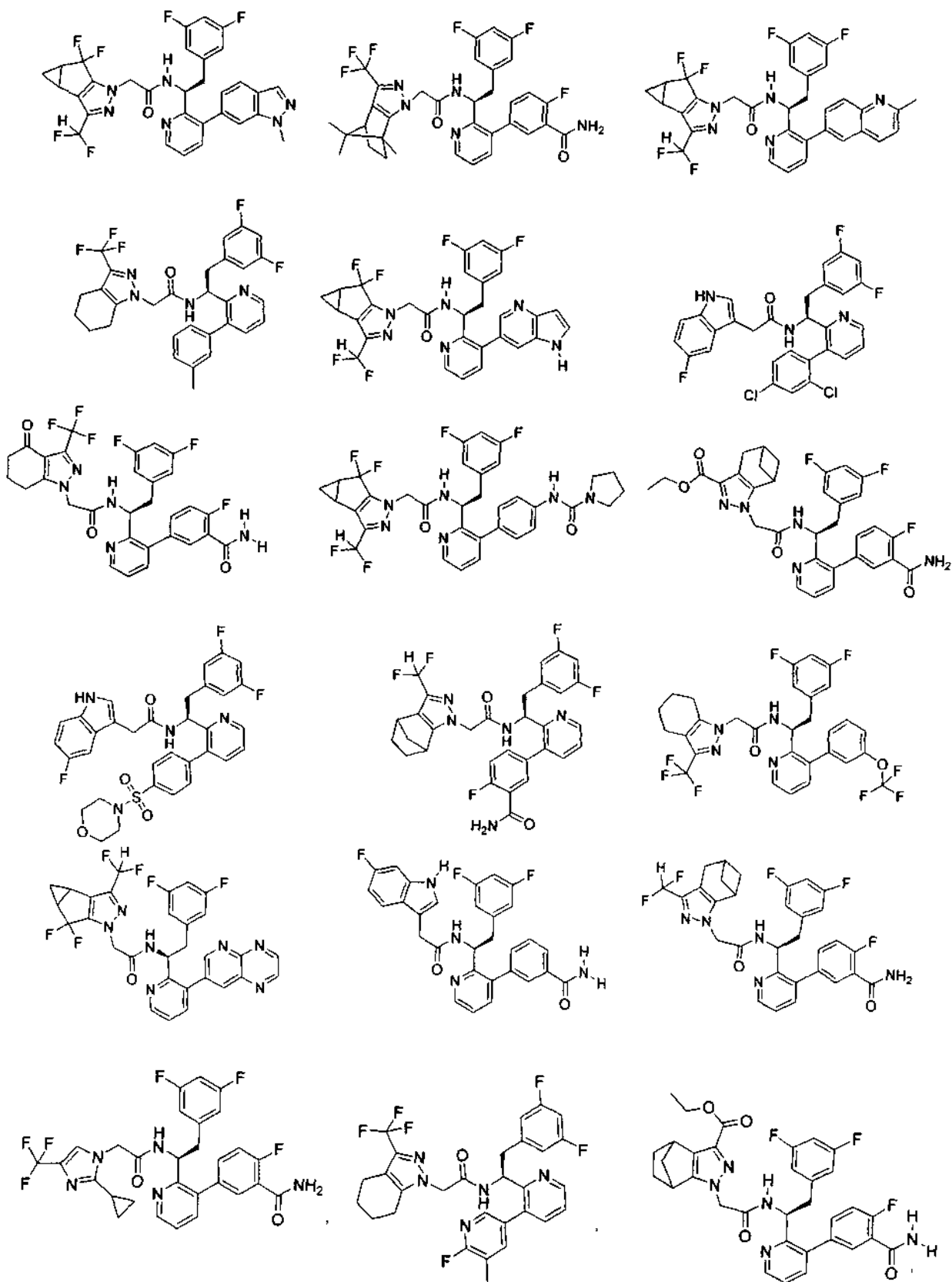
10



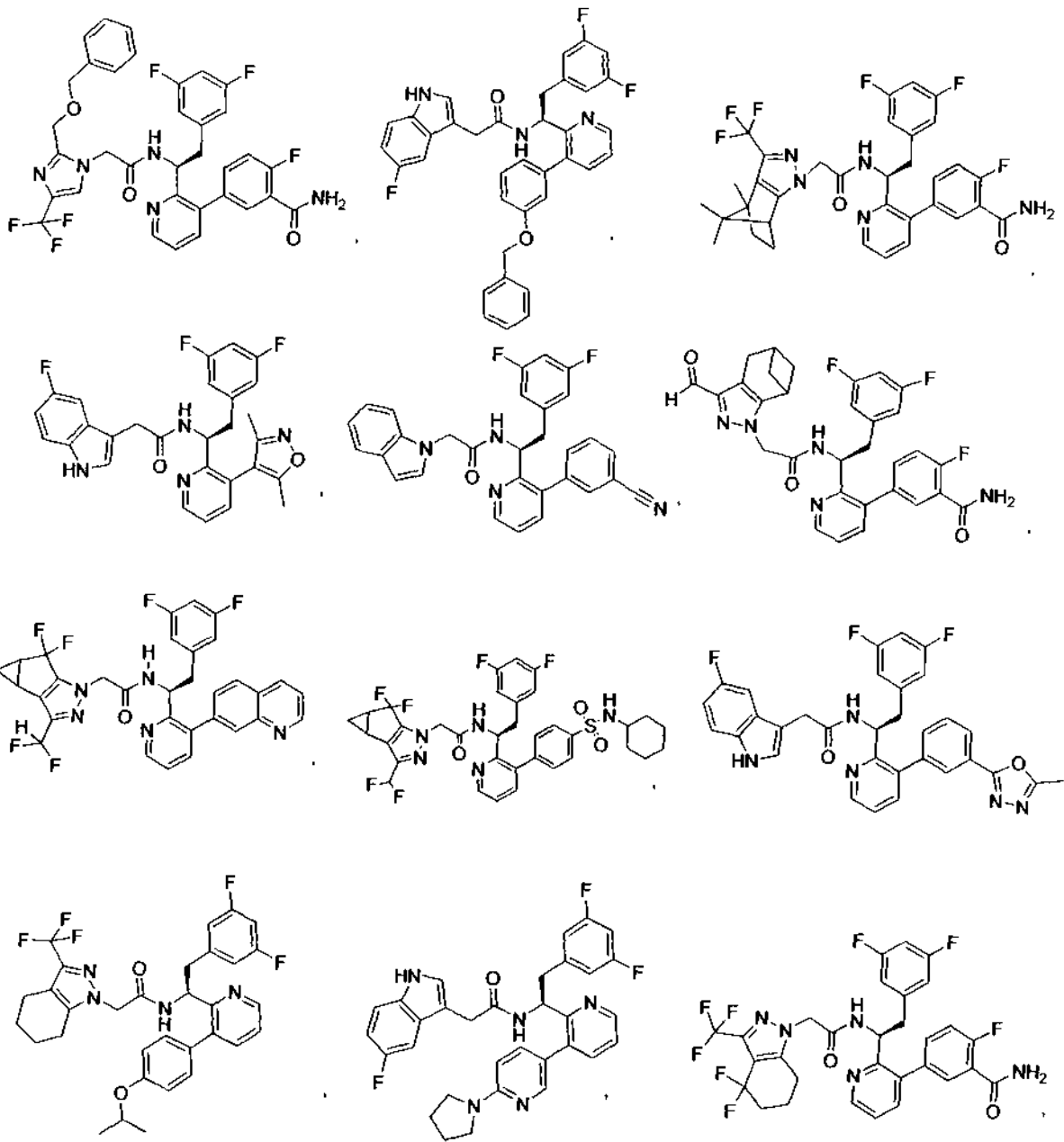


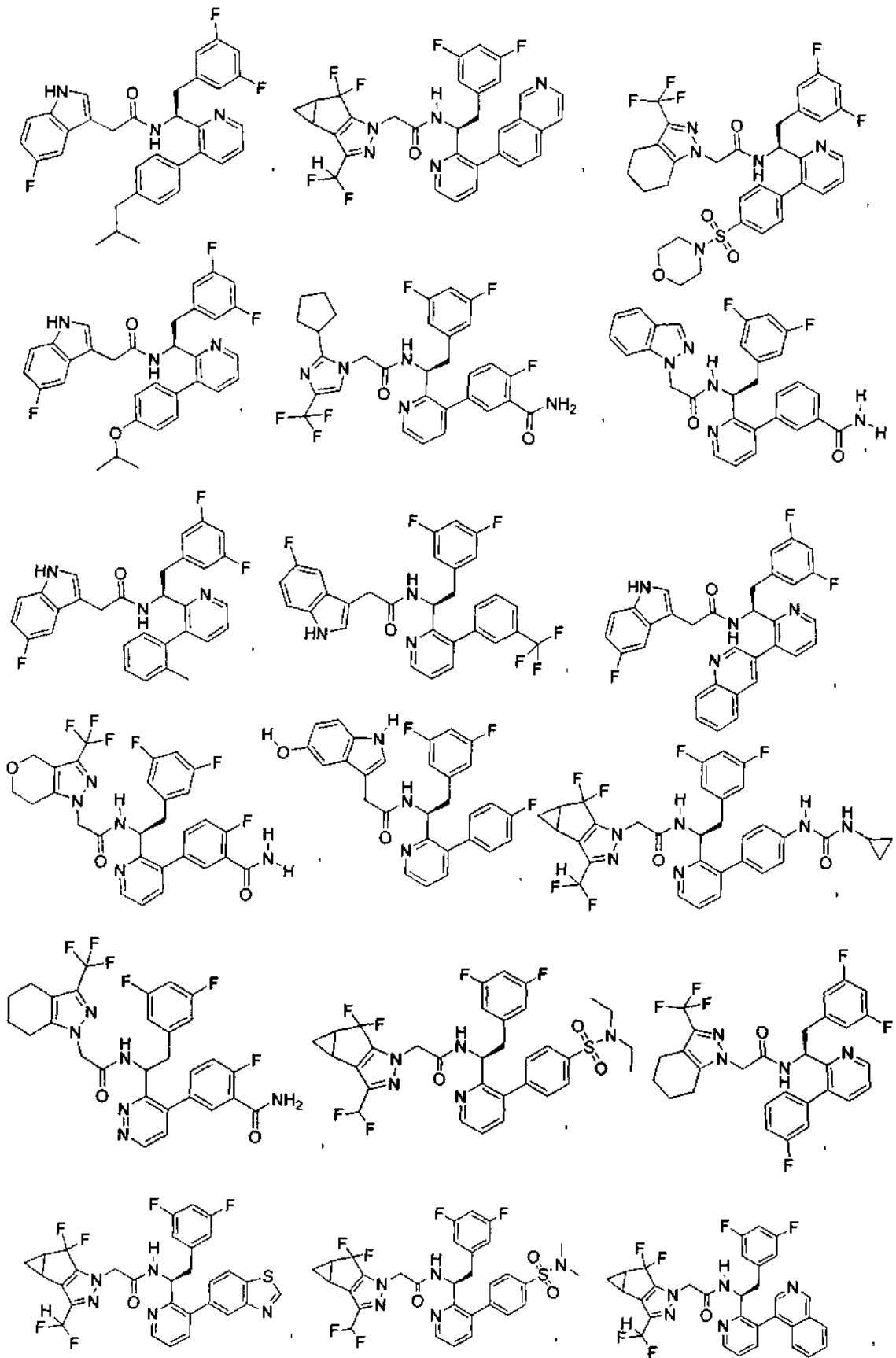
5

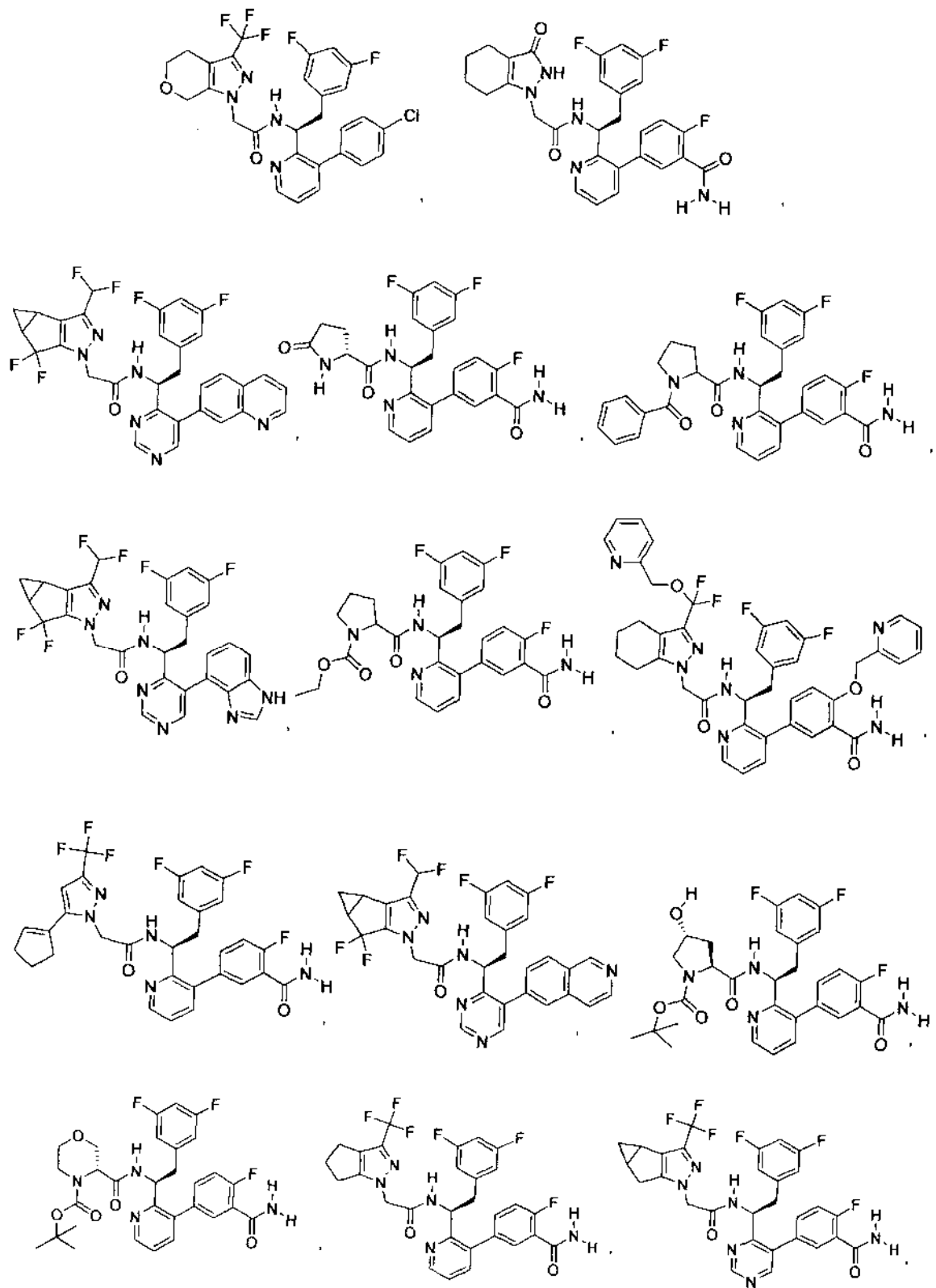


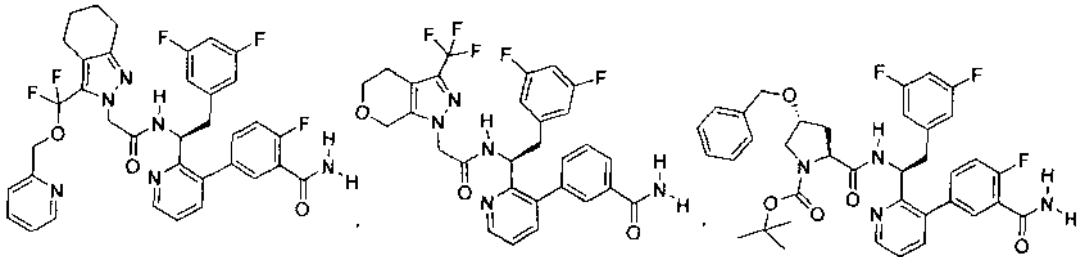
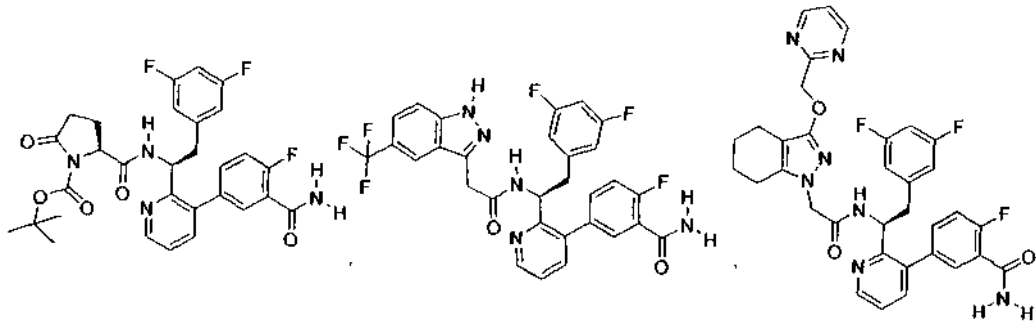
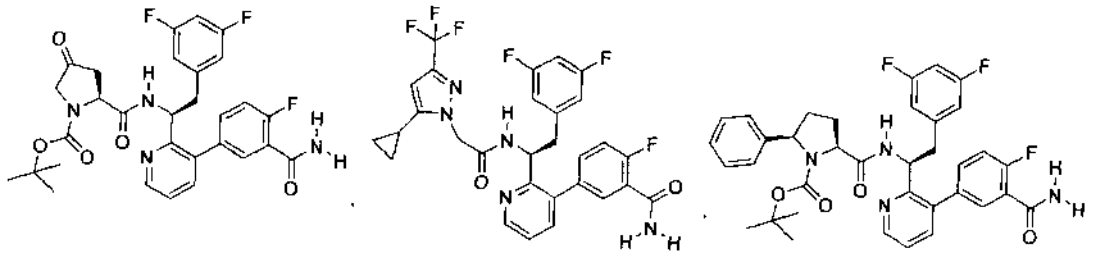


5

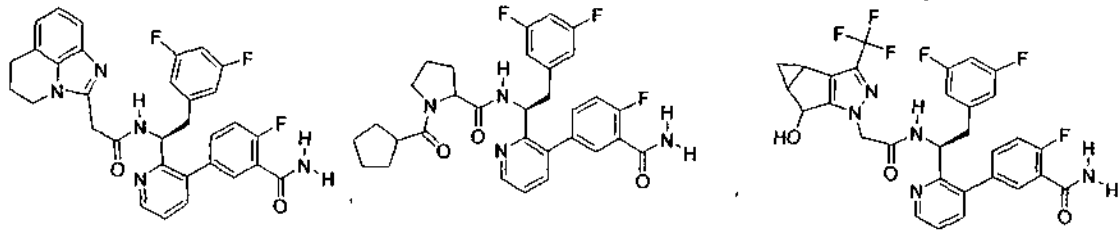
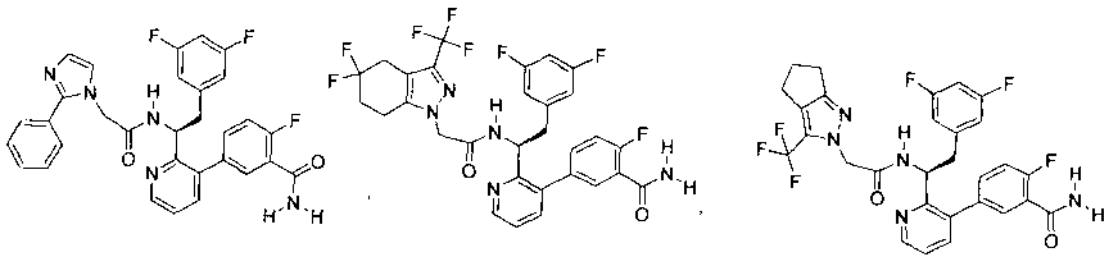
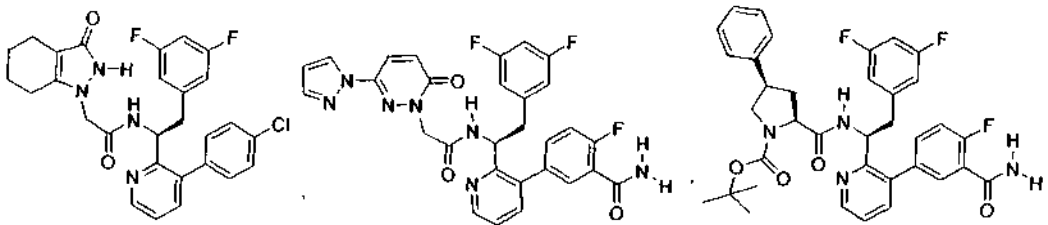




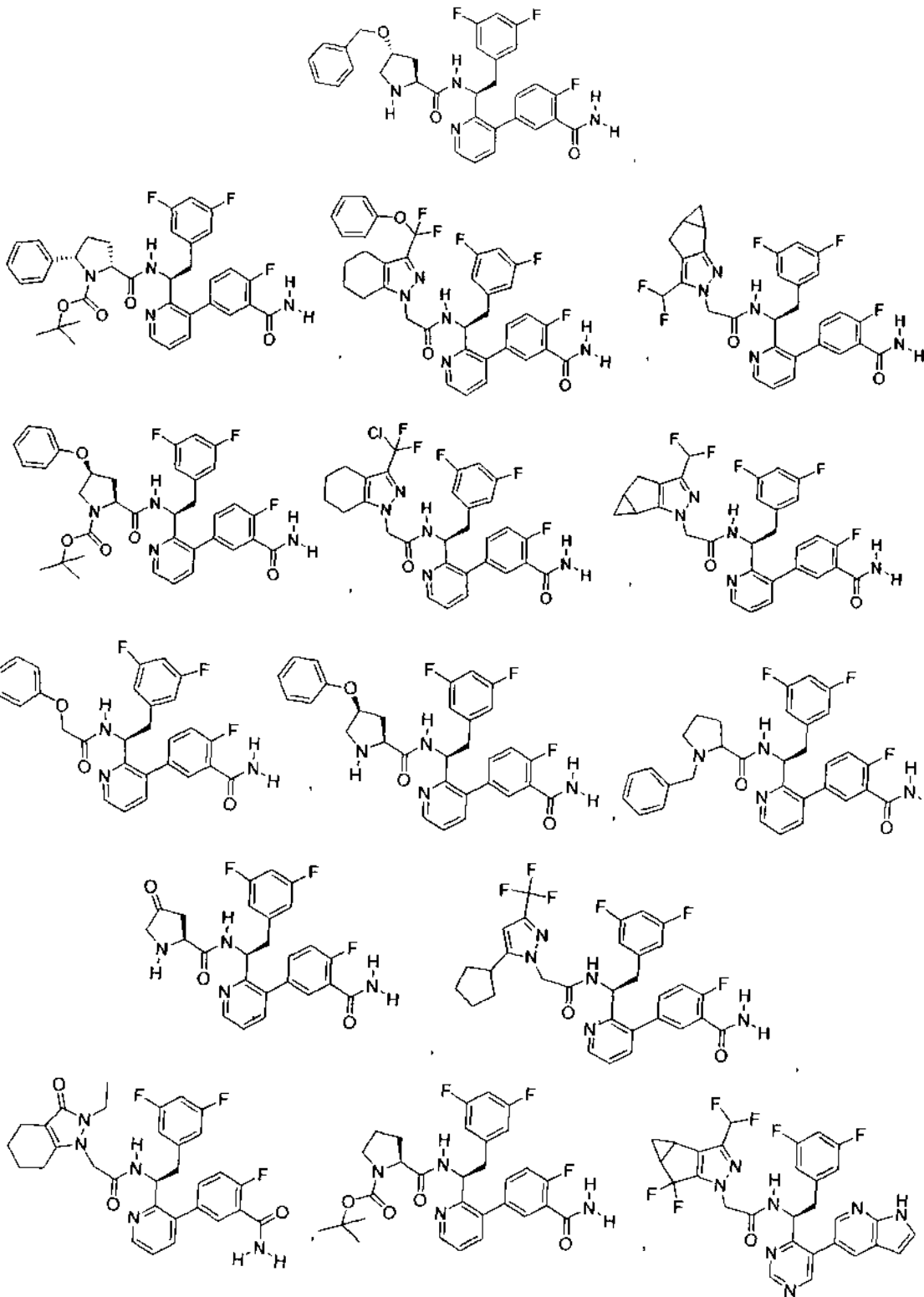




5

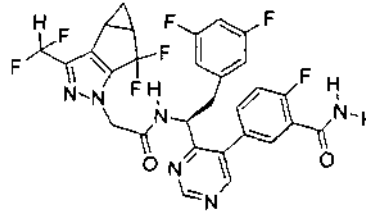
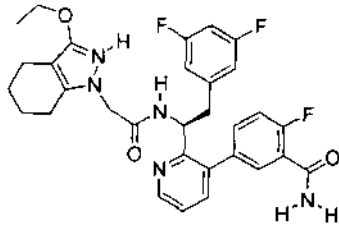
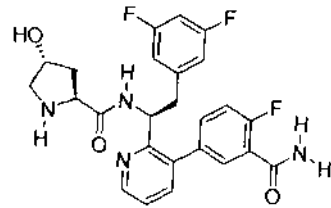
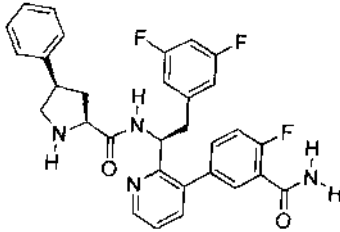
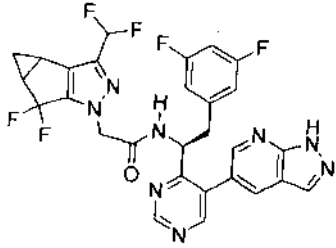
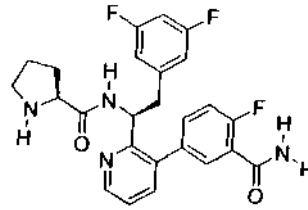
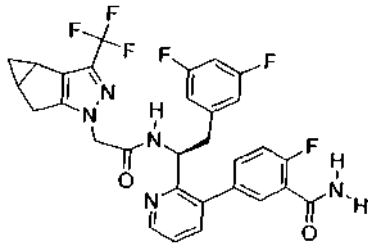


10

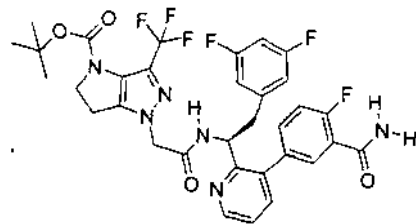
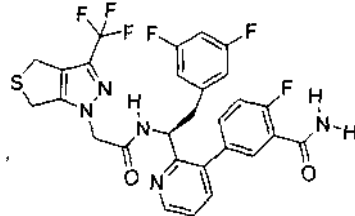
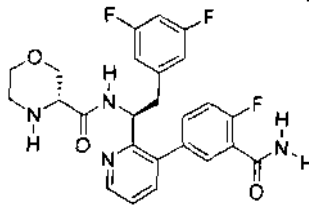
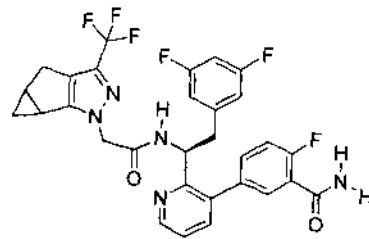
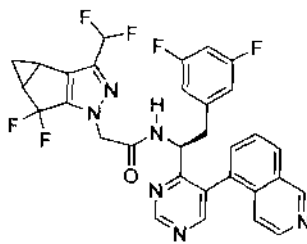
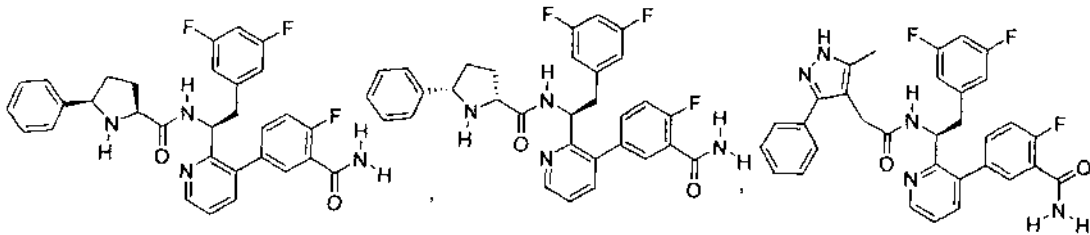


5

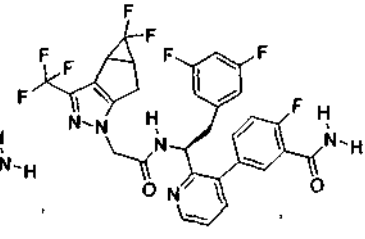
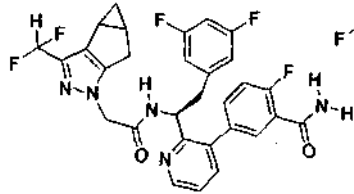
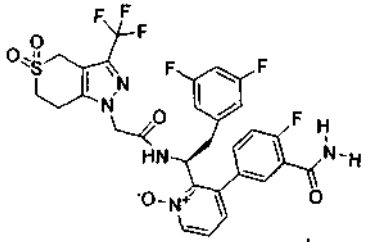
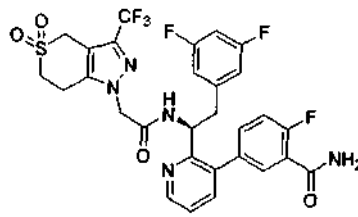
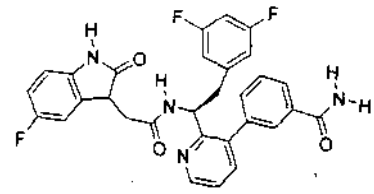
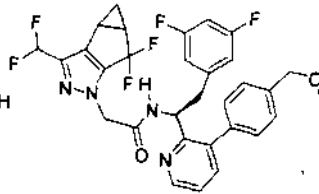
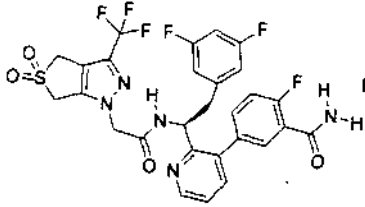
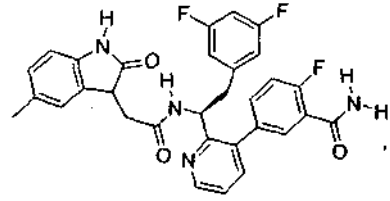
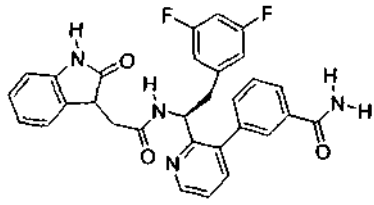
10



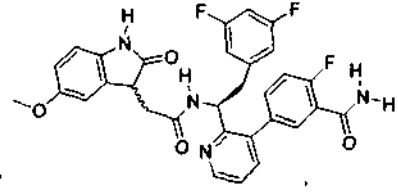
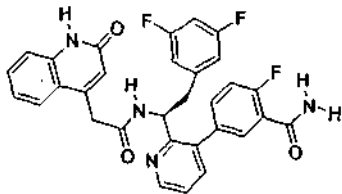
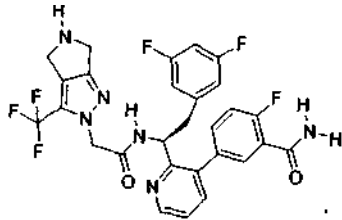
5

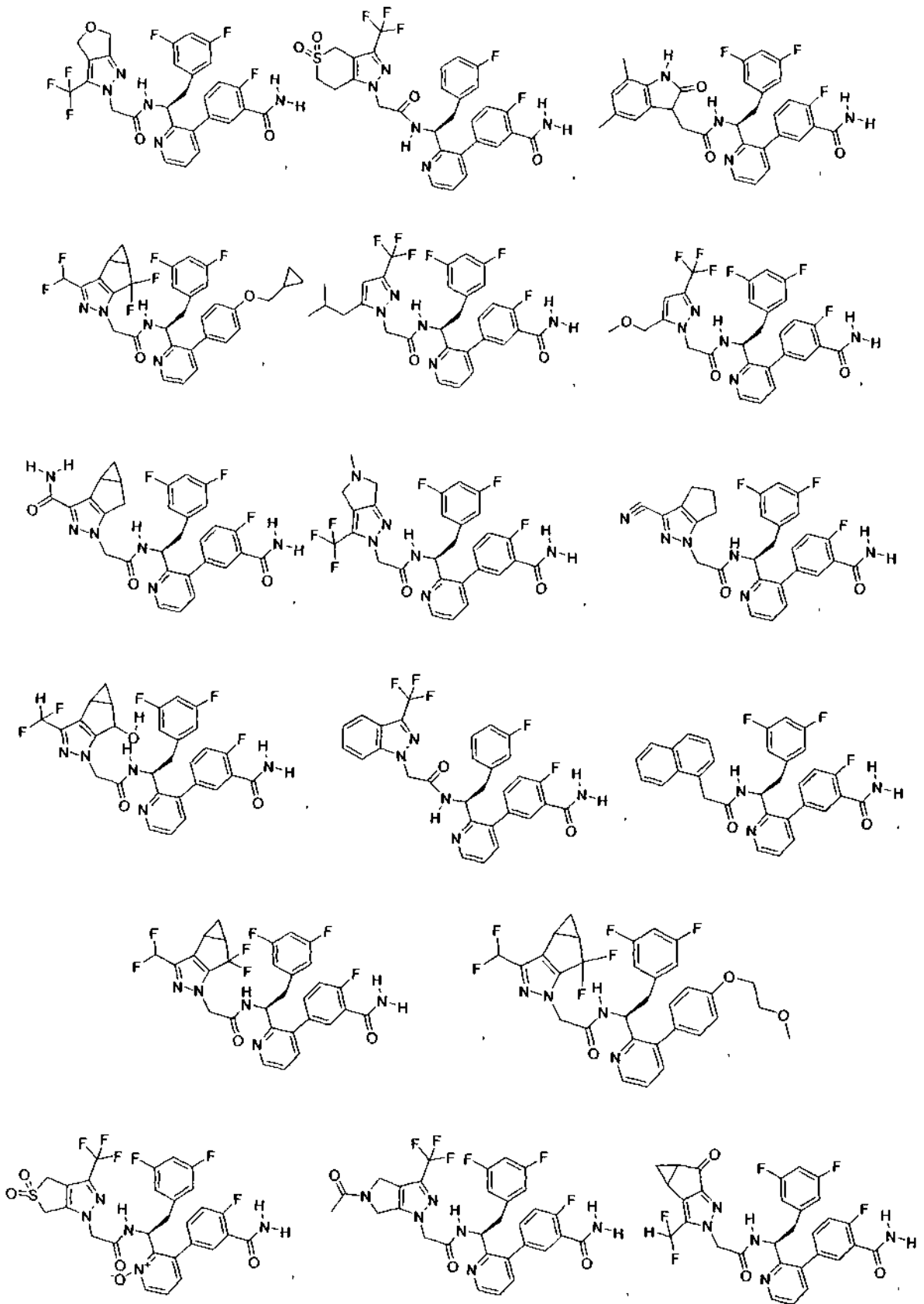


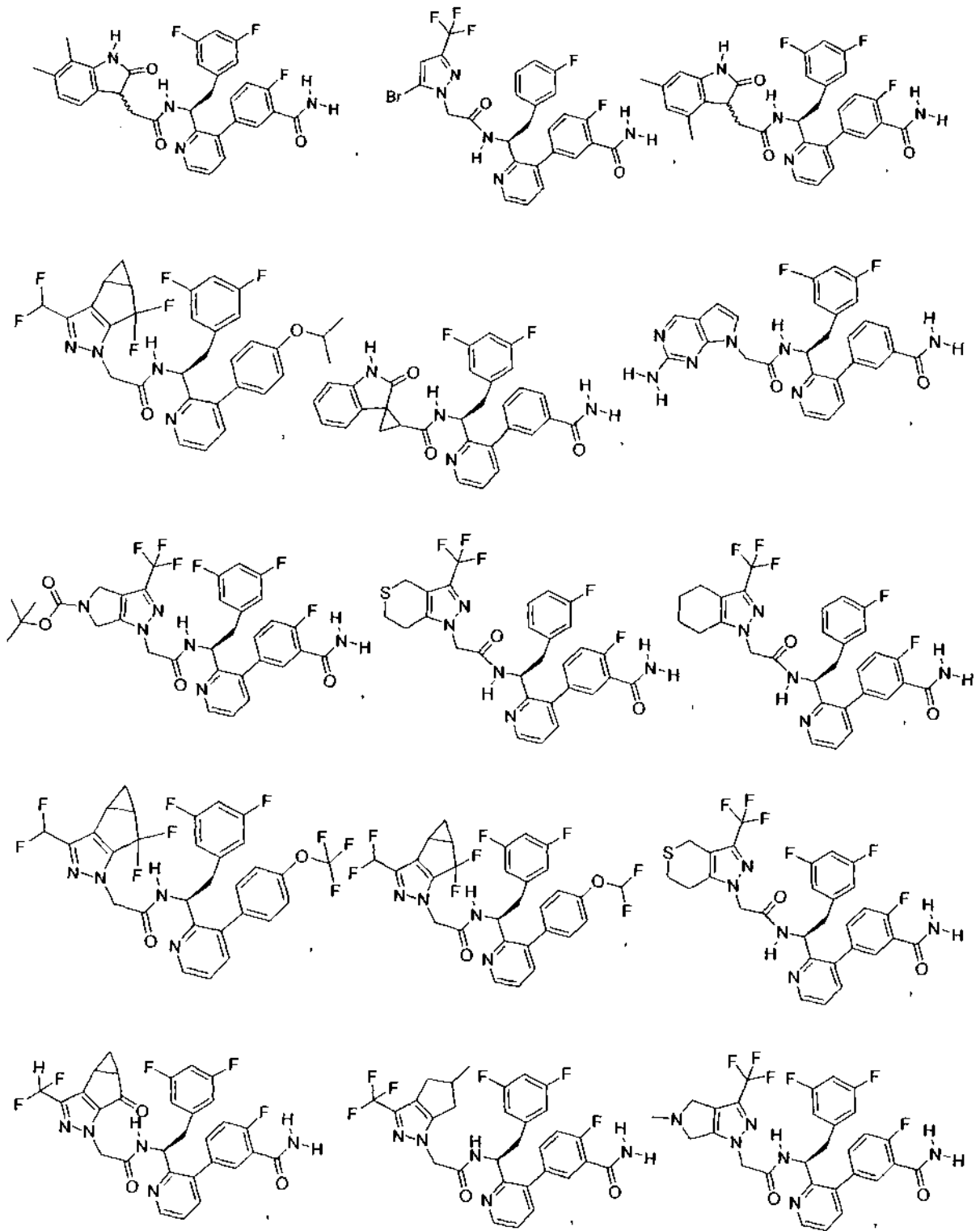


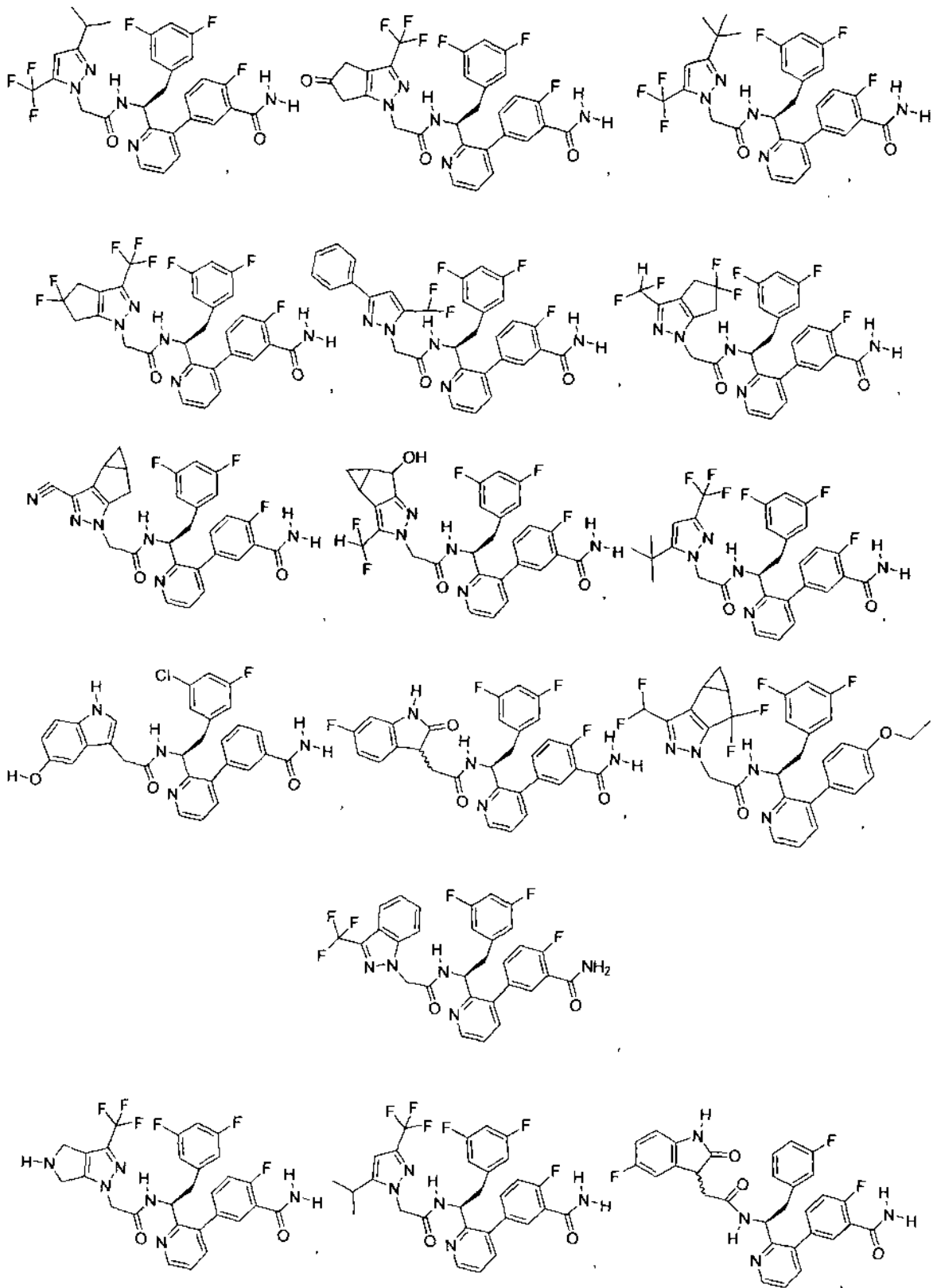


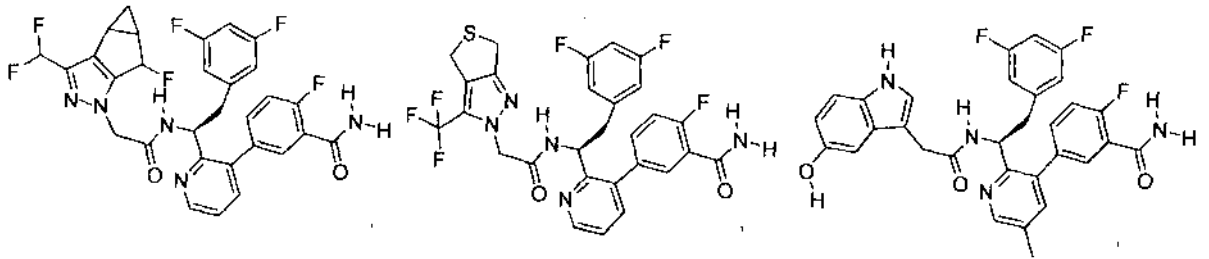
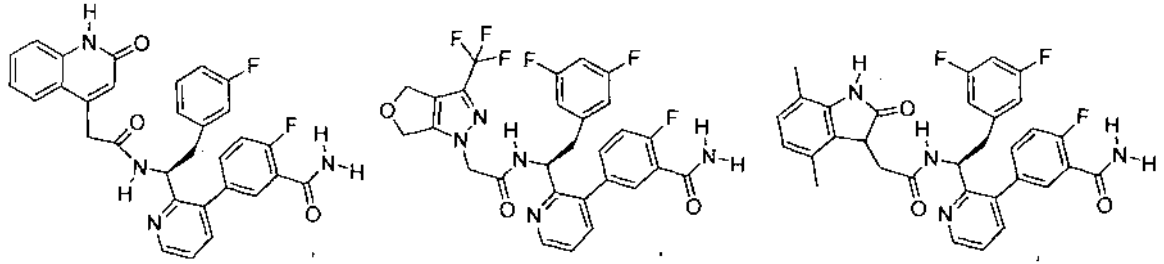
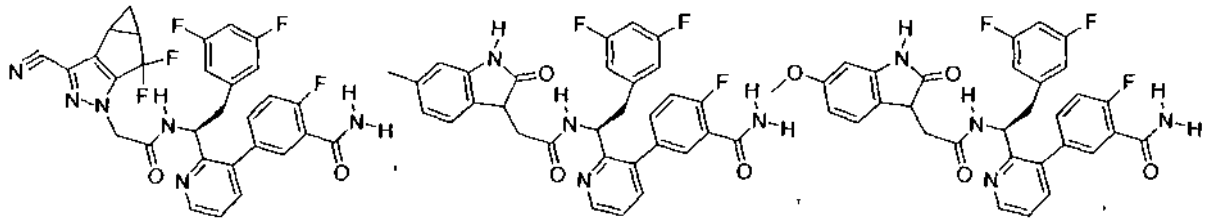
5



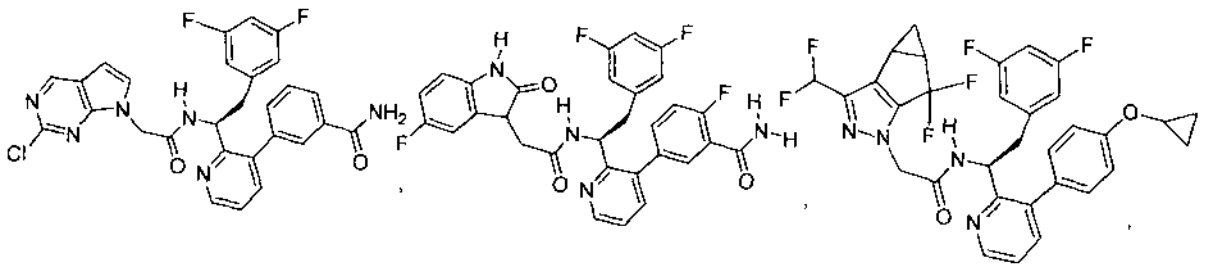
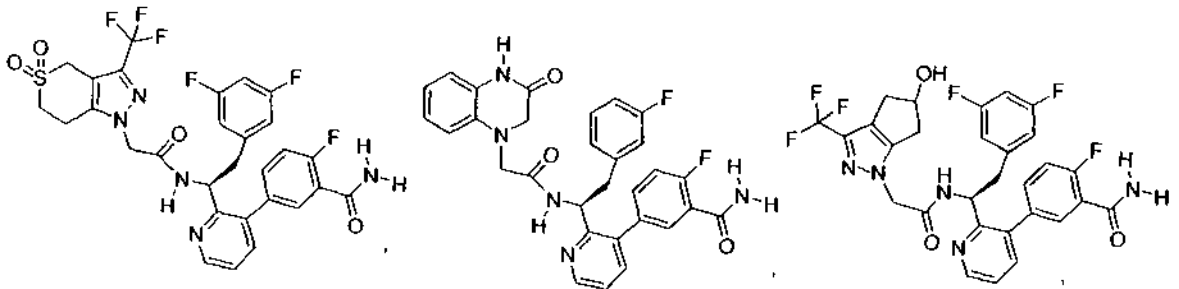




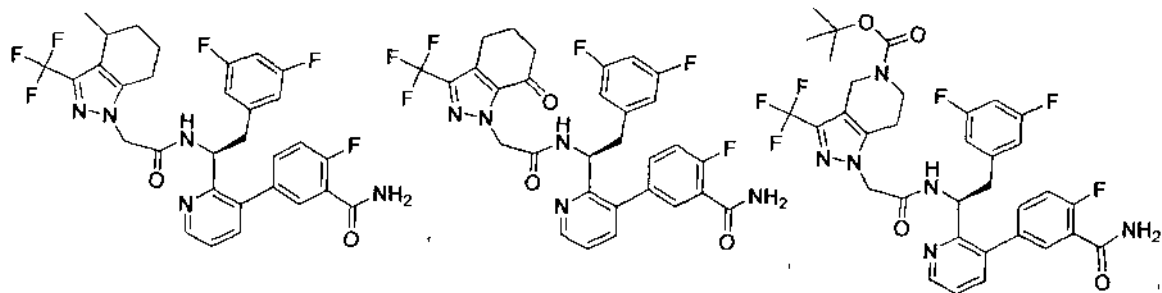
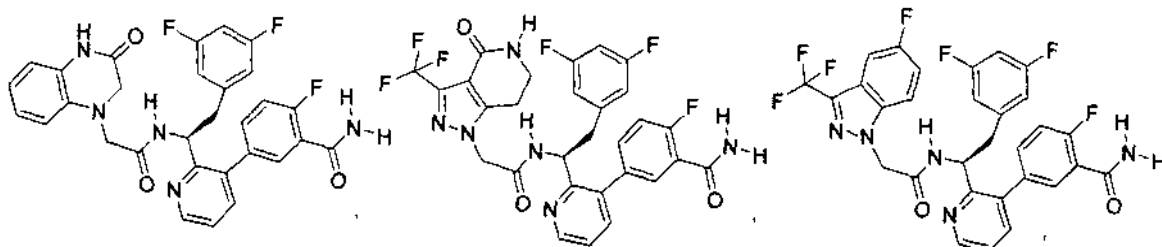




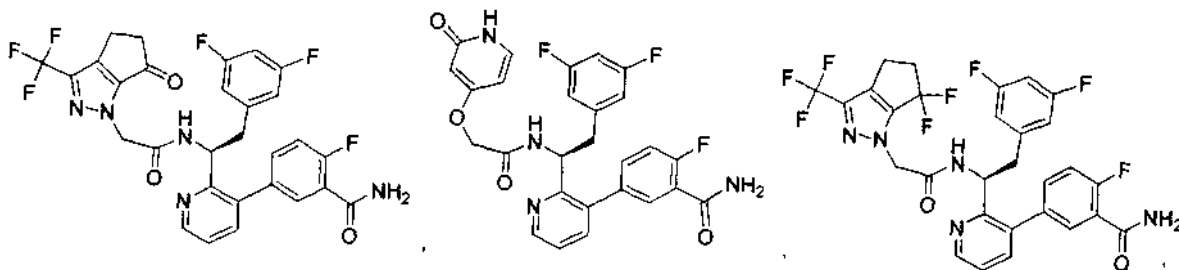
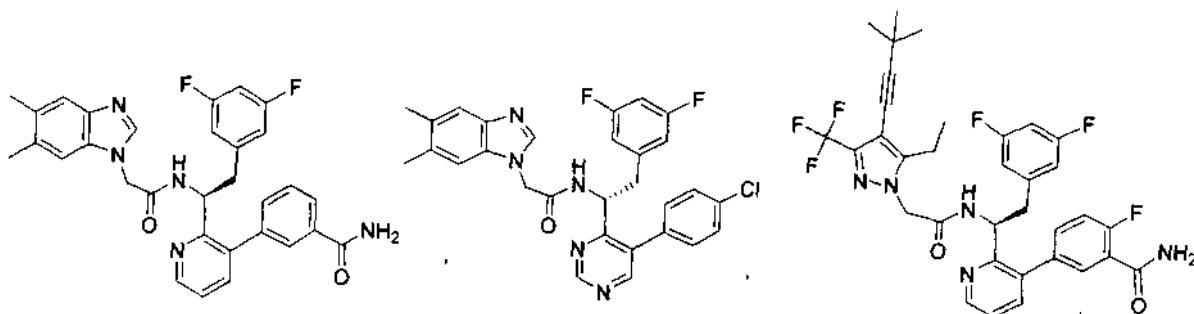
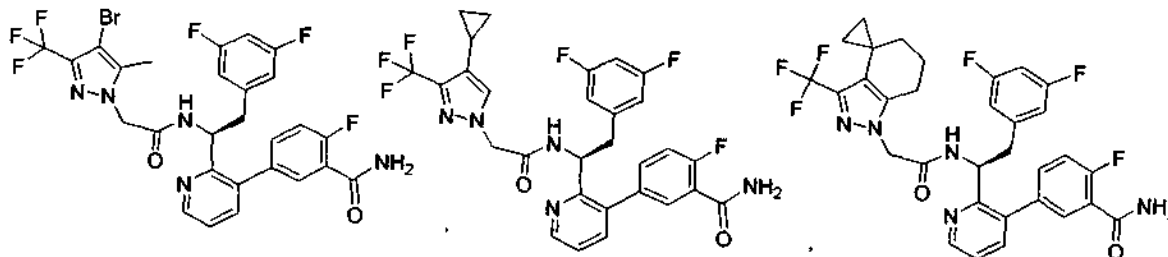
5



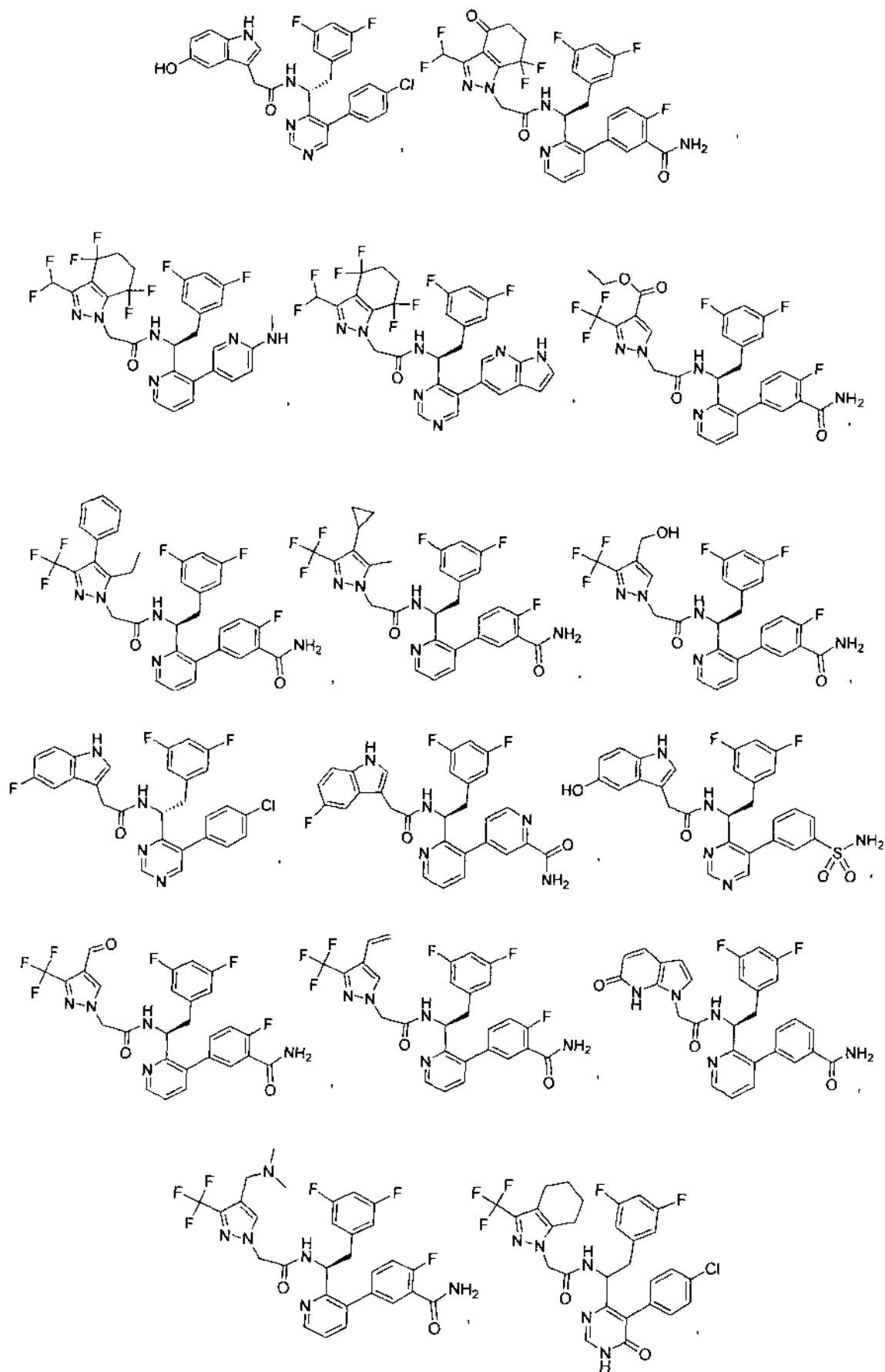
10

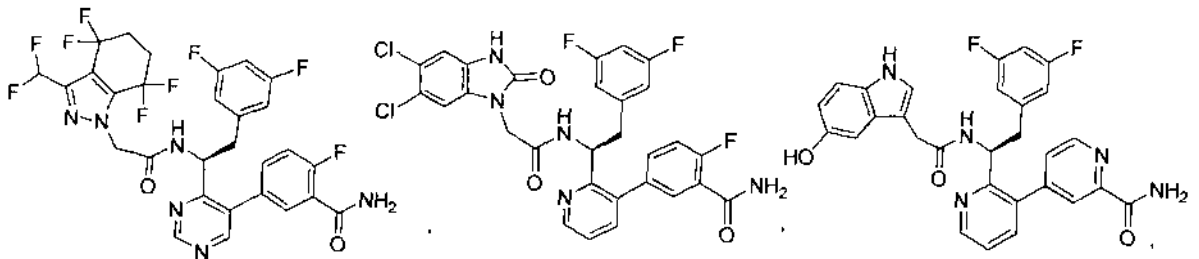
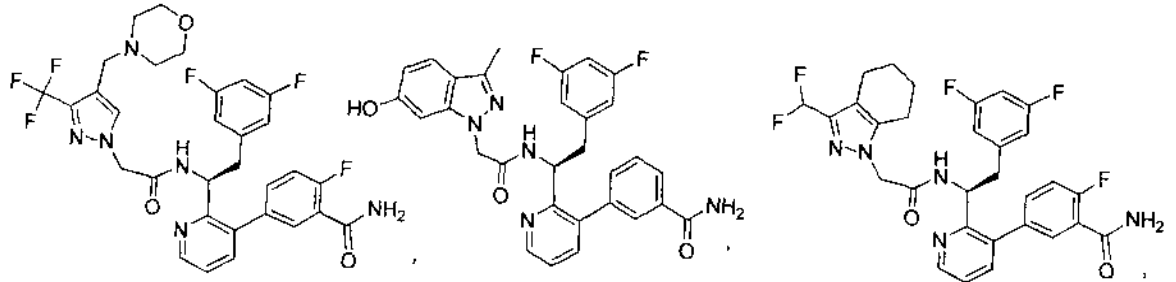
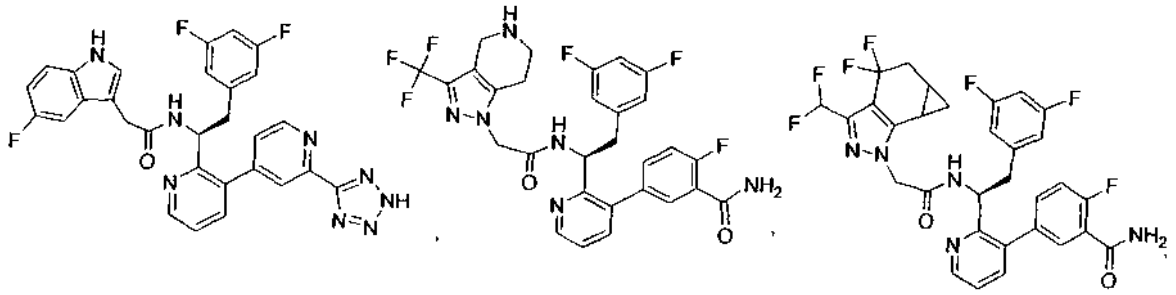


5

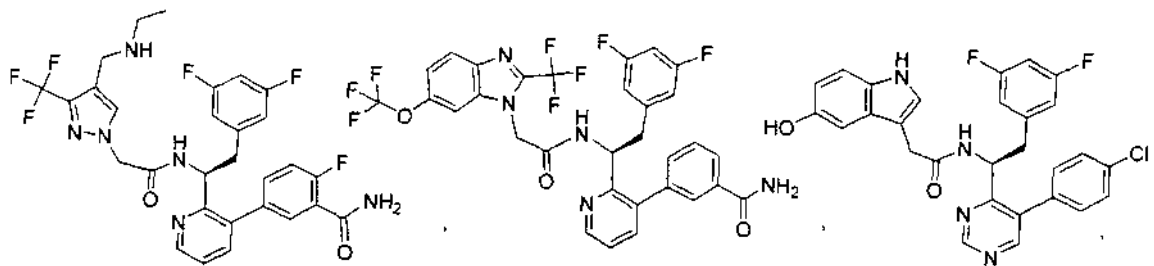
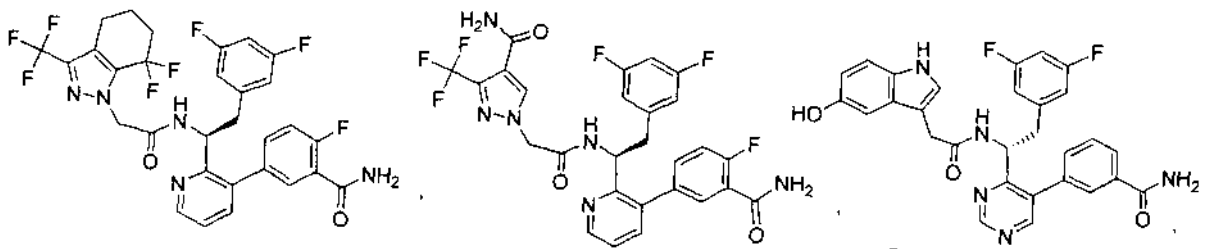


10

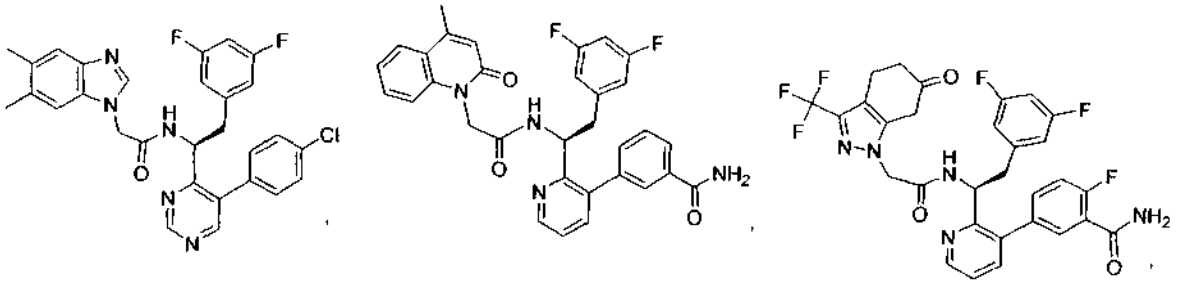
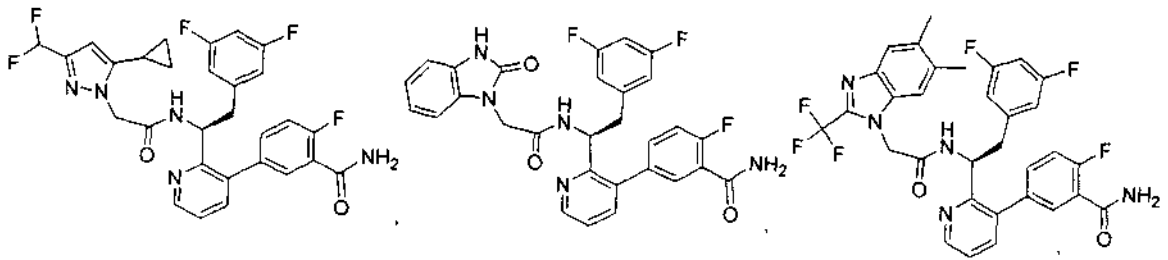




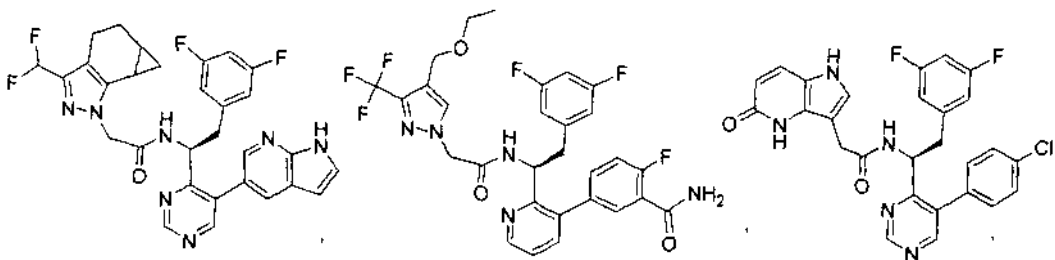
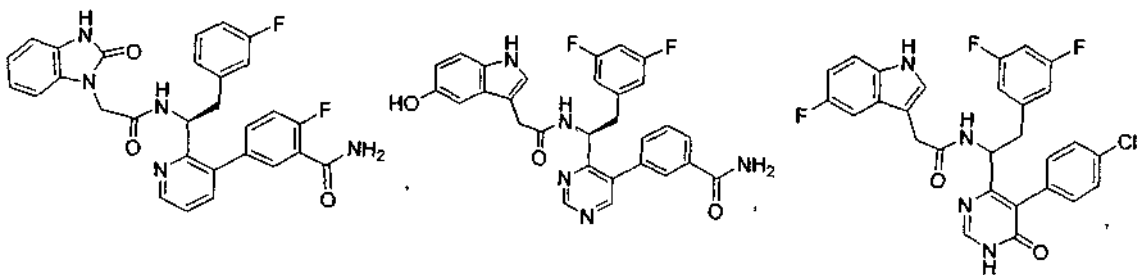
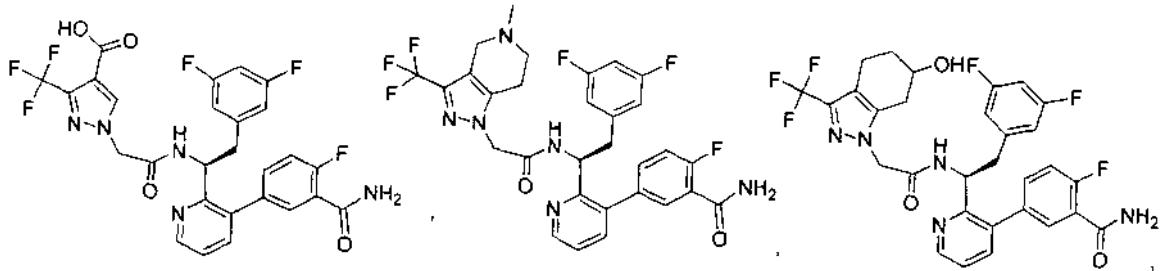
5



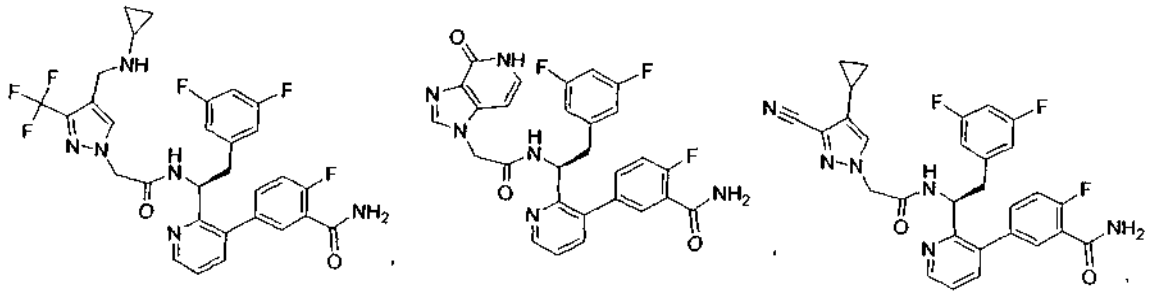
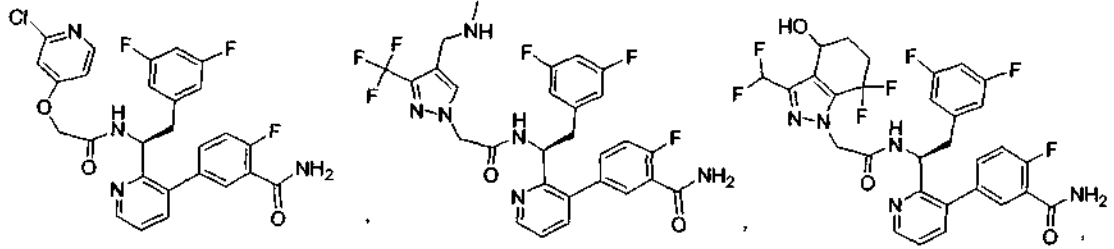




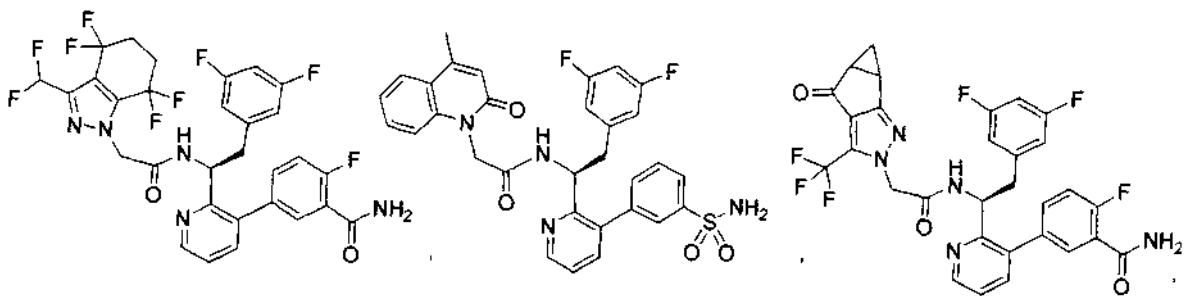
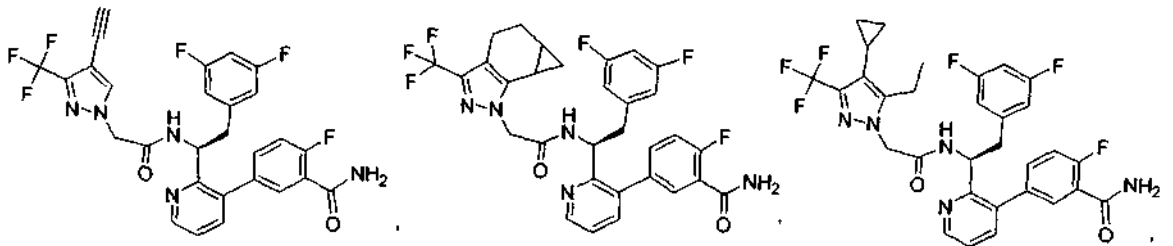
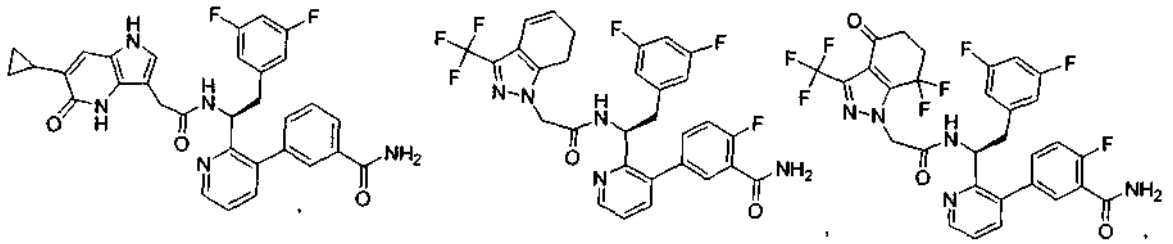
5



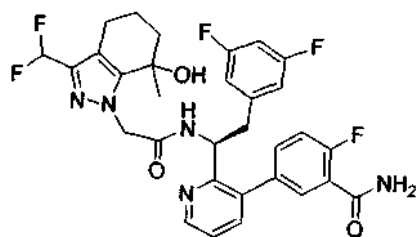
10

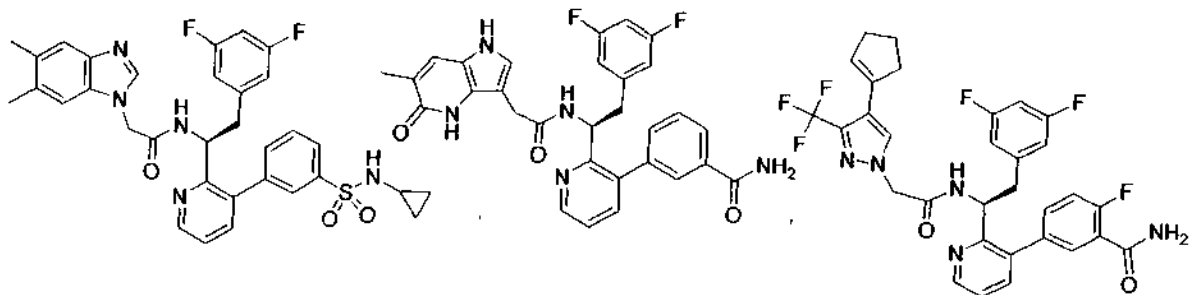
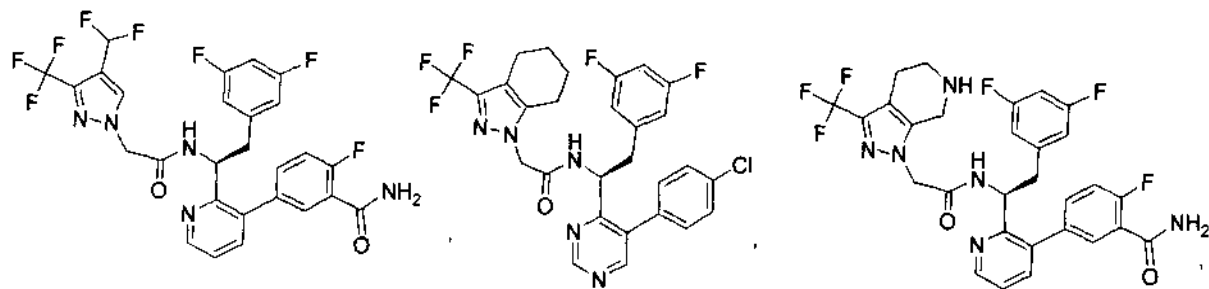


5

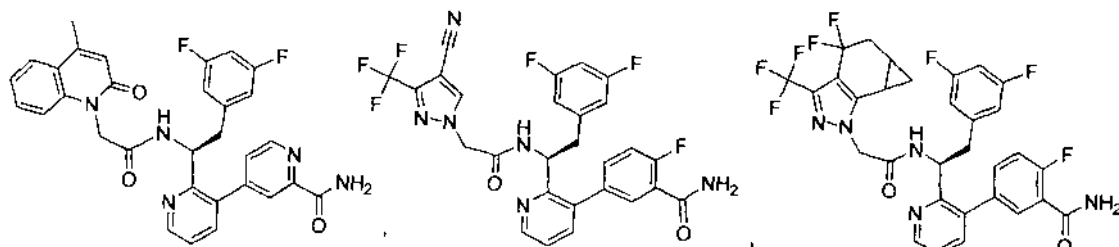
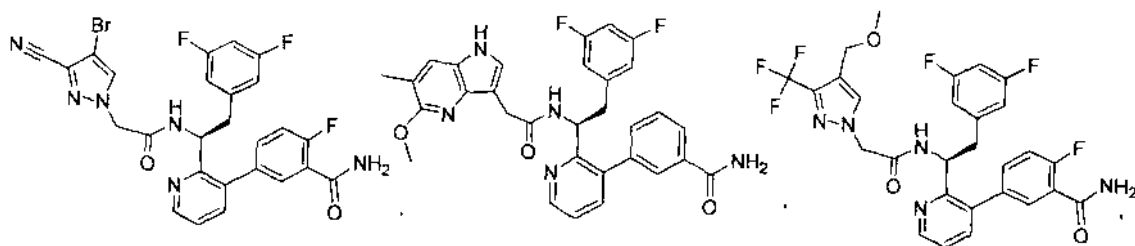
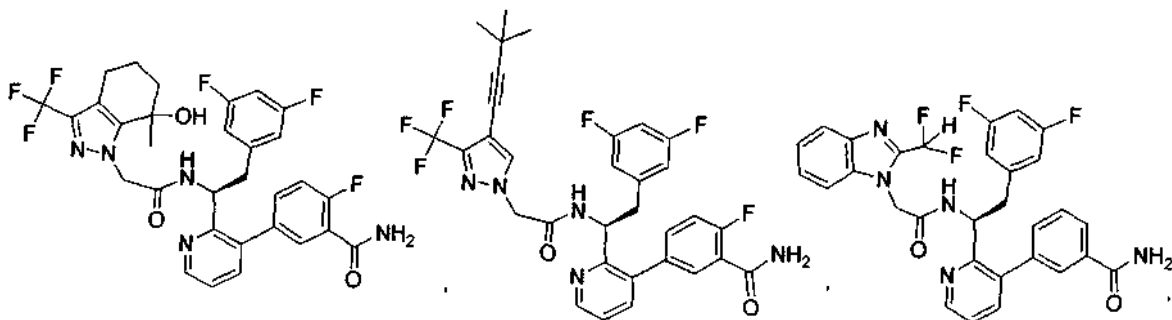


10

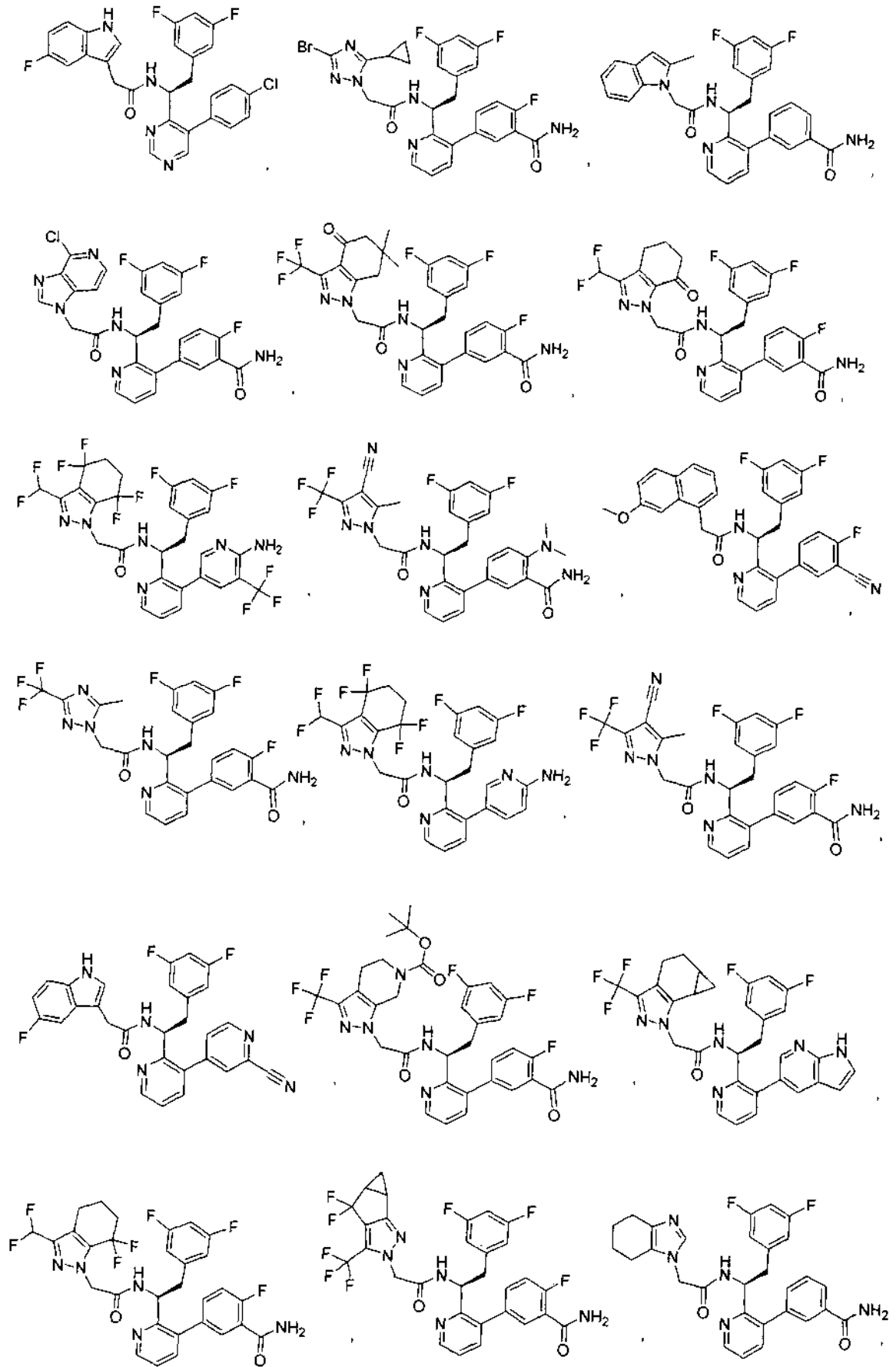


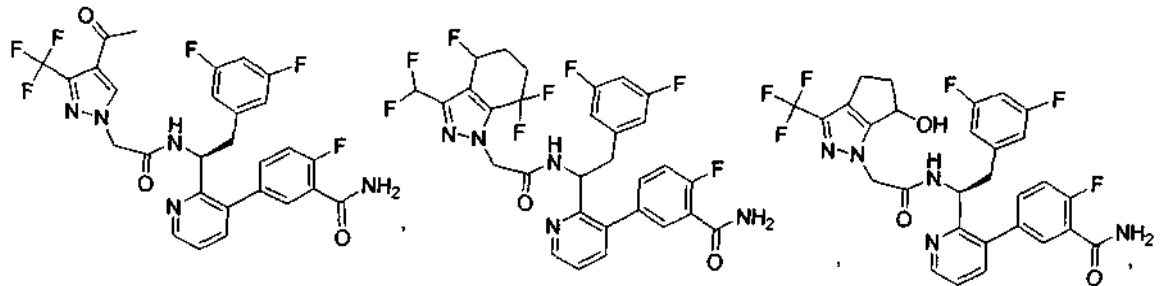
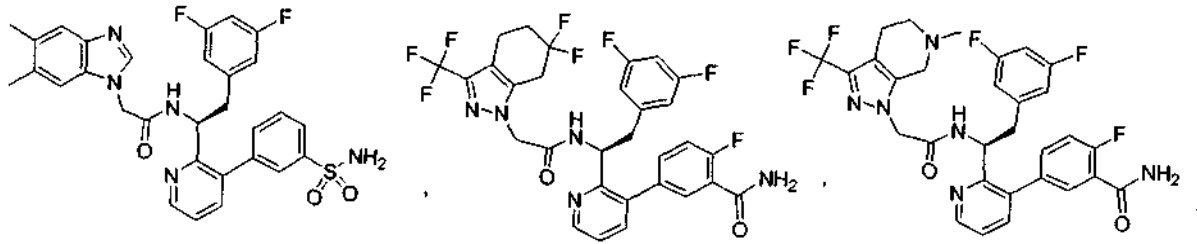
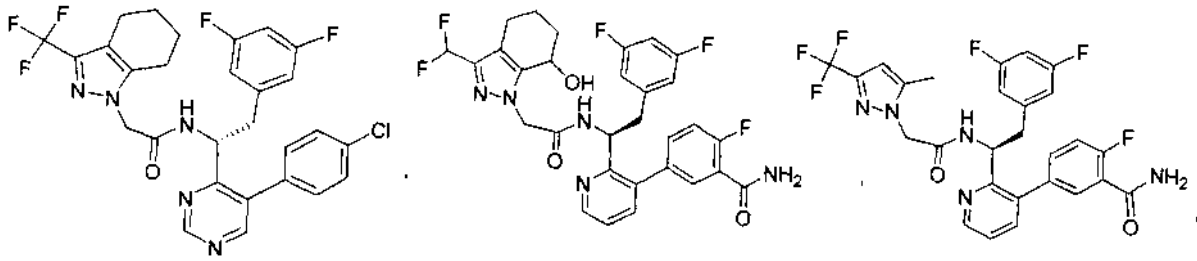


5

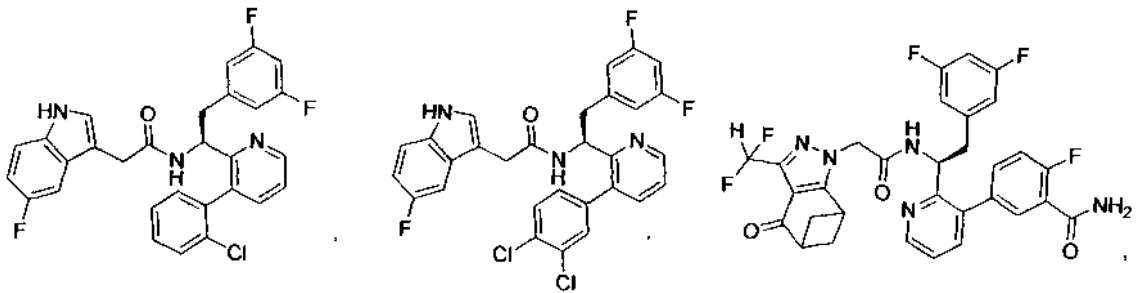
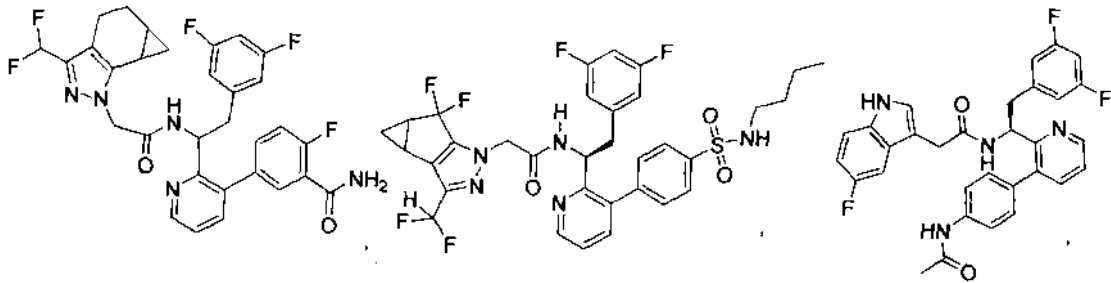


10

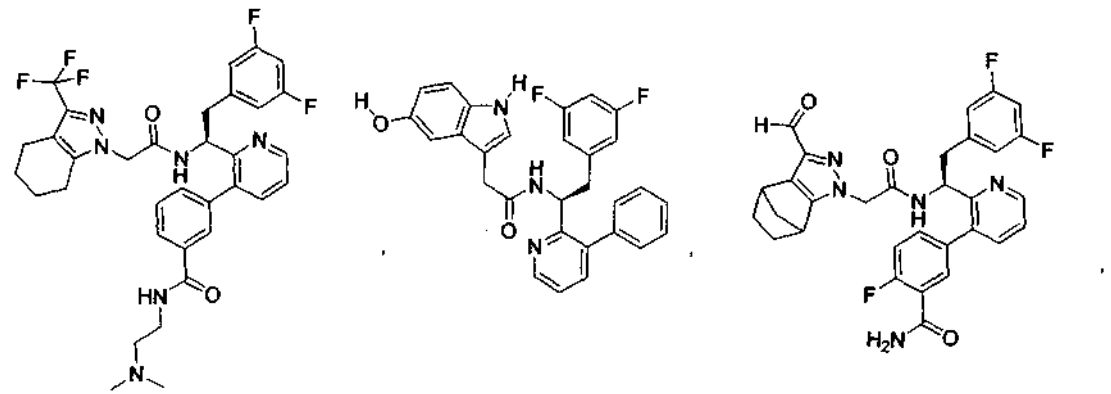
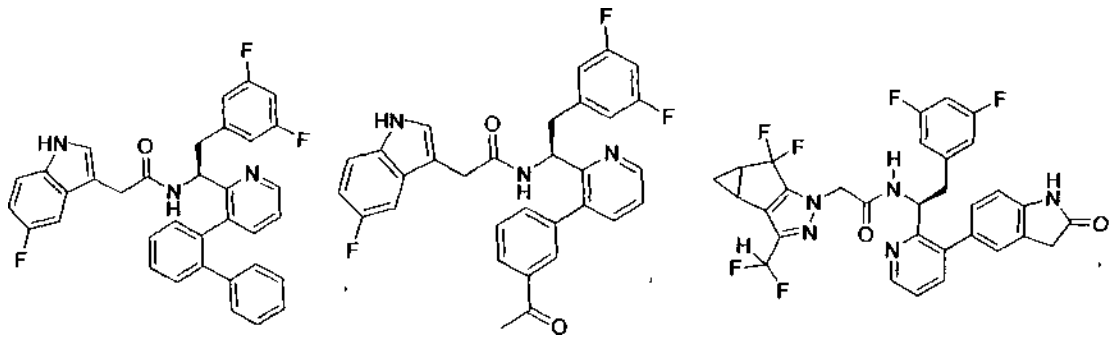




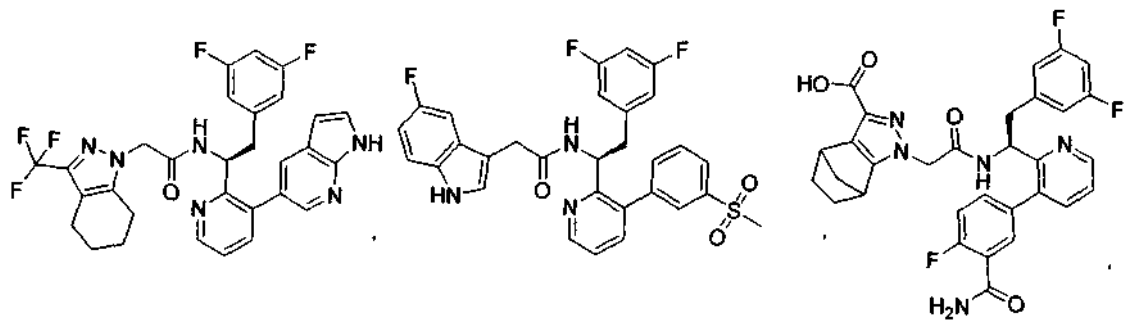
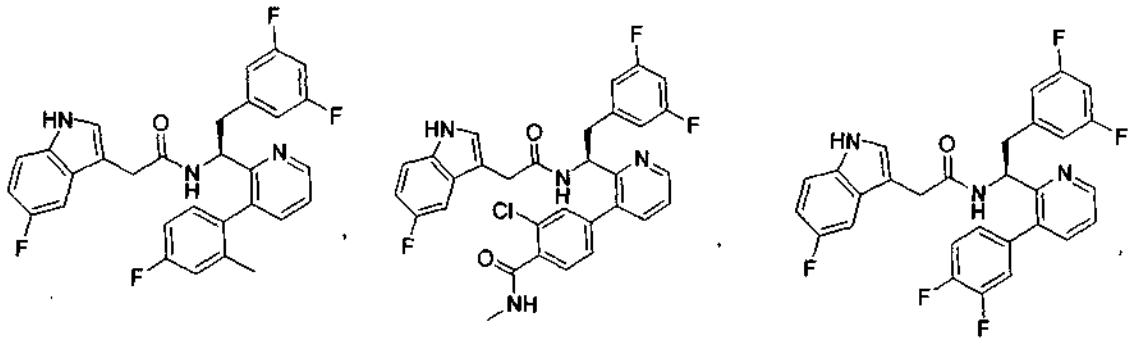
5

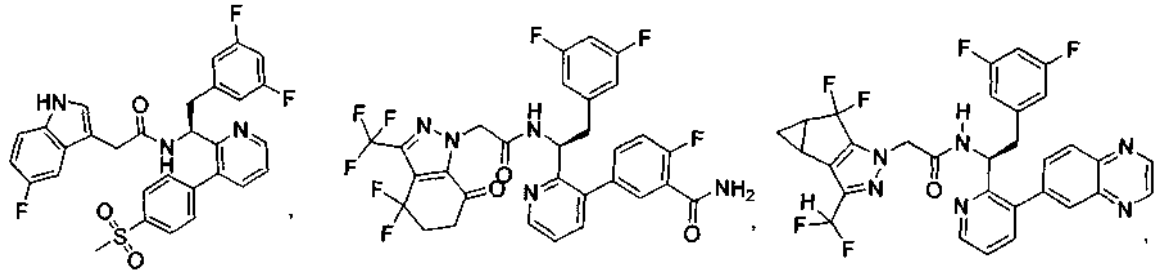
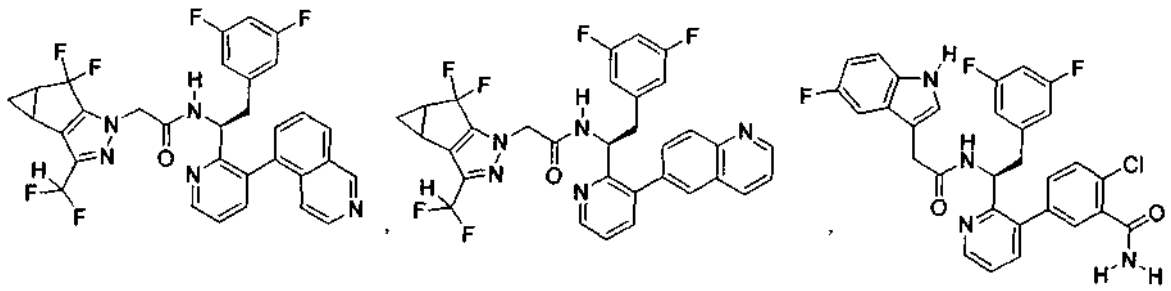


10

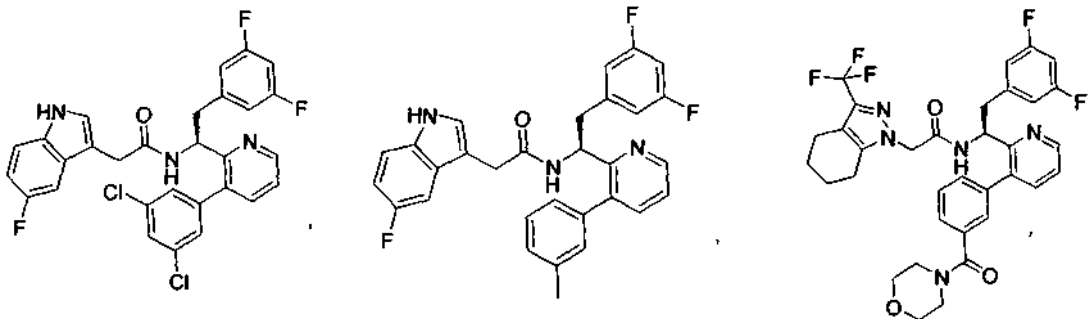
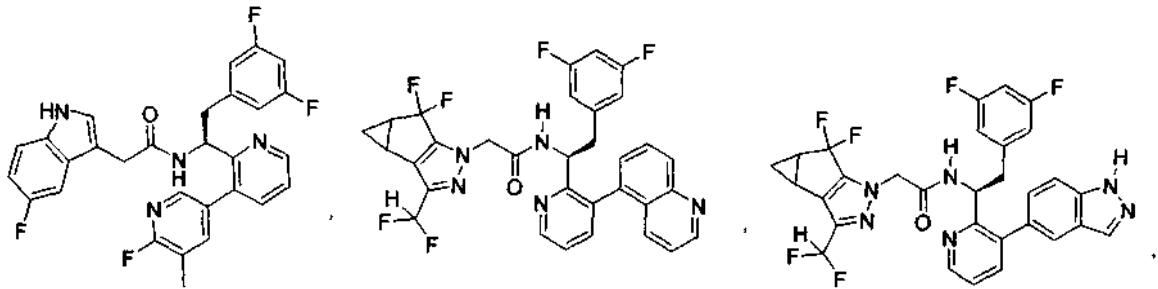
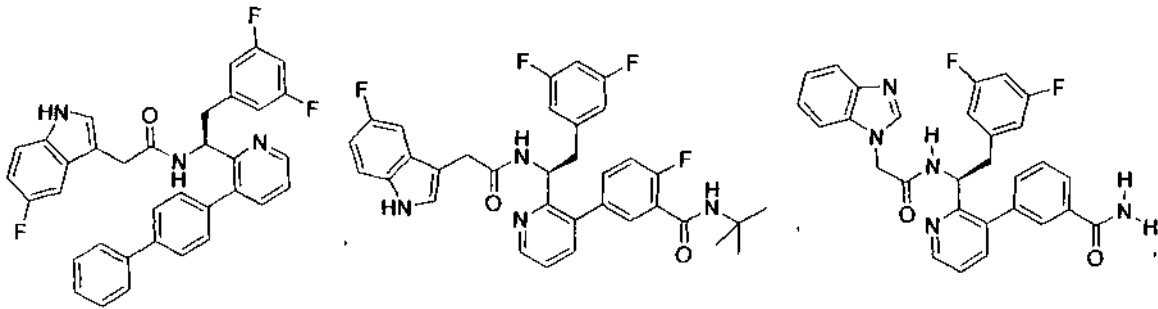


5

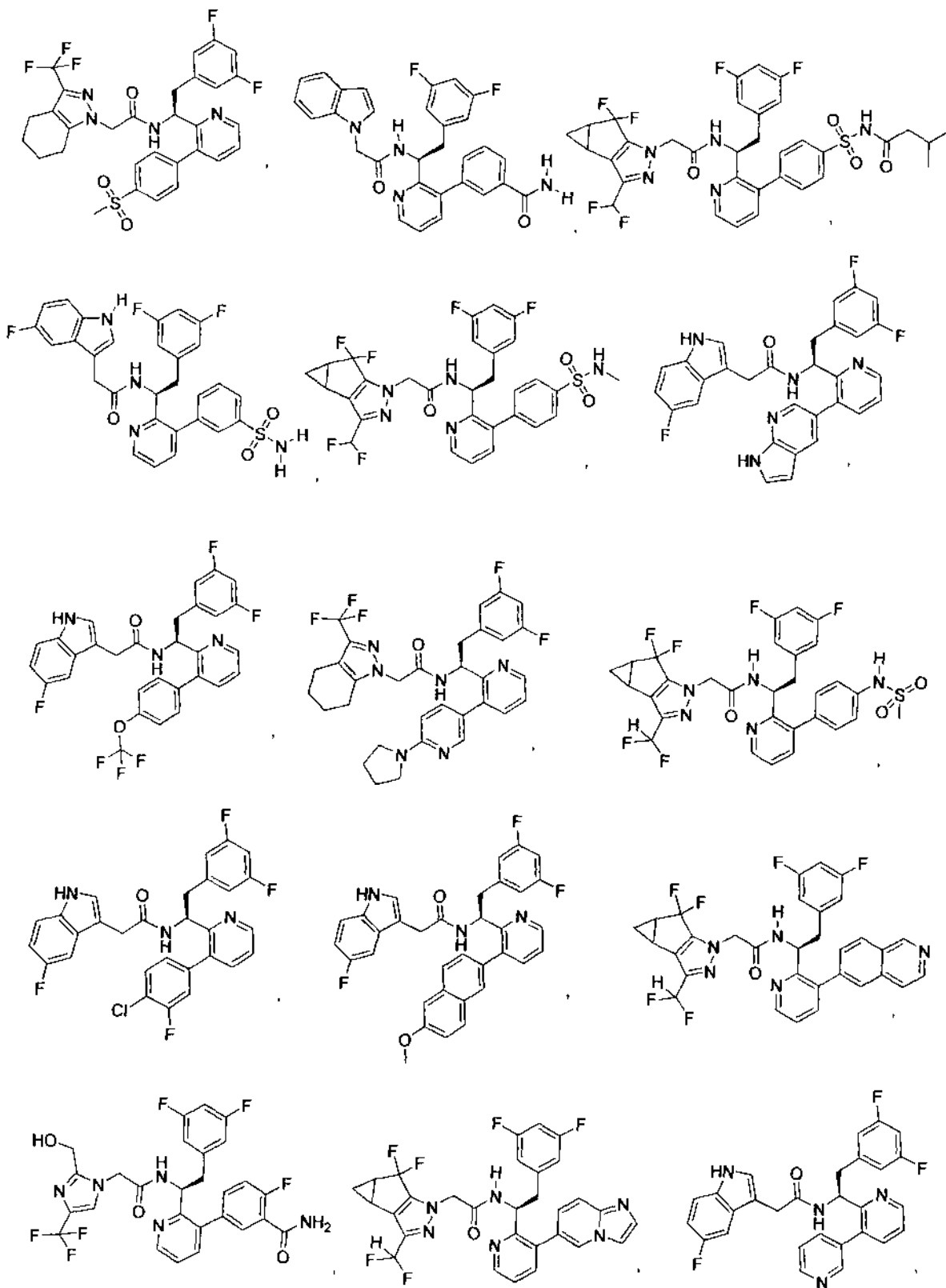




5

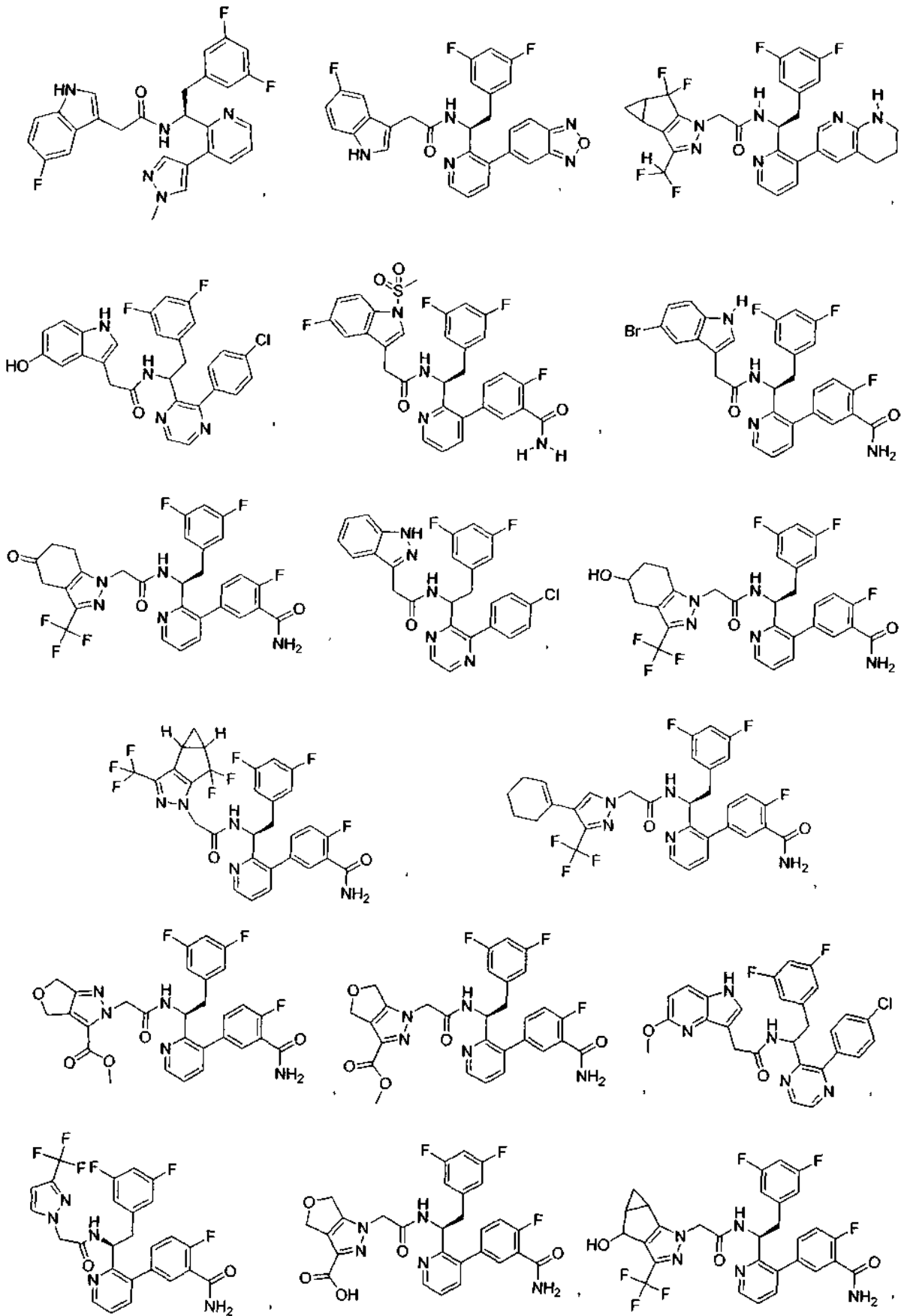


10

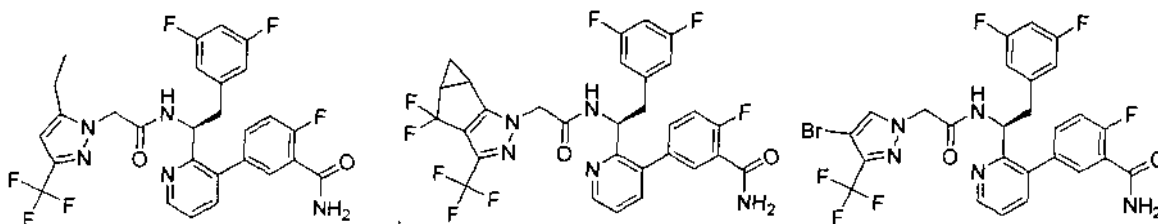
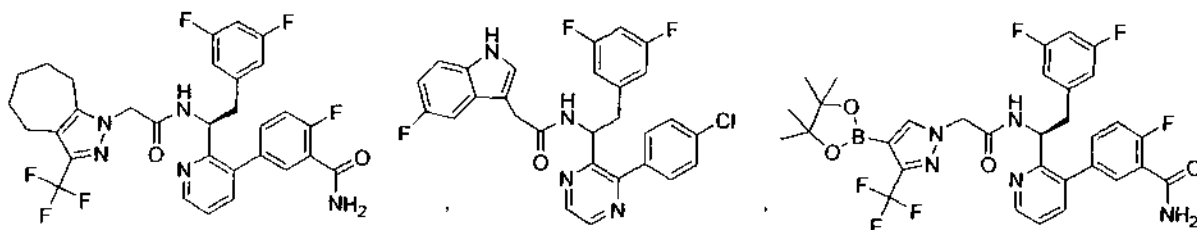


5

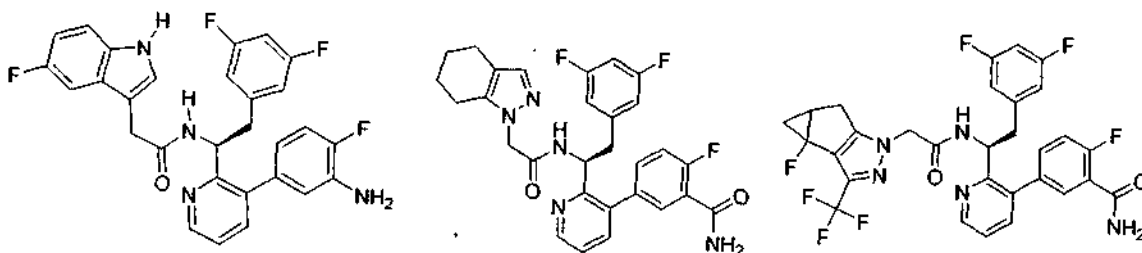
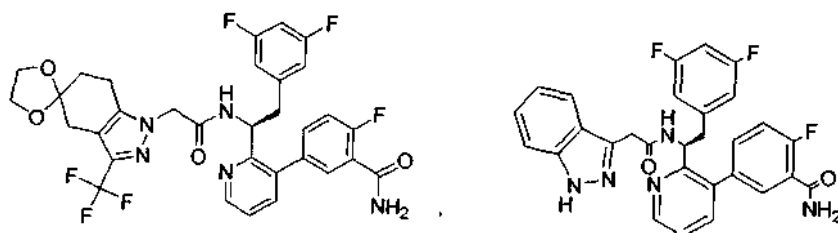
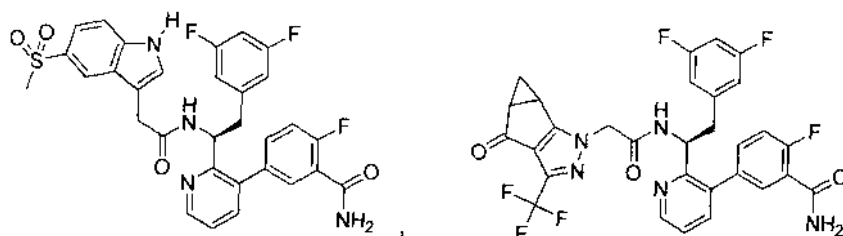




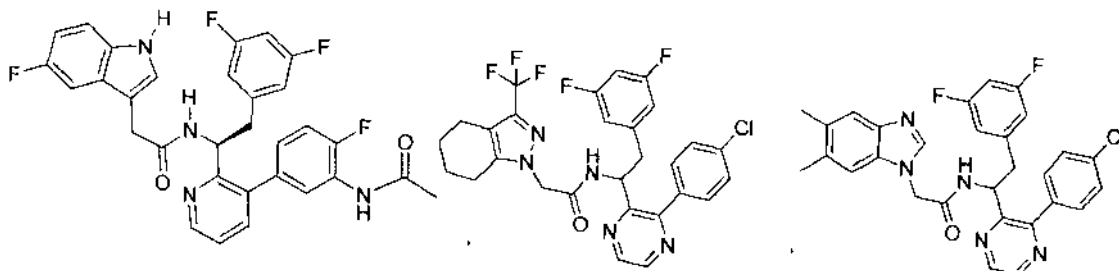
5

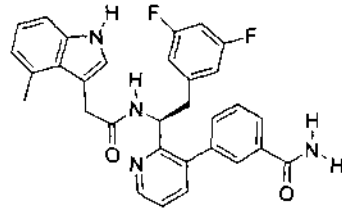
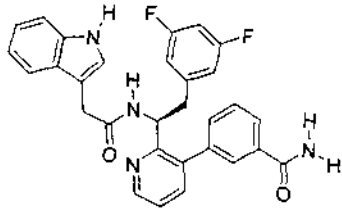
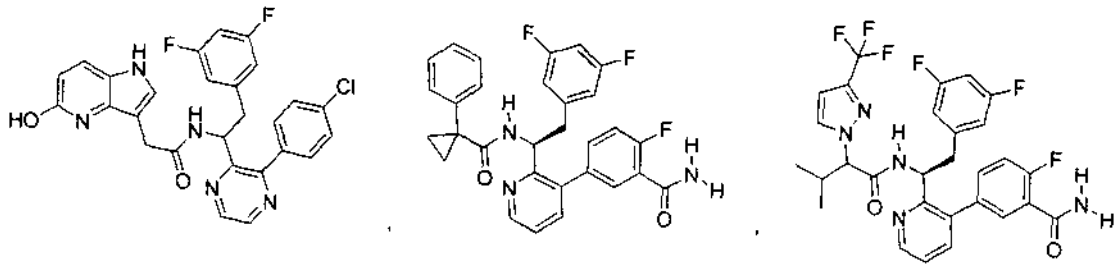


5

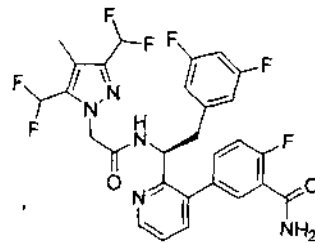
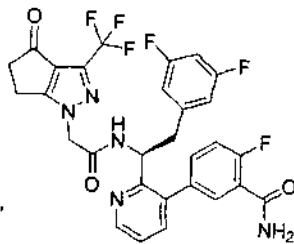
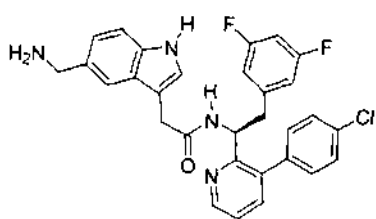
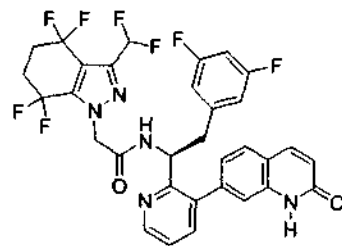
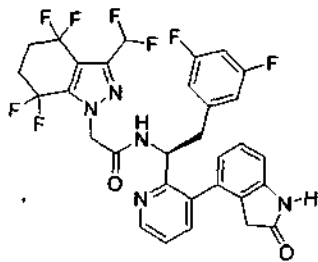
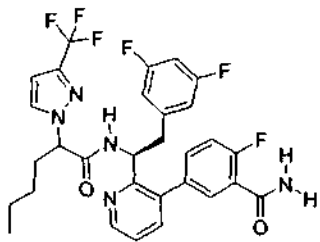
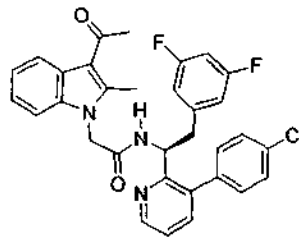
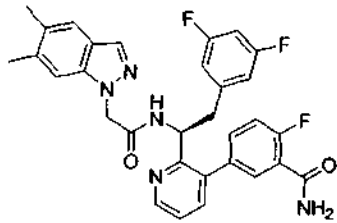
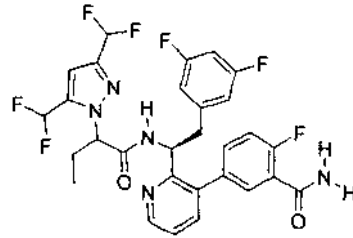
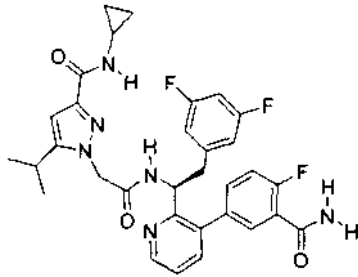


10

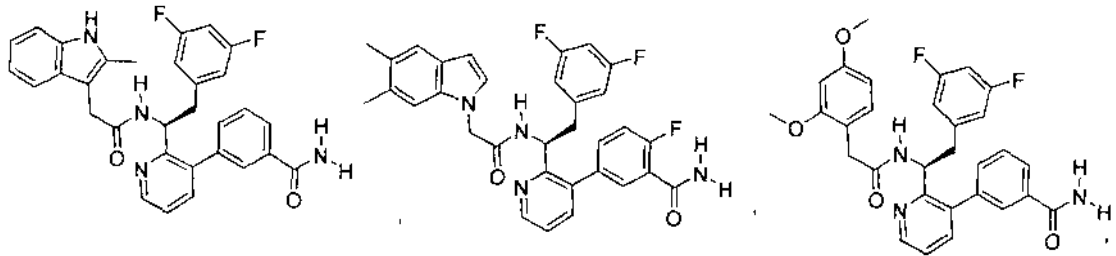
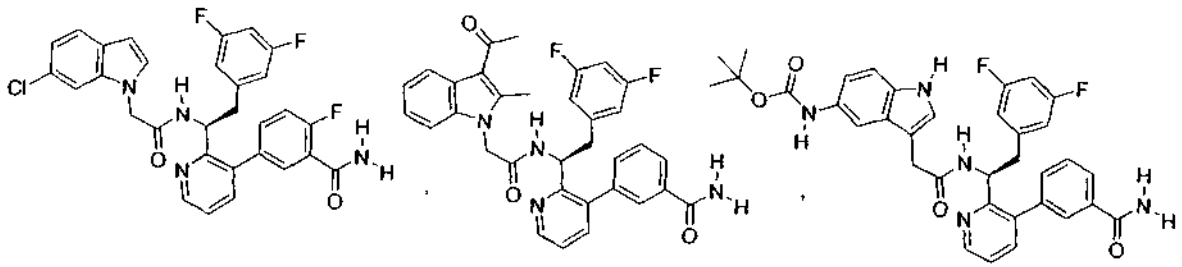




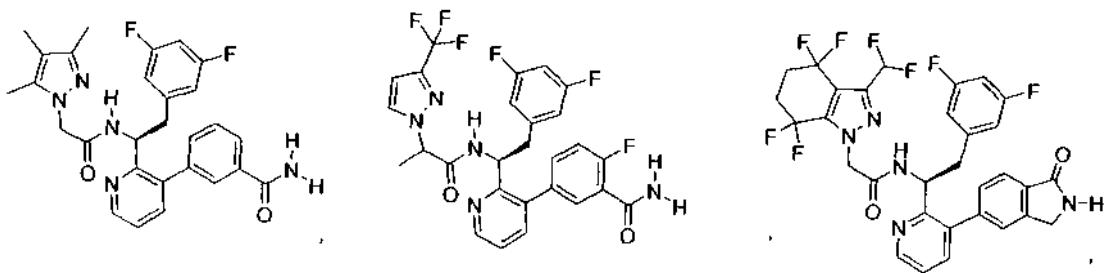
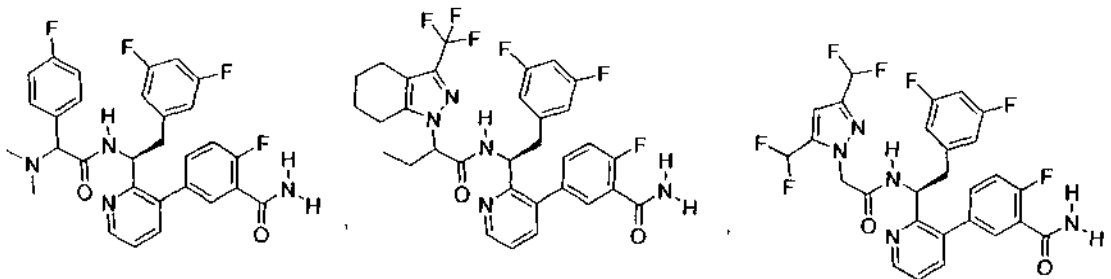
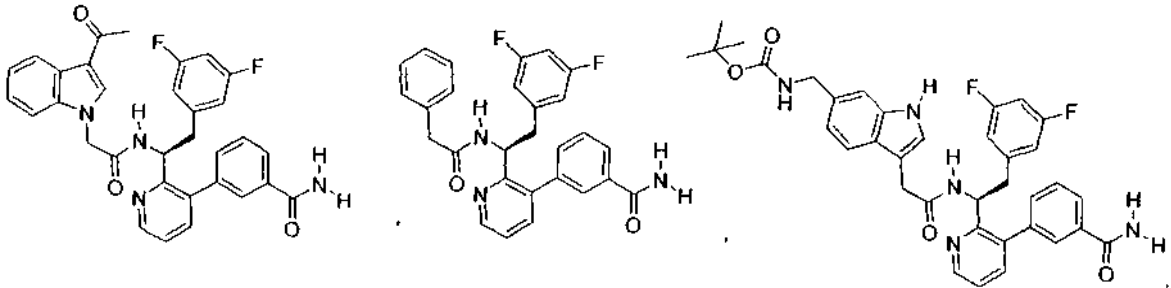
5



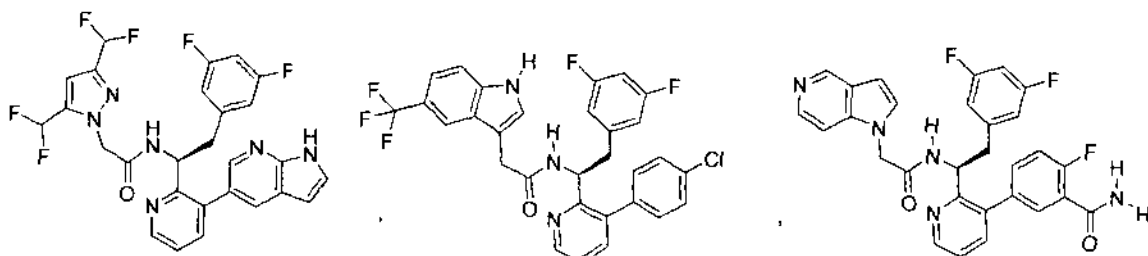
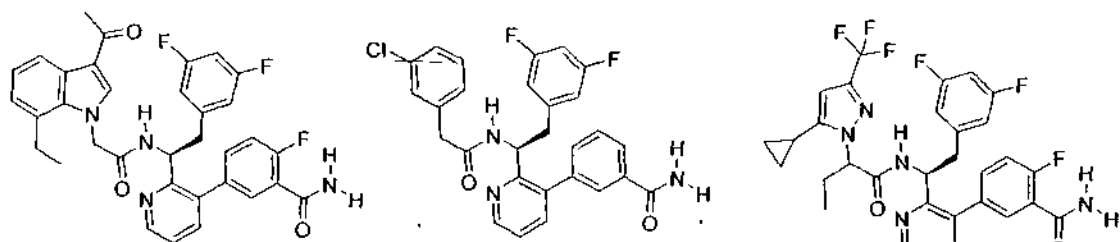
10



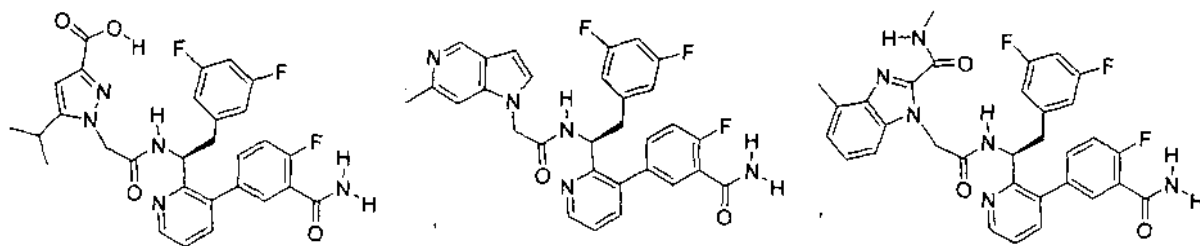
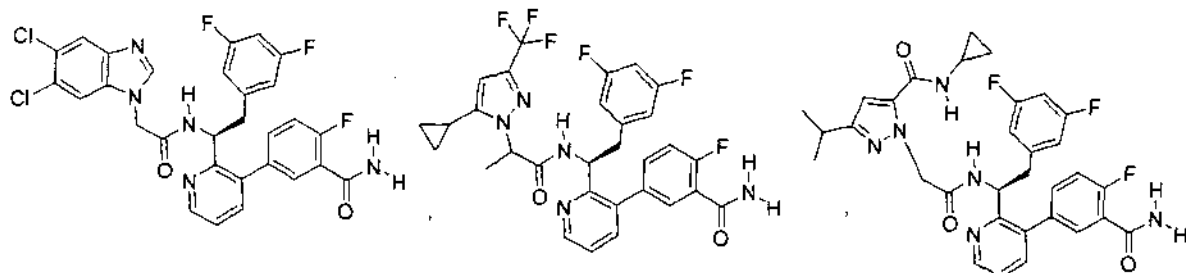
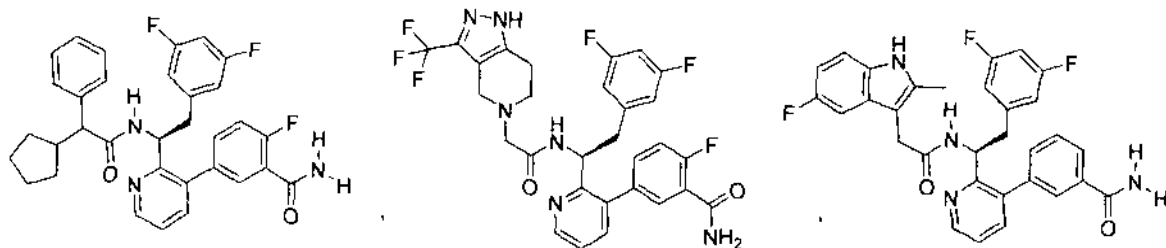
5



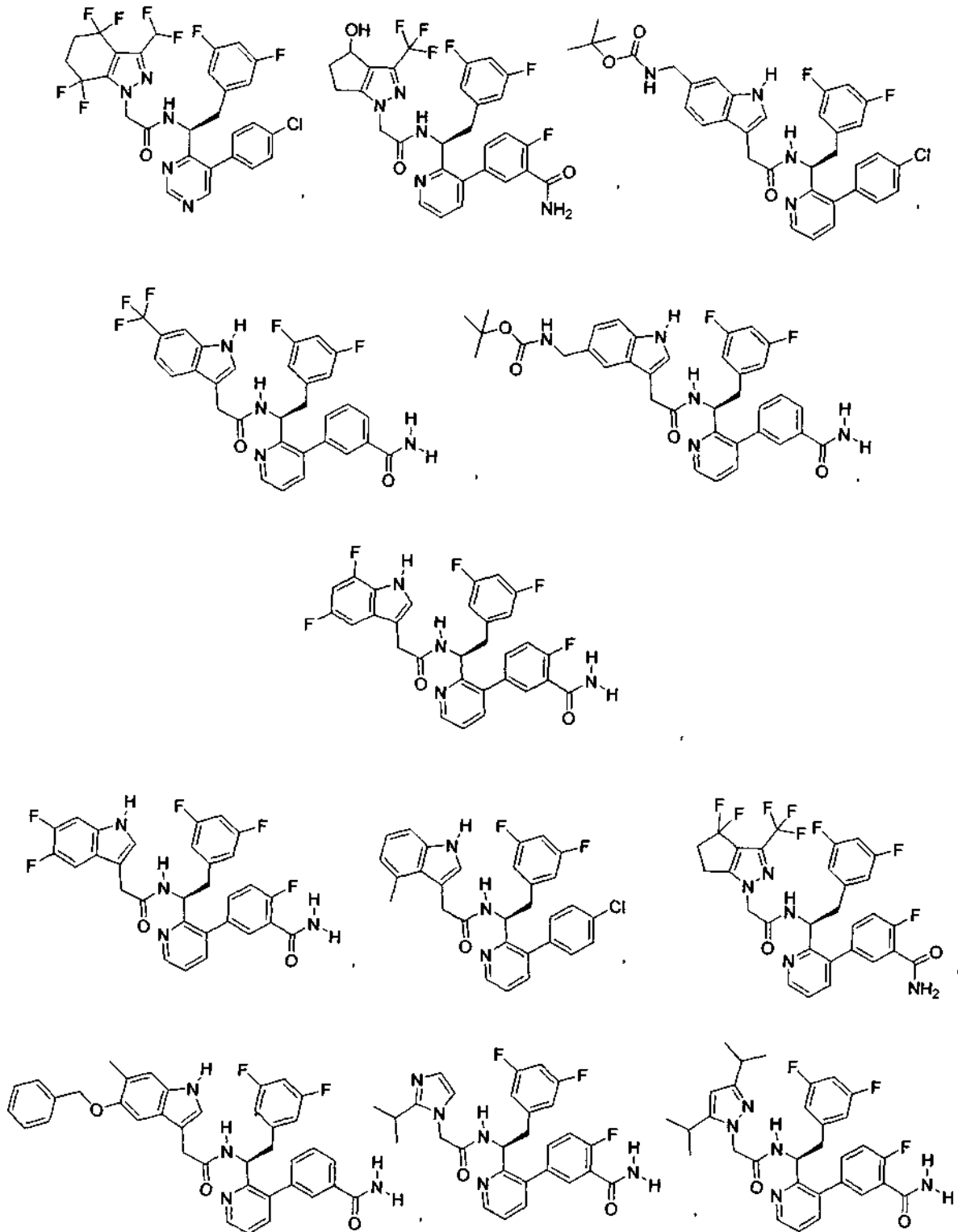
10

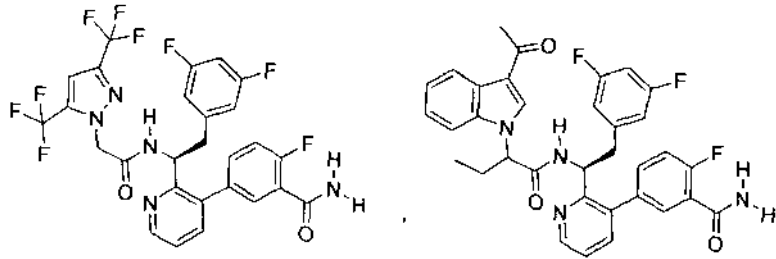
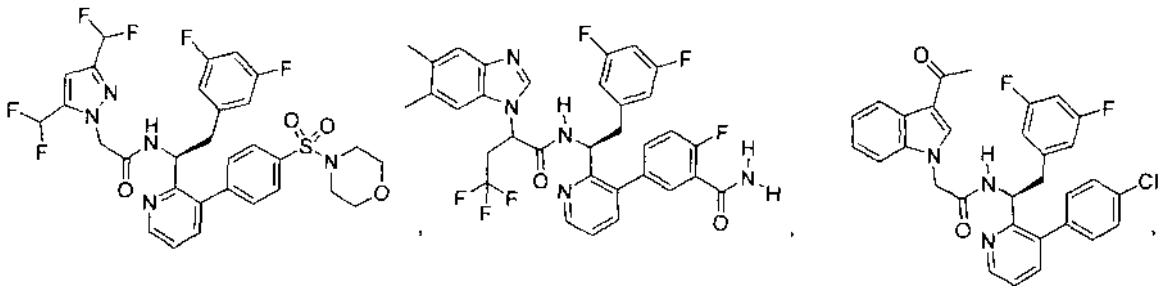


5

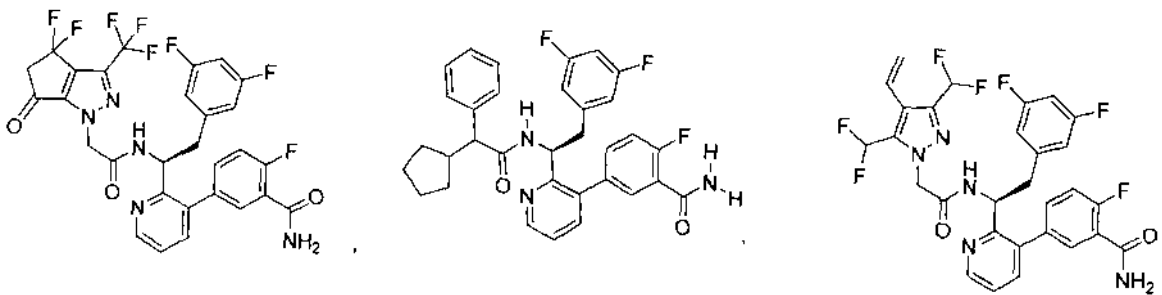
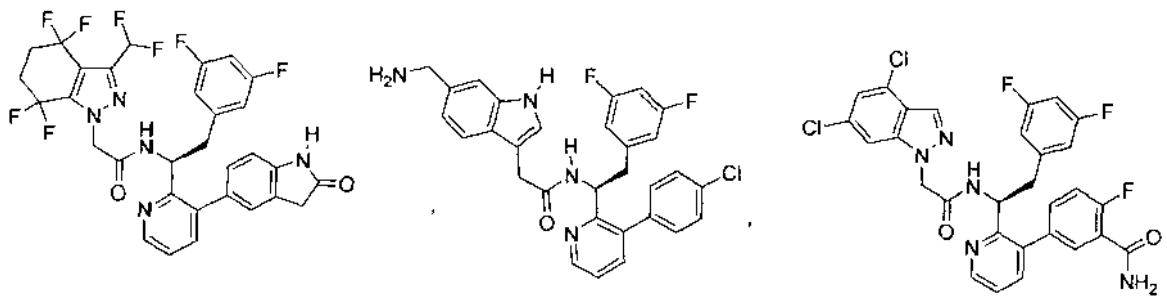
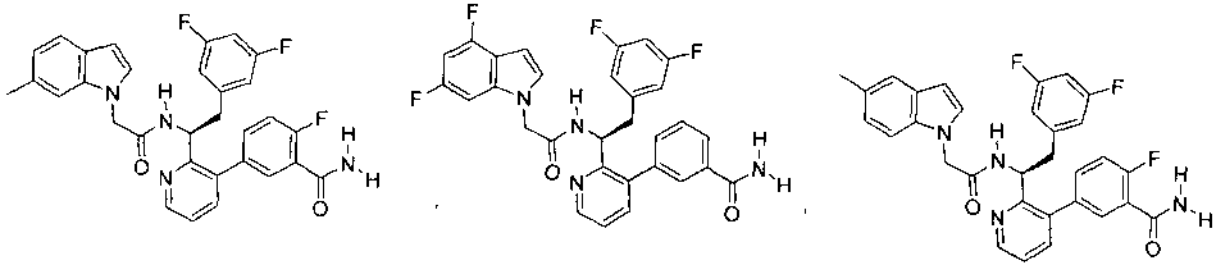


10

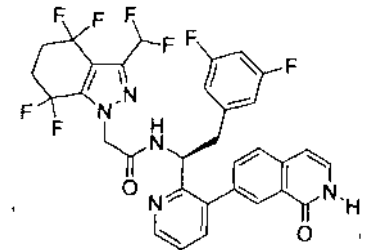
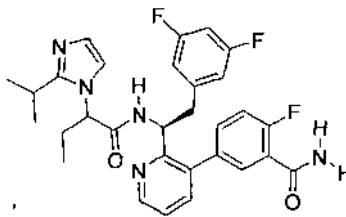
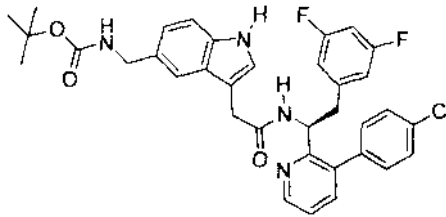
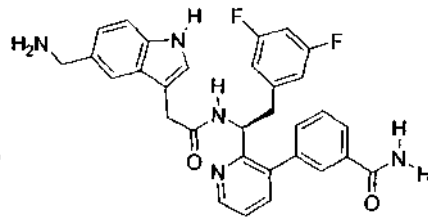
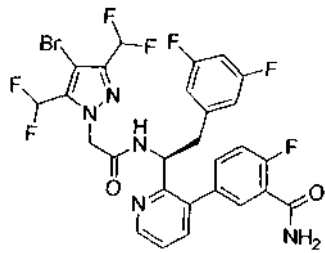




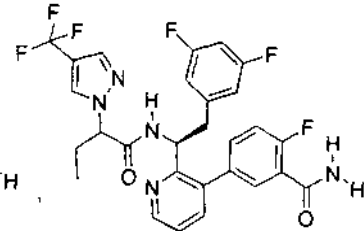
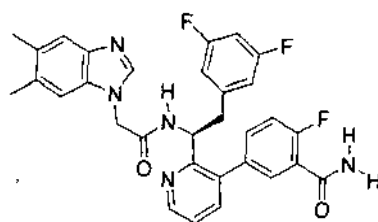
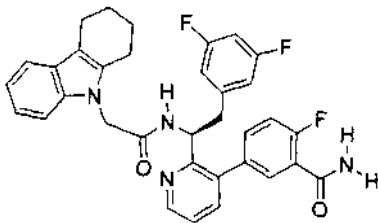
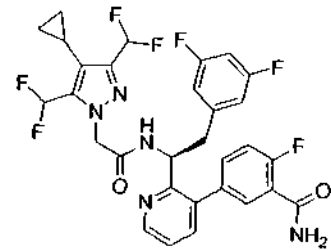
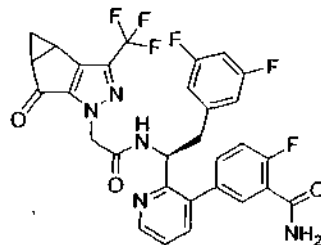
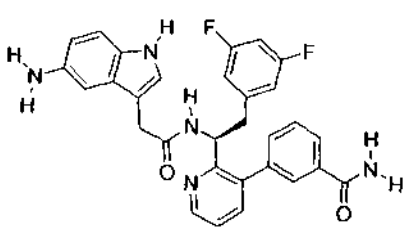
5



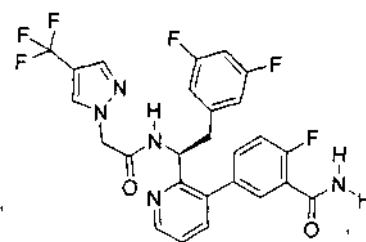
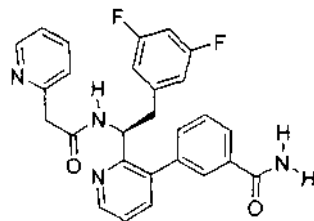
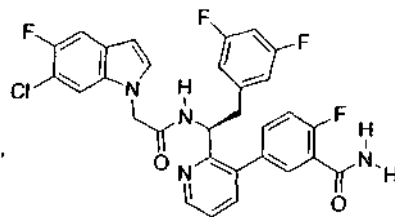
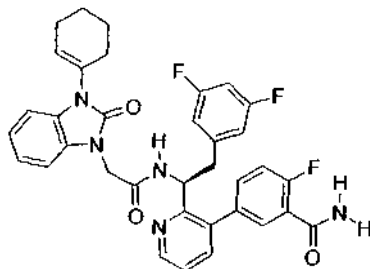
10



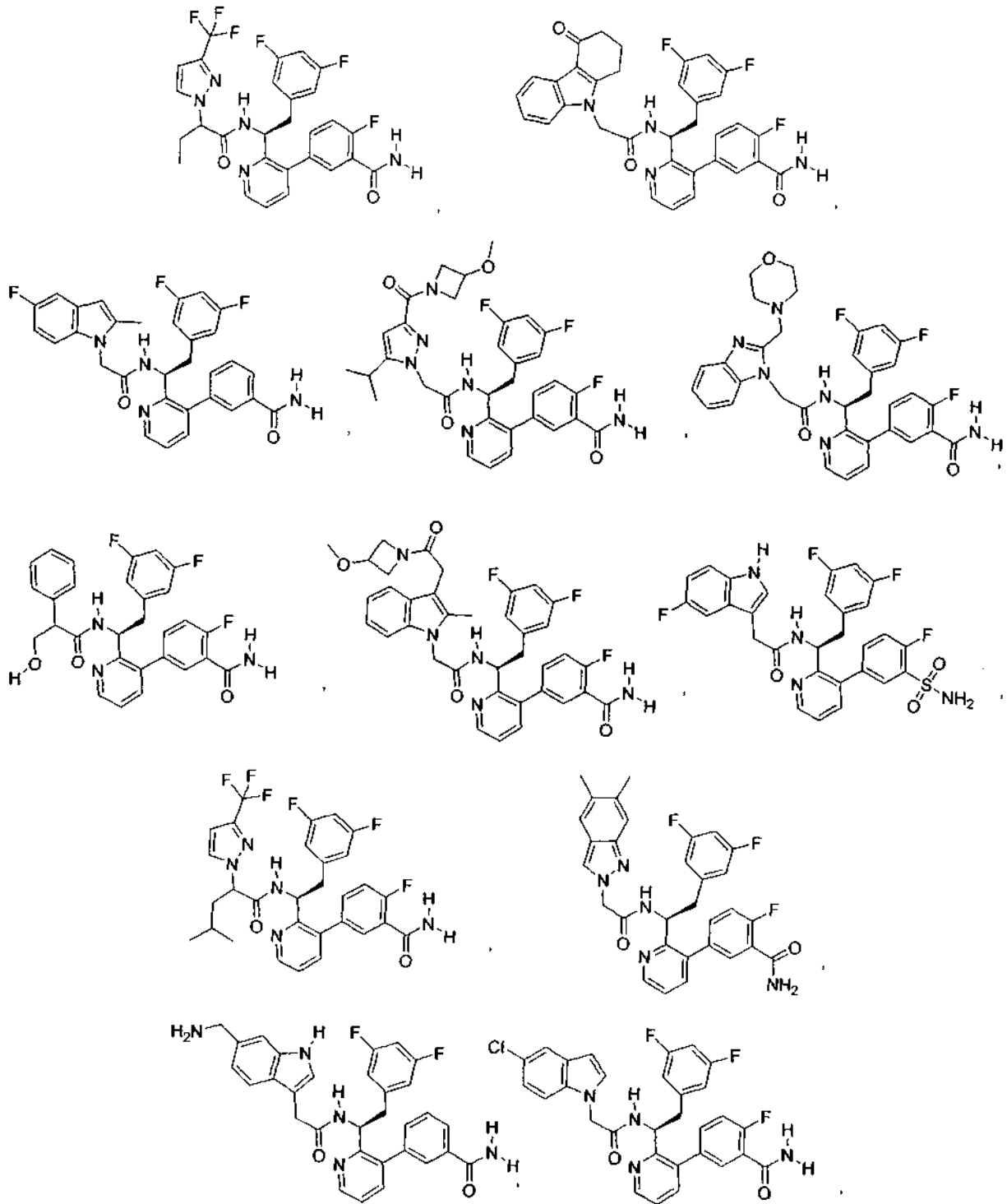
5



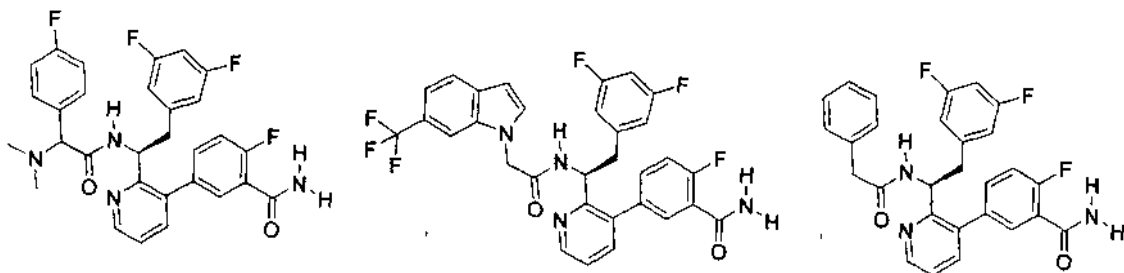
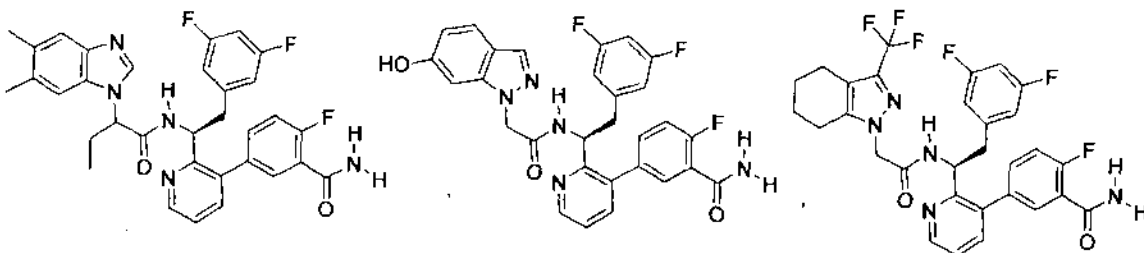
10



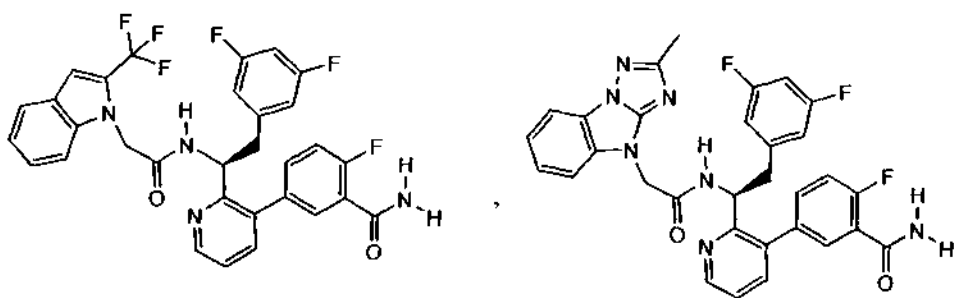
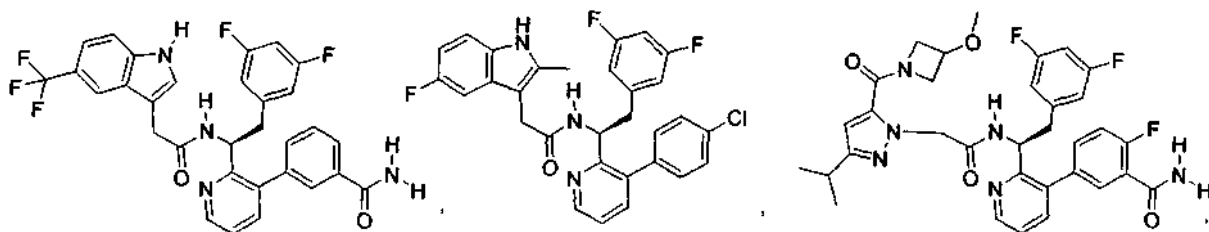
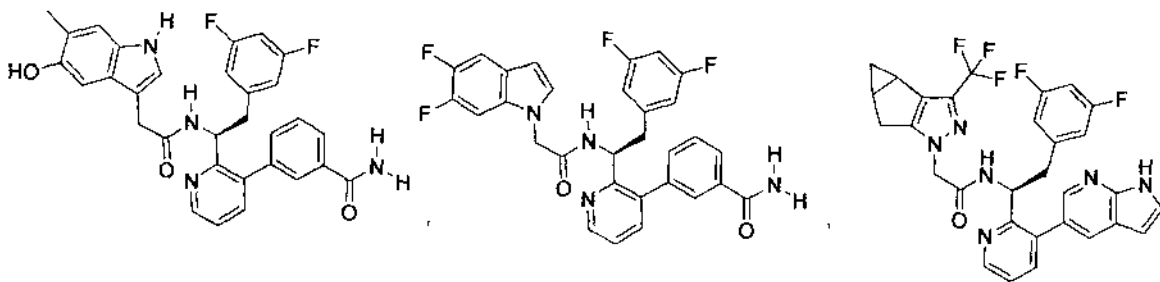




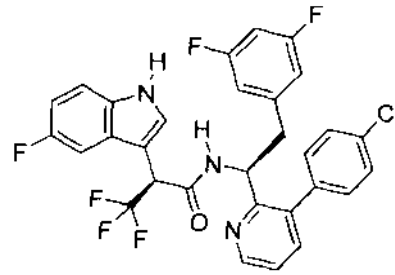
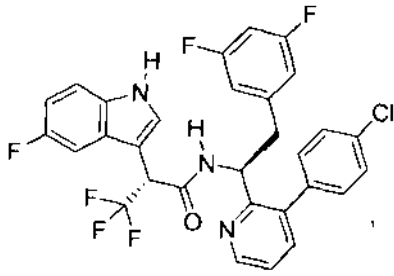
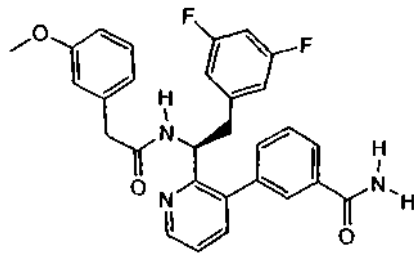
5



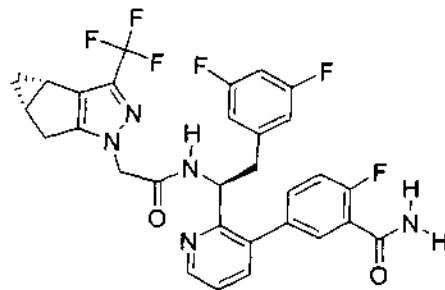
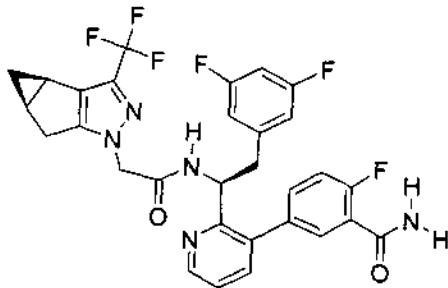
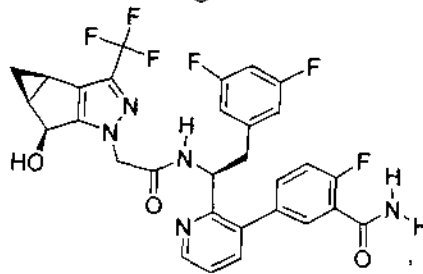
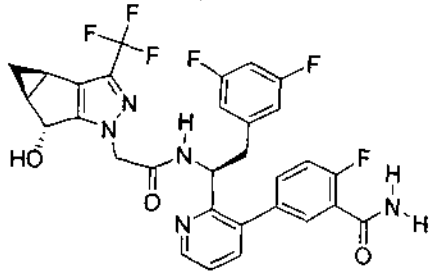
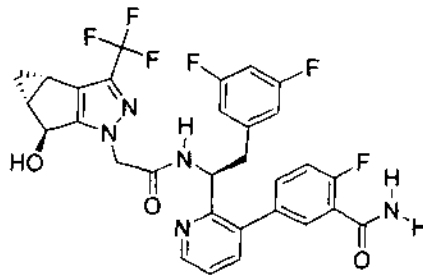
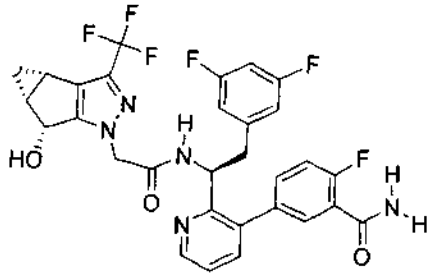
5

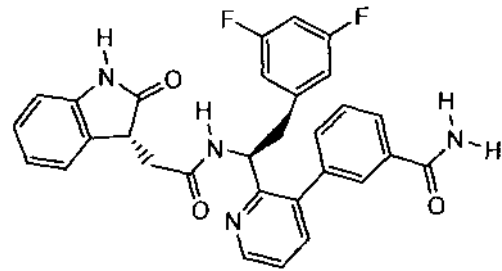
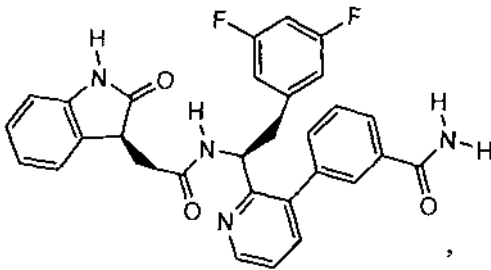
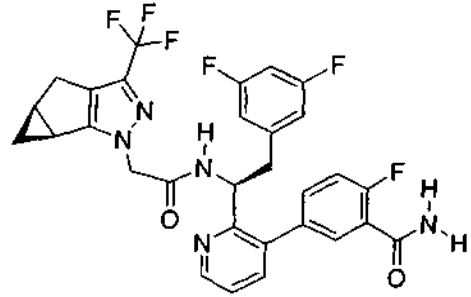
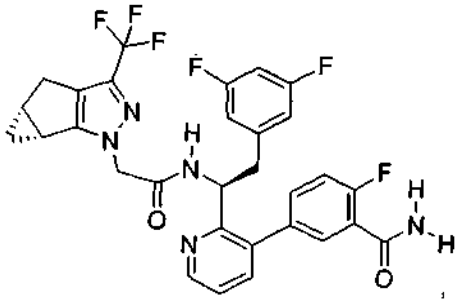


10

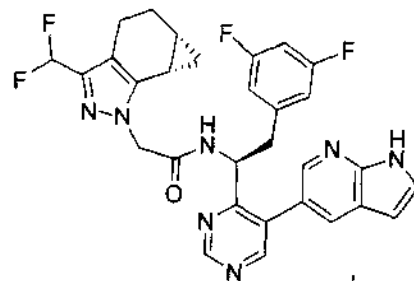
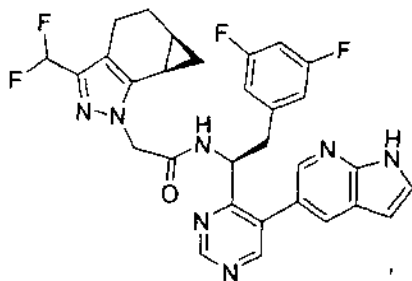
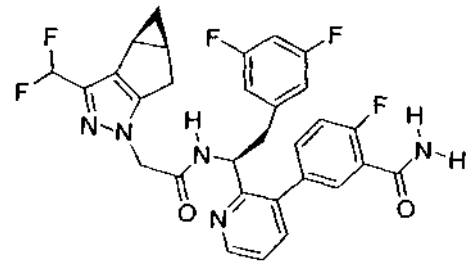
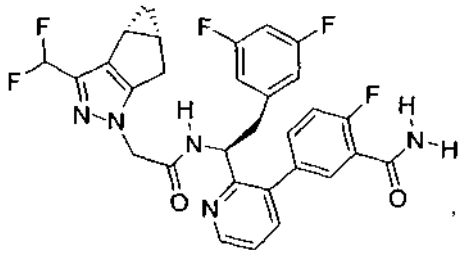
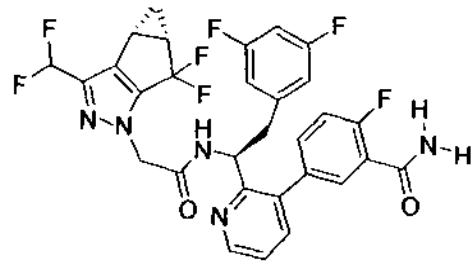
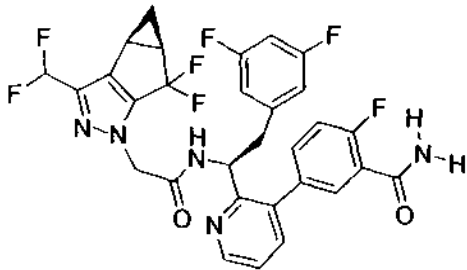


5

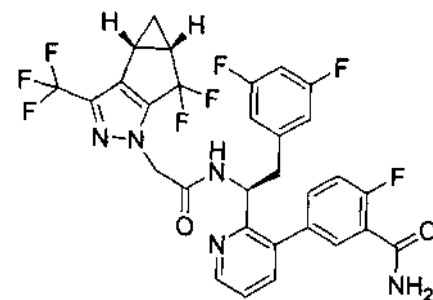
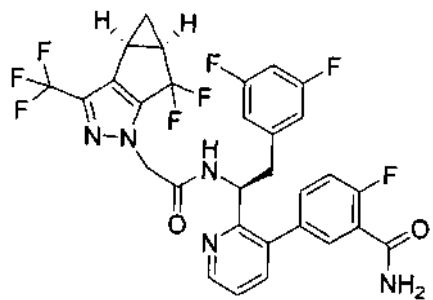
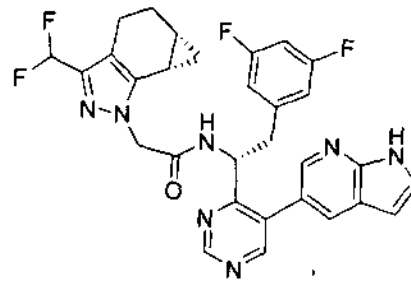
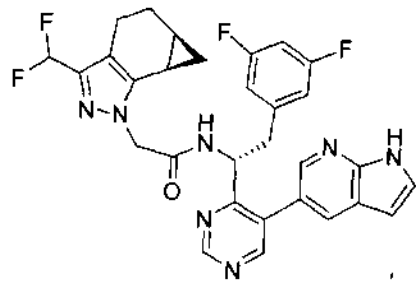




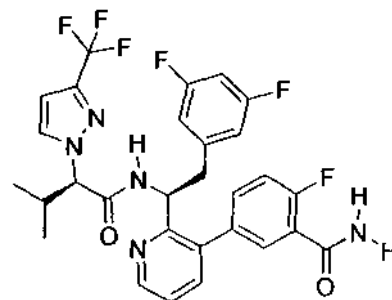
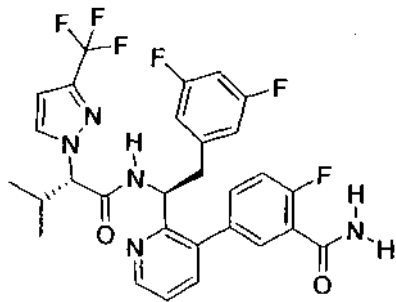
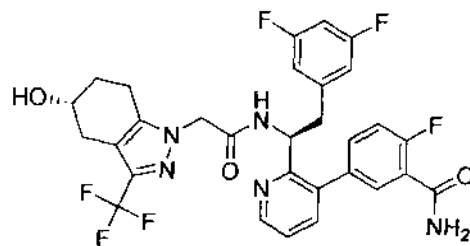
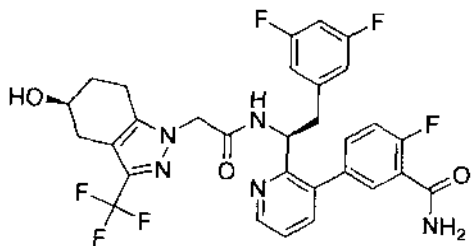
5



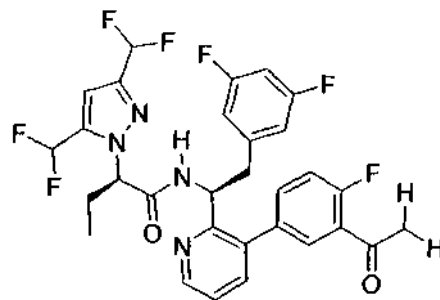
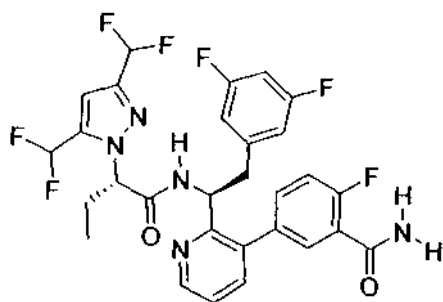
10

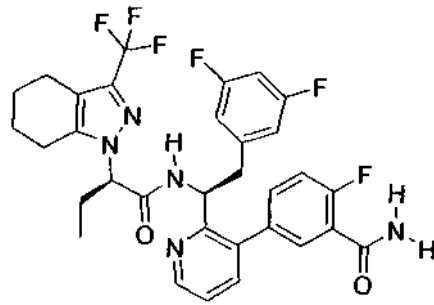
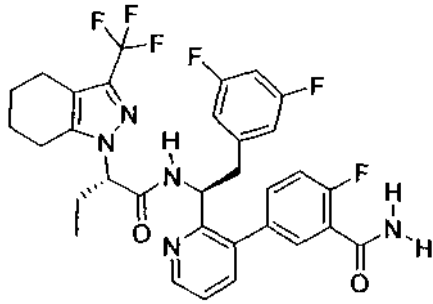
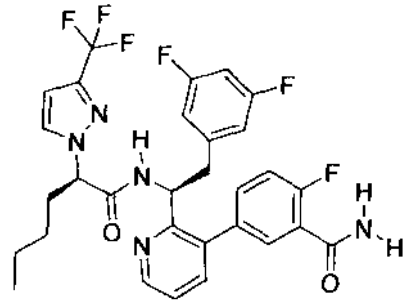
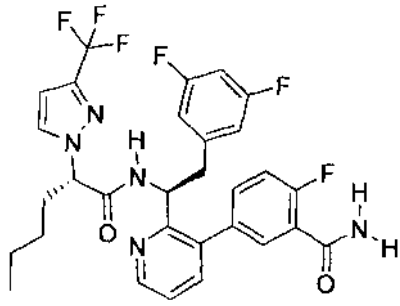


5

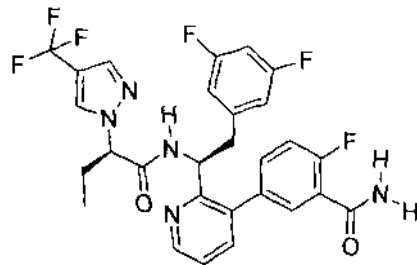
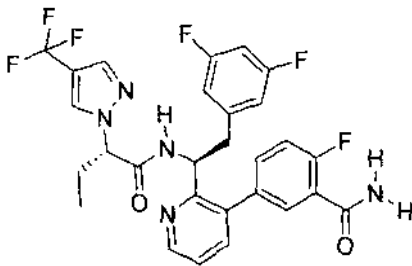
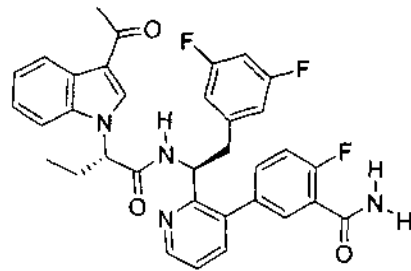
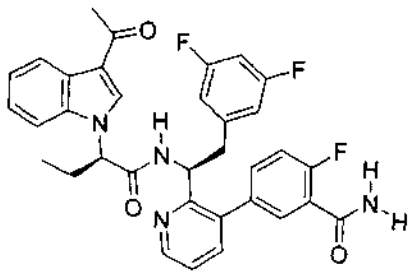
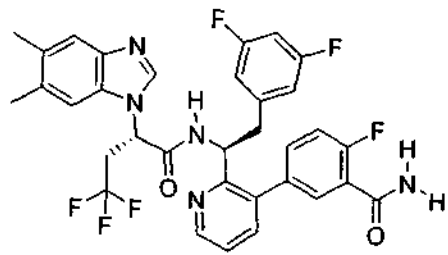
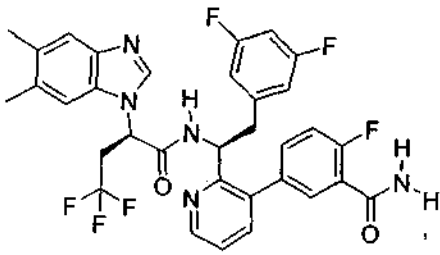


10

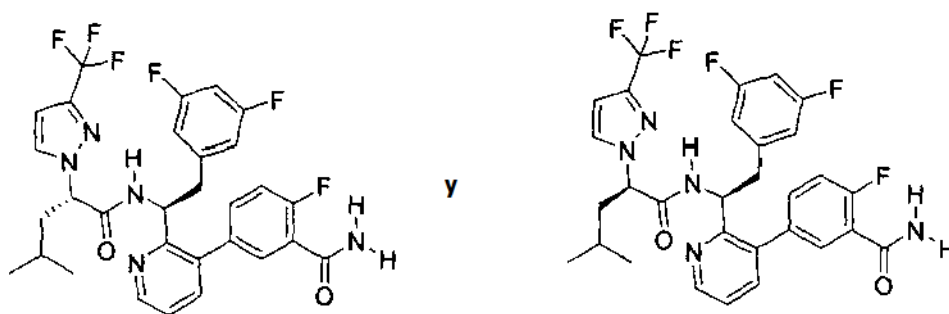




5

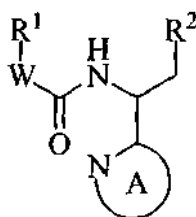


10



y sales de los mismos.

5 En una realización, la invención proporciona un compuesto de la invención que es un compuesto de fórmula I': en la que:



I'

- 10 A es un heteroarilo de 6 miembros que comprende uno o dos nitrógenos, en el que el heteroarilo de 6 miembros está sustituido con uno o más grupos  $Z^1$  y opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^2$  (por ejemplo 1, 2 o 3);  
W es  $CR_3^aR_3^b$ , O o  $NR_4$ ;  
 $R^1$  es arilo, heteroarilo o heterociclo, en el que cualquier arilo, heteroarilo o heterociclo de  $R^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^3$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);  
 $R^2$  es un arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, en el que cualquier arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros de  $R^2$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^4$  (por ejemplo 1, 2 o 3);  
15 cada  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo (C1-C3), haloalquilo (C1-C3), heteroalquilo (C1-C6), heteroaril-alquilo (C1-C6), heterocicliil-alquilo (C1-C6), - $NR_aR_b$ , y - $NR_cCOR_d$ ; o  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclo (C3-C6);  
 $R^4$  se selecciona entre H, alquilo (C1-C6), carbociclo (C3-C6), aril-alquilo (C1-C6) y heteroaril-alquilo (C1-C6);  
20  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C1-C8), alquenilo (C2-C8), alquinilo (C2-C8), carbociclo (C3-C7), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C1-C8) y heteroalquilo (C1-C8), o  $R_a$  y  $R_b$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros;  
cada  $R_c$  se selecciona independientemente entre H, alquilo (C1-C8), alquenilo (C2-C8), alquinilo (C2-C8), carbociclo (C3-C7), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C1-C8) y heteroalquilo (C1-C8);  
25 cada  $R_d$  se selecciona independientemente entre alquilo (C1-C8), alquenilo (C2-C8), alquinilo (C2-C8), carbociclo (C3-C7), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C1-C8) y heteroalquilo (C1-C8);  
30 cada  $Z^1$  se selecciona independientemente entre alquenilo (C2-C8), alquinilo (C2-C8), carbociclo (C3-C7), arilo, heteroarilo, heterociclo y - $OR_{n1}$ , en el que cualquier carbociclo (C3-C7), arilo, heteroarilo y heterociclo de  $Z^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1a}$  o  $Z^{1b}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) y en el que cualquier alquilo (C1-C8), alquenilo (C2-C8) y alquinilo (C2-C8) de  $Z^1$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1a}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);  
35 cada  $Z^{1a}$  se selecciona independientemente entre carbociclo (C3-C7), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, - $OR_{n2}$ , - $OC(O)R_{p2}$ , - $OC(O)NR_{q2}R_{r2}$ , - $SR_{n2}$ , - $S(O)R_{p2}$ , - $S(O)_2OH$ , - $S(O)_2R_{p2}$ , - $S(O)_2NR_{q2}R_{r2}$ , - $NR_{q2}R_{r2}$ , - $NR_{n2}COR_{p2}$ , - $NR_{n2}CO_2R_{p2}$ , - $NR_{n2}CONR_{q2}R_{r2}$ , - $NR_{n2}S(O)_2R_{p2}$ , - $NR_{n2}S(O)_2OR_{p2}$ , - $NR_{n2}S(O)_2NR_{q2}R_{r2}$ ,  $NO_2$ , - $C(O)R_{n2}$ , - $C(O)OR_{n2}$ , and, - $C(O)NR_{q2}R_{r2}$ , en el que cualquier carbociclo (C3-C7), arilo, heteroarilo y heterociclo de  $Z^{1a}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1c}$  o  $Z^{1d}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);  
40 cada  $Z^{1b}$  se selecciona independientemente entre alquilo (C1-C8), alquenilo (C2-C8) y alquinilo (C2-C8), en el que cualquier alquilo (C1-C8), alquenilo (C2-C8) y alquinilo (C2-C8) de  $Z^{1b}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1c}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);  
cada  $Z^{1c}$  se selecciona independientemente entre carbociclo (C3-C7), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, - $OR_{n3}$ , - $OC(O)R_{p3}$ , - $OC(O)NR_{q3}R_{r3}$ , - $SR_{n3}$ , - $S(O)R_{p3}$ , - $S(O)_2OH$ , - $S(O)_2R_{p3}$ , - $S(O)_2NR_{q3}R_{r3}$ , - $NR_{q3}R_{r3}$ , - $NR_{n3}COR_{p3}$ , - $NR_{n3}CO_2R_{p3}$ , - $NR_{n3}CONR_{q3}R_{r3}$ , - $NR_{n3}S(O)_2R_{p3}$ , - $NR_{n3}S(O)_2OR_{p3}$ , - $NR_{n3}S(O)_2NR_{q3}R_{r3}$ ,  $NO_2$ , - $C(O)R_{n3}$ , - $C(O)OR_{n3}$ ,  
45

- C(O)NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);  
 cada Z<sup>1d</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- 5 cada R<sub>n1</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n1</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1a</sup> o Z<sup>1b</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>n1</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1a</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);
- 10 cada R<sub>n2</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>n2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);
- 15 cada R<sub>p2</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>p2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>p2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);
- 20 R<sub>q2</sub> y R<sub>r2</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>q2</sub> o R<sub>r2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>q2</sub> o R<sub>r2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), o R<sub>q2</sub> y R<sub>r2</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en el que el heterociclo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido
- 25 con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);
- cada R<sub>n3</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); cada R<sub>p3</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- 30 R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros; cada Z<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), halógeno, CN, OH y -Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 35 cada Z<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n4</sub>, -OC(O)R<sub>p4</sub>, -OC(O)NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -SR<sub>n4</sub>, -S(O)R<sub>p4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>n4</sub>COR<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>CONR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n4</sub>, -C(O)OR<sub>n4</sub> y -C(O)NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);
- 40 cada Z<sup>3a</sup> se selecciona independientemente entre carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n5</sub>, -OC(O)R<sub>p5</sub>, -OC(O)NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -SR<sub>n5</sub>, -S(O)R<sub>p5</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p5</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -NR<sub>n5</sub>COR<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>CONR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -NR<sub>n5</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n5</sub>, -C(O)OR<sub>n5</sub>, y -C(O)NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>3a</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> o Z<sup>3d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);
- 45 cada Z<sup>3b</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>3b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);
- 50 cada Z<sup>3c</sup> se selecciona independientemente entre carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n6</sub>, -OC(O)R<sub>p6</sub>, -OC(O)NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -SR<sub>n6</sub>, -S(O)R<sub>p6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -NR<sub>n6</sub>COR<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>CONR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -NR<sub>n6</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n6</sub>, -C(O)OR<sub>n6</sub>, -C(O)NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- 55 cada Z<sup>3d</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); cada R<sub>n4</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>n4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);
- 60 cada R<sub>p4</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, o heterociclo de R<sub>p4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>p4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);
- 65 R<sub>q4</sub> y R<sub>r4</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>),



carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>q4</sub> o R<sub>r4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>q4</sub> o R<sub>r4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), o R<sub>q4</sub> y R<sub>r4</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en el que el heterociclo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

5 cada R<sub>n5</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> o Z<sup>3d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>n5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

10 cada R<sub>p5</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>p5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> o Z<sup>3d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>p5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

15 R<sub>q5</sub> y R<sub>r5</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>q5</sub> o R<sub>r5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> o Z<sup>3d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>q5</sub> o R<sub>r5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), o R<sub>q5</sub> y R<sub>r5</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en el que el heterociclo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> o Z<sup>3d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

20 cada R<sub>n6</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

25 cada R<sub>q6</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

30 R<sub>q6</sub> y R<sub>r6</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o R<sub>q6</sub> y R<sub>r6</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros;

35 cada Z<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n8</sub>, -OC(O)R<sub>p8</sub>, -OC(O)NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, -SR<sub>n8</sub>, -S(O)R<sub>p8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, -NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, -NR<sub>n8</sub>COR<sub>p8</sub>, -NR<sub>n8</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p8</sub>, -NR<sub>n8</sub>CONR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, -NR<sub>n8</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p8</sub>, -NR<sub>n8</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p8</sub>, -NR<sub>n8</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n8</sub>, -C(O)OR<sub>n8</sub> y -C(O)NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup> o Z<sup>4d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

40 cada Z<sup>4c</sup> se selecciona independientemente entre de carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n9</sub>, -OC(O)R<sub>p9</sub>, -OC(O)NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, -SR<sub>n9</sub>, -S(O)R<sub>p9</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p9</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, -NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, -NR<sub>n9</sub>COR<sub>p9</sub>, -NR<sub>n9</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p9</sub>, -NR<sub>n9</sub>CONR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, -NR<sub>n9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p9</sub>, -NR<sub>n9</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p9</sub>, -NR<sub>n9</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n9</sub>, -C(O)OR<sub>n9</sub>, -C(O)NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

45 cada Z<sup>4d</sup> se selecciona independientemente entre de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

50 cada R<sub>n8</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup> o Z<sup>4a</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>n8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5); cada R<sub>p8</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>p8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup> o Z<sup>4d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>p8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

55 R<sub>q8</sub> y R<sub>r8</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>q8</sub> o R<sub>r8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup> o Z<sup>4d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>q8</sub> o R<sub>r8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), o R<sub>q8</sub> y R<sub>r8</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en el que el heterociclo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4c</sup> o Z<sup>4d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

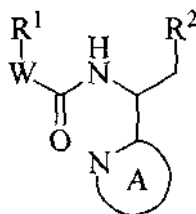
60 cada R<sub>n9</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

65 cada R<sub>p9</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); y

R<sub>q9</sub> y R<sub>r9</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); o R<sub>q9</sub> y R<sub>r9</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros; o una sal del mismo.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la invención que es un compuesto de fórmula I':  
en la que:



I'

A es un heteroarilo de 6 miembros que comprende uno o dos nitrógenos, en el que el heteroarilo de 6 miembros está sustituido con un grupo Z<sup>1</sup> y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2</sup> (por ejemplo 1, 2 o 3);

W es CR<sup>3a</sup> R<sup>3b</sup>, O o NR<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> es arilo, heteroarilo o heterociclo, en el que cualquier arilo, heteroarilo o heterociclo de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

R<sup>2</sup> es un arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, en el que cualquier arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros de R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4</sup> (por ejemplo 1, 2 o 3);

cada R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo, -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, y -NR<sub>c</sub>COR<sub>d</sub>; o R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>4</sup> se selecciona entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo y -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo;

R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros;

cada R<sub>c</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

cada R<sub>d</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

cada Z<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo y -OR<sub>n1</sub>, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1a</sup> o Z<sup>1b</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1a</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

cada Z<sup>1a</sup> se selecciona independientemente entre carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n2</sub>, -OC(O)R<sub>p2</sub>, -OC(O)NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -SR<sub>n2</sub>, -S(O)R<sub>p2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -NR<sub>n2</sub>COR<sub>p2</sub>, -NR<sub>n2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p2</sub>, -NR<sub>n2</sub>CONR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -NR<sub>n2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p2</sub>, -NR<sub>n2</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p2</sub>, -NR<sub>n2</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n2</sub>, -C(O)OR<sub>n2</sub>, y, -C(O)NR<sub>p2</sub>R<sub>q2</sub>, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>1a</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

cada Z<sup>1b</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>1b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

cada Z<sup>1c</sup> se selecciona independientemente entre carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n3</sub>, -OC(O)R<sub>p3</sub>, -OC(O)NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -SR<sub>n3</sub>, -S(O)R<sub>p3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -NR<sub>n3</sub>COR<sub>p3</sub>, -NR<sub>n3</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, -NR<sub>n3</sub>CONR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -NR<sub>n3</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, -NR<sub>n3</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p3</sub>, -NR<sub>n3</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n3</sub>, -C(O)OR<sub>n3</sub>, -C(O)NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

cada Z<sup>1d</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

cada R<sub>n1</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n1</sub>

está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1a}$  o  $Z^{1b}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>n1</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1a}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

5 cada R<sub>n2</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1c}$  o  $Z^{1d}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>n2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1c}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

10 cada R<sub>p2</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>p2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1c}$  o  $Z^{1d}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>p2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1c}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

15 R<sub>q2</sub> y R<sub>r2</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>q2</sub> o R<sub>r2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1c}$  o  $Z^{1d}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>q2</sub> o R<sub>r2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{1c}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), o R<sub>q2</sub> y R<sub>r2</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en el que el heterociclo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido

20 con uno o más grupos  $Z^{1c}$  o  $Z^{1d}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

cada R<sub>n3</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

25 cada R<sub>p3</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7

30 miembros; cada Z<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), halógeno, CN, OH y -Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

cada Z<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n4</sub>, -OC(O)R<sub>p4</sub>, -OC(O)NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -SR<sub>n4</sub>, -S(O)R<sub>p4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>n4</sub>COR<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>CONR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n4</sub>, -C(O)OR<sub>n4</sub>, y -C(O)NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup> (por

35 ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

cada Z<sup>3a</sup> se selecciona independientemente entre carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n5</sub>, -OC(O)R<sub>p5</sub>, -OC(O)NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -SR<sub>n5</sub>, -S(O)R<sub>p5</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p5</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -NR<sub>n5</sub>COR<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>CONR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -NR<sub>n5</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n5</sub>, -C(O)OR<sub>n5</sub> y -C(O)NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>3a</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> o Z<sup>3d</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

40 cada Z<sup>3b</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>3b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

45 cada Z<sup>3c</sup> se selecciona independientemente entre carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n6</sub>, -OC(O)R<sub>p6</sub>, -OC(O)NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -SR<sub>n6</sub>, -S(O)R<sub>p6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -NR<sub>n6</sub>COR<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>CONR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -NR<sub>n6</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n6</sub>, -C(O)OR<sub>n6</sub>, -C(O)NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

50 cada Z<sup>3d</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

cada R<sub>n4</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>n4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

55 cada R<sub>p4</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, o heterociclo de R<sub>p4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>p4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);

60 R<sub>q4</sub> y R<sub>r4</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>q4</sub> o R<sub>r4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup> (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>q4</sub> o R<sub>r4</sub> está opcionalmente sustituido

65

- con uno o más grupos  $Z^{3a}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), o  $R_{q4}$  y  $R_{r4}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en el que el heterociclo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{3a}$  o  $Z^{3b}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);
- 5 cada  $R_{n5}$  se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de  $R_{n5}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{3c}$  o  $Z^{3d}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de  $R_{n5}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{3c}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);
- 10 cada  $R_{p5}$  se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de  $R_{p5}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{3c}$  o  $Z^{3a}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de  $R_{p5}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{3c}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);
- 15  $R_{q5}$  y  $R_{r5}$  se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de  $R_{q5}$  o  $R_{r5}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{3c}$  o  $Z^{3d}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de  $R_{q5}$  o  $R_{r5}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{3c}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), o  $R_{q5}$  y  $R_{r5}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en el que el heterociclo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido
- 20 con uno o más grupos  $Z^{3c}$  o  $Z^{3d}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);
- cada  $R_{n6}$  se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- 25 cada  $R_{p6}$  se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- $R_{q6}$  y  $R_{r6}$  se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o  $R_{q6}$  y  $R_{r6}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7
- 30 miembros;
- cada  $Z^4$  se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n8</sub>, -OC(O)R<sub>p8</sub>, -OC(O)NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, -SR<sub>n8</sub>, -S(O)R<sub>p8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, -NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, -NR<sub>n8</sub>COR<sub>p8</sub>, -NR<sub>n8</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p8</sub>, -NR<sub>n8</sub>CONR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, -NR<sub>n8</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p8</sub>, -NR<sub>n8</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p8</sub>, -NR<sub>n8</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n8</sub>, -C(O)OR<sub>n8</sub> y -C(O)NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de  $Z^4$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$  o  $Z^{4d}$  (por
- 35 ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de  $Z^4$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);
- cada  $Z^{4c}$  se selecciona independientemente entre de carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n9</sub>, -OC(O)R<sub>p9</sub>, -OC(O)NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, -SR<sub>n9</sub>, -S(O)R<sub>p9</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p9</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, -NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, -NR<sub>n9</sub>COR<sub>p9</sub>, -NR<sub>n9</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p9</sub>, -NR<sub>n9</sub>CONR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, -NR<sub>n9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p9</sub>, -NR<sub>n9</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p9</sub>, -NR<sub>n9</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n9</sub>, -C(O)OR<sub>n9</sub>, -C(O)NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- 40 cada  $Z^{4d}$  se selecciona independientemente entre de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- cada  $R_{n8}$  se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de  $R_{n8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$  o  $Z^{4d}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de  $R_{n8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);
- 45 cada  $R_{p8}$  se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de  $R_{p8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$  o  $Z^{4d}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de  $R_{p8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);
- 50  $R_{q8}$  y  $R_{r8}$  se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en el que cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de  $R_{q8}$  o  $R_{r8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$  o  $Z^{4d}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), y en el que cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de  $R_{q8}$  o  $R_{r8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5), o  $R_{q8}$  y  $R_{r8}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en el que el heterociclo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido
- 55 con uno o más grupos  $Z^{4c}$  o  $Z^{4d}$  (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5);
- cada  $R_{n9}$  se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- 60 cada  $R_{p9}$  se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); y
- 65

$R_{Q9}$  y  $R_{I9}$  se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

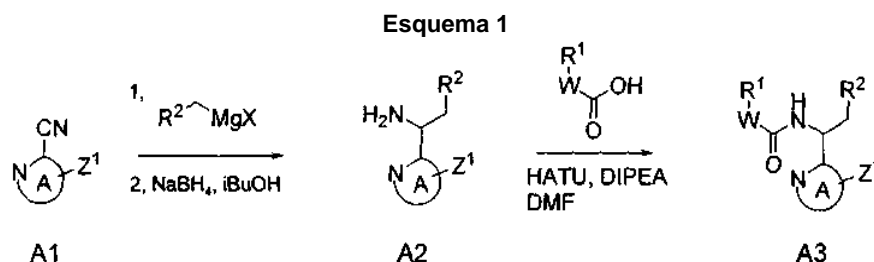
o  $R_{Q9}$  y  $R_{I9}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros; o una sal del mismo.

5

### Procedimientos sintéticos generales

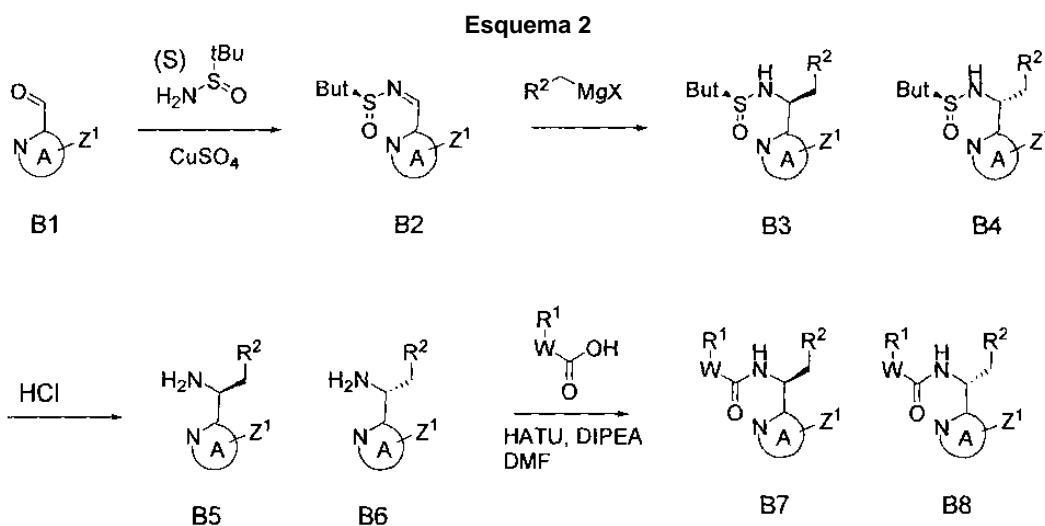
Los Esquemas 1, 2 y 3 describen métodos que pueden usarse para preparar los compuestos de fórmula I.

10



15

El Esquema 1 describe una ruta sintética a general que puede usarse para preparar compuestos de fórmula I. Puede hacerse reaccionar de manera apropiada un nitrilo heteroarilo sustituido con un reactivo de Grignard seguido de reducción para proporcionar compuestos de fórmula A2. La amina puede acoplarse a diversos derivados de ácidos carboxílicos para proporcionar compuestos de fórmula A3.



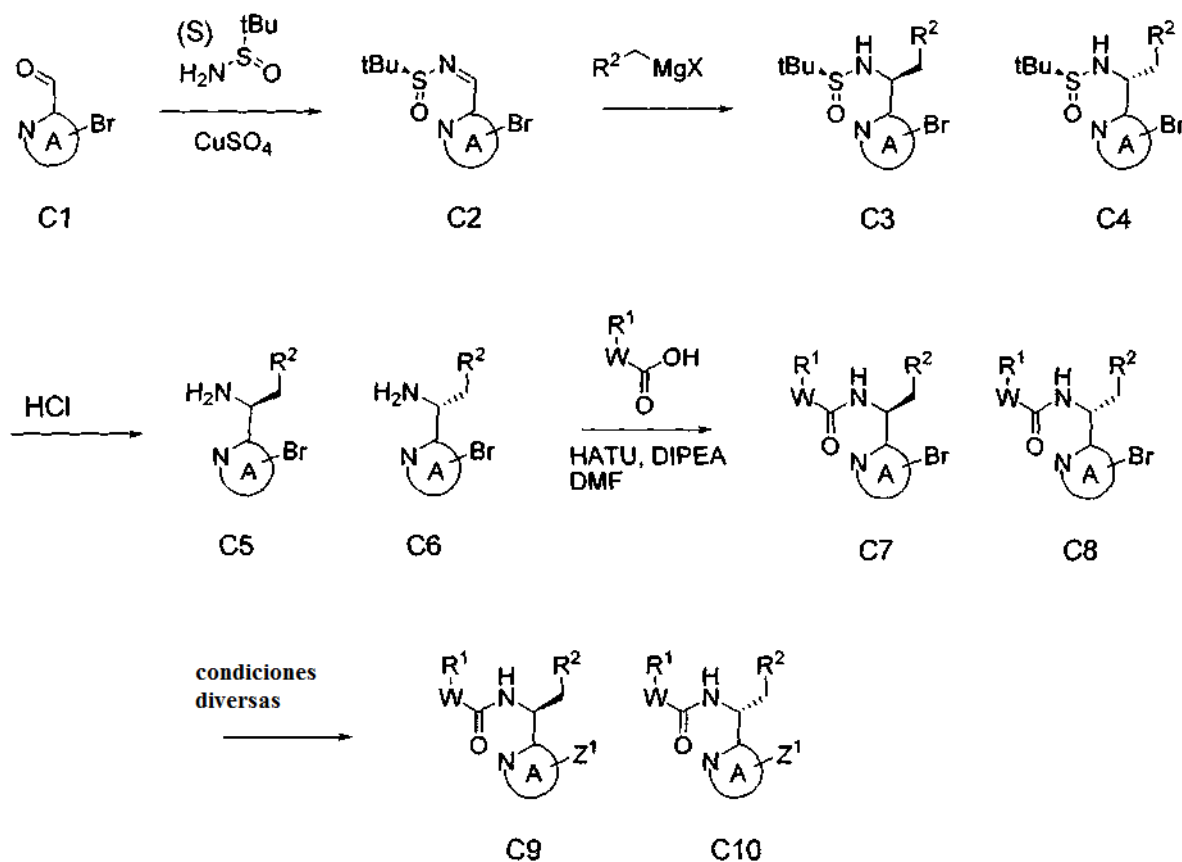
20

25

El Esquema 2 describe una ruta estereoselectiva general que puede usarse para preparar compuestos de fórmula I. Los heteroaril aldehídos de fórmula B1 pueden condensarse con un quiral auxiliar para proporcionar una adición estereoselectiva de un reactivo nucleófilo. Se representa en el Esquema 2 la condensación de un aldehído B1 heterocíclico apropiadamente sustituido con *tert*-butano sulfonamida y la adición de un reactivo de Grignard para proporcionar una mezcla de B3 y B4 enriquecido en B3. Esta mezcla puede separarse por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar diastereómeros puros. La retirada del auxiliar proporciona aminas B5 y B6 que pueden acoplarse a diversos ácidos carboxílicos para proporcionar compuestos de fórmula B7 y B8.

30

Esquema 3



- 5 El Esquema 3 describe una ruta estereoselectiva general que puede usarse para preparar compuestos de fórmula I. Los heteroaril aldehídos de fórmula B1 pueden condensarse con un quiral auxiliar para proporcionar una adición estereoselectiva de un reactivo nucleófilo. Se representa en el Esquema 3 la condensación de aldehído C1 heterocíclico sustituido con bromo con (S)-*tert*-butano sulfonamida y la adición de un reactivo de Grignard para proporcionar una mezcla de C3 y C4 enriquecida en C3. Esta mezcla puede separarse por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar diastereómeros puros. La retirada del auxiliar proporciona aminas C5 y C6 que pueden acoplarse a diversos ácidos carboxílicos para proporcionar compuestos heteroarilo de fórmula C7 y C8. La diversificación de C7 y C8 puede lograrse mediante diversos métodos que incluyen reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales, tales como acoplamientos Suzuki y acoplamientos Sonogashira.

### 15 Profármacos

En una realización, la invención proporciona un profármaco de un compuesto de la invención. El término "profármaco" tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera un compuesto de la invención que inhibe la replicación del VIH ("el compuesto inhibidor activo"). El compuesto puede formarse a partir del profármaco como un resultado de: (i) reacción(es) química(s) espontánea(s), (ii) reacción(es) química(s) catalizada(s) por enzimas, (iii) fotólisis, y/o (iv) reacción(es) química(s) metabólica(s).

El "resto del profármaco" se refiere a un grupo funcional lábil que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, de forma sistemática, dentro de la célula, por hidrólisis, escisión enzimática, o por algún otro proceso (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" en A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, págs. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimático con los compuestos de profármacos de la invención incluyen, pero sin limitación a, amidasas, esterasas, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas y fosfatasas. Los restos de profármaco pueden servir para potenciar la solubilidad, absorción y lipofilicidad para optimizar la administración, biodisponibilidad y eficacia de los fármacos. Un resto de profármaco puede incluir un metabolito activo o un fármaco en sí mismo.

Los restos de profármaco ejemplares incluyen los ésteres hidrolíticamente sensibles o lábiles de aciloximetilo -CH<sub>2</sub>OC(=O)R<sup>99</sup> y carbonatos de aciloximetilo -CH<sub>2</sub>OC(=O)OR<sup>99</sup> en los que R<sup>99</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> sustituido. El éster de aciloxialquilo se usó por primera vez como una estrategia de profármaco para los ácidos carboxílicos y después de aplicó a fosfatos y fosfonatos por Farquhar *et al.* (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; también en las Patentes de Estados Unidos. n.º 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. Posteriormente, se usó el éster de aciloxialquilo para administrar ácidos fosfónicos a través de las membranas celulares y para potenciar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana el éster de aciloxialquilo, el éster de alcocarboniloxialquilo (carbonato), también puede potenciar la biodisponibilidad oral como un resto de profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un éster de aciloximetilo ejemplar es pivaloiloximetoxi, (POM) -CH<sub>2</sub>OC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Una resto de profármaco de carbonato de aciloximetilo ejemplar es pivaloiloximetilcarbonato (POC) -CH<sub>2</sub>OC(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

Se ha notificado que los ésteres de arilo de grupos fosfato, especialmente los ésteres de fenilo, potencian la biodisponibilidad oral (De Lombaert *et al.* (1994) J. Med. Chem. 37: 498). También se han descrito ésteres de fenilo que contienen un éster orto carboxílico en un fosfato (Khamnei y Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39:4109-4115). Se ha notificado que los ésteres de bencilo generan ácidos fosfónicos parentales. En algunos casos, los sustituyentes en la posición *orto*- o *para*- pueden acelerar la hidrólisis. Los análogos de bencilo con un fenol acilado o un fenol alquilado pueden generar el compuesto fenólico a través de la acción de enzimas, *por ejemplo*, esterasas, oxidasas, etc., que, a su vez, se someten a escisión en el enlace bencilico C-O para generar ácido fosfórico y un intermediario de quinometano. Los ejemplos de esta clase de profármacos se describen por Mitchell *et al.* (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 2345; Glazier, documento WO 91/19721. Se han descrito aún otros profármacos bencilicos que contienen grupo carboxílico que contiene un éster unido al metileno bencilico (Glazier, documento WO 91/19721). Se ha notificado que los profármacos que contienen grupos tiol son útiles para la administración intracelular de fármacos de fosfonato. Estos pro-ésteres contienen un grupo etil tiol en el que el grupo tiol está bien esterificado con un grupo acilo o combinado con otro grupo tiol para formar un disulfuro. La desesterificación o reducción del disulfuro genera el intermediario tiol libre que posteriormente se degrada hasta el ácido fosfórico y episulfuro (Puech *et al.* (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria *et al.* (1996) J. Med. Chem. 39: 4958).

#### Terapia de combinación

En una realización, la invención proporciona, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH para su uso en un método para tratar una infección por VIH.

En una realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, y un transportador farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente anti-VIH.

En una realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de polimerización de la cápside, y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos, y un transportador farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en:

(1) Compuestos inhibidores de la proteasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL- 100, DG35, y AG 1859;

(2) inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH seleccionados del grupo que consiste en capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, y TMC-120, rilpivireno, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061 y RDEA806;

(3) inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH seleccionados del grupo que consiste en zidovudina, emtricitabina, didanosina, stavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovedina, MIV-210, ±FTC, D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461 y fosalvudina tidoxilo (inicialmente HDP 99.0003), ;

(4) inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa de VIH seleccionados del grupo que consiste en tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, GS-7340 (Gilead Sciences), adefovir, adefovir dipivoxilo, CMX-001 (Chimerix) o CMX-157 (Chimerix)

(5) inhibidores de la integrasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados del ácido

3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster de fenetilo del ácido cafeico, derivados del éster de fenetilo del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, AR-177, L-870812 y L-870810, raltegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011 y dolutegravir;

5 (6) inhibidores de gp41 seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, y TRI-1144;

(7) el inhibidor de CXCR4 AMD-070;

(8) el inhibidor de entrada SP01A;

(9) el inhibidor de gp120 BMS-488043;

(10) la inmunitina inhibidora de G6PD y NADH-oxidasa;

10 (11) inhibidores de CCR5 seleccionados del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) y CCR5mAb004;

(12) otros fármacos para tratar el VIH seleccionados del grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 y PA-1050040 (PA-040).

15 En otra realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo, se combina con dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de las  
20 clases de compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de polimerización de la cápside y otros fármacos para tratar el VIH. Los dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser distintos agentes terapéuticos seleccionados de la misma  
25 clase de agentes terapéuticos, o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.

En una realización, la invención proporciona un agente farmacéutico de combinación que comprende:

30 a) un compuesto de la invención (por ejemplo un compuesto de fórmula I), o una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo; y

b) al menos un agente activo adicional que es adecuado para tratar una infección por VIH. En otra realización, la invención proporciona un agente farmacéutico de combinación que comprende:

35 a) un compuesto de la invención (por ejemplo un compuesto de fórmula I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

b) al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH.

40 Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de polimerización de la cápside y otros fármacos para tratar el VIH.

45 También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos activos en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia de combinación se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra de forma secuencial, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

50 También es posible co-administrar un compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos activos. La co-administración de un compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos activos se refiere en general a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos activos, de manera que, tanto cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención como las de uno o más de otros agentes terapéuticos activos están presentes en el cuerpo del paciente.

55 La co-administración incluye la administración de unidades de dosificación de los compuestos de la invención antes o después de la administración de unidades de dosificación de uno o más de otros agentes terapéuticos activos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención dentro de segundos, minutos, u horas de la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, una dosis unitaria de un compuesto de la invención puede administrarse primero, seguido dentro de minutos o segundos después por la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. De forma alternativa, puede administrarse  
60 primero una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos, seguido por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención dentro de segundos o minutos después. En algunos casos, puede ser conveniente administrar primero una dosis unitaria de un compuesto de la invención, seguida, después de un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes  
65 agentes terapéuticos activos, seguido, después de un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.



La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y un "efecto sinérgico", es decir el efecto conseguido cuando se usan los principios activos juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan del uso de los compuestos por separado. Se puede lograr un efecto sinérgico cuando los principios activos: (1) se formulan conjuntamente y se administran o se proporcionan de forma simultánea en una formulación combinada; (2) se proporcionan de manera alterna o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se proporcionan en terapia alterna, se puede lograr un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran proporcionan secuencialmente, por ejemplo, en comprimidos, píldoras o cápsulas distintos, o mediante inyecciones diferentes en jeringas distintas. En general, durante la terapia alterna, se administra de forma secuencial una dosificación eficaz de cada ingrediente activo, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, las dosificaciones eficaces de dos o más ingredientes activos se administran juntas.

En aún otra realización, la presente solicitud proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de polimerización de la cápside, y otros fármacos para tratar el VIH, para su uso en un método para tratar una infección por VIH.

En aún otra realización, la presente solicitud proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en:

(1) Compuestos inhibidores de la proteasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 y AG 1859;

(2) inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH seleccionados del grupo que consiste en capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, y TMC-120, rilpivireno, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061 y RDEA806;

(3) inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH seleccionados del grupo que consiste en zidovudina, emtricitabina, didanosina, stavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovedina, MIV-210, ±-FTC, D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461 y fosalvudina tidoxilo (anteriormente HDP 99.0003);

(4) inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH seleccionados del grupo que consiste en tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, GS-7340 (Gilead Sciences), adefovir, adefovir dipivoxilo, CMX-001 (Chimerix) o CMX-157 (Chimerix)

(5) inhibidores de la integrasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster de fenetilo del ácido cafeico, derivados del éster de fenetilo del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, AR-177, L-870812, y L-870810, raltegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011 y dolutegravir;

(6) inhibidores de gp41 seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, y TRI-1144;

(7) el inhibidor de CXCR4 AMD-070;

(8) el inhibidor de entrada SP01A;

(9) el inhibidor de gp120 BMS-488043;

(10) la inmunitina inhibidora de G6PD y NADH-oxidasa;

(11) inhibidores de CCR5 seleccionados del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) y CCR5mAb004;

(12) otros fármacos para tratar el VIH seleccionados del grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX- 355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 y PA-1050040 (PA-040), para su uso en un método para tratar una infección por VIH.

#### Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de esta invención se formulan con transportadores y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, antiapelmazantes, rellenos, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando están destinadas a la administración por otra forma distinta a la oral en general serán isotónicos. Todas las formulaciones contendrán de forma opcional excipientes tales como aquellos que se exponen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, hidratos de carbono tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero de forma habitual es de aproximadamente 7

a 10.

Mientras que es posible administrar los ingredientes activos solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Estas formulaciones de la invención comprenden, tanto para uso veterinario como para uso en seres humanos, al menos un ingrediente activo, como se define anteriormente, junto con uno o más transportadores aceptables y, de forma opcional, otros ingredientes terapéuticos. El/los transportador(es) deben ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el destinatario de los mismos.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse de forma conveniente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Las técnicas y formulaciones se encuentran en general en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el transportador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima al ingrediente activo con los transportadores líquidos o transportadores sólidos finamente divididos o ambos, y, después, si es necesario, dar forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido se realiza por compresión o moldeado, de forma opcional con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos de compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en forma fluida libre tal como un polvo o gránulos, mezclado de forma opcional con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden, de forma opcional, recubrirse o ranurarse y, de forma opcional, se formulan entonces como para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo de los mismos.

Para la administración en el ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican de forma preferente como pomada o crema tópica que contiene al ingrediente activo (o ingredientes activos) en una cantidad, por ejemplo, del 0,075 al 20 % en p/p (incluyendo el/los ingrediente(s) activo(s) en un intervalo entre el 0,1 % y 20 % en incrementos del 0,1 % en p/p tales como del 0,6 % en p/p, 0,7 % en p/p, etc.), de forma preferente del 0,2 al 15 % en p/p y más preferentemente del 0,5 al 10 % en p/p. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse ya sea con una base de pomada parafínica o miscible con agua. Como alternativa, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de la crema puede incluir, por ejemplo, al menos un 30 % en p/p de un alcohol polihídrico, es decir un alcohol que tenga dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de manera deseable un compuesto que potencia la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención puede constituirse a partir de ingredientes conocidos de un modo conocido. Mientras que la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido también como un emulgente), de forma conveniente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o tanto con una grasa como con un aceite. De forma preferente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante (o emulsionantes) con o sin estabilizante (o estabilizantes) forman la denominada cera emulsionante, y la cera, junto con el aceite y la grasa, constituyen lo que se denomina una base de pomada emulsionante que constituye la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

Los emulgentes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencilico, alcohol miristílico, gliceril monoestearato y laurilsulfato de sodio.

La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser de forma preferente un producto no graso, que no manche y lavable con la consistencia adecuada para evitar la pérdida de tubos u otros envases. Pueden usarse ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, mono o dibásicos tales como diisoadipato, estereato de isoacetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, siendo los tres últimos

ésteres preferentes. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades necesarias. De forma alternativa, se usan lípidos de elevado punto de fusión tal como parafina blanca blanda y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

5 Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención junto con uno o más transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y, de forma opcional, otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración al que se destinan. Cuando se usan para uso oral, por ejemplo, pueden prepararse comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o 10 gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes y elixires. Las composiciones destinadas al uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier métodos conocido en la técnica para fabricar composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación sabrosa. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo en combinación con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable, que sea adecuado para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, 15 por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato de calcio o de sodio; agentes granulantes o disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o recubrirse por medio de técnicas conocidas, incluyendo microencapsulación para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionen una acción sostenida a lo largo de un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material retardante tal como el monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo, o con una cera.

25 Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tales como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

30 Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en combinación con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como una fosfatida de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquilo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilnoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhidrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener también uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más 35 agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo al ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como la cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y los agentes saporíferos pueden añadirse para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

50 Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en combinación con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante aquellos divulgados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes, por ejemplo agentes edulcorantes, agentes saporíferos o colorantes adicionales.

55 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tales como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga o goma tragacanto, fosfatidas de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como el monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como el monooleato de polioxietileno sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saporíferos. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un agente emoliente, conservante, saporífero o colorante.

65 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de

- acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes disgregantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol o prepararse como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, pueden emplearse de manera convencional aceites no volátiles estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse igualmente ácidos grasos, tales como el ácido oleico, en la preparación de inyectables.
- La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los material transportador para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del hospedador tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada destinada a la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de un material transportador que puede variar desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 95 % de la composición total (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a infusión intravenosa puede contener desde aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución para que pueda producirse la infusión de un volumen adecuado a una tasa de aproximadamente 30 ml/h.
- Las formulaciones adecuadas para administración en el ojo también incluyen gotas oculares, en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un transportador adecuado, en especial un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente de forma preferente en tales formulaciones a una concentración del 0,5 al 20 %, ventajosamente del 0,5 al 10 %, en particular aproximadamente del 1,5 % en p/p.
- Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o de tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un transportador líquido adecuado.
- Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.
- Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrómetros tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administra por inhalación rápida a través del conducto nasal o mediante inhalación a través de la boca, de forma que alcance los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración en aerosol o en polvo seco pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales y pueden proporcionarse con otros agentes terapéuticos.
- Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como formulaciones en pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que contienen además del ingrediente activo tales transportadores como se conocen por ser apropiados en la técnica.
- Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con respecto a la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.
- Las formulaciones se presentan en envases de dosis unitaria o dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado de criodesecación (liofilizado) necesitando únicamente la adición del transportador líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones extemporáneas inyectables se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente. Las dosificaciones en dosis unitaria preferentes son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria del ingrediente activo, tal como se ha citado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismos.
- Debe entenderse que, además de los ingredientes mencionados de forma particular anteriormente, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para la administración oral pueden incluir agentes esporíferos.
- La invención proporciona adicionalmente composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo, como se define anteriormente, junto con un transportador veterinario.

Los transportadores veterinarios son materiales útiles para el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son de otro modo inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, parenteral o por cualquier otra vía deseada.

5 Los compuestos de la invención también pueden formularse para proporcionar una liberación controlada del ingrediente activo para permitir la dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del ingrediente activo. Por consiguiente, la invención también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención formulados para la liberación sostenida o controlada.

10 La dosis eficaz del ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se trata, la toxicidad, si el compuesto se usa profilácticamente (dosis más bajas), el método de administración, y la formulación farmacéutica, y se determinará por el especialista clínico usando estudios convencionales de aumento escalonado de dosis.

15 Vías de Administración

Se administran uno o más compuestos de la invención (denominados en el presente documento como los principios activos) por cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen la vía oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, el estado del receptor. Una ventaja de los compuestos de la presente invención es que estos están biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral.

25 Las propiedades antivirales de un compuesto de la invención pueden determinarse usando un Ensayo A descrito a continuación.

Ensayo A: ensayo antiviral en Células MT4

30 Para el ensayo antiviral, 40 µl de una concentración de ensayo 1X de compuesto en diluciones seriadas tres veces en medio de cultivo con FBS al 10 % se añadieron a cada pocillo de una placa de 384 pocillos (10 concentraciones) por cuadruplicado. A continuación se mezclaron las células MT-4 con VIH-IIIb a una m.o.i de 0,003 durante 1 hora, después de lo cual se añadieron inmediatamente 35 µl de mezcla de virus/célula (2000 células) a cada pocillo conteniendo 40 µl de compuesto diluido. Después se incubaron las placas a 37 °C durante 5 días. Después de 5 días de incubación, se añadieron 25 µl de reactivo CellTiter-Glo™ concentrado 2X (n.º de catálogo G7571, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) a cada pocillo conteniendo células MT-4. La lisis celular se llevó a cabo incubando a temperatura ambiente durante 10 min y después se midió la quimioluminiscencia. Los valores de CE50 se definieron como la concentración de compuesto que provocó una disminución del 50 % en la señal de luminiscencia, una medida de la replicación del VIH-1. El porcentaje de destrucción celular inducida por virus calculada a partir de la curva de dosis-respuesta a concentraciones de fármaco de 2 µM se muestra en la tabla más adelante.

40 Ensayo B: Ensayo de citotoxicidad

La citotoxicidad del compuesto y los valores de CC50 correspondientes se determinaron usando el mismo protocolo tal como se describe en el ensayo antiviral (Ensayo A) excepto en que se usaron células sin infectar.

45 Los compuestos de la presente invención demuestran actividad antiviral como se representa en la tabla más adelante. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar una infección por virus VIH, tratar el SIDA o para retrasar la aparición de síntomas del SIDA o del CRS. Los valores correspondientes a CC50 y el porcentaje de inhibición de la destrucción celular inducida por virus en presencia de una concentración de fármaco 2 µM se muestran más adelante.

Compuesto	% de inhibidor 2 µM	CC50 (nM)
1D	17	30766
2	29	14001
3	40	21900
4	69	10299
5	76	32736
6	45	11424
7	18	17620
8	20	15707

ES 2 553 449 T3

<b>9E</b>	0	35914
<b>10</b>	0	12973
<b>11</b>	0	35671
<b>12</b>	0	8978
<b>13G</b>	97	25557
<b>14</b>	76	25450
<b>15</b>	0	28235
<b>16</b>	0	14004
<b>17</b>	70	13779
<b>18</b>	0	14595
<b>19</b>	25	14241
<b>20</b>	84	48268
<b>21</b>	28	15531
<b>22</b>	0	45696
<b>23</b>	0	13820
<b>24</b>	39	24822
<b>25</b>	71	11920
<b>26</b>	70	24504
<b>27</b>	72	11952
<b>28</b>	93	25972
<b>29</b>	36	13232
<b>30</b>	76	11932
<b>31</b>	34	8633
<b>32</b>	94	19310
<b>33</b>	75	9750
<b>34E</b>	0	27812
<b>35G</b>	49	22398
<b>36F</b>	15	7201
<b>36G</b>	0	6931
<b>37</b>	84	34204
<b>38D</b>	3	42570
<b>38E</b>	86	28602
<b>39</b>	99	>47993
<b>40</b>	99	>48902
<b>41</b>	97	>53000
<b>42</b>	96	>53000
<b>43</b>	28	>53000
<b>44</b>	96	>52456
<b>45</b>	32	>53000

ES 2 553 449 T3

<b>46</b>	87	>53000
<b>47</b>	59	>53000
<b>48</b>	74	>53000
<b>49</b>	0	562
<b>50D</b>	106	16937
<b>51</b>	52	>53000
<b>52</b>	92	13348
<b>53</b>	33	28268
<b>54G</b>	111	10343
<b>55F</b>	101	21646
<b>56B</b>	4	18889
<b>57B</b>	98	13318
<b>58D</b>	14	9996
<b>59E</b>	75	45084
<b>60H</b>	97	23982
<b>61F</b>	74	17882
<b>62</b>	80	9984
<b>63</b>	22	14800
<b>64</b>	88	21071
<b>65</b>	33	11125
<b>66</b>	-2	16799
<b>67</b>	0	6458
<b>68B</b>	28	>53192
<b>69</b>	84	6687
<b>70</b>	56	51249
<b>71</b>	64	>53192
<b>72</b>	56	16153
<b>73</b>	15	9794
<b>74D</b>	4	8470
<b>75</b>	17	10749
<b>76</b>	20	11515
<b>77</b>	65	12434
<b>78</b>	11	7890
<b>79F</b>	19	>50627
<b>80</b>	0	>53192
<b>81D</b>	75	16742
<b>82</b>	114	19283
<b>83</b>	92	25486
<b>84</b>	18	9046

ES 2 553 449 T3

<b>85</b>	9	43043
<b>86</b>	97	21450
<b>87</b>	101	21647
<b>88E</b>	44	>53192
<b>89</b>	73	10675
<b>90F</b>	13	34585
<b>91B</b>	17	22046
<b>92</b>	0	10286
<b>93B</b>	0	8141
<b>94</b>	3	42048
<b>95C</b>	14	14620
<b>96</b>	104	9625
<b>97</b>	27	33870
<b>98</b>	13	17954
<b>99</b>	0	>53192
<b>100</b>	56	7828
<b>101</b>	29	12626
<b>102D</b>	50	21484
<b>103</b>	0	5170
<b>104</b>	32	15722
<b>105</b>	99	9084
<b>107E</b>	30	42789
<b>108</b>	13	>53000
<b>109</b>	50	9085
<b>110</b>	6	7611
<b>111</b>	41	9946
<b>112B</b>	28	>53192
<b>113</b>	78	22275
<b>114</b>	32	>53192
<b>116</b>	72	>53192
<b>117</b>	89	8256
<b>118</b>	108	35951
<b>119</b>	48	>53192
<b>120</b>	73	13828
<b>121</b>	68	9103
<b>122G</b>	101	19919
<b>123E</b>	84	>53192
<b>124C</b>	77	20162
<b>125</b>	0	>53000



ES 2 553 449 T3

<b>126</b>	7	>53000
<b>127C</b>	97	31894
<b>128</b>	7	23549
<b>129</b>	0	10152
<b>130D</b>	39	15764
<b>131C</b>	47	10412
<b>132</b>	7	22253
<b>133</b>	1	>53000
<b>134</b>	98	25170
<b>135</b>	53	21069
<b>136D</b>	88	27842
<b>137</b>	1	21734
<b>138</b>	30	24507
<b>139</b>	8	13954
<b>140</b>	0	>53000
<b>141G</b>	4	21761
<b>142C</b>	23	>53192
<b>143</b>	10	19885
<b>144</b>	89	>53000
<b>145</b>	0	22394
<b>146</b>	66	20592
<b>147</b>	10	>53192
<b>148</b>	11	12278
<b>149</b>	2	>53192
<b>150</b>	15	18420
<b>151E</b>	11	20301
<b>152D</b>	81	28392
<b>153</b>	10	17285
<b>154</b>	90	36786
<b>155</b>	97	36975
<b>156</b>	30	39244
<b>157</b>	10	38312
<b>158</b>	0	8496
<b>159</b>	84	19108
<b>160</b>	45	29334
<b>161</b>	0	9307
<b>162E</b>	37	>53192
<b>163C</b>	105	27367
<b>164</b>	2	29860

ES 2 553 449 T3

<b>165</b>	0	52527
<b>166</b>	0	6358
<b>167</b>	0	>53000
<b>168B</b>	21	11089
<b>169E</b>	94	19777
<b>170C</b>	22	>53192
<b>171</b>	4	11916
<b>172D</b>	104	22084
<b>173</b>	94	25452
<b>174</b>	71	20003
<b>175</b>	1	>53000
<b>176C</b>	59	46532
<b>177</b>	0	51738
<b>178</b>	0	>53000
<b>179C</b>	52	22309
<b>180</b>	93	>50359
<b>181E</b>	99	27266
<b>182</b>	8	50969
<b>183</b>	0	35204
<b>184</b>	5	43151
<b>185C</b>	94	26547
<b>186</b>	80	16844
<b>187</b>	31	18854
<b>188</b>	0	>53000
<b>189D</b>	48	23338
<b>190E</b>	0	25337
<b>191</b>	19	>50905
<b>192</b>	2	47551
<b>193</b>	2	>53192
<b>194</b>	11	>53192
<b>195</b>	85	23013
<b>196</b>	2	29560
<b>197</b>	0	>53192
<b>198</b>	112	45902
<b>199E</b>	18	9517
<b>200B</b>	0	>53192
<b>201</b>	8	>53192
<b>202</b>	1	>53192
<b>203D</b>	0	>53192

ES 2 553 449 T3

<b>204</b>	1	>53192
<b>205</b>	12	13110
<b>206</b>	54	20028
<b>207C</b>	16	13158
<b>208D</b>	2	>53192
<b>209</b>	51	>53192
<b>210</b>	0	>53192
<b>211C</b>	83	36086
<b>212</b>	69	>53192
<b>213C</b>	14	15905
<b>214</b>	8	22180
<b>215</b>	80	19235
<b>216</b>	86	18650
<b>217</b>	92	29562
<b>218</b>	0	>53192
<b>219</b>	1	>53192
<b>220B</b>	70	39195
<b>221</b>	1	40533
<b>222B</b>	21	25598
<b>223</b>	76	41755
<b>224</b>	17	20360
<b>225</b>	15	23007
<b>226C</b>	0	>53000
<b>227</b>	1	14284
<b>228B</b>	51	23388
<b>229</b>	95	18604
<b>230</b>	66	13981
<b>231</b>	79	43226
<b>232</b>	61	18655
<b>233B</b>	5	32173
<b>234</b>	73	15892
<b>235</b>	12	>53192
<b>236D</b>	15	25638
<b>237</b>	1	38182
<b>238E</b>	12	16978
<b>239</b>	18	19379
<b>240C</b>	0	34872
<b>241D</b>	78	25386
<b>242D</b>	97	25477

ES 2 553 449 T3

<b>243</b>	33	>53192
<b>244B</b>	0	16370
<b>245F</b>	71	30316
<b>246</b>	1	47945
<b>247</b>	39	26251
<b>248</b>	88	26502
<b>249</b>	100	23353
<b>250</b>	19	18457
<b>251</b>	1	>53192
<b>252</b>	18	19227
<b>253</b>	27	>53192
<b>254</b>	91	16562
<b>255</b>	1	>53192
<b>256</b>	15	>53192
<b>257</b>	7	>53192
<b>258</b>	8	>53192
<b>259</b>	2	47617
<b>260</b>	54	28136
<b>261</b>	6	21226
<b>262G</b>	109	>51193
<b>263</b>	17	>53192
<b>264</b>	24	>53192
<b>265</b>	74	>53192
<b>266C</b>	0	51915
<b>267</b>	5	>52894
<b>268</b>	27	27745
<b>269</b>	8	>53192
<b>270C</b>	1	>53192
<b>271B</b>	15	11411
<b>272F</b>	92	14257
<b>273</b>	10	29555
<b>274</b>	0	11007
<b>275</b>	53	16906
<b>276</b>	29	16948
<b>277B</b>	96	19304
<b>278</b>	121	8534
<b>279G</b>	82	9300
<b>280</b>	0	4177
<b>281C</b>	5	28296

ES 2 553 449 T3

<b>282</b>	0	>53192
<b>283C</b>	65	24368
<b>284</b>	50	16234
<b>285G</b>	58	48534
<b>286</b>	0	25178
<b>287E</b>	98	15976
<b>288</b>	108	16448
<b>289</b>	2	26418
<b>290</b>	4	11503
<b>291</b>	86	16519
<b>292</b>	1	>53192
<b>293</b>	44	11190
<b>294</b>	114	20456
<b>295B</b>	99	>53192
<b>296</b>	96	10826
<b>297</b>	14	23313
<b>298C</b>	61	>53000
<b>299D</b>	100	19498
<b>300</b>	0	>53192
<b>301B</b>	0	5652
<b>302</b>	0	16805
<b>303</b>	14	35540
<b>304C</b>	94	1699
<b>305</b>	0	>53192
<b>306C</b>	10	41624
<b>307</b>	99	26681
<b>308</b>	102	39781
<b>309</b>	9	12000
<b>310C</b>	97	>53000
<b>311B</b>	97	14846
<b>312</b>	2	>53192
<b>313</b>	14	>53192
<b>314</b>	3	23595
<b>315</b>	0	47185
<b>316</b>	100	21369
<b>317</b>	41	>47618
<b>318</b>	27	>53192
<b>319</b>	70	>52484
<b>320</b>	110	12474

ES 2 553 449 T3

<b>321</b>	30	29687
<b>322</b>	10	37130
<b>323</b>	0	>53192
<b>324</b>	31	>53192
<b>325</b>	86	46137
<b>326</b>	27	>53192
<b>327</b>	94	>53192
<b>328</b>	0	10002
<b>329</b>	99	14697
<b>330</b>	3	29347
<b>331B</b>	99	43107
<b>332B</b>	2	39967
<b>333</b>	2	>53192
<b>334</b>	63	26549
<b>335</b>	3	51148
<b>336</b>	0	>53192
<b>337</b>	20	27878
<b>338C</b>	35	>53000
<b>339B</b>	53	19437
<b>340B</b>	32	32752
<b>341</b>	13	26585
<b>342C</b>	119	13655
<b>343</b>	62	15548
<b>344</b>	93	17232
<b>345</b>	21	12409
<b>346D</b>	1	39020
<b>347</b>	1	19378
<b>348</b>	103	14152
<b>349B</b>	94	40798
<b>350</b>	10	28062
<b>351</b>	95	8601
<b>352</b>	16	32910
<b>353B</b>	110	12655
<b>354</b>	82	>53000
<b>355</b>	1	9465
<b>356</b>	76	20617
<b>357</b>	0	8824
<b>358</b>	20	47446
<b>359</b>	2	25272

ES 2 553 449 T3

<b>360E</b>	55	13132
<b>361</b>	8	>53192
<b>362</b>	23	>53000
<b>363</b>	2	21873
<b>364</b>	38	3757
<b>365</b>	86	12470
<b>366</b>	6	>53192
<b>367</b>	20	13404
<b>368</b>	2	47287
<b>369</b>	5	>53000
<b>370</b>	33	22663
<b>371</b>	83	7589
<b>372</b>	0	24037
<b>373</b>	0	8142
<b>374</b>	5	>53192
<b>375</b>	98	15176
<b>376</b>	2	29126
<b>377</b>	22	18646
<b>378</b>	5	17140
<b>379</b>	112	9237
<b>380</b>	97	18292
<b>381</b>	1	24923
<b>382</b>	85	>39934
<b>383</b>	32	15504
<b>384</b>	97	>53192
<b>385</b>	40	>53192
<b>386</b>	114	11949
<b>387</b>	61	21235
<b>388</b>	54	>53192
<b>389B</b>	2	>53192
<b>390</b>	99	21565
<b>391</b>	60	44809
<b>392</b>	105	19144
<b>393</b>	54	26117
<b>394</b>	14	30759
<b>395</b>	41	11615
<b>396</b>	39	9999
<b>397</b>	26	>53192
<b>398</b>	2	9831

ES 2 553 449 T3

<b>399</b>	31	12770
<b>400</b>	45	23303
<b>401C</b>	87	9717
<b>402</b>	92	24761
<b>403</b>	112	10455
<b>404</b>	0	44624
<b>405</b>	11	21128
<b>406</b>	27	11432
<b>407</b>	102	11978
<b>408</b>	88	12745
<b>409</b>	0	>53192
<b>410</b>	103	13729
<b>411</b>	53	8978
<b>412</b>	80	11140
<b>413</b>	61	14499
<b>414</b>	39	23433
<b>415</b>	39	38002
<b>416</b>	0	10281
<b>417</b>	8	12778
<b>418</b>	19	>53192
<b>419</b>	42	27120
<b>420</b>	110	18698
<b>421</b>	70	10198
<b>422</b>	0	6763
<b>423</b>	14	8455
<b>424</b>	78	14163
<b>425</b>	85	15596
<b>426</b>	19	>53000
<b>427</b>	0	32797
<b>428</b>	94	23043
<b>429</b>	57	41551
<b>430</b>	31	26293
<b>431</b>	7	6387
<b>432</b>	90	7993
<b>433</b>	16	20821
<b>434</b>	20	12326
<b>435</b>	7	13856
<b>436</b>	20	11275
<b>437</b>	3	>53192



ES 2 553 449 T3

<b>438</b>	81	12103
<b>439</b>	-2	21696
<b>440</b>	82	21699
<b>441</b>	35	8649
<b>442</b>	79	8876
<b>443I</b>	82	16399
<b>444</b>	23	15522
<b>445</b>	114	10720
<b>446</b>	79	>53192
<b>447</b>	0	12969
<b>448</b>	103	>53192
<b>449</b>	94	21114
<b>450</b>	33	19264
<b>451B</b>	1	37054
<b>452C</b>	4	9069
<b>453</b>	3	>53192
<b>454</b>	1	11111
<b>455</b>	4	>53192
<b>456</b>	0	>53192
<b>457</b>	64	>53192
<b>458</b>	90	15703
<b>459</b>	28	14198
<b>460</b>	0	8970
<b>461</b>	25	32036
<b>462J</b>	2	17992
<b>463</b>	11	14737
<b>464</b>	119	>53192
<b>465B</b>	3	>53192
<b>466</b>	115	>53192
<b>467</b>	103	>53192
<b>468D</b>	14	>53000
<b>469</b>	17	>53192
<b>470</b>	68	20769
<b>471</b>	62	>53192
<b>473</b>	18	14644
<b>474</b>	17	9979
<b>475</b>	23	20371
<b>476</b>	30	53182
<b>477</b>	0	21395

ES 2 553 449 T3

<b>478E</b>	0	21514
<b>479</b>	2	26449
<b>480</b>	93	27787
<b>481</b>	53	22927
<b>482C</b>	2	51352
<b>483D</b>	19	26191
<b>484</b>	25	27390
<b>485</b>	43	22202
<b>486</b>	76	7076
<b>487C</b>	10	9712
<b>488</b>	8	12411
<b>489D</b>	97	20784
<b>490D</b>	87	38047
<b>491F</b>	18	7849
<b>492B</b>	2	>53192
<b>493</b>	48	33923
<b>494</b>	17	10354
<b>495</b>	85	15531
<b>496B</b>	17	18411
<b>497</b>	67	27052
<b>498F</b>	60	13214
<b>499</b>	22	>53000
<b>500</b>	59	24349
<b>501</b>	11	39631
<b>502F</b>	50	3054
<b>503</b>	3	40356
<b>504E</b>	142	12820
<b>505</b>	28	>47368
<b>506</b>	32	>53000
<b>507B</b>	22	>45266
<b>508D</b>	96	5132
<b>509</b>	48	24601
<b>510</b>	3	35940
<b>511C</b>	17	11777
<b>512C</b>	60	19883
<b>513</b>	63	10682
<b>514</b>	3	>46077
<b>515</b>	0	9461
<b>517E</b>	87	19079

ES 2 553 449 T3

518	11	10548
519	65	20324
520	30	>53192
521	0	>53192
522	4	47889
523	24	48801
524D	78	8533
525	83	>53192
526	50	10031
527E	66	10638
528	0	>53192
529	53	13001
530E	55	15251
531	98	7401
532	9	12162
533E	142	19292
534	29	9824
535G	9	25309
5361	12	8605
537	2	>53192
538	14	23328
539	10	20785
540E	-4	>53192
541	37	8152
542	1	33639
543	4	43954
544	75	>53192
545	37	15894
546C	15	16774
547	45	13332
548D	54	10129
549	38	10166
550	1	16979
551	0	>53192
552	8	11041
553	11	23837
554	63	48909
555C	14	25510
556	83	47803

ES 2 553 449 T3

<b>557</b>	73	7859
<b>558B</b>	3	>53192
<b>559D</b>	96	23060
<b>560</b>	112	>53000
<b>561B</b>	8	29040
<b>562</b>	42	17783
<b>563</b>	62	27019
<b>564</b>	100	10281
<b>565</b>	0	37625
<b>566</b>	3	23700
<b>567</b>	11	15782
<b>568</b>	42	11417
<b>569</b>	11	>53000
<b>570</b>	5	>53192
<b>571</b>	2	34848
<b>572B</b>	11	36737
<b>573</b>	18	30054
<b>574D</b>	24	52462
<b>575B</b>	14	17450
<b>576B</b>	2	>53192
<b>577</b>	20	>53192
<b>578</b>	15	>53192
<b>579D</b>	18	>53192
<b>580F</b>	95	32553
<b>581D</b>	6	10563
<b>582</b>	5	14430
<b>583</b>	28	23239
<b>584</b>	93	7251
<b>585</b>	58	13736
<b>586</b>	1	>53192
<b>587C</b>	93	22970
<b>588</b>	2	21529
<b>589</b>	106	17933
<b>590</b>	13	38595
<b>591</b>	15	14237
<b>592</b>	8	>53192
<b>593</b>	52	>53000
<b>594B</b>	12	13423
<b>595</b>	99	12699

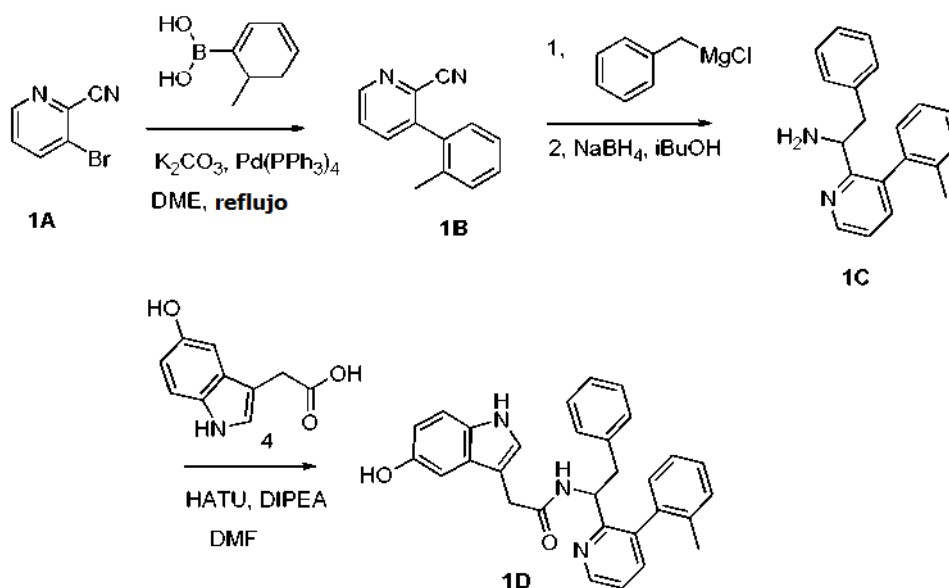
<b>596</b>	96	10945
<b>597</b>	89	8650
<b>598</b>	3	>53192
<b>599</b>	2	31550
<b>600</b>	9	>53192
<b>601</b>	22	41944

Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o de si están presentes transportadores farmacéuticos, así como del tipo de formulación y modo de administración empleado, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con la práctica de la presente invención.

La invención se ha descrito con referencia a determinadas realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, debe entenderse que muchas variaciones y modificaciones mientras que se mantiene dentro del alcance de las reivindicaciones.

La invención ahora se ejemplificará mediante los siguientes ejemplos no limitantes. Los ejemplos proporcionados en el presente documento describe la síntesis de compuestos de la invención (es decir compuestos de Fórmula I) así como los intermedios usados para preparar compuestos de la invención.

#### Ejemplo 1



Síntesis de 3-o-tolilpicolinonitrilo(**1B**):

Una suspensión de 3-bromopicolinonitrilo (1,0 g, 5,46 mmol), carbonato potásico (27 ml, 0,4 M en agua), ácido o-tolilborónico (1A, 0,74 g, 5,46 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (310 mg, 0,27 mmol) en DME (40 ml), se desgasificó durante 20 minutos. Después, la mezcla se calentó a reflujo. Después de 2 horas la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo con EtOAc (30 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por columna ultrarrápida (Fr: 0,3 EtOAc/Hexanos = 20 %). El rendimiento fue del 94 %. EM (*m/z*) 195 [M+H]<sup>+</sup>

Síntesis de 2-fenil-1-(3-o-tolilpiridin-2-il)etanamina (**1C**):

A una solución de 3-o-tolilpicolinonitrilo (0,5 g, 2,56 mmol) en tolueno enfriado mediante un baño de hielo, se le añadió gota a gota cloruro de bencilmagnesio (2 M en THF) (3,0 ml, 6,0 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y la agitación continuó durante 1 h. Después, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió 2-butanol (10 ml). Después, se añadió NaBH<sub>4</sub> (187 mg, 4,93 mmol) a la solución y la reacción se agitó durante una noche (calentada lentamente hasta t.a.). La reacción se interrumpió con MeOH(3 ml) y se extrajo con EtOAc (2x30 ml). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por columna

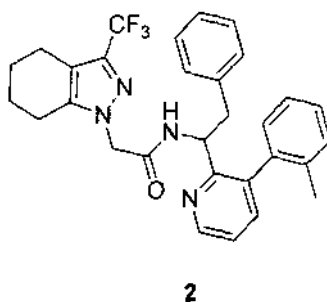
ultrarrápida. El rendimiento fue del 24,2 % (180 mg , 0,62 mmol). EM ( $m/z$ ) 289 [M+H]<sup>+</sup>

Síntesis de 2-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-(2-fenil-1-(3-o-tolilpiridin-2-il)etil)acetamida (**1D**):

- 5 Se añadió HATU (40 mg, 0,105 mmol) a una solución de ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético (19,2 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (0,02 ml, 0,12 mmol) en DMF (0,3 ml). Después de 10 minutos, se añadió a la reacción 2-fenil-1-(3-o-tolilpiridin-2-il)etanamina (29 mg, 0,1 mmol) en 0,2 ml de DMF. La reacción se agitó durante 2 horas. La solución de DMF se filtró y se purificó por RP HPLC para proporcionar el producto deseado. El rendimiento fue de 24 mg. El producto es una mezcla de rotámeros. La relación es 3:2. Se notifica la RMN del rotámero principal. RMN <sup>1</sup>H (d DMSO, 400 MHz)  $\theta$  10,22 (s, 1H), 8,6-8,62 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34-7,4 (m, 1H), 7,2-7,31 (m, 2H), 7,0-7,18 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,0-6,64 (m, 2H), 6,5-6,58 (m, 2H), 4,75 (c, 1H), 3,3-3,41 (m, 2H), 2,7-2,9 (m, 2H), 1,92 (s, 3H); EM ( $m/z$ ) 462 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 2

15

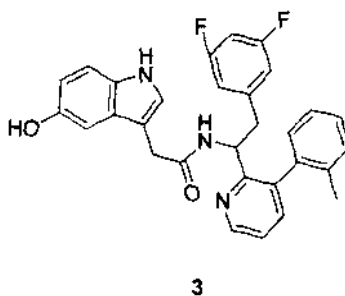


Síntesis de N-(2-fenil-1-(3(o-tolil)piridin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamida (**2**):

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del Compuesto 1D del ejemplo 1 sustitución ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acético. EM ( $m/z$ ) 519 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 3

25

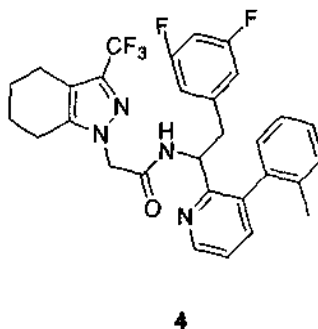


La síntesis de N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-o-tolilpiridin-2-il)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**3**):

- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del Compuesto 1D del ejemplo 1 sustituyendo cloruro de bencilmagnesio por cloruro de (3,5-difluorobencil)magnesio. EM ( $m/z$ ) 498 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 4

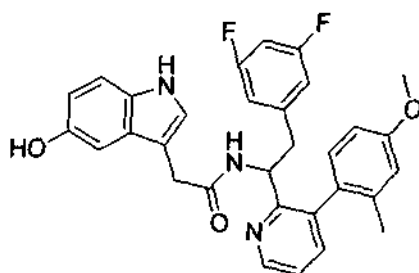
35



La síntesis de N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-o-tolilpiridin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**4**):

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del Compuesto 1D del ejemplo 1 sustituyendo cloruro de bencilmagnesio por cloruro de (3,5-difluorobencil)magnesio y ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético. EM ( $m/z$ ) 555 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 5**

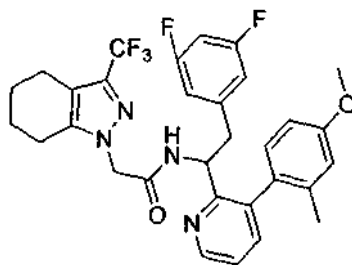


**5**

La síntesis de N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-metoxi-2-metilfenil)piridin-2-il)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**5**):

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del Compuesto 1D del ejemplo 1 sustituyendo ácido o-tolilborónico por ácido 4-metoxi-2-metilfenilborónico y cloruro de bencilmagnesio por cloruro de (3,5-difluorobencil)magnesio para proporcionar. EM ( $m/z$ ) 528 [M+H]<sup>+</sup>.

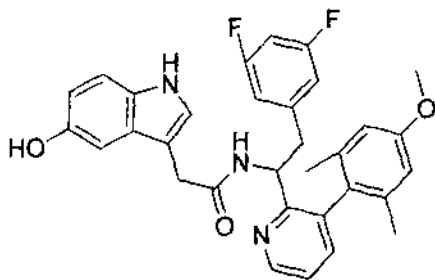
20 **Ejemplo 6**



**6**

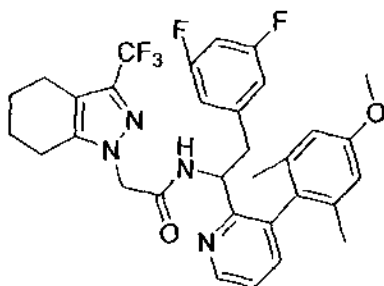
25 La síntesis de N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-metoxi-2-metilfenil)piridin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**6**):

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del Compuesto 1D del ejemplo 1 sustituyendo ácido o-tolilborónico por ácido 4-metoxi-2-metilfenilborónico, cloruro de bencilmagnesio por cloruro de (3,5-difluorobencil)magnesio y ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético. EM ( $m/z$ ) 585 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 7****7**

- 5 La síntesis de N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)piridin-2-il)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**7**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del Compuesto 1D del ejemplo 1 sustituyendo ácido o-tolilborónico por ácido 4-metoxi-2,6-dimetilfenilborónico y cloruro de bencilmagnesio por cloruro de (3,5-difluorobencil)magnesio. EM ( $m/z$ ) 542 [M+H]<sup>+</sup>.

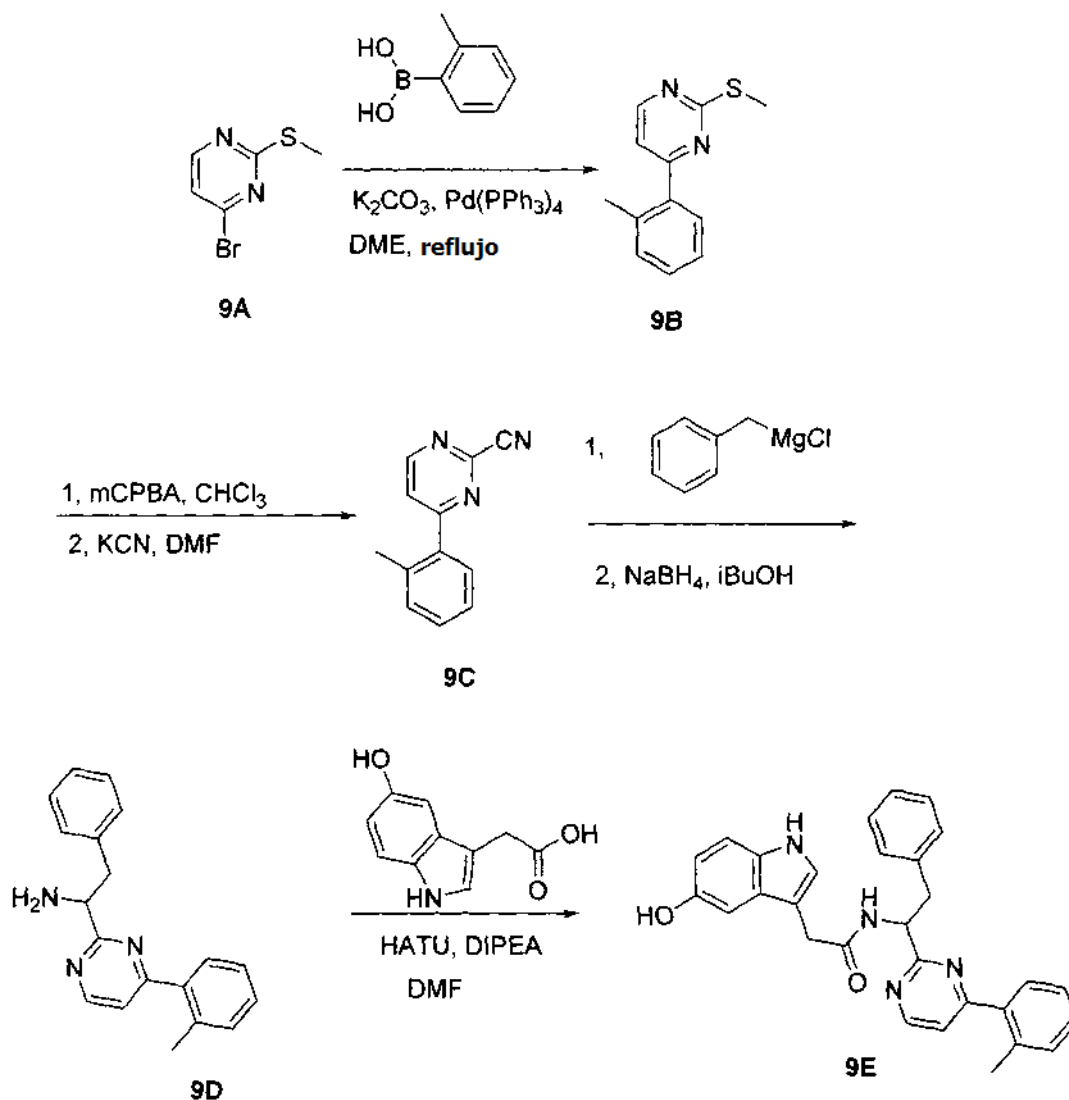
**Ejemplo 8****8**

- 15 La síntesis de N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)piridin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamida (**8**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del Compuesto 1D del ejemplo 1 sustituyendo ácido o-tolilborónico por ácido 4-metoxi-2,6-dimetilfenilborónico, cloruro de bencilmagnesio por cloruro de (3,5-difluorobencil)magnesio, y ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acético. EM ( $m/z$ ) 599 [M+H]<sup>+</sup>.



## Ejemplo 9

5 Síntesis de 2-(metiltio)-4-o-tolilpirimidina (**9B**):

Una suspensión de 4-bromo-2-(metiltio)pirimidina (**9A**, 1,18 g, 7,35 mmol), carbonato potásico (37 ml, 0,4 M en agua), ácido o-tolilborónico (1 g, 7,35 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0) (425 mg, 0,37 mmol) en DME (40 ml) se desgasificó durante 20 minutos. Después, se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por columna ultrarrápida (Fr: 0,3 EtOAc al 10 %/Hexanos). El rendimiento fue del 98 %. EM (*m/z*) 217 [M+H]<sup>+</sup>

15 Síntesis de 4-o-tolilpirimidin-2-carbonitrilo (**9C**):

A una solución de 2-(metiltio)-4-o-tolilpirimidina (1,55 g, 7,2 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió mCPBA (77 % de Aldrich) (1,25 g, 5,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, después se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ac.) (2x50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se secó a alto vacío después se volvió a disolver en DMF. Se añadió KCN(s) (936 mg, 14,4 mmol) a la solución y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ac.) (2x50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por columna ultrarrápida (Fr: 0,3 EtOAc/Hexanos = 15 %). El rendimiento fue del 49 % (690 mg, 3,53 mmol) en dos etapas. EM (*m/z*) 196 [M+H]<sup>+</sup>

25

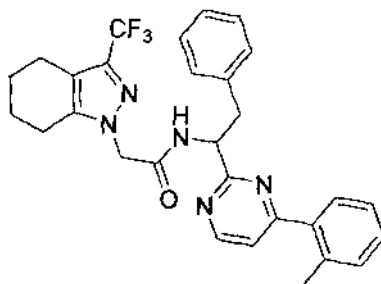
Síntesis de 2-fenil-1-(4-o-tolilpirimidin-2-il)etanamina (**9D**):

Se añadió gota a gota cloruro de bencilmagnesio (2 M en THF) (2,11 ml, 4,22 mmol) a una solución de 4-o-tolilpirimidin-2-carbonitrilo (**9C**, 690 mg, 3,52 mmol) en tolueno (10 ml) a 0 °C. Después de 30 minutos, la reacción se calentó hasta t.a. y se agitó durante 1 h. Después, la reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió 2-butanol (10 ml) seguido de NaBH<sub>4</sub>(s) (187 mg, 4,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con MeOH (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2x30 ml). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por columna ultrarrápida (Fr: 0,4 MeOH al 10 %/DCM). El rendimiento fue del 380, EM (*m/z*) 290 [M+H]<sup>+</sup>

Síntesis de 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-(2-fenil-1-(4-o-tolilpirimidin-2-il)etil)acetamida (**9E**):

Se añadió HATU (40 mg, 0,105 mmol) a una solución de ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético (19,2 mg, 0,1 mmol) y DIEPA (0,02 ml, 0,12 mmol) en DMF (0,3 ml). Después de 10 minutos, se añadió a la reacción 2-fenil-1-(4-o-tolilpirimidin-2-il)etanamina (29 mg, 0,1 mmol) en 0,2 ml de DMF. La reacción se agitó durante 2 horas. La solución de DMF se filtró y se purificó por RP HPLC usando una columna C18 y un gradiente de B al 20 % a B al 85 % B durante 25 minutos (A=TFA al 0,1 %/H<sub>2</sub>O, B= TFA al 0,1 %/acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título. El rendimiento fue de 30 mg. RMN <sup>1</sup>H (d-DMSO, 400 MHz) δ 10,48 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,22-7,3 (m, 4H), 7,08-7,35 (m, 4H), 6,92-6,98 (m, 3H), 6,6 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,21 (c, 1H), 3,4-3,55 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 2H), 1,98 (s, 3H); EM (*m/z*) 463 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 10

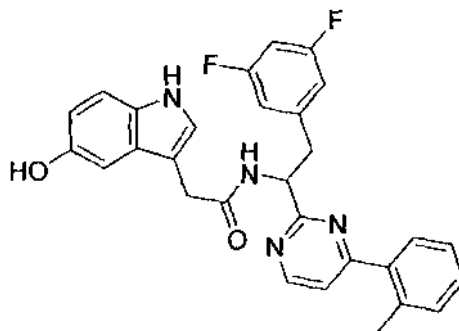


**10**

La síntesis de N-(2-fenil-1-(4-o-tolilpirimidin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamida (**10**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 9 sustituyendo ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acético. EM (*m/z*) 520 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 11

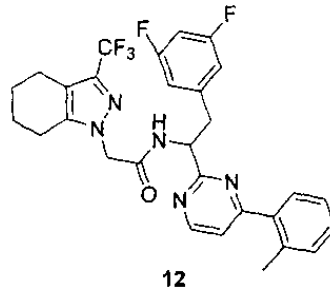


**11**

La síntesis de N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(4-o-tolilpirimidin-2-il)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**11**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 9 sustituyendo cloruro de bencilmagnesio por cloruro de (3,5-difluorobencil)magnesio. EM (*m/z*) 499 [M+H]<sup>+</sup>.

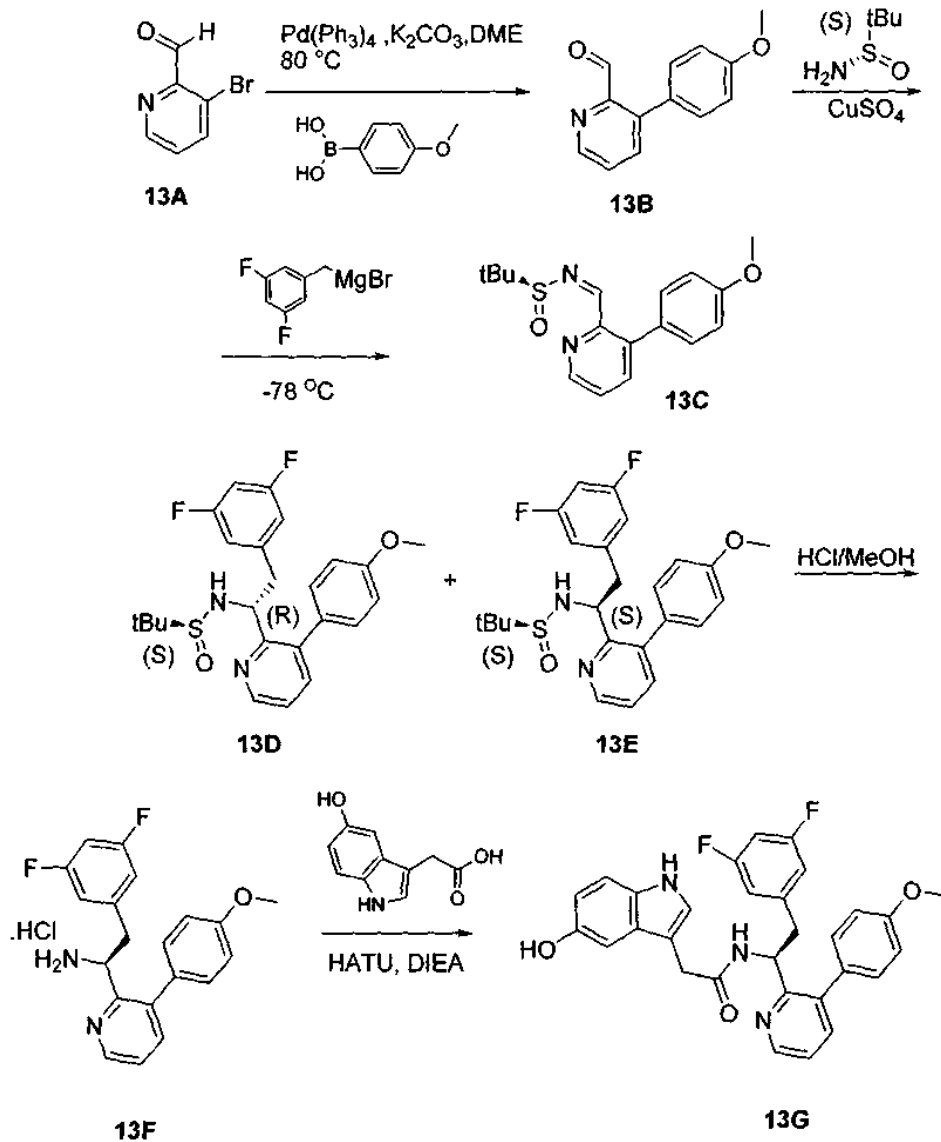
Ejemplo 12



5 La síntesis de N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(4-o-tolilpirimidin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**12**):

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 9 sustituyendo cloruro de bencilmagnesio por cloruro de (3,5-difluorobencil)magnesio y ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético. EM (*m/z*) 556 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 13



Síntesis de 3-(4-metoxifenil)picolinaldehído (**13B**):

Una suspensión de 3-bromopicolinaldehído (13A, 1,86 g, 10 mmol), carbonato potásico (50 ml, 2 M en agua), ácido 4-metoxifenilborónico (1,6 g, 10,5 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (580 mg, 0,5 mmol) en DME (70 ml) se desgasificó durante 30 minutos. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió y se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por columna ultrarrápida (Fr: 0,4 EtOAc al 50 %/Hexanos). El rendimiento fue de 2 g. EM (*m/z*) 214 [M+H]<sup>+</sup>

Síntesis de (S)-N-((3-(4-metoxifenil)piridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**13C**):

Se añadió sulfato de cobre (II) (anhidro 2,52 g, 17,2 mmol) a una solución de 3-(4-metoxifenil)picolinaldehído (1,7 g, 8,6 mmol) y (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,06 g, 9,4 mmol) en DCM (20 ml). La suspensión se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró y se lavó con DCM (3x20 ml). El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por columna ultrarrápida (Fr: 0,6, 60 % EtOAc/ Hexanos). El rendimiento fue del 90 % (2,4 g, 7,7 mmol). EM (*m/z*) 195 [M+H]<sup>+</sup>

Síntesis de (S)-N-((R)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**13D**) y (S)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**13E**):

Se añadió gota a gota bromuro de (3,5-difluorobencil)magnesio (0,25 M en éter, 10 ml, 2,5 mmol) a una solución de (S)-N-((3-(4-metoxifenil)piridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (13C, 0,5 g, 1,67 mmol) en DCM (40 ml) a -78 °C. La reacción se agitó durante 3 hora a -78 °C. Se añadió cloruro de amonio (ac, 10 ml) a la reacción y la mezcla se dejó calentar a t.a. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto contenido en una mezcla de diastereómeros 13D ((S,R) intermedio de sulfinamida) y 13E ((S,S) intermedio de sulfinamida) separable por cromatografía ultrarrápida (Fr: 0,3 EtOAc al 50 %/Hexanos). El rendimiento fue (220 mg, 30 %). EM (*m/z*) 445 [M+H]<sup>+</sup>

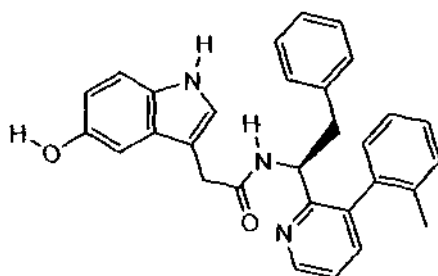
Sal (S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-il)etanaminaclorhidrato (**13F**):

Se trató (S)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (13E, 220 mg, 0,5 mmol) con una mezcla de 2 ml de HCl 1,25 M en MeOH/1 ml de HCl 4 M en dioxano durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío. Usado sin purificación adicional. EM (*m/z*) 341 [M+H]<sup>+</sup>

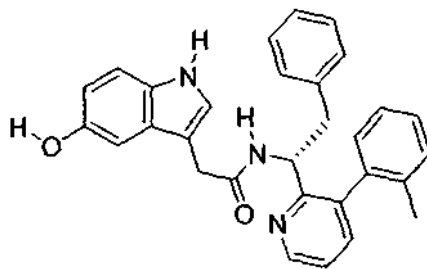
Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-il)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**13G**):

Se añadió HATU (40 mg, 0,105 mmol) a una solución de ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético (19,2 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (0,04 ml, 0,24 mmol) en DMF (0,3 ml). Después de 10 minutos, se añadió sal (S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-il)etanaminaclorhidrato (34 mg, 0,1 mmol) en 0,2 ml de DMF. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución de DMF se filtró y se purificó por RP HPLC usando una columna C18 y un gradiente de B al 20 % a B al 85 % durante 25 minutos (A=TFA al 0,1 %/H<sub>2</sub>O, B=TFA al 0,1 %/acetonitrilo) para proporcionar el producto deseado. El rendimiento fue de 39 mg. RMN <sup>1</sup>H (d-DMSO, 400 MHz) δ 10,22 (s, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,0-7,1 (m, 3H), 6,8-6,98 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,3-6,4 (m, 2H), 5,21 (c, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,4 (s, 2H), 2,9 (d, 2H); MS (*m/z*) 514 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 14

**14**La síntesis de (S)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-(2-fenil-1-(3-o-tolilpiridin-2-il)etil)acetamida (**14**):

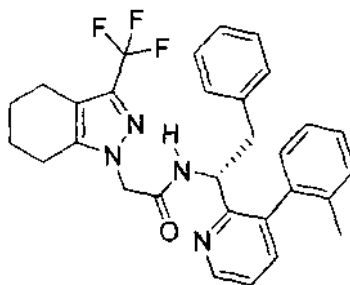
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido o-tolilborónico y cloruro de (3,5-difluorobencil)magnesio por cloruro de bencilmagnesio. EM (*m/z*) 462 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 15****15**

5 La síntesis de (R)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-(2-fenil-1-(3-o-tolilpiridin-2-il)etil)acetamida (**15**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido o-tolilborónico y cloruro de (3,5-difluorobencil)magnesio por cloruro de bencilmagnesio y llevando hacia adelante el intermedio de (S,R) sulfinamida. EM (*m/z*) 462 [M+H]<sup>+</sup>.

10

**Ejemplo 16****16**

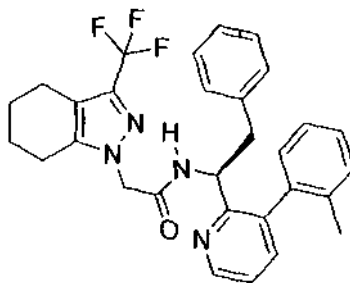
15 La síntesis de (R)-N-(2-fenil-1-(3-o-tolilpiridin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**16**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido o-tolilborónico, cloruro de (3,5-difluorobencil)magnesio por cloruro de bencilmagnesio, ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético y llevando hacia adelante el intermedio de (S,R) sulfonamida. EM (*m/z*) 519 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 17**

25

**17**

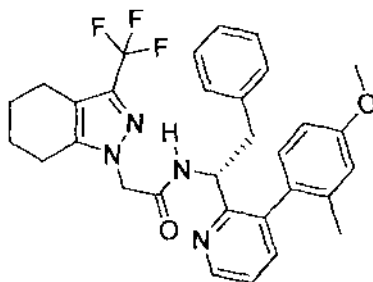
La síntesis de (S)-N-(2-fenil-1-(3-o-tolilpiridin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**17**):

30

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido o-tolilborónico, cloruro de (3,5-difluorobencil)magnesio por cloruro de bencilmagnesio y ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H

-indazol-1-il)acético. EM ( $m/z$ ) 519 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 18

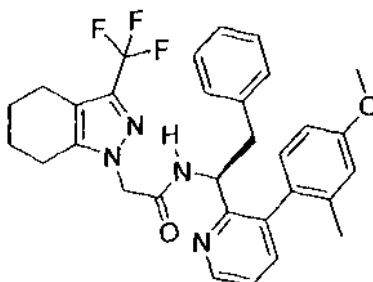


**18**

La síntesis de (R)-N-(1-(3-(4-metoxi-2-metilfenil)piridin-2-il)-2-feniletil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**18**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido 4-metoxi-2-metilfenilborónico, cloruro de (3,5-difluorobencil)magnesio por cloruro de bencilmagnesio, ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético y llevando hacia adelante el intermedio de (S,R) sulfonamida. EM ( $m/z$ ) 549 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 19

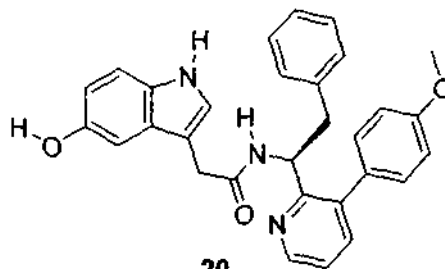


**19**

La síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-metoxi-2-metilfenil)piridin-2-il)-2-feniletil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**19**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido 4-metoxi-2-metilfenilborónico, cloruro de (3,5-difluorobencil)magnesio por cloruro de bencilmagnesio y ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético. EM ( $m/z$ ) 549 [M+H]<sup>+</sup>

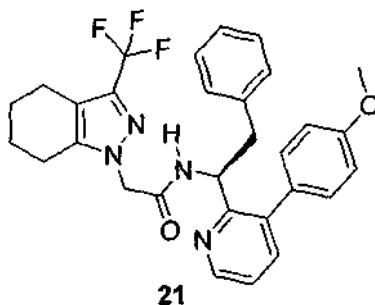
### Ejemplo 20



**20**

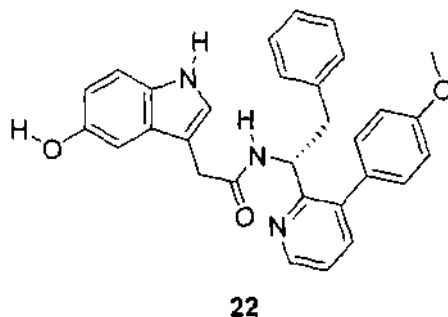
La síntesis de (S)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-(1-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-il)-2-feniletil)acetamida (**20**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo cloruro de (3,5-difluorobencil)magnesio por cloruro de bencilmagnesio. EM ( $m/z$ ) 478 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 21**

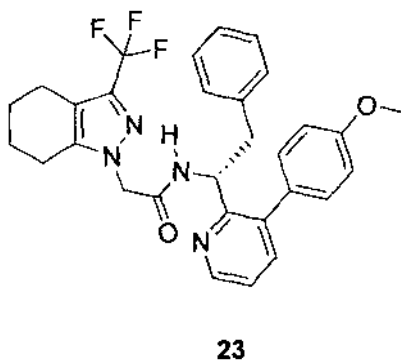
- 5 La síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-il)-2-feniletil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**21**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo cloruro de (3,5-difluorobencil)magnesio por cloruro de bencilmagnesio y ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético por  
10 ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético. EM (*m/z*) 535 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 22**

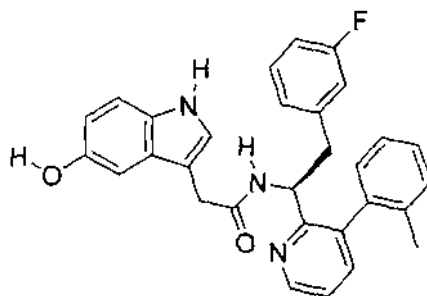
- 15 La síntesis de (R)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)-N-(1-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-il)-2-feniletil)acetamida (**22**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo cloruro de (3,5-difluorobencil)magnesio por cloruro de bencilmagnesio y llevando hacia adelante el intermedio de (S,R)  
20 sulfonamida. EM (*m/z*) 478 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 23**

- 25 La síntesis de (R)-N-(1-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-il)-2-feniletil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**23**):

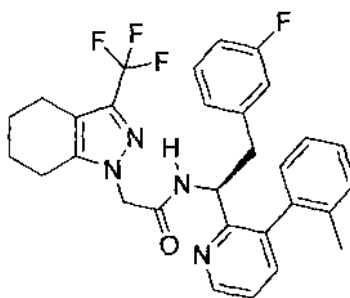
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo cloruro de (3,5-difluorobencil)magnesio por cloruro de bencilmagnesio, ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético por  
30 ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético y llevando hacia adelante el intermedio de (S,R) sulfonamida. EM (*m/z*) 535 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 24****24**

5 La síntesis de (S)-N-(2-(3-fluorofenil)-1-(3-o-tolilpiridin-2-il)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**24**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido o-tolilborónico y cloruro de (3,5-difluorobencil)magnesio por cloruro de (3-fluorobencil)magnesio. EM (*m/z*) 480 [M+H]<sup>+</sup>.

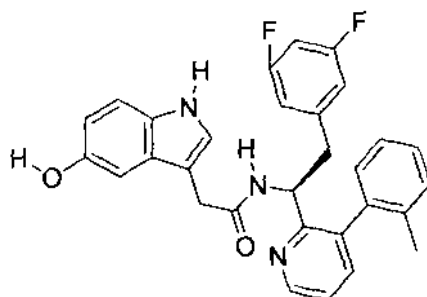
10

**Ejemplo 25****25**

15 La síntesis de (S)-N-(2-(3-fluorofenil)-1-(3-o-tolilpiridin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**25**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido o-tolilborónico, cloruro de (3,5-difluorobencil)magnesio por cloruro de (3-fluorobencil)magnesio y ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético. EM (*m/z*) 537 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 26****26**

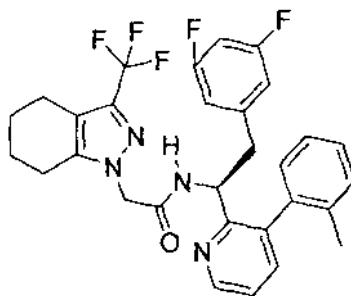
25

La síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-o-tolilpiridin-2-il)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**26**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido o-tolilborónico. EM (*m/z*) 498 [M+H]<sup>+</sup>.

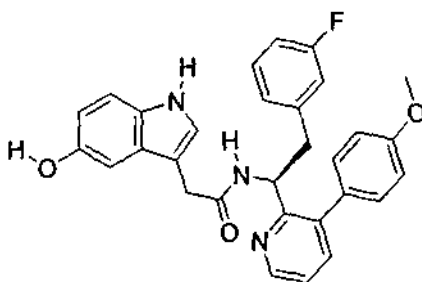
30



**Ejemplo 27****27**

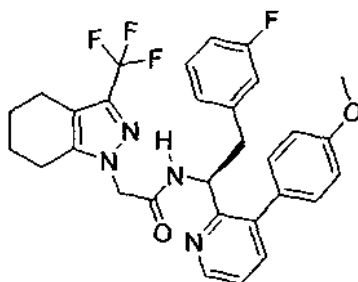
5 La síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-o-tolilpiridin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**27**):

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido o-tolilborónico y ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético. EM (*m/z*) 555 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 28****28**

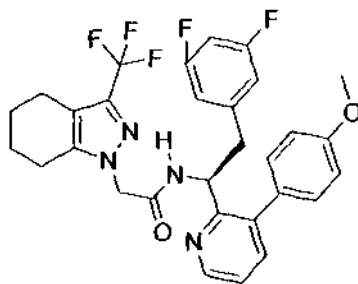
15 La síntesis de (S)-N-(2-(3-fluorofenil)-1-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-il)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**28**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo cloruro de (3,5-difluorobencil)magnesio por cloruro de (3-fluorobencil)magnesio. EM (*m/z*) 496 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 29****29**

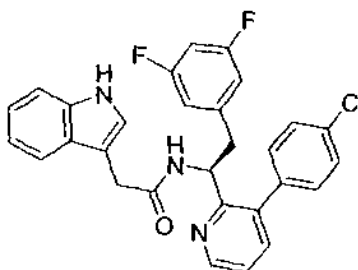
25 La síntesis de (S)-N-(2-(3-fluorofenil)-1-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**29**):

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo cloruro de (3,5-difluorobencil)magnesio por cloruro de (3-fluorobencil)magnesio cloruro y ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético. EM (*m/z*) 553 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 30****30**

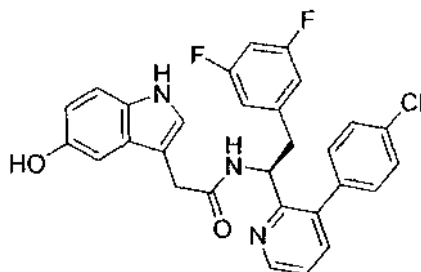
- 5 La síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**30**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético. EM (m/z) 571 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 31****31**

- 15 La síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(1H-indol-3-il)acetamida (**31**):

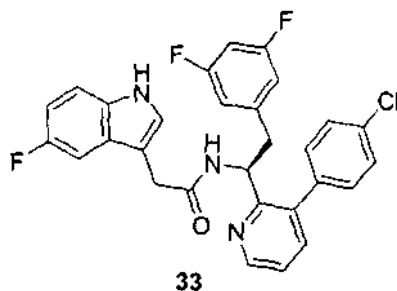
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido 4-clorofenilborónico y ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(1H-indol-3-il)acético. EM (m/z) 502 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 32****32**

- 25 La síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**32**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 19 sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido 4-clorofenilborónico. EM (m/z) 518 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 33

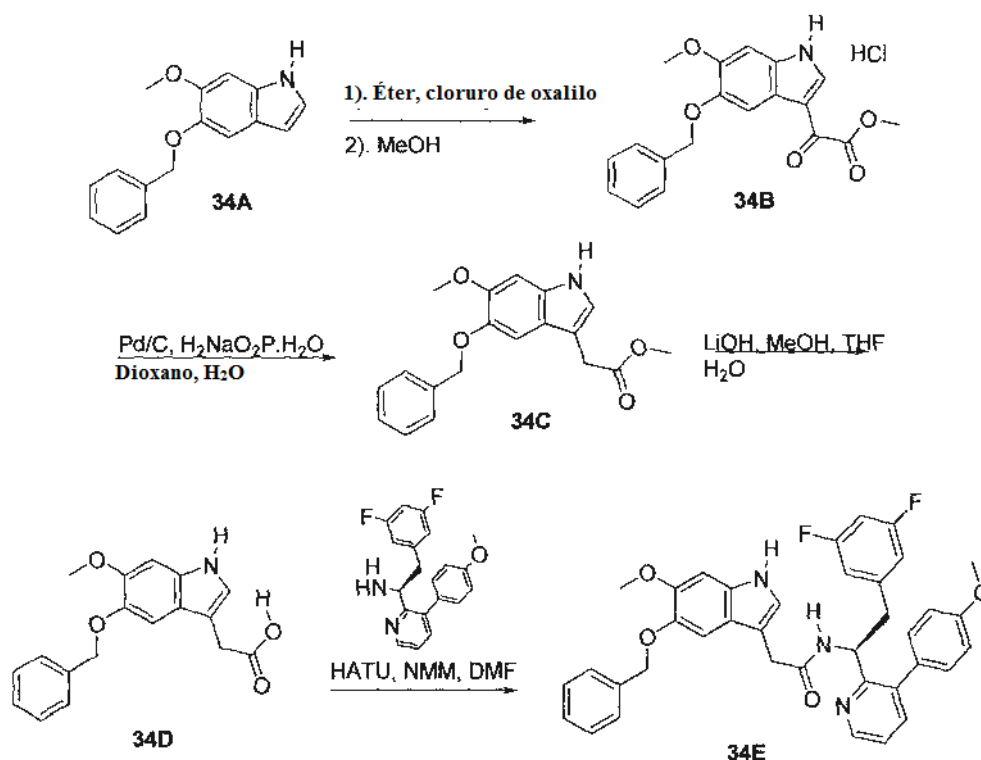


5 La síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**33**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido 4-clorofenilborónico y ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acético. EM (*m/z*) 502 [M+H]<sup>+</sup>

10

## Ejemplo 34



15 Síntesis de 2-(5-(benciloxi)-6-metoxi-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (**34B**):

Un matraz de fondo redondo se cargó con éter (3 ml) y 5-(benciloxi)-6-metoxi-1H-indol (**34A**, 1 g, 3,9 mmol), seguido de adición lenta de cloruro de oxalilo (0,34 ml, 3,9 mmol). Después de finalizarse la adición de todos los reactivos, la reacción se agitó durante un minuto, después rápidamente se filtró. La torta se empapó en 1 ml de metanol después de que el metanol se retirará por filtración. Esto se repitió tres veces para dar un 1200 mg de un sólido de color verdusco/amarillo que se usó sin purificación adicional. El rendimiento fue del 82 %. EM (*m/z*) 339,9 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Síntesis de 2-(5-(benciloxi)-6-metoxi-1H-indol-3-il)acetato de metilo (**34C**):

25 Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-(5-(benciloxi)-6-metoxi-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (**34B**, 1200 mg, 3,2 mmol), dioxano (100 ml), Pd/C (300 mg), H<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>PH<sub>2</sub>O (3 mg, 28 mmol) y H<sub>2</sub>O (40 ml). La mezcla resultante se agitó a 95 °C hasta que se completó, como se indica por CL/EM. La mezcla de reacción se enfrió a TA y

se filtró sobre un lecho de celite, aclarando con acetato de etilo. Las fases se repartieron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar una mezcla sólida de bencilo y el sólido desbencilado que se usó sin purificación adicional. EM ( $m/z$ ) 325,98  $[M+H]^+$ .

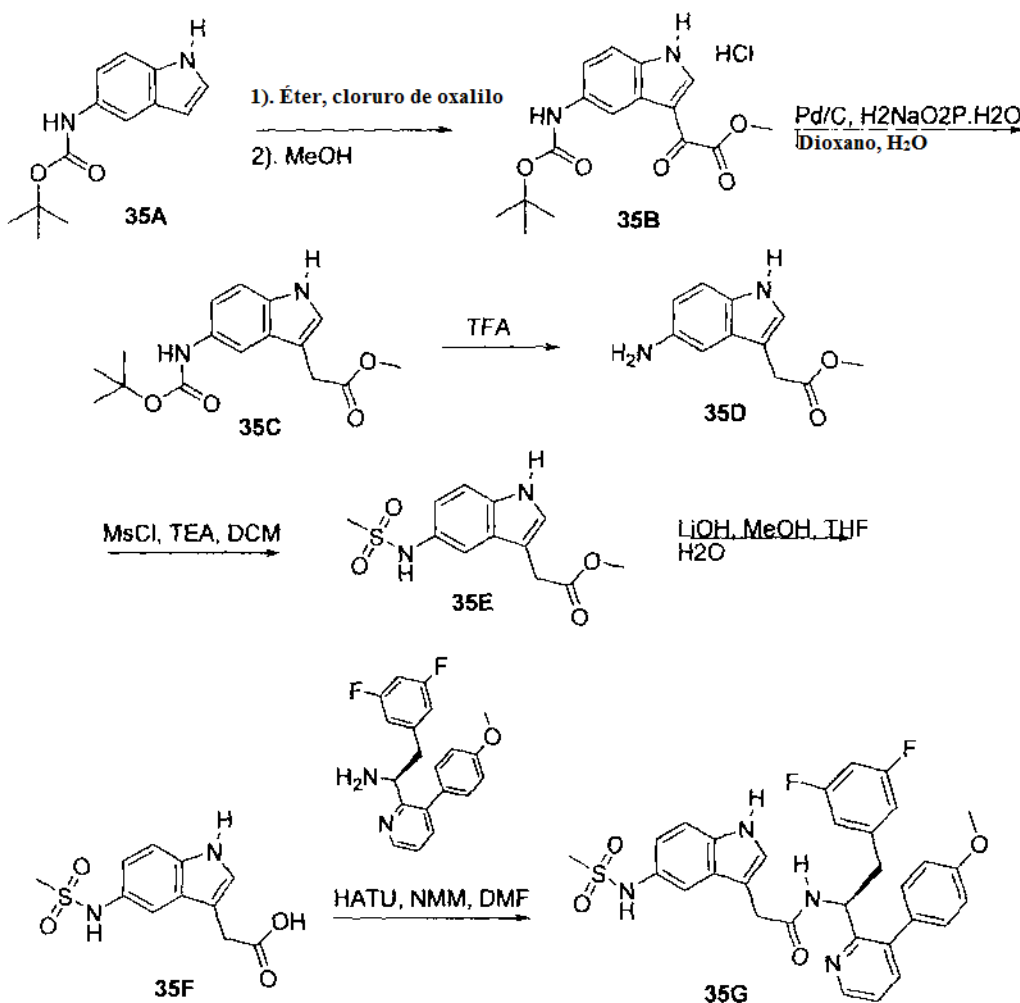
5 Síntesis de ácido 2-(5-(benciloxi)-6-metoxi-1H-indol-3-il)acético (**34D**):

Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-(5-(benciloxi)-6-metoxi-1H-indol-3-il)acetato de metilo (**34C**, 140 mg, mezcla de bencilo y no bencilo), metanol (1 ml), y THF (1 ml). A la mezcla resultante se le añadió una solución de LiOH (60 mg, 2,5 mmol) disuelta en agua (1 ml). La mezcla se agitó hasta que se completó, después de lo cual la mezcla se diluyó con acetato de etilo y las fases se separaron, la fase acuosa se acidificó y se extrajo 2X con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar mezcla de ambos productos de bencilo y no bencilo en forma de un sólido que se usó sin purificación adicional. EM ( $m/z$ ) 311,92  $[M+H]^+$

15 Síntesis de (S)-2-(5-(benciloxi)-6-metoxi-1H-indol-3-il)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-il)etil)acetamida (**34E**):

Un matraz de fondo redondo se cargó con ácido 2-(5-(benciloxi)-6-metoxi-1H-indol-3-il)acético (66 mg, mezcla de bencilo y no bencilo), DMF (2 ml), N-metil-morfolina (0,1 ml, 0,9 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol) y (S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-il)etanamina (34 mg, 0,1 mmol). La mezcla se agitó hasta que se completó, como se indica por CL/EM, después se filtró y se purificó por HPLC para proporcionar el producto deseado (3,2 mg, RMN  $^1H$  ( $(CD_3)_2SO$ , 300 MHz)  $\delta$  10,50 (s, 1H), 8,53 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,88-6,85 (m, 5H), 6,33 (d, 2H), 5,25 (c, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 2,88 (d, 2H), 2,78 (s, 3H); EM ( $m/z$ ) 634,4  $[M+H]^+$ .

25 Ejemplo 35



La síntesis de 2-(5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1H-indol-3-il)-2-oxoacetatoclorhidrato de metilo (**35B**):

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de 2-(5-(benciloxi)-6-metoxi-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo. El tratamiento de 1H-indol-5-ilcarbamato de *tert*-butilo (10,8 mmol) sucedió en las mismas condiciones, ajustado por escala, para proporcionar el compuesto deseado. El rendimiento fue del 76 % en forma de sal HCl. EM (*m/z*) 319,0 [M+H]<sup>+</sup>

La síntesis de 2-(5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1H-indol-3-il)acetato de metilo (**35C**):

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de 2-(5-(benciloxi)-6-metoxi-1H-indol-3-il)acetato de metilo. El tratamiento de 2-(5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (7,0 mmol) sucedió en las mismas condiciones, ajustado por escala, para proporcionar el producto deseado. El rendimiento fue del 69 %. EM (*m/z*) 249,15 [M+H-t-Butilo]<sup>+</sup>

15 Síntesis de 2-(5-amino-1H-indol-3-il)acetato de metilo (**35D**):

20 Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-(5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1H-indol-3-il)acetato de metilo (1,35 g, 4,4 mmol) y TFA (4 ml). La mezcla se agitó hasta que se completó, después de lo cual la mezcla se concentró a un aceite de color rosa claro. El aceite se diluyó con DCM, se sometió a ultrasonidos y se filtró para dar 1660 mg de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional. El rendimiento fue del 76 %. EM (*m/z*) 205,15 [M+H]<sup>+</sup>

Síntesis de 2-(5-(metilsulfonamido)-1H-indol-3-il)acetato de metilo (**35E**):

25 Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-(5-amino-1H-indol-3-il)acetato de metilo (200 mg, 1 mmol), DCM (3 ml) y TEA (0,43 ml, 3,1 mmol) y se enfrió a 0 °C. A la mezcla resultante se le añadió gota a gota MsCl (0,04 ml, 0,5 mmol) disuelto en DCM (2 ml). La mezcla se agitó hasta que se completó, después de lo cual la mezcla se lavó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico seguido de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró por cromatografía ultrarrápida para dar 80 mg de sólido. El rendimiento fue del 29 %. EM (*m/z*) 282,9 [M+H]<sup>+</sup>.

30

La síntesis de ácido 2-(5-(metilsulfonamido)-1H-indol-3-il)acético (**35F**):

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de ácido 2-(5-(benciloxi)-6-metoxi-1H-indol-3-il)acético. El tratamiento de 2-(5-(metilsulfonamido)-1H-indol-3-il)acetato de metilo (0,28 mmol) sucedió en las mismas condiciones, ajustado por escala, para proporcionar el producto deseado. El rendimiento fue del 95 %. EM (*m/z*) 268,8 [M+H]<sup>+</sup>.

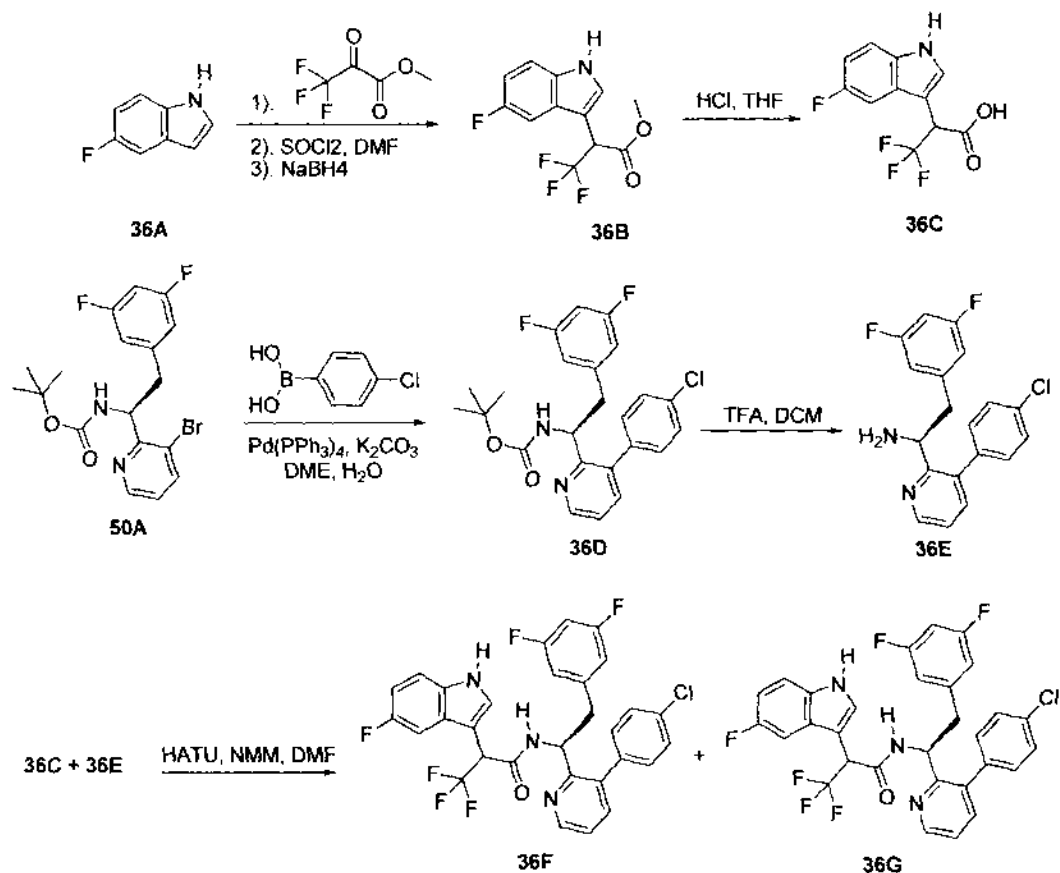
La síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-il)etil)-2-(5-(metilsulfonamido)-1H-indol-3-il)acetamida (**35G**):

40

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de (S)-2-(5-(benciloxi)-6-metoxi-1H-indol-3-il)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-il)etil)acetamida. El tratamiento del ácido 2-(5-(metilsulfonamido)-1H-indol-3-il)acético (0,14 mmol) sucedió en las mismas condiciones, ajustado por escala, para proporcionar el producto deseado. La mezcla se agitó hasta que se completó por CL/EM, después se filtró y se purificó por HPLC para proporcionar el producto deseado (3,7 mg, 4 %): RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 300 MHz) δ 10,84 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,36-7,35 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,92 (dd, 1H), 6,87 (d, 3H), 6,32 (d, 2H), 5,24 (c, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,89 (d, 2H), 2,78 (s, 3H); EM (*m/z*) 591,37 [M+H]<sup>+</sup>.

50

## Ejemplos 36

5 Síntesis de 3,3,3-trifluoro-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-hidroxipropanoato de metilo (**36B**):

Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-fluoro-1H-indol (3000 mg, 22,2 mmol) y 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanoato de metilo (2,27 ml, 22,2 mmol). La mezcla se agitó hasta que se completó y después se diluyó con DMF (100 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente SOCl<sub>2</sub> (4 ml, 55,5 mmol) hasta que el pico se desplazó mediante CL/EM. Se añadió lentamente NaBH<sub>4</sub> (2800 mg, 66,6 mmol) en porciones y se dejó agitar la mezcla durante 3 horas, después del cual la mezcla se vertió en NH<sub>4</sub>Cl en agitación saturado y los sólidos resultantes se retiraron por filtración y el licor madre se extrajo 2X acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se encentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 2,98 g del compuesto deseado en el compuesto deseado con un rendimiento del 49 %. EM (*m/z*) 275,9 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Síntesis de ácido 3,3,3-trifluoro-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propanoico (**36C**):

Un matraz de fondo redondo se cargó con 3,3,3-trifluoro-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-hidroxipropanoato de metilo (1000 mg, 3,6 mmol), HCl (4 ml) y THF (2 ml). La mezcla se agitó a 95 °C durante 3 días y después la solución enfriada se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se extrajo con NaHCO<sub>3</sub> saturado, la fase acuosa se acidificó y se extrajo 2X con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 210 mg de sólido que se usó sin purificación adicional. El rendimiento fue del 22 %. EM (*m/z*) 262,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Síntesis de 1-(3-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (**36D**):

Un matraz de fondo redondo se cargó con **50A** (1 g, 2,4 mmol), DME (40 ml), ácido 4-clorofenilborónico (454 mg, 3 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (280 mg, 0,24 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (669 mg, 4,8 mmol) disuelto en agua (5 ml). La mezcla se calentó durante una noche a 85 °C. Se dejó enfriar la reacción, después se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo 2X con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera después se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 692 mg del compuesto deseado. El rendimiento fue del 64 %. EM (*m/z*) 445,3 [M+H]<sup>+</sup>.

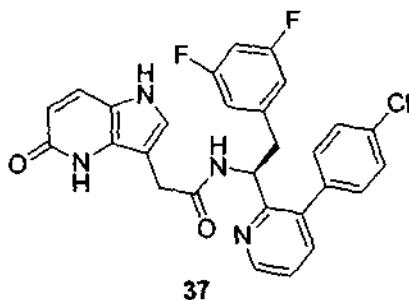
Síntesis de trifluoroacetato de (S)-1-(3-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanamina (**36E**):

5 Un matraz de fondo redondo se cargó con 1-(3-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (690 mg, 1,6 mmol) y TFA:DCM 1:2,5 (7 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó por CL/EM, después se concentró 2X con DCM. El sólido en bruto se usó como tal en la siguiente reacción. EM (*m/z*) 345,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de compuestos N-((S)-1-(3-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-3,3,3-trifluoro-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propanamida (**36F** y **36G**):

10 Un vial de 2 dram se cargó con **36C** (200 mg, 0,8 mmol), **36E** (240 mg, 0,7 mmol), HATU (351 mg, 0,9 mmol), NMM (0,1 ml, 0,6 mmol) y DMF (6 ml). La mezcla se agitó hasta que se completó por CL/EM, después se diluyó con una mezcla 1:1 de TFA:agua (0,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC para proporcionar los productos diastereoméricos separados (**36F**, 52,9 mg, 12 %; **36G**, 166,1 mg, 37 %): **36F** RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 300 MHz) δ 11,27 (s, 1H), 8,98 (dd, 1H), 8,67 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,35-7,31 (m, 3H), 7,21 (d, 2H), 6,90 (dt, 1H), 6,69 (dt, 1H), 6,21 (d, 2H), 5,17 (c, 1H), 4,95 (c, 1H), 2,83 (m, 2H); EM (*m/z*) 588,6 [M+H]<sup>+</sup>. **36G** RMN <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 300 MHz) δ 11,27 (s, 1H), 8,98 (dd, 1H), 8,51 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,38-7,28 (m, 6H), 7,05 (d, 2H), 6,96 (dt, 1H), 6,90 (dt, 1H), 6,50 (d, 2H), 5,15 (c, 1H), 4,90 (c, 1H), 3,00-2,98 (m, 2H); EM (*m/z*) 588,6 [M+H]<sup>+</sup>.

### 20 Ejemplo 37

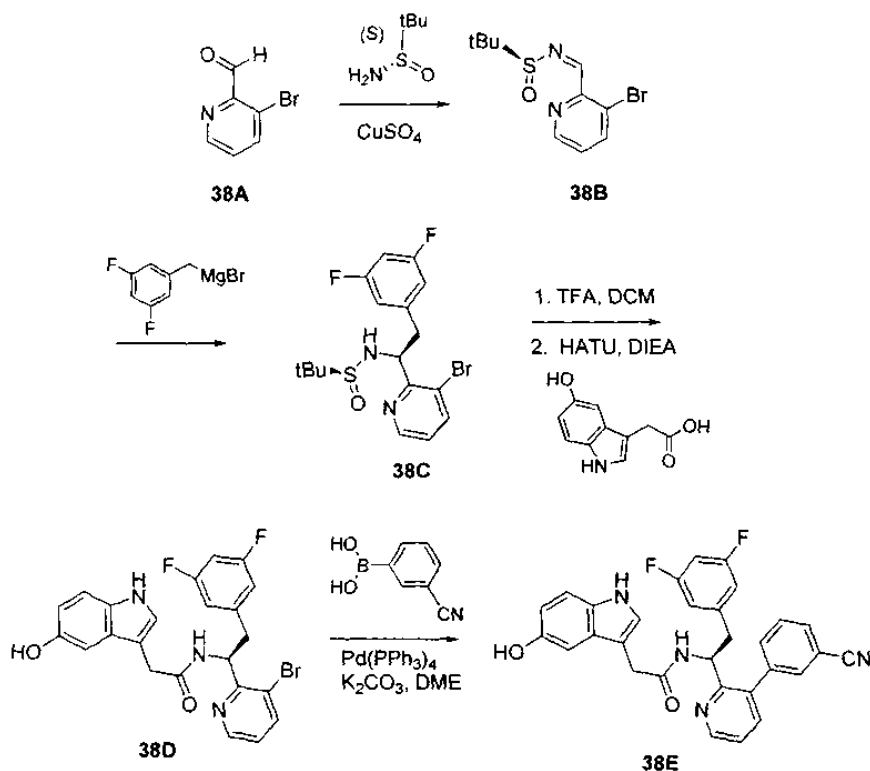


La síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acetamida (**37**):

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido 4-clorofenilborónico y ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acético. EM (*m/z*) 519 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo 38



5 Síntesis de (S)-N-((3-bromopiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfonamida (**38B**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de **13C** en el ejemplo 13 utilizando 3-bromopicolinaldehído. EM (*m/z*) 288,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-N-((S)-1-(3-bromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfonamida (**38C**):

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la síntesis de **13E** en el ejemplo 13 utilizando **38B**. EM (*m/z*) 417,1 [M+H]<sup>+</sup>.

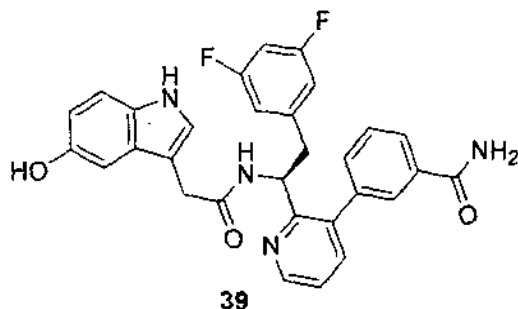
Síntesis de (S)-N-((S)-1-(3-bromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**38D**):

15 Una solución de (S)-N-((S)-1-(3-bromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfonamida (1 g, 2,4 mmol) en 6 ml de HCl (2 N/4 ml de MeOH y 2 ml de 1,4-dioxano) se agitó durante 3 horas. El disolvente se retiró y el producto en bruto se secó a alto vacío. Usado sin purificación adicional. A una solución de ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético (304 mg, 1,58 mmol) y DIEA (0,6 ml, 3,32 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió HATU (630 mg, 1,66 mmol). Después de 20 minutos, el producto en bruto a partir de la última etapa en 5 ml de DMF se añadió a la solución. Se agitó durante 2 horas. La solución de DMF se retiró. Se disolvió de nuevo en 100 ml de EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>(ac.) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto mediante columna ultrarrápida (Fr: 0,3 MeOH/DCM = 5 %). El rendimiento fue del 48 % (486 mg, 1,15 mmol) durante dos etapas. RMN <sup>1</sup>H (d-CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 8,36 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,11-7,17 (m, 2H), 7,035 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,6-6,7 (m, 2H), 6,51-6,53 (m, 2H), 5,73 (t, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,0-3,1 (m, 1H), 2,9-3,9 (m, 1H); EM (*m/z*) 486 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-N-((S)-1-(3-cianofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**38E**):

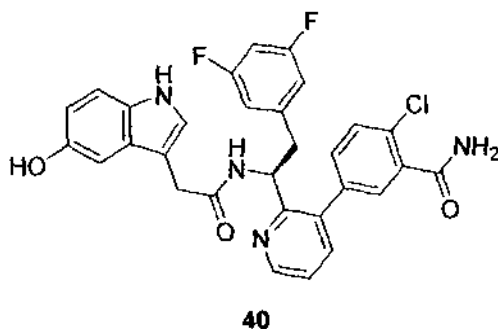
30 Una mezcla de (S)-N-((S)-1-(3-bromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (48,7 mg, 0,1 mmol), carbonato potásico (27 mg, 0,2 mmol) en 0,5 ml de agua, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0) (8 mg, 0,007 mmol) y ácido 3-cianofenilborónico (0,12 mmol) en DME (1,5 ml) se calentó a 120 °C durante 30 minutos en irradiación por microondas. Los disolventes se concentraron al vacío y el residuo se purificó por RP HPLC usando una columna C18 para proporcionar el producto del título: RMN <sup>1</sup>H (d-DMSO, 400 MHz) δ 10,46 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,51-7,55 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,89-6,94 (m, 2H), 6,8 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,09 (c, 1H), 3,41 (c, 2H), 2,8-3,0 (m, 2H); EM (*m/z*) 509 [M+H]<sup>+</sup>.



**Ejemplo 39**

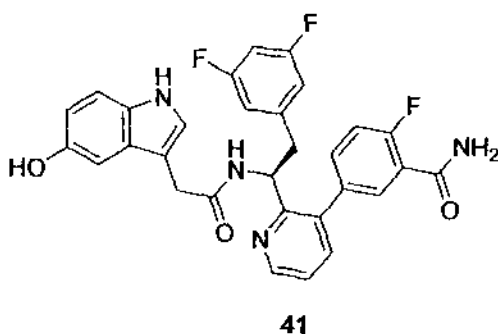
5 La síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**39**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 38 sustituyendo ácido 3-cianofenilborónico por ácido 3-carbamoilfenilborónico. EM (*m/z*) 527 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 40**

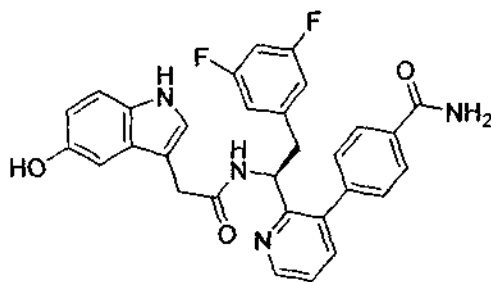
15 La síntesis de (S)-2-cloro-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**40**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 38 sustituyendo ácido 3-cianofenilborónico por ácido 3-carbamoil-4-clorofenilborónico. EM (*m/z*) 561 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 41**

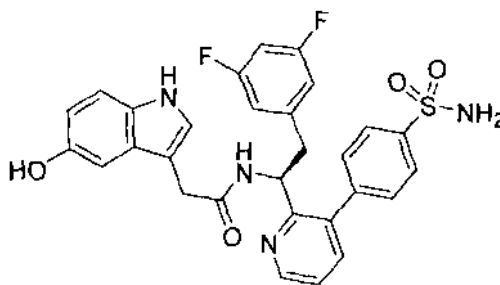
25 La síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**41**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 38 sustituyendo ácido 3-cianofenilborónico por ácido 3-carbamoil-4-fluorofenilborónico. EM (*m/z*) 545 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 42****42**

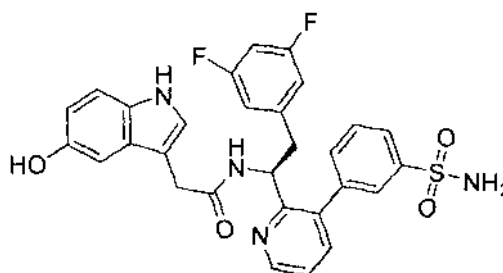
5 La síntesis de (S)-4-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**42**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 38 sustituyendo ácido 3-cianofenilborónico por ácido 4-carbamoilfenilborónico. EM ( $m/z$ ) 527 [M+H]<sup>+</sup>.

**10 Ejemplo 43****43**

15 La síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-sulfamoilfenil)piridin-2-il)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**43**):

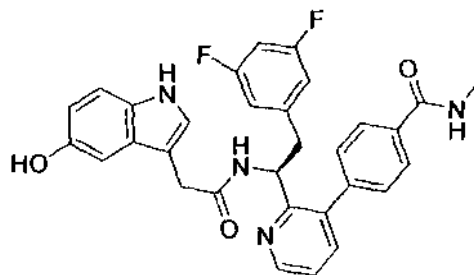
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 38 sustituyendo ácido 3-cianofenilborónico por ácido 4-sulfamoilfenilborónico. EM ( $m/z$ ) 563 [M+H]<sup>+</sup>.

**20 Ejemplo 44****44**

25 La síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(3-sulfamoilfenil)piridin-2-il)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**44**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 38 sustituyendo ácido 3-cianofenilborónico por ácido 3-sulfamoilfenilborónico. EM ( $m/z$ ) 563 [M+H]<sup>+</sup>.

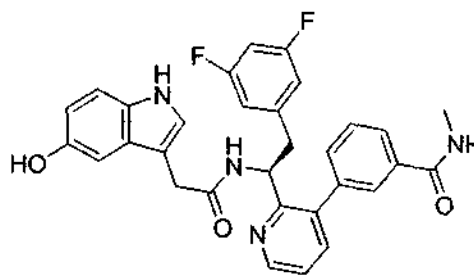
30

**Ejemplo 45****45**

- 5 La síntesis de (S)-4-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-N-metil-benzamida (**45**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 38 sustituyendo ácido 3-cianofenilborónico por ácido 4-(metilcarbamoil)fenilborónico. EM (*m/z*) 540 [M+H]<sup>+</sup>.

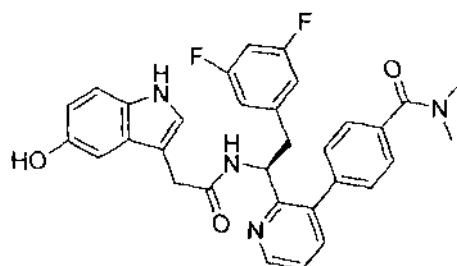
10

**Ejemplo 46****46**

- 15 La síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-N-metil-benzamida (**46**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 38 sustituyendo ácido 3-cianofenilborónico por ácido 3-(metilcarbamoil)fenilborónico. EM (*m/z*) 540 [M+H]<sup>+</sup>.

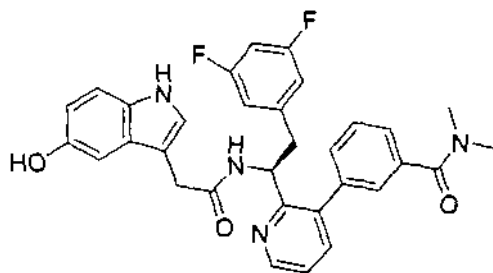
20

**Ejemplo 47****47**

- 25 La síntesis de (S)-4-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-N,N-dimetil-benzamida (**47**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 38 sustituyendo ácido 3-cianofenilborónico por ácido 4-(dimetilcarbamoil)fenilborónico. EM (*m/z*) 555 [M+H]<sup>+</sup>.

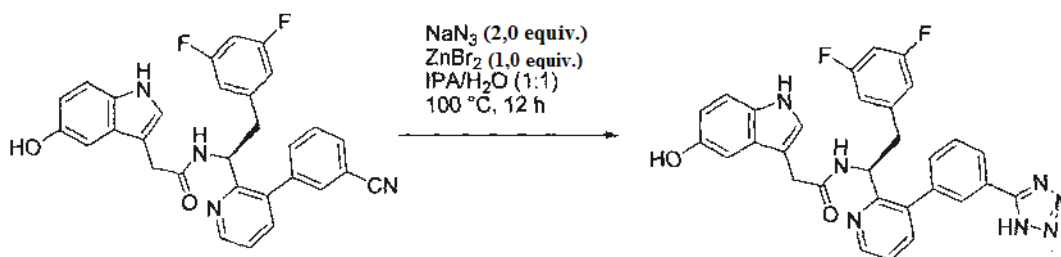
30

**Ejemplo 48****48**

5 La síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-N,N-dimetilbenzamida (**48**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 38 sustituyendo ácido 3-cianofenilborónico por ácido 3-(dimetilcarbamoil)fenilborónico. EM (*m/z*) 555 [M+H]<sup>+</sup>.

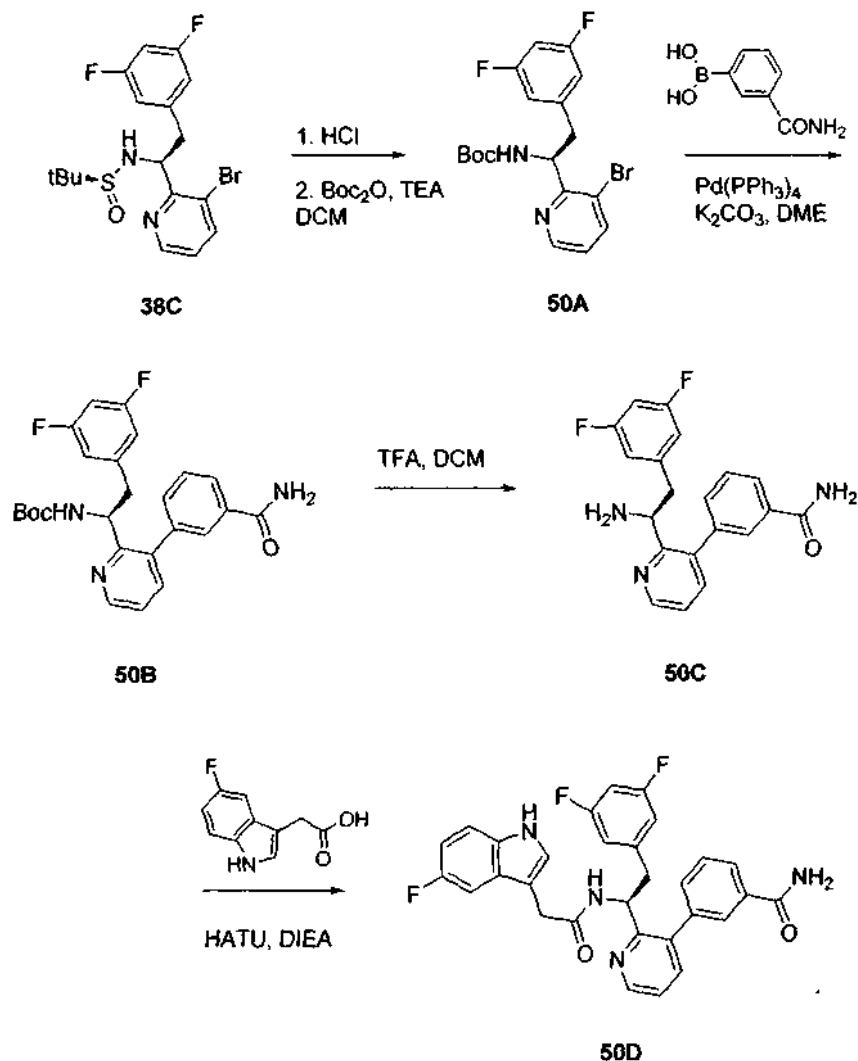
10

**Ejemplo 49****49**

15 La síntesis de (S)-N-(1-(3-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**49**):

20 A una solución de (S)-N-(1-(3-(3-cianofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il) acetamida (10 mg, 0,02 mmol) en una mezcla de 1 ml de isopropanol y 1 ml de agua en un tubo de microondas de 5 ml, se le añadió ZnBr<sub>2</sub> (4,5 mg, 0,02 mmol) y NaN<sub>3</sub> (2,6 mg, 0,04 mmol) a temperatura ambiente. El tubo se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (3,4 mg, 0,006 mmol); EM (*m/z*): 552,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 50

5 Síntesis de 1-(3-(3-bromopiridin-2-yl)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (**50A**):

Se mezclaron juntos HCl 1,5 M/MeOH (2 ml) y HCl 4 N/1,4-dioxano (1,0 ml). Se añadió la solución resultante al N-((S)-1-(3-bromopiridin-2-yl)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfonamida (1,02 g, 2,44 mmol). Después de 10 min, se concentró la mezcla de reacción al vacío. El residuo se co-evaporó con Et<sub>2</sub>O hasta que el material se volvió sólido. Se recogió el sólido por filtración. Se suspendieron los sólidos (702 mg, 2,01 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (482 mg, 2,21 mmol) a la suspensión seguido de trietilamina (560 µl, 4,02 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo 2x con EtOAc. Se lavaron los orgánicos combinados con salmuera. Se secaron los orgánicos sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de SiO<sub>2</sub> de 40 g usando EtOAc/hex (fr = 0,47 en EtOAc al 20 %/hex.). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron. El sólido se secó a alto vacío durante 3 h. El rendimiento fue del 736 mg.

Síntesis de 1-(3-(3-carbamoylphenil)piridin-2-yl)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (**50B**):

Se disolvió 1-(3-(3-bromopiridin-2-yl)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (736 mg, 1,78 mmol) y 3-carbamoylphenylboronic acid (352 mg, 2,14 mmol) en 1,2-dimetoxietano. Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 0,4 N (515 µl, 3,56 mmol) y la reacción se desgasificó por evacuación y se purgó con N<sub>2</sub> (3 x). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (206 mg, 0,178 mmol) y se desgasificó de nuevo. La reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La CL/EM de la mezcla de reacción mostró la conversión completa al producto. La mezcla de reacción enfriada, se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc. El filtrado se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo 2x con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera. Los orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de SiO<sub>2</sub> de 40 g usando EtOAc/hex (fr = 0,25 en EtOAc al 50 %/hex.). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron. El sólido se secó a alto vacío durante 3 h. El rendimiento fue de 750 mg. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,43 (dd, J = 16,4, 8,6 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,83

(d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,50 (t,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,06 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,39 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

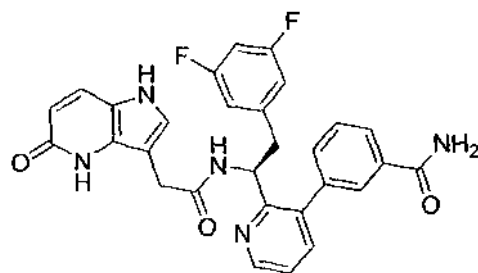
Síntesis de trifluoroacetato de (S)-3-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)benzamida (**50C**):

Se disolvió 1-(3-(3-carbamoilfenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (750 mg, 1,65 mmol) en 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A la solución se le añadió 5 ml de ácido trifluoroacético. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El sólido resultante se secó a alto vacío durante una noche. El rendimiento fue de 759 mg.

Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**50D**):

Se combinaron trifluoroacetato de (S)-3-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)benzamida (133 mg, 0,285 mmol) ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acético (50 mg, 0,259 mmol) y HATU (108 mg, 0,285 mmol) en 20 ml de vial. Se añadió DMF y se agitó para disolver los sólidos. Se añadió diisopropiletilamina (135  $\mu\text{l}$ , 0,77 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 90 min. Se purificó la mezcla de reacción en HPLC prep. de fase inversa usando B al 20-80 % (A=TFA al 0,1 %/ $\text{H}_2\text{O}$ ; B=TFA al 0,1 %/ $\text{ACN}$ ). Las fracciones puras se combinaron como se determina mediante la CL/EM y se liofilizaron. El rendimiento fue de 98 mg. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d$ -DMSO)  $\delta$  10,89 (s, 1H), 8,66 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,22 (dd, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,47 (d, 2H), 5,73 (amplio), 5,19 (m, 1H), 3,44 (d, 2H), 2,94 (m, 2H); EM ( $m/z$ ) 529  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 51

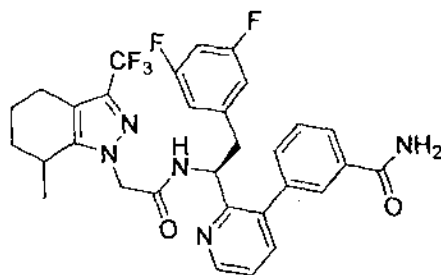


**51**

La síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**51**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 50 sustituyendo ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acético. EM ( $m/z$ ) 528  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 52



**52**

La síntesis de 3-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(7-metil-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**52**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 50 sustituyendo ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(7-metil-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético. EM ( $m/z$ ) 598  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



Síntesis de 1-(3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (**54A**):

5 Un matraz de fondo redondo se cargó con **50A** (3 g, 7,3 mmol), DME (100 ml), ácido 3-carbamoil-4-fluorofenilborónico (1,6 g, 8,7 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (419 mg, 0,36 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 g, 14,5 mmol) disuelto en agua (12 ml). Se calentó la mezcla en agitación durante una noche a 85 °C. Se dejó enfriar la reacción, después se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo 2X EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (1,8 g, 53 %): EM (*m/z*) 472,6 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Síntesis de trifluoroacetato de (S)-5-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**54B**):

15 Un matraz de fondo redondo se cargó con 1-(3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (1 g, 2,2 mmol) y TFA:DCM 1:1 (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición completa de los materiales de partida, después se concentró 2X con DCM. El sólido en bruto se usó tal cual en la siguiente reacción: EM (*m/z*) 372,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 2-oxo-2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acetato de metilo (**54D**):

20 Un matraz de fondo redondo se cargó con éter (2 ml) y 5-(trifluorometil)-1H-indol (3 g, 16,2 mmol), seguido de adición lenta de cloruro de oxalilo (3 ml, 34 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos después de completarse la adición de todos los reactivos, después se filtró. La torta se aclaró con éter, después se mojó en 6 ml de metanol después de que el metanol se retirará por filtración (repetido 3 veces). El secado al vacío dio 3 g del compuesto deseado en forma de la sal HCl que se usó sin purificación adicional. El rendimiento fue del 60 %. EM (*m/z*) 272,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Síntesis de 2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acetato de metilo (**54E**):

30 Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-oxo-2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acetato de metilo (3 g, 9,8 mmol), dioxano (200 ml), Pd/C (1 g), H<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>PH<sub>2</sub>O (6 g, 57 mmol) y H<sub>2</sub>O (18 ml). La mezcla resultante se agitó a 125 °C hasta la desaparición completa del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró sobre un lecho de celite, aclarando con acetato de etilo. Las fases se repartieron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto deseado (1,3 g, 50 %): EM (*m/z*) 258,1 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Síntesis de ácido 2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acético (**54F**):

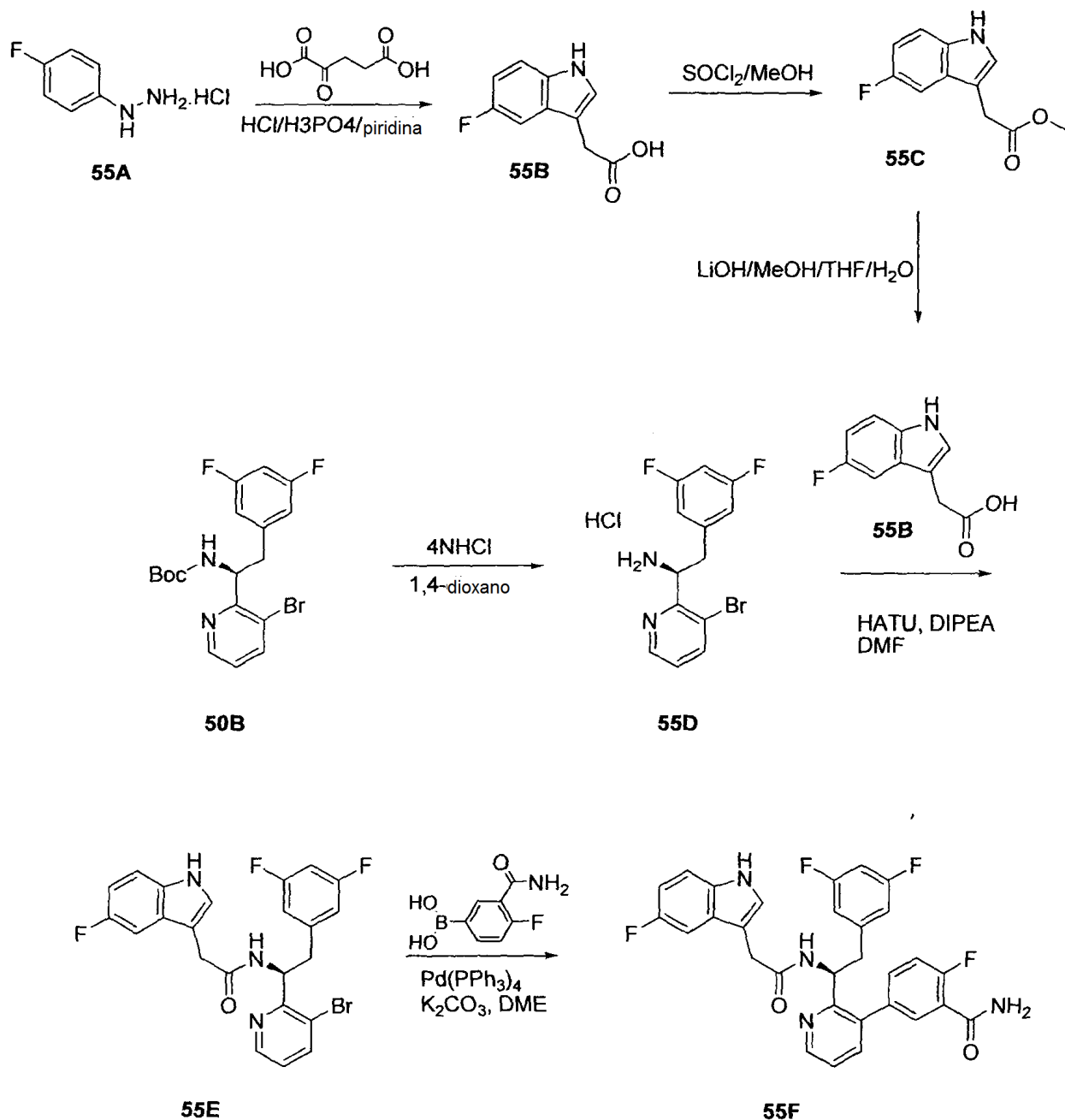
40 Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acetato de metilo (1,4 g, 5,3 mmol), metanol (2 ml) y THF (6 ml). A la mezcla resultante se le añadió una solución de LiOH (638 mg, 27 mmol) disuelta en agua (2 ml). La mezcla se agitó hasta que se completó, después de lo cual la mezcla se diluyó con acetato de etilo y las fases se separaron, la fase acuosa se acidificó y se extrajo 2X con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto deseado (1,3 g, 99 %): EM (*m/z*) 244,1 [M+H]<sup>+</sup>.

45 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**54G**):

50 Un vial de 2 dram se cargó con **54F** (25 mg, 0,13 mmol), **54B** (50 mg, 0,13 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol), DiPEA (0,1 ml, 0,6 mmol) y DMF (1,5 ml). La mezcla se agitó hasta que se completó por CL/EM, después se diluyó con una mezcla 1:1 de TFA:agua (0,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto deseado (16,8 mg, 28 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 11,24 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,37 (dd, 2H), 7,31-7,17 (m, 3H), 6,82 (t, 1H), 6,48 (d, 2H), 5,14 (dd, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,96 (d, 2H); EM (*m/z*) 597,6 [M+H]<sup>+</sup>.



## Ejemplo 55

5 Síntesis de ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acético (**55B**):

A una suspensión de **55A** (140 g, 861 mmol, 1,0 equiv.), ácido alfa-cetoglutarico (151 g, 1,03 mol) en HCl conc. (1500 ml) y H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (600 ml) se le añadió gota a gota piridina (450 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. Después de la adición, la suspensión se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de la refrigeración, la mezcla se extrajo con éter (1000 ml) 5. La fase orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró para proporcionar 120 g del compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color pardo negruzco, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Síntesis de 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetato de metilo (**55C**):

A una suspensión de **55B** (130 g, en bruto) en MeOH (1000 ml) se le añadió gota a gota SOCl<sub>2</sub> (120 g, 1,00 mol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. Después de la adición, la suspensión se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriarse y concentrarse, el residuo se diluyó con DCM (1000 ml) y H<sub>2</sub>O (500 ml). La fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (PE/EtOAc de 50/1 a 10/1) para proporcionar 20,5 g del compuesto del título en forma de un

20

sólido pálido.

Síntesis de ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acético (**55B**) por saponificación:

5 El compuesto **55B** se saponificó por un método análogo al ejemplo **74C**.

Síntesis de clorhidrato de (S)-1-(3-bromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanamina (**55D**):

10 Se disolvió **50B** (4,4 g, 10,7 mmol) en 20 ml de HCl 4 N/1,4-dioxano. La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente 3x con Et<sub>2</sub>O, después se secó al vacío para dar 3,7 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

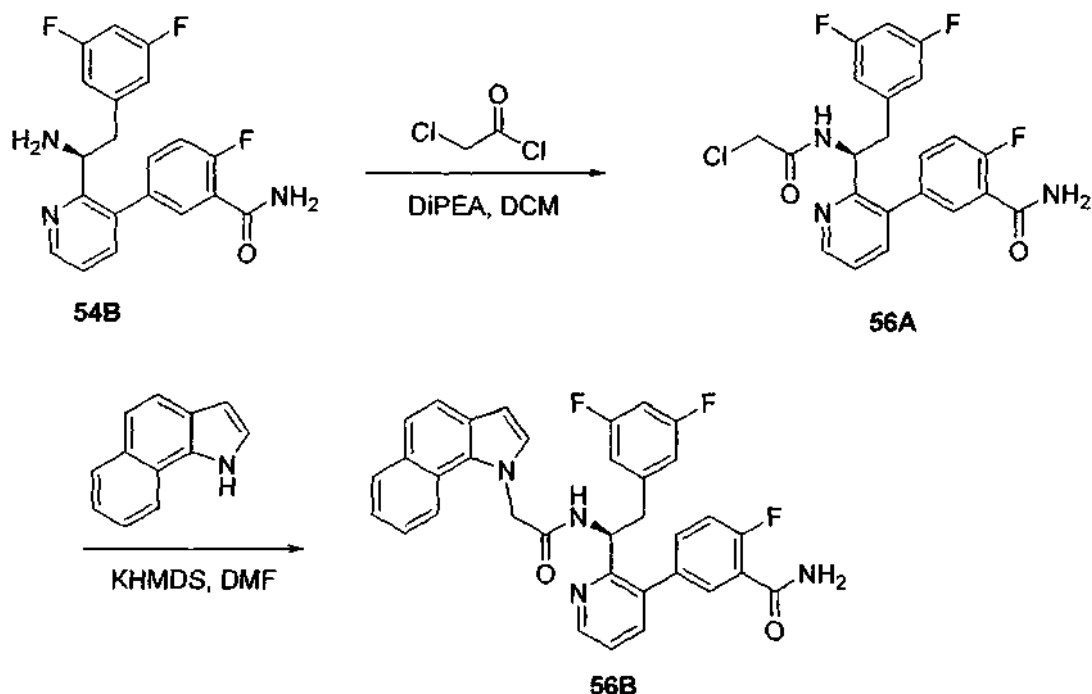
Síntesis de (S)-N-(1-(3-bromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**55E**):

15 Se disolvieron **55B** (151 mg, 0,780 mmol) y **55E** (300 mg, 0,858 mmol) en DMF (8 ml). Se añadieron diisopropiletilamina (791 µl, 2,57 mmol) y HATU (326 mg, 0,858 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo 2x EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron 2x con salmuera, se secaron y se concentraron. Se purificó el compuesto en bruto sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con EtOAc/hexanos. La concentración de las fracciones purificadas dio 373 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 488,7 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**55**):

25 A una solución de 55E (50 mg, 0,102 mmol) y ácido 4-fluoro-3-carbamoilfenilborónico (21 mg, 0,113 mmol) en DME (1 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 0,4 N (515 µl) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11,9 mg, 0,010 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 10 min en un microondas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó 1x con DMF y la solución se purificó por RP HPLC usando una columna C18 con un gradiente de 0,1 %/H<sub>2</sub>O, TFA al 0,1 %-acetonitrilo, para proporcionar 37 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 10,87 (s, 1H), 8,81 -8,53 (m, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,39 -7,32 (m, 1H), 7,30 -7,17 (m, 2H), 7,15 -7,04 (m, 2H), 6,83 (ddd, 2H), 6,51 (d, 2H), 5,12 (dd, 1H), 3,51 -3,31 (m, 2H), 2,98 (dd, 2H). EM (*m/z*) 547 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 56



35

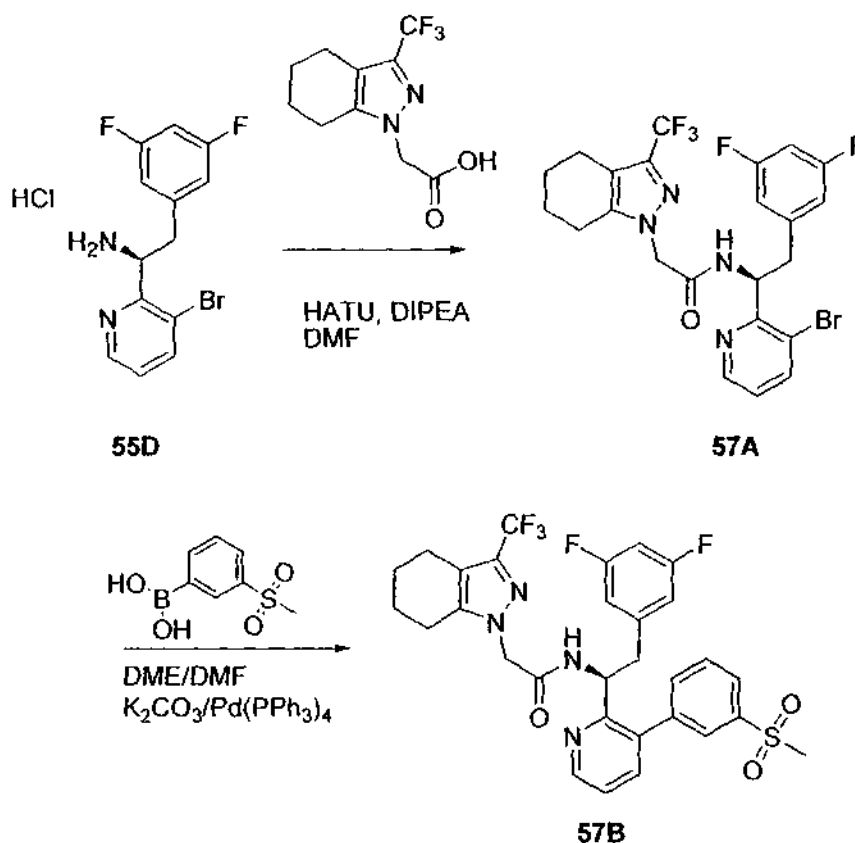
Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-cloroacetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**56A**):

40 Un matraz de fondo redondo se cargó con (S)-5-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (800 mg, 7,7 mmol), DCM (20 ml), y DiPEA (0,8 ml, 4,6 mmol). A la mezcla en agitación se le añadió lentamente cloruro de 2-cloroacetilo (0,16 ml, 2 mmol) y se dejó agitar 30 minutos, después se inactivó con H<sub>2</sub>O. Se extrajo 2X con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto deseado (460 mg, 61 %): EM (*m/z*) 448,5 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(1H-benzo[g]indol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**56B**):

Un vial de 2 dram se cargó con 1H-benzo[g]indol (11,7 mg, 0,07 mmol), KHMDS (13,9 mg, 0,07 mmol), y DMF (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos, después se añadió (S)-5-(2-(1-(2-cloroacetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (30 mg, 0,07 mmol). La mezcla se agitó hasta que se completó por CL/EM, después se diluyó con una mezcla 1:1 de TFA:agua (0,5 ml), se filtró y se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto deseado (5,4 mg, 13%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 9,09 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,57 (dd, 4H), 7,40 (dd, 3H), 7,29 (d, 3H), 7,19 (dd, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,51 (d, 3H), 5,25 (s, 2H), 5,16 (d, 1H), 3,02 (d, 2H); EM (*m/z*) 579,8 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 57



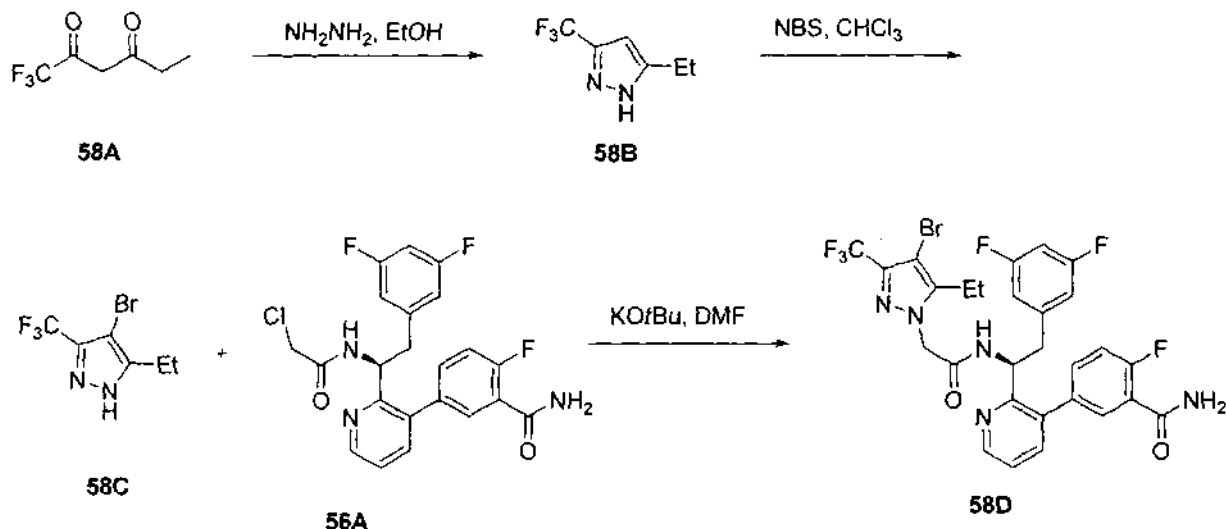
Síntesis de (S)-N-(1-(3-bromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamida (**57A**):

A una solución de **55D** (3,73 g, 10,7 mmol) y diisopropiletilamina (5,07 ml, 29,1 mmol) se le añadió ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acético (2,41 g, 9,71 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 3,69 g, 9,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó 16 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> caliente y se filtró para retirar material insoluble. El filtrado se volvió a calentar y se dejó enfriar. El sólido que se formó se recogió por filtración, se lavó con hexanos y se secó al aire. Los licores madres se concentraron y el residuo se recrystalizó a partir EtOAc/hexanos. Se recogieron un total de 4,2 g del compuesto del título. EM (*m/z*) 544,7 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(3-(metilsulfonil)fenil)piridin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamida (**57B**):

Se disolvió **57A** (49,4 mg, 0,091 mmol) y ácido 3-metilsulfonilfenilborónico (20 mg, 0,1 mmol) en DMEDMF en una relación 4:1 (1 ml). Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 2 N (100 µl) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12 mg, 0,01 mmol) y después se calentó la reacción a 100 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 16 h. Las reacciones se enfriaron, se diluyeron con H<sub>2</sub>O y se extrajeron con EtOAc (2 x). La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP HPLC usando una columna C18 con un gradiente de 0,1 %/H<sub>2</sub>O, TFA al 0,1 %-acetonitrilo para dar 2,6 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 619 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 58

5 Síntesis de 5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (**58B**):

A una solución de 1,1,1-trifluorohexano-2,4-diona (8,4 g, 50 mmol) en EtOH (100 ml) se le añadió lentamente hidrato de hidrazina (5,0 g, 50 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío para dar 8 g del compuesto del título. EM ( $m/z$ ): 165,0 [M+H]<sup>+</sup>; tiempo de retención de HPLC 0,77 min (acetonitrilo: agua al 2-98 % con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Síntesis de 4-bromo-5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (**58C**):

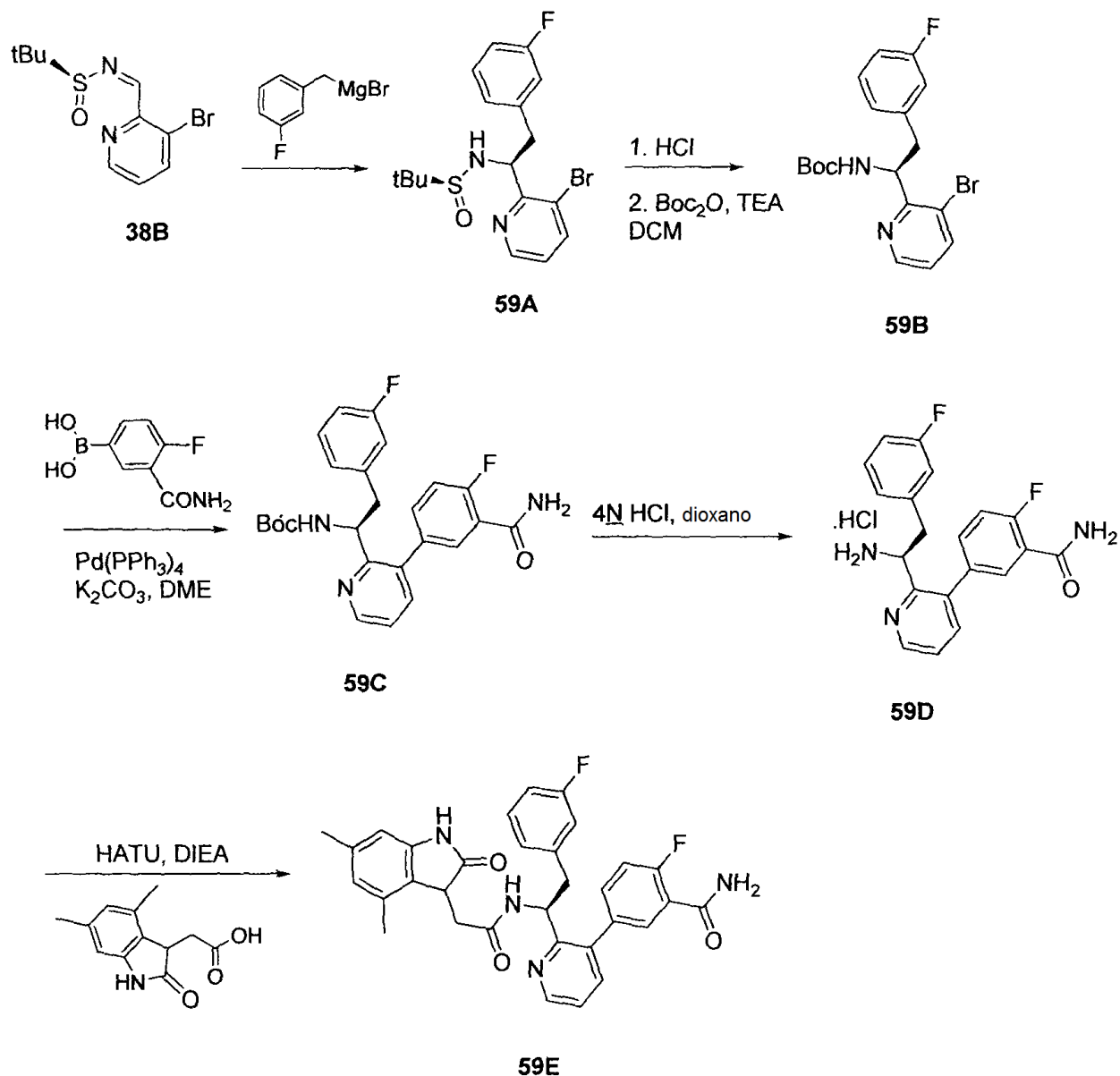
A una solución de 5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (3,3 g, 20 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (100 ml) se le añadió NBS (4,3 g, 24 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se vertió en acetato de etilo y se lavó con una solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc / hexanos para proporcionar 4,8 g del producto del título. EM ( $m/z$ ): 243,1 [M+H]<sup>+</sup>; tiempo de retención de HPLC 0,98 min (acetonitrilo: agua al 2-98 % con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(4-bromo-5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**58D**):

A una solución de 4-bromo-5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (290 mg, 1,2 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió *tert*-butóxido potásico (168 mg, 1,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse a ta durante 10 min, (S)-5-(2-(1-(2-cloroacetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (447 mg, 1 mmol) se añadió en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se vertió en acetato de etilo y se lavó con una solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc / hexanos para proporcionar 430 mg del producto del título. EM ( $m/z$ ): 656,1 [M+H]<sup>+</sup>; tiempo de retención de HPLC 1,22 min (acetonitrilo: agua al 2-98 % con 0,05 % ácido trifluoroacético). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 8,56 (s, 1H), 7,61 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 -7,13 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,12 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,43 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,65 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,09 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

35

## Ejemplo 59



5 Síntesis de (S)-N-((S)-1-(3-bromopiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinaida (**59A**):

El compuesto **59A** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 38 sustituyendo bromuro de (3,5-difluorobencil)magnesio y **38B** por cloruro de (3-fluorobencil)magnesio para proporcionar de 1,2 g del compuesto del título. EM (*m/z*) 399 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Síntesis de (1-(3-bromopiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)etil)carbamato de (S)-*terc*-butilo (**59B**):

El compuesto **59B** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 50 sustituyendo **38C** por **59A** para proporcionar 0,5 g del compuesto del título: EM (*m/z*) 395 [M+H]<sup>+</sup>.

15

Síntesis de (1-(3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)etil)carbamato de (S)-*terc*-butilo (**59C**):

El compuesto **59C** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 50 utilizando **50A** y ácido (3-carbamoil-4-fluorofenil)borónico por **59B** para proporcionar 450 mg del compuesto del título: EM (*m/z*) 454 [M+H]<sup>+</sup>.

20

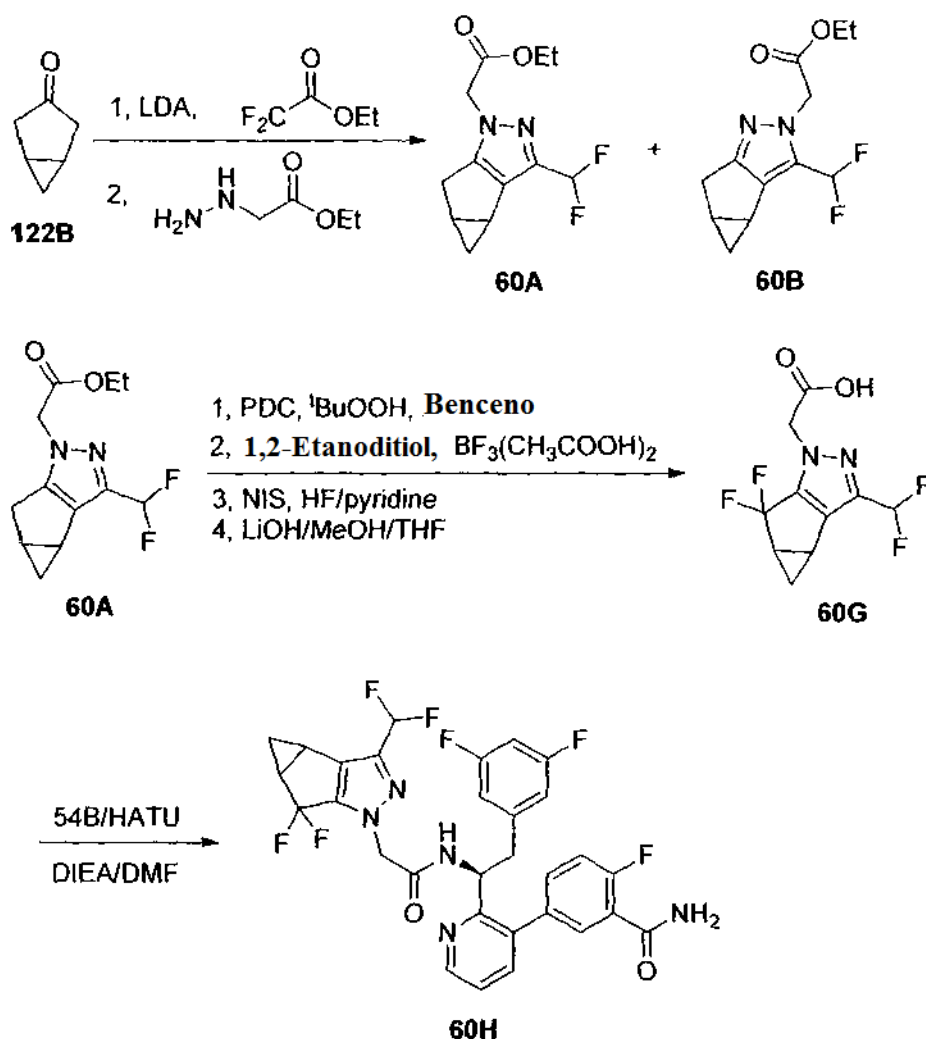
Síntesis de clorhidrato de (S)-5-(2-(1-amino-2-(3-fluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**59D**):

Se añadió HCl 4 N/1,4-dioxano (5,0 ml) a **59C** (0,45 g, 10 mmol). La CL/Masa mostró la finalización de la reacción después de 10 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 360 mg del compuesto del título: EM (*m/z*) 354 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(4,6-dimetil-2-oxoindolin-3-il)acetamido)-2-(3-fluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**59E**):

Se combinaron **59D** (36 mg, 0,1 mmol), ácido 2-(4,6-dimetil-2-oxoindolin-3-il)acético (22 mg, 0,1 mmol) y HATU (38 mg, 0,1 mmol) en un vial de 1 ml. Se añadió DMF y se agitó para disolver los sólidos. Se añadió diisopropiletilamina (45 µl, 0,26 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 90 min. La CL/EM mostró el producto deseado con una pequeña cantidad de ácido. Se purificó la mezcla de reacción en HPLC prep. de fase inversa usando B al 20-80 % durante 20 min (A=TFA al 0,1 %/H<sub>2</sub>O; B=TFA al 0,1 %/Acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron como se determina por CL/EM y se liofilizaron para proporcionar 35 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,63 (ddd, 2H), 7,67 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,51-7,09 (m, 8H), 7,14 (s, 1H), 7,16-6,95 (m, 3H), 6,81 (dd, 2H), 6,69 (d, 2H), 6,57 (d, 2H), 6,53-6,32 (m, 4H), 5,27 (dd, 2H), 3,95 (d, 2H), 3,05-2,76 (m, 6H), 2,76-2,59 (m, 3H), 2,34 (s, 1H), 2,24 (d, 5H), 2,14 (d, 5H); EM (*m/z*) 555 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 60



Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (**60A**) y 2-(3-(difluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-2H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-2-il)acetato de etilo (**60B**):

Los compuestos **60A** y **60B** se prepararon de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 122 sustituyendo 2,2,2-trifluoroacetato de etilo por 2,2-difluoroacetato de etilo para proporcionar 1,7 g de **60A** y 0,33 g de **60B**. **60A**: EM (*m/z*) 257 [M+H]<sup>+</sup> y **60B**: EM (*m/z*) 257 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de ácido 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (**60G**):

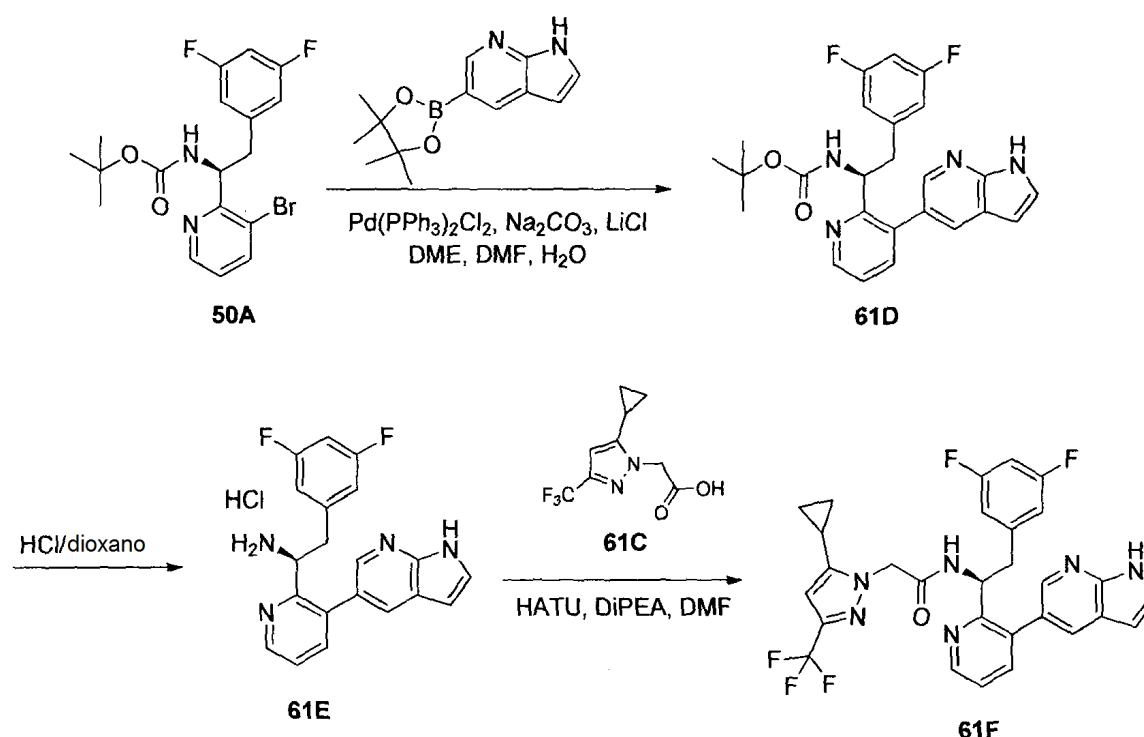
5 El compuesto **60G** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 181 sustituyendo **122D** por **60A** para proporcionar 140 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 265 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**60H**):

10 El compuesto **60H** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y **60G** para proporcionar 254 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,66 (dd, 1H), 7,54 (ddd, 1,7 Hz, 1H), 7,27 (dddd, 4H), 6,82 (d, 1H), 6,73 -6,57 (m, 2H), 6,54 (d, 1H), 6,37 -6,19 (m, 2H), 5,42 -5,27 (m, 1H), 4,39 -4,22 (m, 1H), 4,07 (c, 1H), 3,23 -2,91 (m, 2H), 2,51 -2,3 (m, 2H), 1,98 (s, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,97 -1,17 (m, 4H), 1,15 -0,97 (m, 1H), 0,89 (t, 1H). EM (*m/z*) 618 [M+H]<sup>+</sup>.

15

### Ejemplo 61



20 Síntesis de 1-(3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (**61D**):

25 Un matraz de fondo redondo se cargó con **50A** (1 g, 2,4 mmol), DME (8 ml), DMF (2 ml), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (886 mg, 3,6 mmol), LiCl (308 mg, 7,2 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (85 mg, 0,12 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (513 mg, 4,8 mmol) disuelto en agua (2 ml). La reacción se sometió a microondas a 150 °C durante 20 minutos. Se dejó enfriar la reacción, después se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo 2X EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera después se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto deseado (785 mg, 72 %): EM (*m/z*) 451,3 [M+H]<sup>+</sup>.

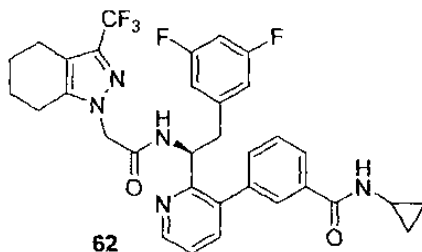
30 Síntesis de clorhidrato de (S)-1-(3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanamina (**61E**):

35 Un matraz de fondo redondo se cargó con 1-(3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (549 mg, 1,2 mmol) y HCl 4 N/dioxano (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó por CL/EM, después se concentró 2X de DCM. El sólido en bruto se usó tal cual en la siguiente reacción: EM (*m/z*) 351,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-N-(1-(3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamida (**61F**):

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **34E** sustituyendo **34D** por **61C** y (S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-il)etanamina por **61E** para proporcionar el compuesto deseado (16,8 mg, 33 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,72 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,44 (dd, 4,8 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,28 (d, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,42 -5,20 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,82 -4,88 (m, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,12 -2,99 (m, 2H), 1,63 (s, 1H), 0,94 -0,84 (m, 2H), 0,63 (s, 2H); EM (*m/z*) 567,5 [M+H]<sup>+</sup>.

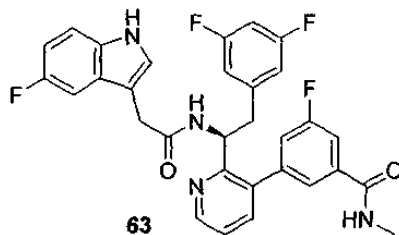
10 **Ejemplo 62**



15 Síntesis de (S)-N-ciclopropil-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**62**):

Se prepararon 29 mg del compuesto del título por un método análogo al compuesto **57B** usando **57A** y ácido 3-(ciclopropilcarbamoyl)fenilborónico. EM (*m/z*) 624 [M+H]<sup>+</sup>.

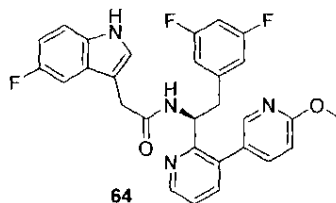
20 **Ejemplo 63**



25 Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-5-fluoro-N-metilbenzamida (**63**):

Se prepararon 16 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 3-fluoro-5-(metilcarbamoyl)fenilborónico y **55E**. EM (*m/z*) 561 [M+H]<sup>+</sup>.

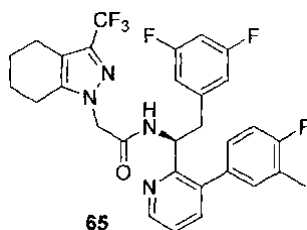
30 **Ejemplo 64**



35 Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(6'-metoxi-3,3'-bipiridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**64**):

Se prepararon 22 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico y **55E**. EM (*m/z*) 544 [M+H]<sup>+</sup>

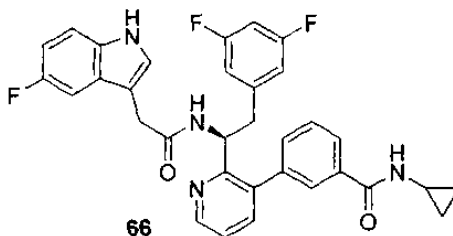


**Ejemplo 65**

- 5 Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**65**):

Se prepararon 33,5 mg del compuesto del título por un método análogo al compuesto **57B** usando **57A** y ácido 3-metil-4-fluorofenilborónico. EM ( $m/z$ ) 573 [M+H]<sup>+</sup>.

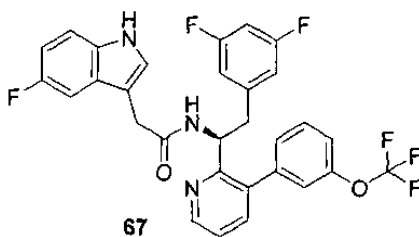
10

**Ejemplo 66**

- 15 Síntesis de (S)-N-ciclopropil-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**66**):

Se prepararon 1,5 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido [3-(ciclopropilaminocarbonyl)fenil]borónico y **55E**. EM ( $m/z$ ) 569 [M+H]<sup>+</sup>.

20

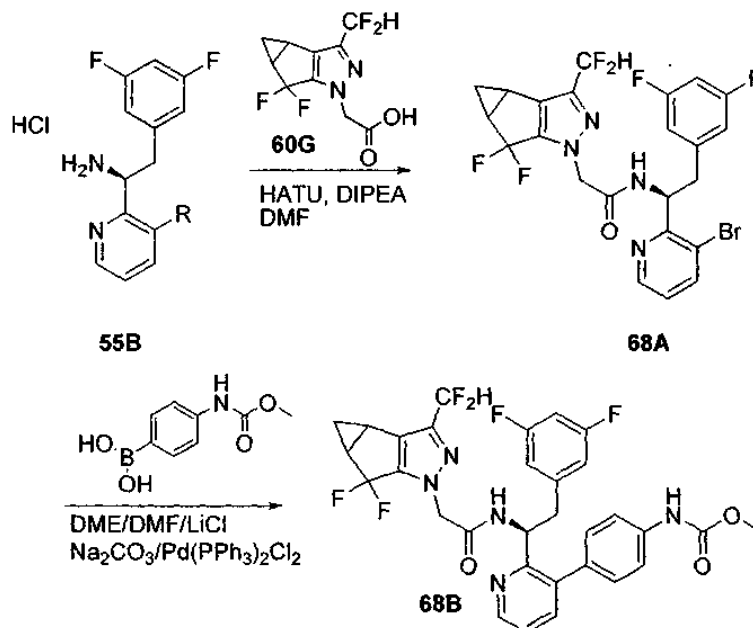
**Ejemplo 67**

- 25 Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**67**):

Se prepararon 34,9 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 3-trifluorometoxi-fenilborónico y **55E**. EM ( $m/z$ ) 570 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo 68



- 5 Síntesis de (S)-N-(1-(3-bromo-piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**68A**):

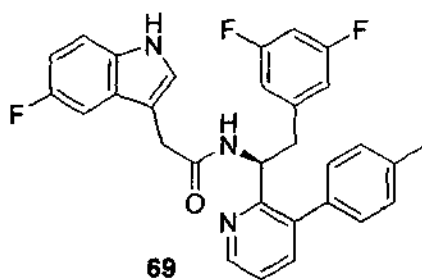
Se prepararon 1,5 g del compuesto del título por un método análogo al **55E** usando **60G** y **55B**. EM (*m/z*) 560 [M+H]<sup>+</sup>.

- 10 Síntesis de 4-(2-(1-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)fenilcarbamato de (S)-metilo (**68B**):

15 A una solución de **68A** (28 mg, 0,05 mmol) y ácido (4-(metoxycarbonylamino)fenilborónico (19,5 mg, 0,1 mmol) en DME/DMF 4:1 (500 μl) se le añadieron LiCl (6,4 mg, 0,15 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 1 N (125 μl, 0,125 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mg, 0,01 mmol). La reacción se calentó en un sintetizador de microondas a 150 °C durante 15 min. La suspensión enfriada se filtró y el filtrado se purificó por RP HPLC usando una columna C18 con un gradiente de 0,1 %/H<sub>2</sub>O, TFA al 0,1 %-acetonitrilo para dar 18,5 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 630 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 69

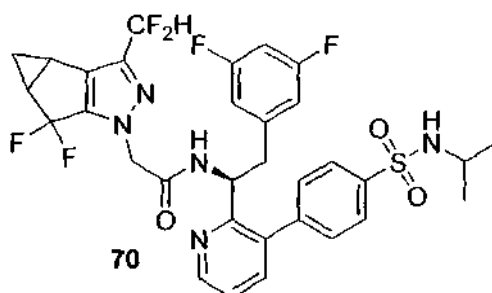
20



Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-p-tolilpiridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**69**):

- 25 Se prepararon 36,3 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 4-metil-fenilborónico y **55E**. EM (*m/z*) 500 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 70

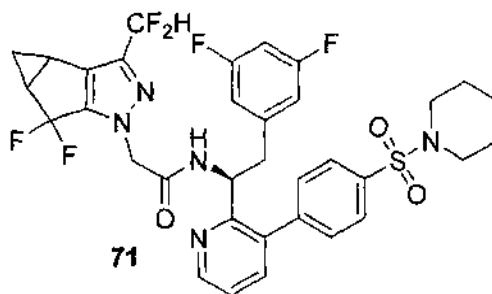


- 5 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-(N-isopropilsulfamoil)fenil)-piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**70**):

Se prepararon 8,4 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y 4-boronobencenosulfonamida de N-isopropilo. EM ( $m/z$ ) 678 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 71

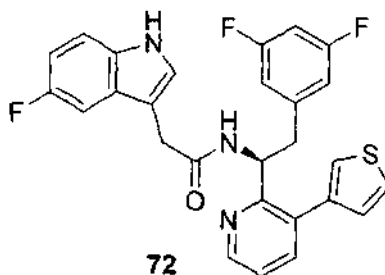


- 15 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-(piperidin-1-il)sulfonil)fenil)-piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**71**):

Se prepararon 14,8 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y ácido 4-(piperidin-1-il)sulfonil)fenilborónico. EM ( $m/z$ ) 704 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## Ejemplo 72

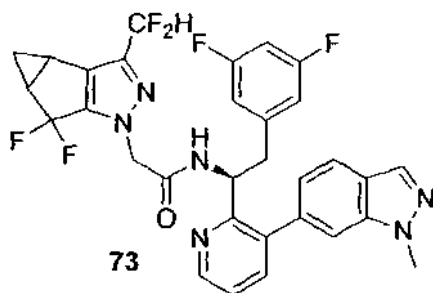


- 25 Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(tiofen-3-il)piridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**72**):

Se prepararon 29 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido tiofen-3-il-borónico y **55E**. EM ( $m/z$ ) 492 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo 73

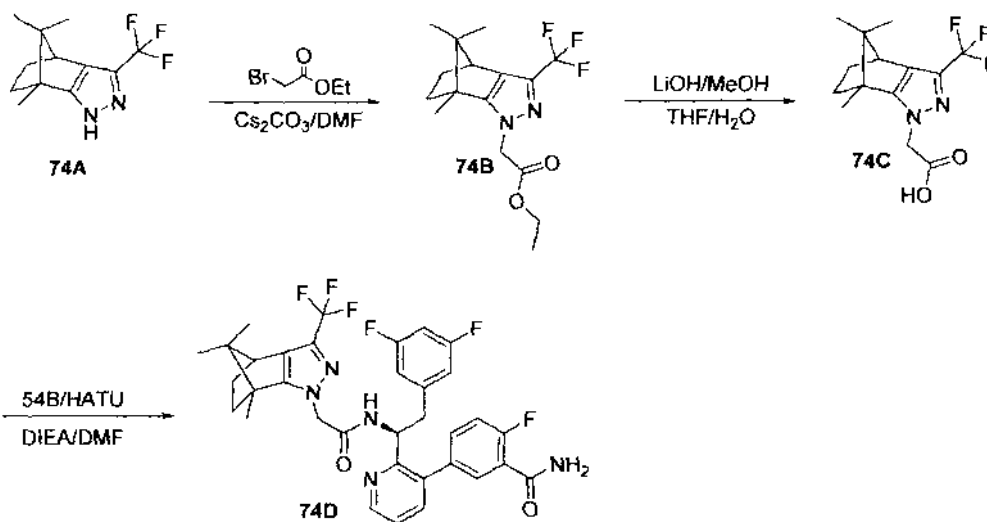


- 5 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(1-metilindazol-6-il)-piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**73**):

Se prepararon 21,1 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y ácido 1-metilindazol-6-borónico. EM (*m/z*) 611 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 74



15

Síntesis de 2-(L-4,5,6,7-Tetrahidro-3-trifluorometil-7,8,8-trimetil-1H-4,7-(metano)indazol-1-il)acetato de etilo (**74B**):

A una suspensión de L-4,5,6,7-tetrahidro-3-trifluorometil-7,8,8-trimetil-1H-4,7-(metano)indazol (977 mg, 4 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,6 g, 8,3 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió bromoacetato de etilo como una solución en 5 ml de DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, después se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos. Las fracciones puras se concentraron para dar 300 mg del compuesto del título.

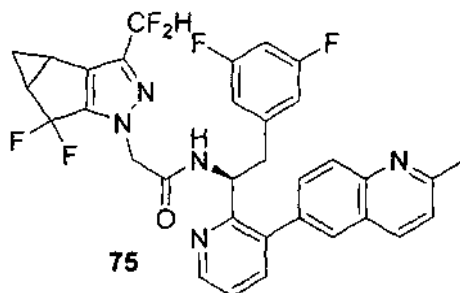
Síntesis de ácido L-4,5,6,7-tetrahidro-3-trifluorometil-7,8,8-trimetil-1H-4,7-(metano)indazol-1-il)acético (**74C**):

Se disolvió **74B** (300 mg, 0,908 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (2,5 ml). Se añadieron 2,5 ml de LiOH ac. 2,5 N y se agitó la reacción durante 30 min a temperatura ambiente. Después, la mezcla se acidificó a pH = 3 con HCl ac. 1 N y se extrajo 3x con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 265 mg del compuesto del título después del secado durante una noche en una atmósfera de vacío.

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(L-4,5,6,7-Tetrahidro-3-trifluorometil-7,8,8-trimetil-1H-4,7-(metano)indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**74D**):

Se prepararon 60 mg del compuesto del título por un método análogo al **54G** usando **74C** y **54B**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,71 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,49 -7,40 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 6,69 (t, 1H), 6,36 (d, 2H), 5,37 (t, 1H), 3,08 (d, 2H), 2,86 (d, 1H), 2,10 (d, 1H), 1,78 (t, 1H), 1,30 (t, 1H), 1,20 (s, 3H), 1,07 (s, 1H), 0,92 (s, 3H), 0,71 (s, 3H). EM (*m/z*) 656 [M+H]<sup>+</sup>.

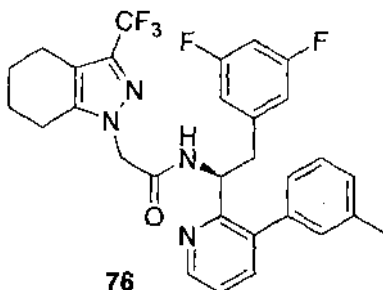
#### Ejemplo 75



Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-metilquinolin-6-il)-piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**75**):

Se prepararon 16,1 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y pinacol éster del ácido 2-metilquinolin-6-borónico. EM (*m/z*) 622 [M+H]<sup>+</sup>.

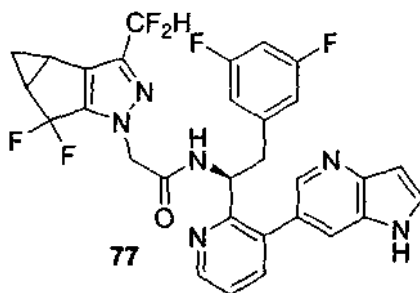
#### Ejemplo 76



Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-m-tolilpiridin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**76**):

Se prepararon 11,4 mg del compuesto del título por un método análogo al compuesto **57B** usando **57A** y ácido 3-metilfenilborónico. EM (*m/z*) 555 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 77

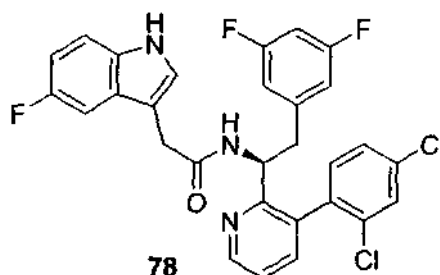


- 5 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il)-piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**77**):

Se prepararon 17,4 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[3,2-b]piridina. EM (*m/z*) 597 [M+H]<sup>+</sup>.

10

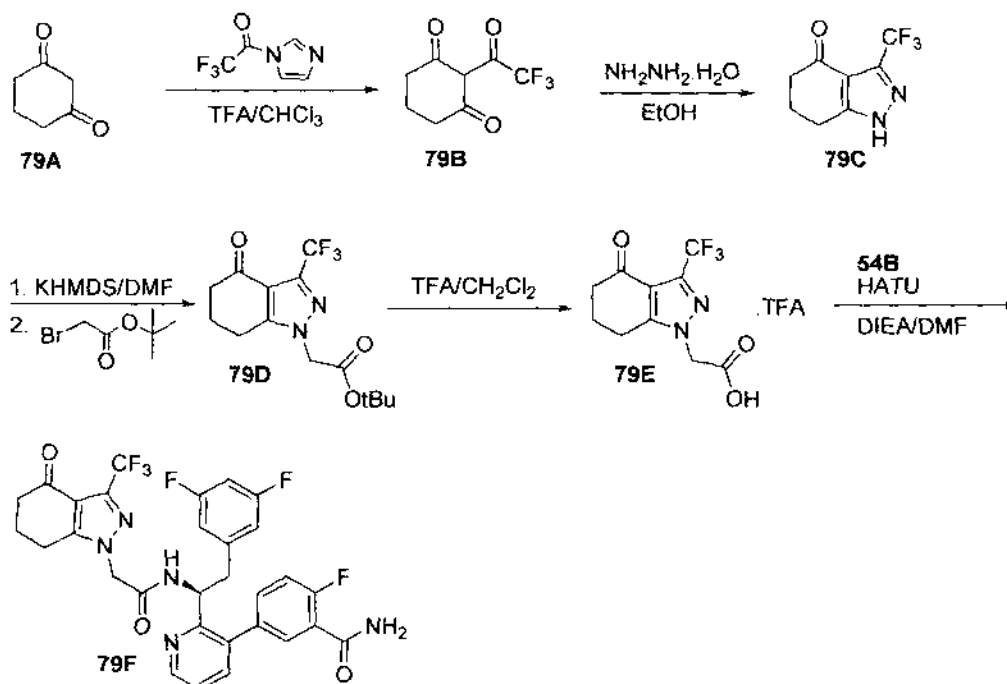
Ejemplo 78



- 15 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2,4-diclorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**78**):

Se prepararon 19,8 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido (2,4-diclorofenil)-borónico y **55E**. EM (*m/z*) 555 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 79



Síntesis de 2-(2,2,2-trifluoroacetyl)ciclohexano-1,3-diona (**79B**):

A una solución de 1,3-ciclohexanodiona (561 mg, 5,0 mmol) e imidazol (340 mg, 5,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) se le añadió N-trifluoroacetyl imidazol puro (2,27 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La reacción se diluyó con HCl ac. 4 N y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo 2x con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa.

Síntesis de 3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-indazol-4(5H)-ona (**79C**):

A una solución de **79B** en bruto en EtOH (5 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (500 µl, 7,8 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 2,5 h y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa.

Síntesis de 2-(4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (**79D**):

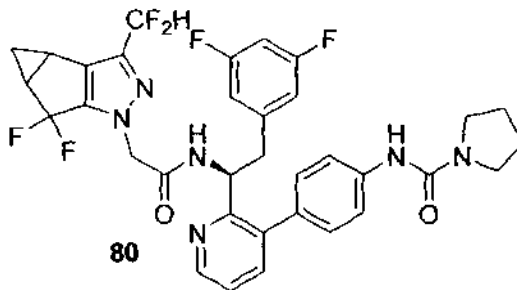
A una solución de **79C** en bruto en DMF (25 ml) se le añadió hexametildisilazano potásico (997 mg, 5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 min a temperatura ambiente y después se añadió alfa-bromo-*t*-butilacetato. La reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió en porciones entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo 2x con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó en SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos para dar 458 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 319 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de ácido 2-(4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético (**79E**): Se prepararon 508 mg del compuesto del título usando un método análogo al **83E** usando **79D**. EM (*m/z*) 263 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**79F**):

Se prepararon 9,1 mg del compuesto del título por un método análogo al **54F** usando **54B** y **79E**. EM (*m/z*) 616 [M+H]<sup>+</sup>.

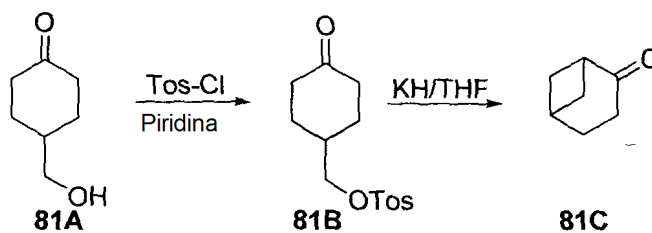
### Ejemplo 80



Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-(pirrolidinilcarbonylamino)fenil)-piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**80**):

Se prepararon 9,3 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y pinacol éster del ácido 4-(pirrolidinilcarbonylamino)fenilborónico. EM (*m/z*) 655 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 81



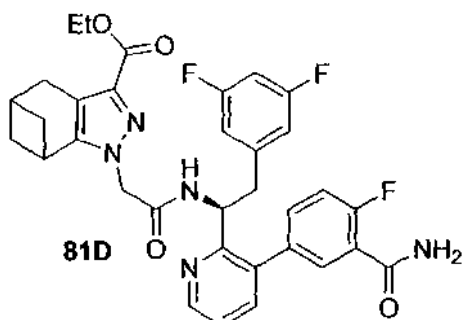
Síntesis de (4-oxociclohexil)metilo 4-metilbencenosulfonato (**81B**):

A una solución a 0 °C del Compuesto **81A** (10 g, 78 mmol) en piridina (78 ml) se le añadió cloruro de 4-toluenosulfonylo (16,7 g, 87,8 mmol) en porciones de 5 min. La reacción se agitó 16 h a temperatura ambiente. La reacción se vertió en 400 ml de una mezcla 1:1 de Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O. Las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo 2x con Et<sub>2</sub>O. Los extractos

orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (5x) y salmuera (2x). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto en SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos para dar 18,5 g del compuesto del título después del secado a presión reducida. EM (*m/z*) 283 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5 Síntesis de biciclo[3.1.1]heptan-2-ona (**81C**):

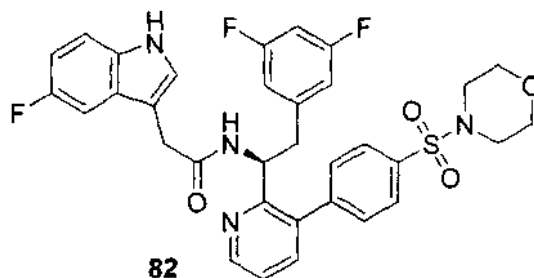
Se lavó hidruro potásico (dispersión de aceite al 30 %, 9,49 g, 71 mmol) 3x con pentano y el secado en una corriente de N<sub>2</sub>. Después, el sólido se suspendió en THF (259 ml). El compuesto **81B** (10 g, 35,5 mmol) se disolvió en THF (43 ml) y la solución resultante se añadió a la suspensión de hidruro potásico durante 5 min. La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado para retirar el precipitado gelatinoso. El filtrado se concentró hasta un pequeño volumen (150 ml) y se vertió en una mezcla de agua enfriada con hielo/éter. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo 3x con Et<sub>2</sub>O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (3x), salmuera (1x), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta un pequeño volumen. El material en bruto se usó sin purificación adicional (rendimiento asumido del 40 %).



Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-3-carboetoxi-5,7-(metano)indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**81D**):

Se prepararon 2,01 g del compuesto del título por un método análogo al Compuesto 90 partiendo con el compuesto **81C**. EM (*m/z*) 618 [M+H]<sup>+</sup>

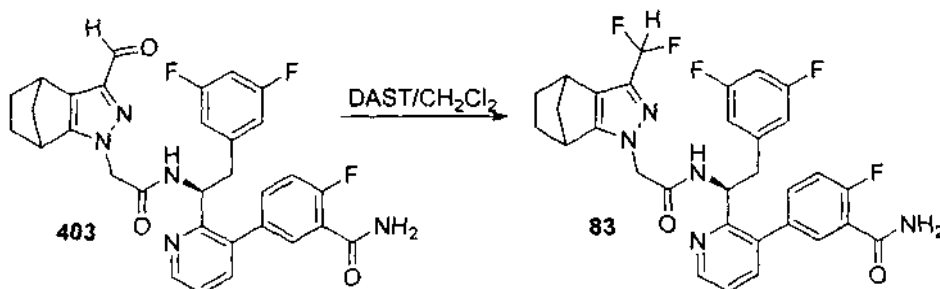
#### Ejemplo 82



Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-(morfolinisulfonil)fenil)piridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il) acetamida (**82**):

Se prepararon 25,2 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 4-(morfolinisulfonil)fenilborónico y **55E**. EM (*m/z*) 635 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 83

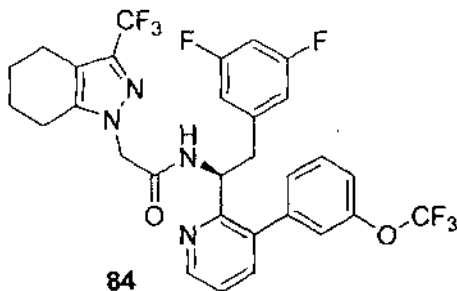




Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-3-difluorometil-4,7-(metano)indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**83**):

El compuesto 403 en bruto (100 mg, 0,174 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). La solución resultante se trató con trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST) (49 µl, 0,376 mmol) a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó 2x con H<sub>2</sub>O y 1x con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por RP HPLC usando una columna C18 con un gradiente de 0,1 %/H<sub>2</sub>O, TFA al 0,1 %-acetonitrilo para dar 13,7 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 596 [M+H]<sup>+</sup>.

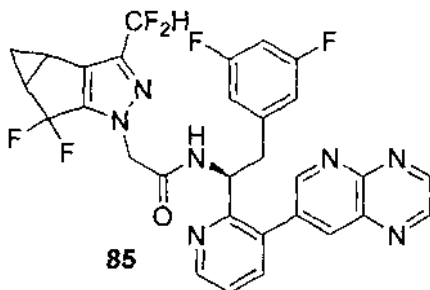
#### Ejemplo 84



Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**84**):

Se prepararon 28,1 mg del compuesto del título por un método análogo al compuesto **57B** usando **57A** y ácido 3-trifluorometoxifenilborónico. EM (*m/z*) 625 [M+H]<sup>+</sup>.

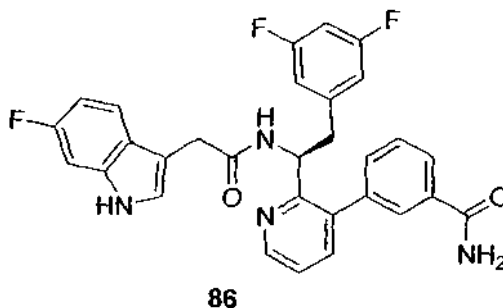
#### Ejemplo 85



Síntesis de (S)-N-(1-(3-(pirido[2,3-b]pirazin-7-il)-piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**85**):

Se prepararon 2,5 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y pinacol éster del ácido pirido[2,3-b]pirazin-7-ilborónico. EM (*m/z*) 610 [M+H]<sup>+</sup>.

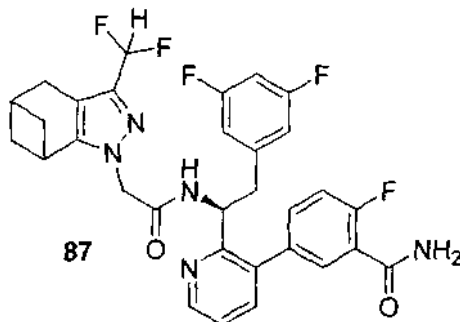
#### Ejemplo 86



Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**86**):

Se prepararon 49 mg del compuesto del título por un método análogo al **50D** usando ácido 6-fluoro-3-indol acético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO) δ 10,82 (s, 1H), 8,66 (dd, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,49-7,35 (m, 4H), 7,26 (dd, 1H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,74-6,61 (m, 1H), 6,49 (d, 2H), 5,17 (dd, 3H), 4,70-4,65 (m, 1H), 3,44 (c, 2H), 2,95 (d, 2H). EM (m/z) 529 [M+H]<sup>+</sup>.

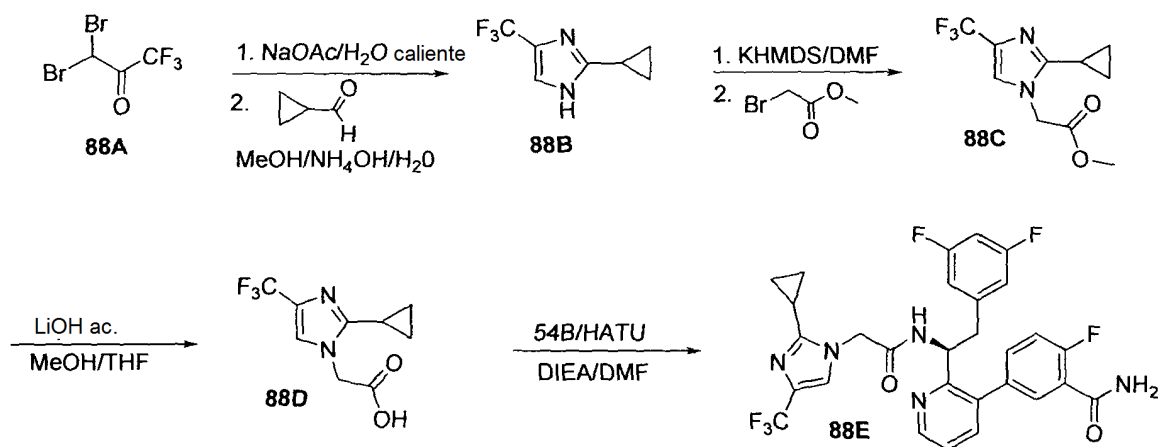
### Ejemplo 87



Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4,5,6,7-tetrahydro-3-difluorometil-5,7-(metano)indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**87**):

Se prepararon 41,6 mg del compuesto del título por un método análogo al compuesto **83** partiendo con el compuesto **96**. EM (m/z) 596 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 88



Síntesis de 2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol (**88B**):

A una suspensión de 3,3-dibromo-1-trifluorometil-propano (2,0 g, 7,41 mmol) en H<sub>2</sub>O (10 ml) se le añadió acetato sódico (1,33 g, 16,2 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 30 min y después se enfrió a temperatura ambiente. Una solución de ciclopropilcarboxaldehído (646 µl, 8,64 mmol) en de MeOH (4 ml) se añadió a la mezcla de reacción seguido de NH<sub>4</sub>OH (2,8 ml, 20 % en H<sub>2</sub>O). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se extrajo 3x con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 1,07 g del producto del título en bruto que se usó directamente para la siguiente etapa.

Síntesis de metil-2-(2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)acetato (**88C**):

El producto en bruto **88B** se disolvió en DMF (60 ml). Se añadió KHMDs sólido (1,45 g, 7,29 mmol) y la reacción se agitó 5 min a temperatura ambiente. Se añadió bromoacetato de metilo (690 µl, 7,29 mmol) y después se agitó la reacción durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida hasta un pequeño volumen, después se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se extrajo la fase acuosa 2x con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre SiO<sub>2</sub> para dar 630 mg del compuesto del título.

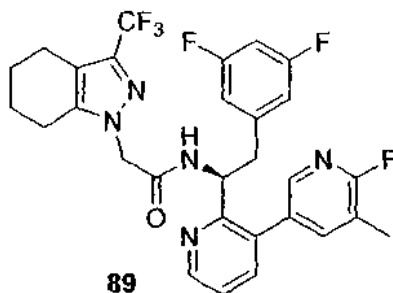
Síntesis de ácido 2-(2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)acético (**88D**):

Se prepararon 83 mg del compuesto del título por un método análogo al **74C** usando **88C**.

5 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(2-ciclopropil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**88E**):

Se prepararon 29,4 mg del compuesto del título por un método análogo al **54G** usando **88D** y **54B**. EM (*m/z*) 588 [M+H]<sup>+</sup>.

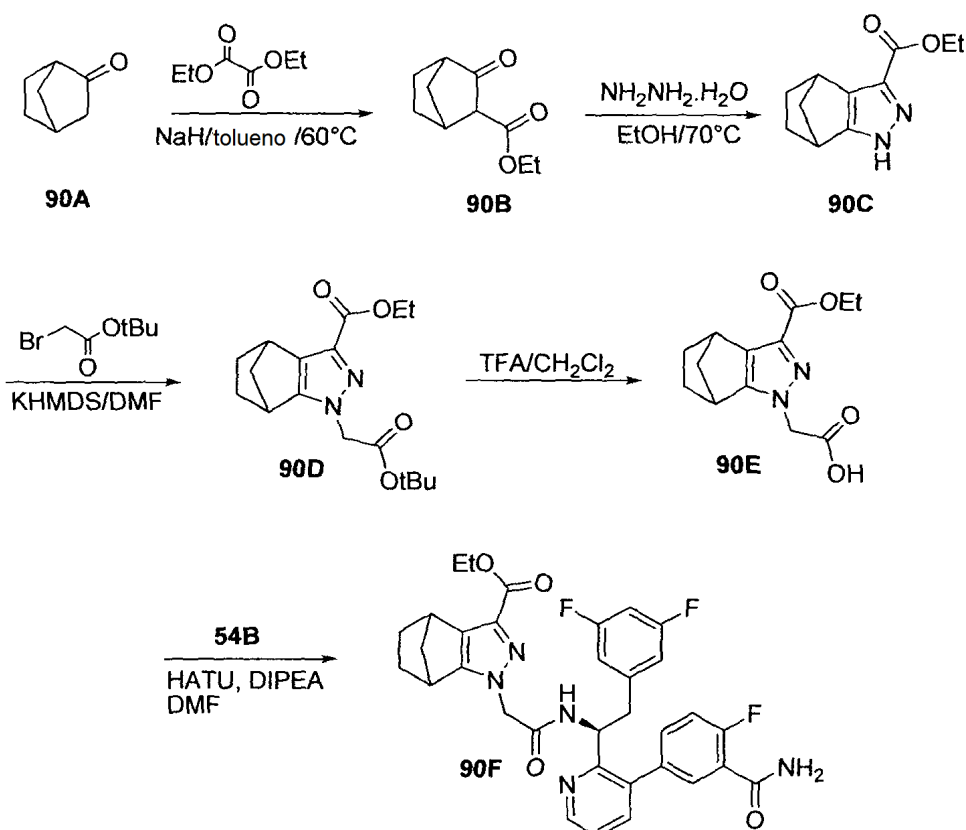
10 **Ejemplo 89**



15 Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(6'-fluoro-5'-metil-3,3'-bipiridin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**89**):

Se prepararon 28,2 mg del compuesto del título por un método análogo al compuesto **57B** usando **57A** y ácido 6-fluoro-5- metilpiridin-3-ilborónico. EM (*m/z*) 574 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 90**



25 Síntesis de 3-oxobicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de etilo (**90B**):  
Se suspendió NaH (400 mg, 10 mmol) en tolueno (8 ml). Se añadió oxalato de dietilo (1,26 ml, 9,2 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C. Se añadió una solución de norboranona (850 mg, 7,7 mmol) en tolueno (4 ml). La mezcla de

reacción se agitó durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en hielo. La fase acuosa se neutralizó a pH=2 con HCl ac. 1 N. Se extrajo la mezcla 3x con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo en una columna de SiO<sub>2</sub> usando un gradiente de EtOAc y hexanos para dar 1,33 g del compuesto del título.

5

Síntesis de 4,5,6,7-tetrahidro-3-carboetoxi-4,7-(metano)indazol (**90C**):

Se disolvió **90B** (1,33 g, 6,33 mmol) en EtOH (13 ml). Se añadió hidrato de hidrazina (405 µl, 6,33 mmol) y se calentó la reacción a 70 °C. Se agitó la reacción durante 72 h a 70 °C. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, después la mezcla se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo 1 x con EtOAc. El orgánico combinado se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo en una columna de SiO<sub>2</sub> usando un gradiente de EtOAc y hexanos para dar 497 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 206 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Síntesis de 2-(4,5,6,7-tetrahidro-3-carboetoxi-4,7-(metano)indazol-1-il)acetato de t-butilo (**90D**):

15

Se prepararon 542 mg del compuesto del título por un método análogo al **107C** usando **90C**. EM (*m/z*) 321 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de ácido 2-(4,5,6,7-tetrahidro-3-carboetoxi-4,7-(metano)indazol-1-il)acético (**90E**): Se prepararon 455 mg del compuesto del título por un método análogo al **107D** usando **90D**. EM (*m/z*) 265 [M+H]<sup>+</sup>.

20

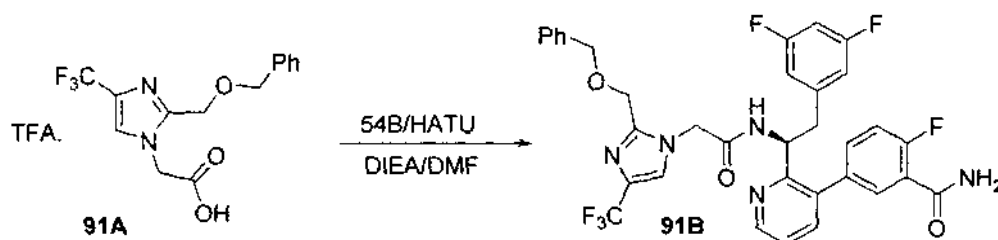
Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-3-carboetoxi-4,7-(metano)indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**90F**):

25

Se prepararon 236 mg del compuesto del título usando un método análogo al **107E** usando **90E** y **54B**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,69 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,35 (d, 2H), 5,35 (d, 1H), 4,30 (c, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,05 (d, 2H), 1,87 (d, 4H), 1,66 (s, 1H), 1,34 (t, 3H), 1,09 (s, 2H). EM (*m/z*) 618 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 91

30



Síntesis de ácido 2-(2-(benciloximetil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)acético (**91A**): Se prepararon 115 mg del compuesto del título por un método análogo al **107D** usando benciloxiacetaldehído.

35

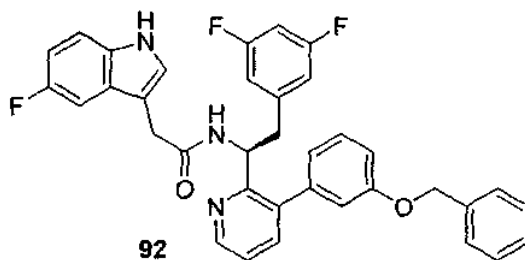
Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(2-(benciloximetil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**91B**):

Se prepararon 81,2 mg del compuesto del título por un método análogo al **107E** usando **107D** y **54B**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,69 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,22 (d, 6H), 6,64 (s, 1H), 6,24 (s, 2H), 5,28 (s, 1H), 4,54 (d, 2H), 4,40 (s, 2H), 2,95 (d, 2H). EM (*m/z*) 668 [M+H]<sup>+</sup>.

40

### Ejemplo 92

45

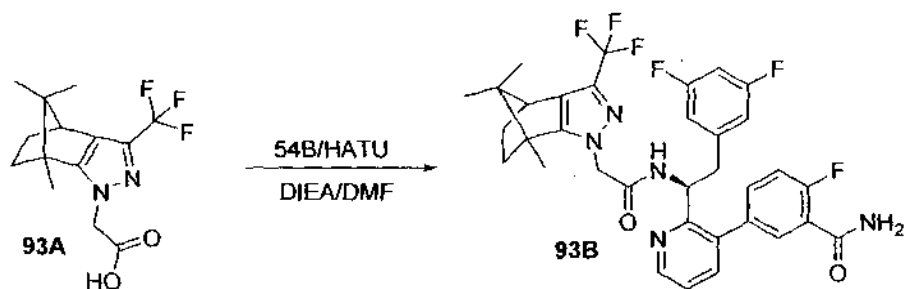


Síntesis de (S)-N-(1-(3-(3-(benciloxi)fenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**92**):

Se prepararon 25 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 3-fenoxi-fenilborónico y **55E**. EM (*m/z*) 592 [M+H]<sup>+</sup>.

50

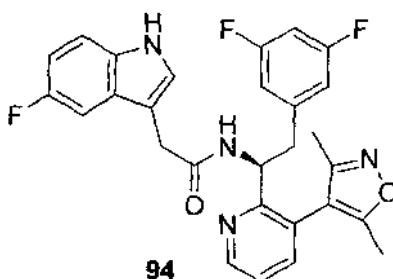
## Ejemplo 93



- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(D-4,5,6,7-Tetrahidro-3-trifluorometil-7,8,8-trimetil-1H-4,7-(metano)indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**93B**):

Se prepararon 60,9 mg del compuesto del título por un método análogo al **74D** usando **93A**, obtenidos por un método análogo al **74C** y **54B**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,69 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,46 (dd, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 6,68 (t, 1H), 6,36 (d, 2H), 5,37 (t, 1H), 3,06 (d, 2H), 2,84 (d, 1H), 2,06 (d, 1H), 1,76 (t, 1H), 1,24 (d, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,07 - 0,94 (m, 1H), 0,90 (s, 3H), 0,73 (s, 3H). EM ( $m/z$ ) 656  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

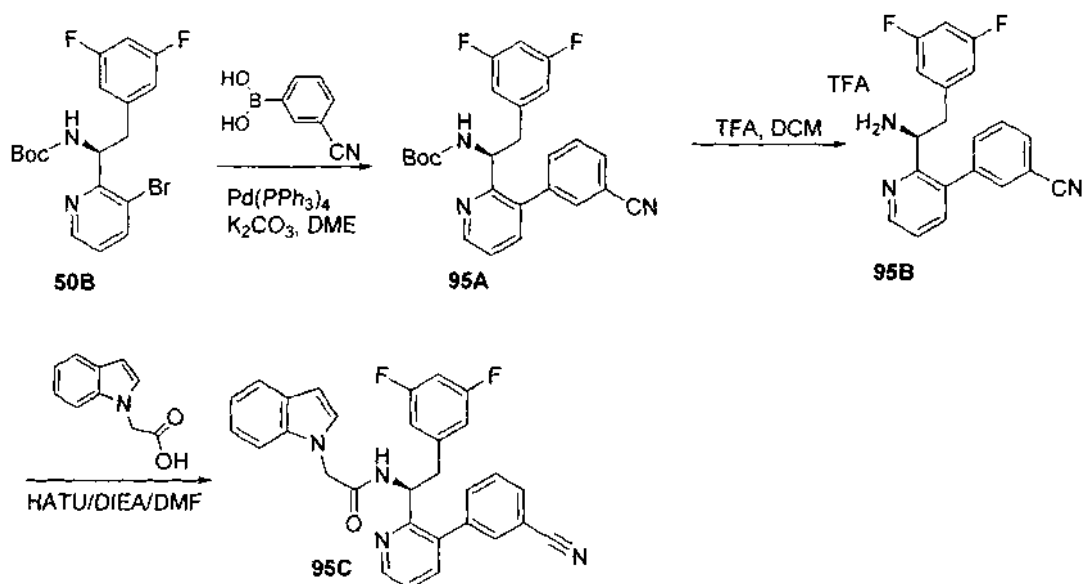
## Ejemplo 94



- 15 Síntesis de N-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**94**):

20 Se prepararon 2 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 3,5-dimetil-1,2-oxazolil-4-borónico y **55E**. EM ( $m/z$ ) 505  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 95



25

Síntesis de 1-(3-(3-cianofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (**95A**):

Se prepararon 60 mg del compuesto del título por un método análogo al **54A** usando ácido 3-cianofenilborónico.

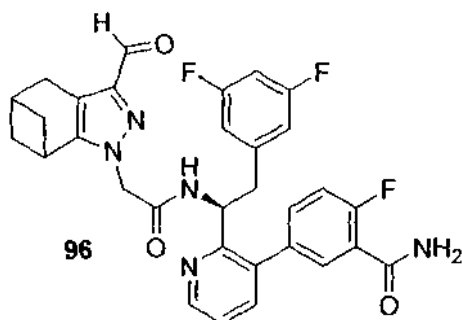
5 Síntesis de trifluoroacetato de (S)-3-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)benzoniitrilo (**95B**)

Se prepararon 61,9 mg del compuesto del título por un método análogo al **54B**.

10 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(3-cianofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(1H-indol-1-il)acetamida (**95C**):

Se prepararon 33 mg del compuesto del título por un método análogo al **74D** usando el compuesto **95B** y ácido indol-1-acético. EM ( $m/z$ ) 493 [M+H]<sup>+</sup>.

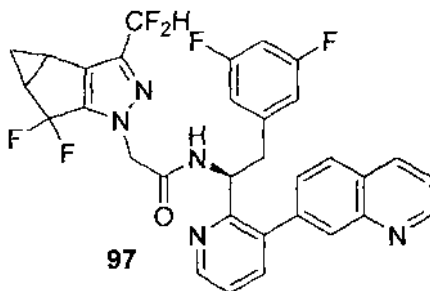
### 15 Ejemplo 96



20 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4,5,6,7-tetrahydro-3-formil-5,7-(metano)indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**96**):

Se prepararon 256 mg del compuesto del título por un método análogo al compuesto **403** partiendo con el compuesto **81D**. EM ( $m/z$ ) 574 [M+H]<sup>+</sup>.

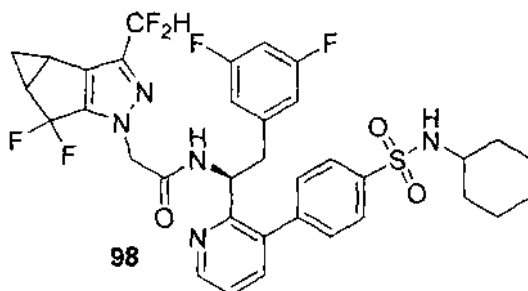
### 25 Ejemplo 97



30 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(quinolin-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**97**):

Se prepararon 6,1 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y ácido quinolin-7-il-7-borónico. EM ( $m/z$ ) 608 [M+H]<sup>+</sup>

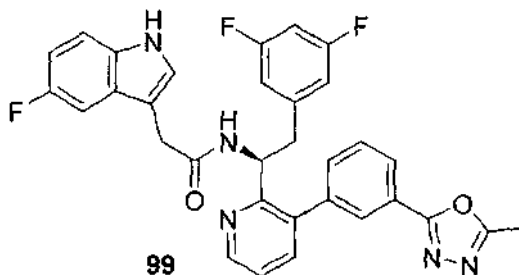
### 35 Ejemplo 98



Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-(N-ciclohexilsulfamoil)fenil)-piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**98**):

Se prepararon 17,3 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y ácido 4-(N-ciclohexilsulfamoil)fenilborónico. EM (*m/z*) 718 [M+H]<sup>+</sup>.

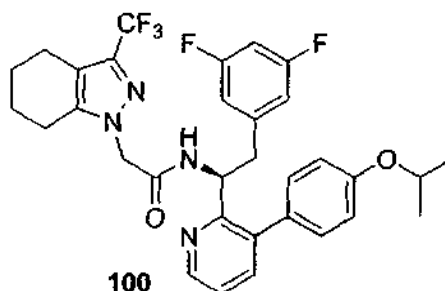
#### Ejemplo 99



Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)piridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**99**):

Se prepararon 9,5 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilborónico y **55E**. EM (*m/z*) 569 [M+H]<sup>+</sup>.

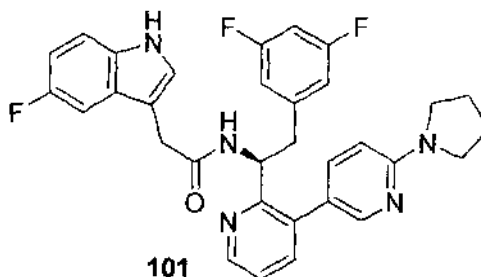
#### Ejemplo 100



Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-isopropoxifenil)piridin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**100**):

Se prepararon 4,7 mg del compuesto del título por un método análogo al compuesto **57B** usando **57A** y ácido 4-isoproxi-fenilborónico. EM (*m/z*) 599 [M+H]<sup>+</sup>.

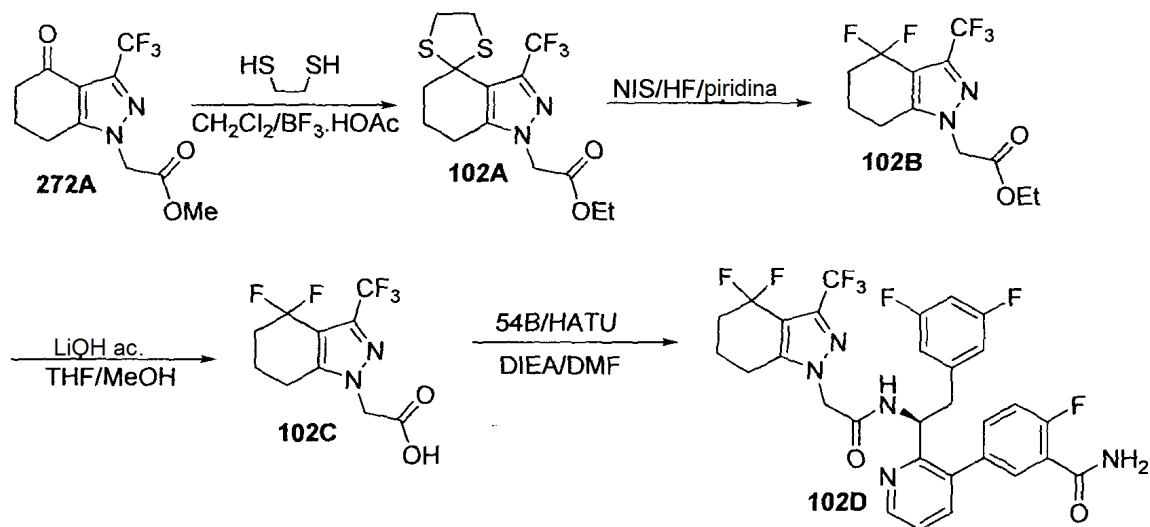
#### Ejemplo 101



Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(6'-(pirrolidin-1-il)-3,3'-bipiridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**101**):

Se prepararon 35,5 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ilborónico y **55E**. EM (*m/z*) 566 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 102

5 Síntesis de 2-(3'-(trifluorometil)-6',7'-dihidroespiro[[1.3]ditiolane-2,4'-indazol]-1'(5'H)-il)acetato de etilo (**102A**):

A una solución de **272A** (290 mg, 1,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadió 1,2-etanoditiol (126 µl, 1,5 mmol) y BF<sub>3</sub>·2HOAc (210 µl, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. La fase acuosa se extrajo 1x con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los orgánicos combinados se lavaron 1x con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., H<sub>2</sub>O y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto en SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos para dar 334 mg del compuesto del título.

15 Síntesis de 2-(4,4-difluoro-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo (**102B**):

Una solución de N-yodosuccinimida (423 mg, 1,88 mmol) y HF/piridina (2,6 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,6 ml) en un recipiente de reacción Teflon, se enfrió a -70 °C en N<sub>2</sub>. Una solución del Compuesto **102A** (334 mg, 0,91 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,6 ml) se añadió a la mezcla de reacción enfriada durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a -70 °C durante 45 min, después se calentó a -50 °C durante 20 min. El recipiente de reacción se puso en un baño de hielo y la reacción se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo 2x con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los orgánicos combinados se lavaron 1x con salmuera. Los orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto en SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos para dar 112 mg del compuesto del título.

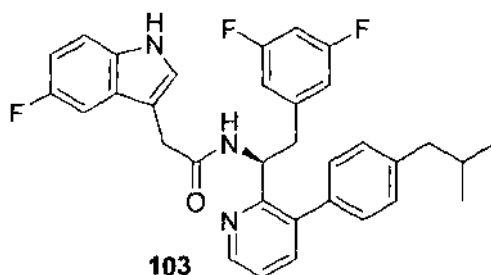
25 Síntesis de 2-(4,4-difluoro-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo (**102C**):

Se prepararon 79,2 mg del compuesto del título por un método análogo al compuesto **401B** usando el compuesto **102B**.

30 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(4,4-difluoro-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**102D**):

Se prepararon 130 mg del compuesto del título por un método análogo al **54F** usando **102C** y **54B**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,70 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (dd, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,67 (t, 1H), 6,34 (d, 2H), 5,36 (t, 1H), 4,86 (d, 2H), 3,07 (d, 2H), 2,57 (d, 2H), 2,17 (d, 2H), 2,00 (d, 2H). EM (m/z) 638 [M+H]<sup>+</sup>.

## 35 Ejemplo 103



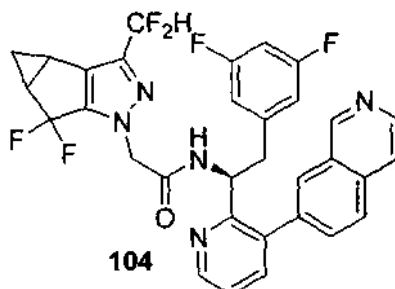


Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-isobutilfenil)piridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**103**):

Se prepararon 37 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 4-isobutilfenilborónico y **55E**. EM (*m/z*) 542 [M+H]<sup>+</sup>.

5

#### Ejemplo 104

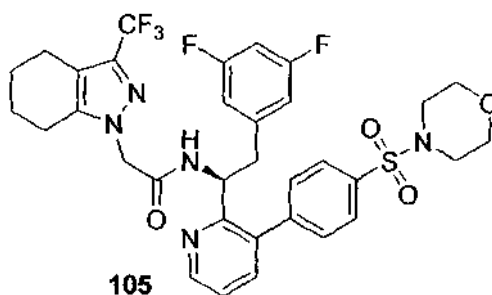


10 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(isoquinolin-7-il)-piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**104**):

Se prepararon 11,7 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y ácido isoquinolin-7-ilborónico. EM (*m/z*) 608 [M+H]<sup>+</sup>

15

#### Ejemplo 105

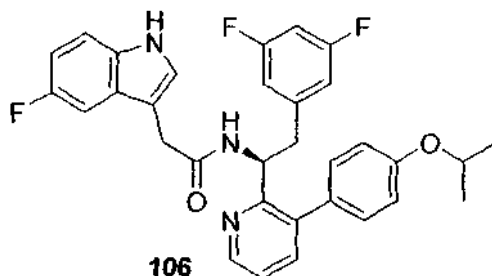


20 Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-(morfolinosulfonil)fenil)piridin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**105**):

Se prepararon 38,6 mg del compuesto del título por un método análogo al compuesto **57B** usando **57A** y ácido 4-(morfolinosulfonil)fenilborónico. EM (*m/z*) 690 [M+H]<sup>+</sup>.

25

#### Ejemplo 106

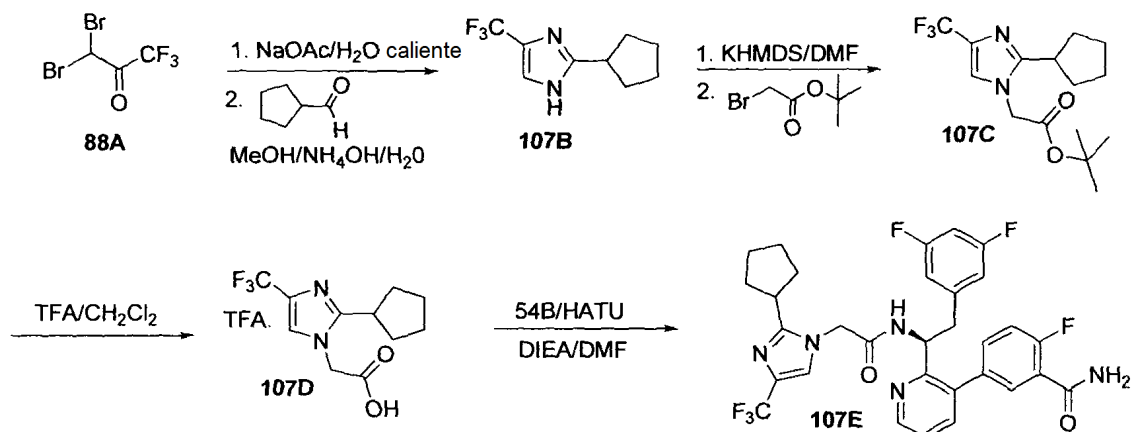


30 Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-isopropoxifenil)piridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**106**):

Se prepararon 25,4 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 4-isopropoxifenilborónico y **55E**. EM (*m/z*) 544 [M+H]<sup>+</sup>.

35

## Ejemplo 107

5 Síntesis de 2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol (**107B**):

A una suspensión de 3,3-dibromo-1-trifluorometil-propano (2,35 g, 8,72 mmol) en H<sub>2</sub>O se le añadió acetato sódico (1,67 g, 20,4 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 30 min y después se enfrió a temperatura ambiente. Una solución de ciclopentanocarboxaldehído (1 g, 10,2 mmol) en 4,8 ml de MeOH se añadió a la mezcla de reacción seguido de NH<sub>4</sub>OH (4,8 ml, 20 % en H<sub>2</sub>O). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se extrajo 3x con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa.

15 Síntesis de 2-(2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)acetato de *terc*-butilo (**107C**):

El producto en bruto de **107B** (8,72 mmol) se disolvió en 86 ml de DMF. Se añadió KHMDS sólido (2,09 g, 10,5 mmol) y la reacción se agitó 5 min a temperatura ambiente. Se añadió bromoacetato de *t*-butilo (1,52 ml, 10,5 mmol) y después se agitó la reacción durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida hasta un pequeño volumen, después se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo 2x con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre SiO<sub>2</sub> para dar 279 mg del compuesto del título.

20 Síntesis de ácido 2-(2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)acético (**107D**):

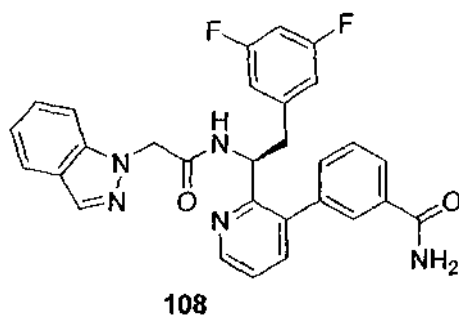
Se disolvió **107C** (84 mg, 0,264 mmol) en 1:1 TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). Se añadieron 2 gotas de H<sub>2</sub>O y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente 2x con Et<sub>2</sub>O y después se secó a presión reducida para dar 105 mg del compuesto del título.

30 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(2-ciclopentil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**107E**):

Se prepararon 58,5 mg del compuesto del título por un método análogo al **54G** usando **107D** y **54B**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,62 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,29 (d, 2H), 5,26 (t, 1H), 4,71 (d, 2H), 3,05-2,92 (m, 2H), 2,87 (s, 1H), 1,69 (s, 8H). EM (*m/z*) 616 [M+H]<sup>+</sup>.

35

## Ejemplo 108

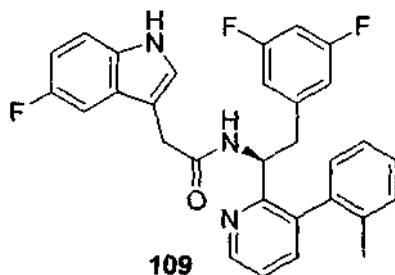


108

Síntesis de (S)-3-(2-(1-(2-(1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)benzamida (**108**):

Se prepararon 22 mg del compuesto del título por un método análogo al **50C** usando ácido benzoimidazol-1-acético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,91 (d, 1H), 8,69 (dd, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,96-7,81 (m, 2H), 7,75-7,59 (m, 3H), 7,53-7,36 (m, 3H), 7,27 (c, 2H), 7,07 (t, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,51 (d, 2H), 5,18 (dd, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,59-4,54 (m, 1H), 3,08-2,53 (m, 3H). EM (*m/z*) 512 [M+H]<sup>+</sup>.

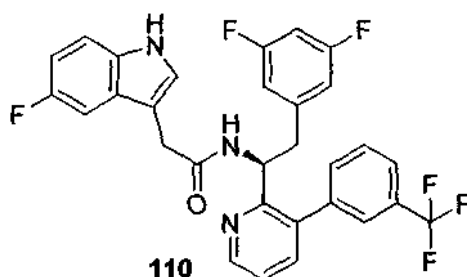
#### Ejemplo 109



Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-o-tolilpiridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**109**):

Se prepararon 16,7 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 2-metil-fenilborónico y **55E**. EM (*m/z*) 500 [M+H]<sup>+</sup>.

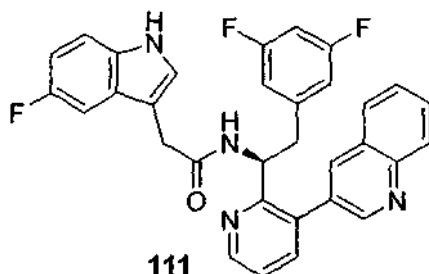
#### Ejemplo 110



Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**110**):

Se prepararon 34 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 3-trifluorometilfenilborónico y **55E**. EM (*m/z*) 554 [M+H]<sup>+</sup>.

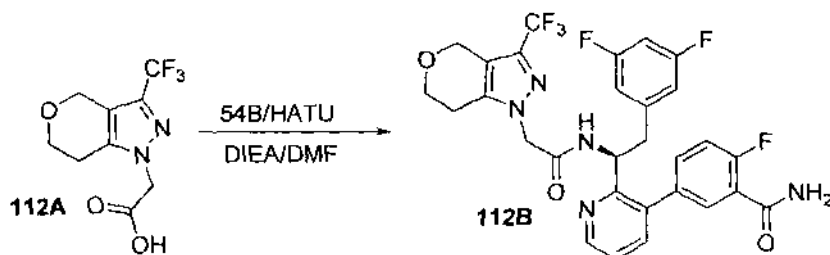
#### Ejemplo 111



Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(quinolin-3-il)piridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**111**):

Se prepararon 22,7 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido quinolin-3-ilborónico y **55E**. EM (*m/z*) 537 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 112

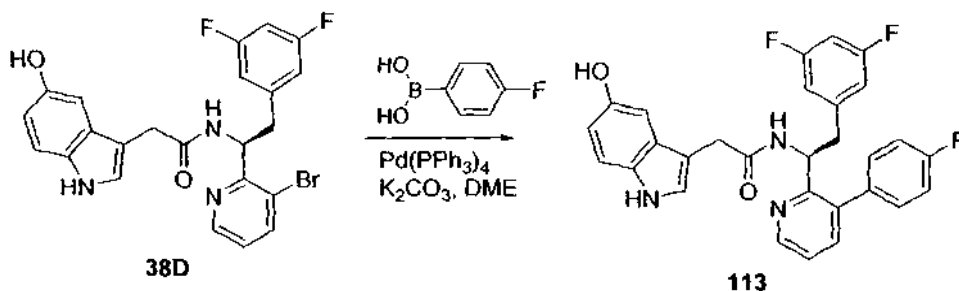


- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-6,7-dihidropirano[4,3-c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**112B**):

Se prepararon 58,5 mg del compuesto del título por un método análogo al **54G** usando **112A** (preparado por un método análogo al 107D) y **54B**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,6 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,27 (ddd, 4H), 6,59 (t, 1H), 6,26 (d, 2H), 5,28 (t, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,08 -2,90 (m, 2H), 2,78 -2,27 (m, 3H). EM (*m/z*) 605 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 113



15

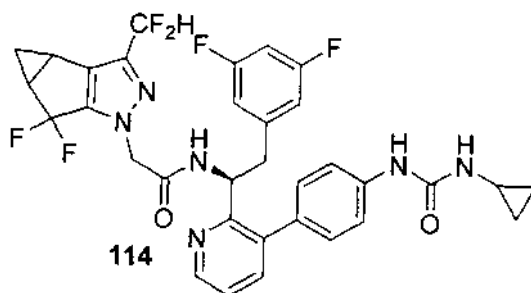
- Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-fluorofenil)piridin-2-il)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**113**):

A una solución de **38D** (50 mg, 0,103 mmol) y ácido 4-fluorofenilborónico (15,7 mg, 0,113 mmol) en 1 ml de DME se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 0,4 N (515 µl) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11,9 mg, 0,0010 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 10 min en irradiación por microondas. Los disolventes se concentraron al vacío y el residuo se purificó por RP HPLC usando una columna C18 con un gradiente de 0,1 %/H<sub>2</sub>O, TFA al 0,1 %-acetonitrilo, para proporcionar 31 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 10,47 (s, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,15 (dd, 4H), 7,05 (d, 1H), 6,91 (dd, 2H), 6,77 (d, 2H), 6,53 (dd, 1H), 6,34 (d, 2H), 5,15 (c, 2H), 4,27 -4,22 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,90 (d, 2H). EM (*m/z*) 501 [M+H]<sup>+</sup>.

20

25

## Ejemplo 114

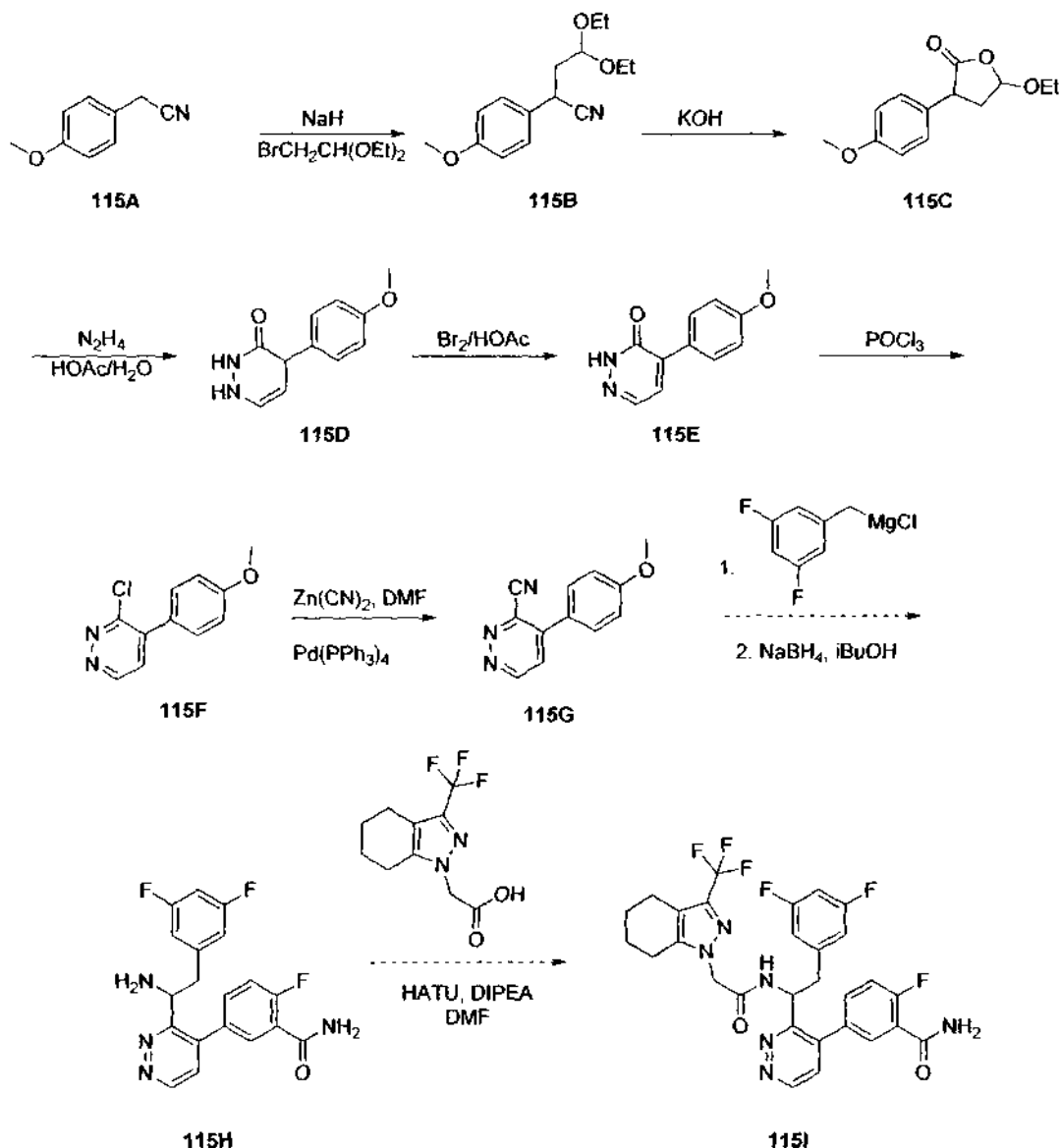


- 30 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-(3-ciclopropilureido)fenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**114**):

Se prepararon 12,2 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y pinacol éster del ácido 4-(3-ciclopropilureido)fenilborónico. EM (*m/z*) 655 [M+H]<sup>+</sup>.

35

## Ejemplo 115

5 Síntesis de 4,4-dietoxi-2-(4-metoxifenil)butanonitrilo (**115B**):

El compuesto **115A** (21,0 g, 143 mmol) se añadió a una suspensión de NaH (8,9 g, 215 mmol) en THF (250 ml) y se agitó a 50 °C durante 1,1 h. Se añadió bromoacetato de etilo (33,82 g, 172 mmol) a la mezcla, que después se hirvió a reflujo durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (400 ml 3) y se lavó con salmuera (1000 ml). Los extractos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (29,2 g, rendimiento del 78 %) en forma de un aceite de color amarillo.

15 Síntesis de 5-etoxi-3-(4-metoxifenil)dihidrofuran-2(3H)-ona (**115C**):

El compuesto **115B** (29,0 g, 110 mmol) y KOH (30,9 g, 550 mmol) se disolvieron en EtOH (300 ml) y agua (100 ml). La solución hirvió a reflujo durante 3 días, se acidificó con HCl 10 N y se evaporó, se extrajo con EtOAc (400 ml 4) y se lavó con salmuera (1500 ml). Los extractos combinados se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 8/1) para proporcionar el compuesto del título (14,0 g, rendimiento del 54 %) en forma de un aceite de color amarillo.

25 Síntesis de 4-(4-metoxifenil)-1,2-dihidropiridazin-3(4H)-ona (**115D**):

El compuesto **115C** (3,54 g, 15 mmol) y N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O (2 ml, 30 mmol) se disolvieron en AcOH (15 ml) y agua (10 ml). La solución hirvió a reflujo durante 1,1 h y se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso, se extrajo con EtOAc (100 ml 4) y se lavó con

salmuera (300 ml). Los extractos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar el compuesto del título (2,32 g, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

5 Síntesis de 4-(4-metoxifenil)piridazin-3(2H)-ona (**115E**):

Una solución de Br<sub>2</sub> (0,4 ml) en AcOH (1 ml) se añadió durante 2 min a una solución agitada del Compuesto **115D** (1,22 g, 6 mmol) en AcOH (7 ml) a 70 °C, que después se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso, se extrajo con DCM (100 ml 4) y se lavó con salmuera (400 ml). Los extractos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 2/1) para proporcionar el compuesto del título (0,89 g, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Síntesis de 3-cloro-4-(4-metoxifenil)piridazina (**115F**):

15 Una solución del Compuesto **115E** (0,89 g, 4,4 mmol, 1,0 equiv.) en POCl<sub>3</sub> (15 ml) y 3 gotas de piridina hirvieron a reflujo durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, la solución se vertió en hielo y se extrajo con DCM (100 ml 4) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso (500 ml) y salmuera (500 ml). Los extractos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para proporcionar el compuesto del título (0,69 g, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,89 (3H, s), 7,05 (2H, d), 7,45 (1H, d), 7,50 (2H, d), 9,13 (1H, d); EM (*m/z*) 613 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 4-(4-metoxifenil)piridazina-3-carbonitrilo (**115G**):

25 A **115F** (395 mg, 1,8 mmol) disuelto en DMF (18 ml) se le añadieron Zn(CN)<sub>2</sub> (388 mg, 3,3 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (50 mg, 0,44 mmol). La mezcla se desgasificó alternando vacío/purga con N<sub>2</sub> (3 x) y la reacción se calentó a 100 °C. Después de 2 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre celite, y el eluyente se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Los orgánicos se separaron, se lavaron con NaCl acuoso saturado y se secaron. Después de la retirada del disolvente al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar 30 350 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 9,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,66-7,57 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 3,89 (s, 3H). EM (*m/z*) 212,2 [M+H]<sup>+</sup>.

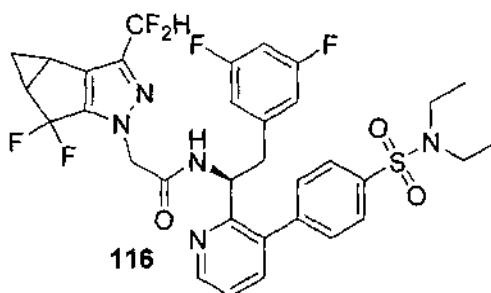
Síntesis de 5-(3-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridazin-4-il)-2-fluorobenzamida (**115H**):

35 Preveamos que el Compuesto **115G** puede elaborarse adicionalmente al compuesto amina **115H** de la manera descrita para un compuesto de piridina **1B** análogo en el ejemplo 1. Como alternativa, preveamos que el Compuesto **115G** puede elaborarse adicionalmente al compuesto amina **115H** de la manera descrita para un compuesto de pirazina **443B** análogo en el ejemplo 443

40 Síntesis de 5-(3-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridazin-4-il)-2-fluorobenzamida (**115I**):

De manera análoga a la síntesis del ejemplo 589, preveamos que el compuesto del título puede sintetizarse utilizando ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético y sustituyendo **54B** por **115H**.

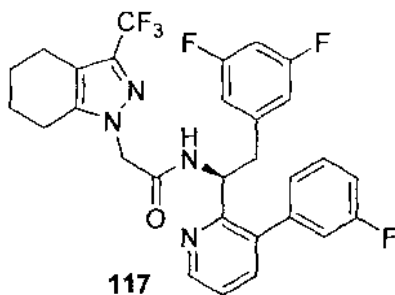
45 **Ejemplo 116**



50 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-(N,N-diethylsulfamoyl)fenil)-piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**116**):

Se prepararon 14 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y ácido 4-(N,N-diethylsulfamoyl)fenilborónico. EM (*m/z*) 692 [M+H]<sup>+</sup>.

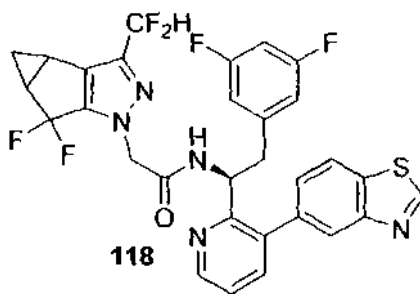
55

**Ejemplo 117**

5 Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(3-fluorofenil)piridin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**117**):

Se prepararon 11,2 mg del compuesto del título por un método análogo al compuesto **57B** usando **57A** y ácido 3-fluorofenilborónico. EM (*m/z*) 559 [M+H]<sup>+</sup>.

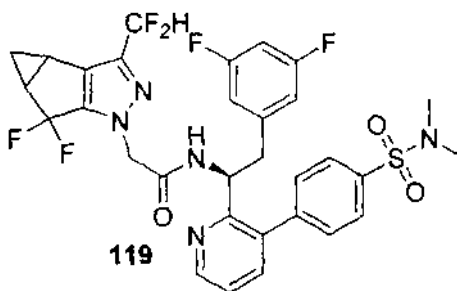
10

**Ejemplo 118**

15 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(benzo[d]tiazol-5-il)-piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**118**):

Se prepararon 11,1 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol. EM (*m/z*) 612 [M+H]<sup>+</sup>.

20

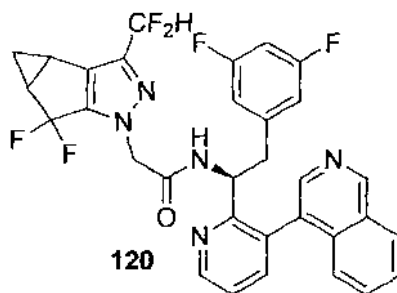
**Ejemplo 119**

25 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**119**):

Se prepararon 17,3 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y ácido 4-(N,N-dimetilsulfamoil)fenilborónico. EM (*m/z*) 664 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo 120

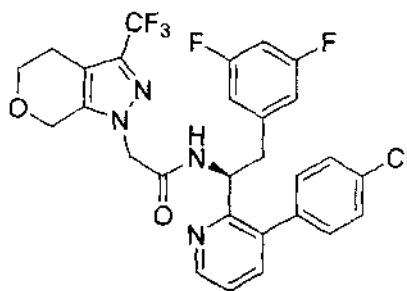


- 5 Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(isoquinolin-4-il)piridin-2-il)etil)acetamida (**120**):

Se prepararon 6,1 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina. EM (*m/z*) 608 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 121



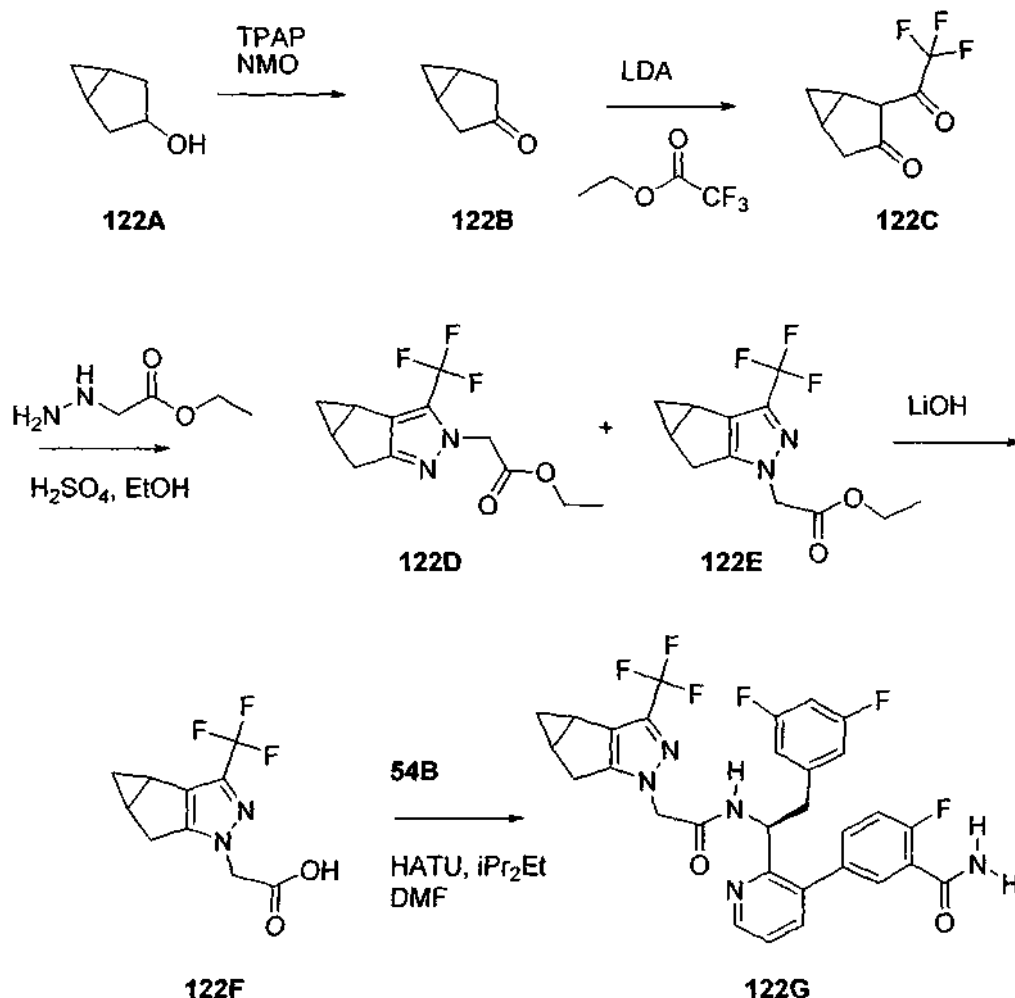
- 15 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-piran[3,4-c]pirazol-1(7H)-il)acetamida (**121**):

El compuesto del título se preparó (22 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 36 utilizando **36E** y ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirano[3,4-c]pirazol-1(7H)-il)acético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,95 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 -7,28 (m, 3H), 7,19 -7,03 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,44 -6,31 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,74 -4,64 (m, 3H), 4,51 -4,30 (m, 4H), 3,72 -3,59 (m, 4H), 2,95 -2,85 (m, 2H), 2,62 -2,47 (m, 3H), 2,24 (s, 1H), 1,87 -1,76 (m, 1H). EM (*m/z*) 577,5 [M+H]<sup>+</sup>.

20



## Ejemplo 122

5 Síntesis de biciclo[3.1.0]hexan-3-ona (**122B**):

Un biciclo[3.1.0]hexan-3-ol (2 g, 20,4 mmol) disuelto en DCM (40 ml) se le añadió NMO (2,99 g, 25,5 mmol) y tamices moleculares de 4Å (~4 g). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió TPAP (144 mg, 2 mol %). Después de 10 min, se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La reacción se filtró sobre celite, eluyendo con DCM y el eluyente se purificó por cromatografía en columna en sílice. Las fracciones deseadas se combinaron, se lavaron con HCl acuoso 1 N (3 x), se secaron con sulfato sódico y los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

15 Síntesis de 2-(2,2,2-trifluoroacetyl)biciclo[3.1.0]hexan-3-ona (**122C**):

Se disolvió biciclo[3.1.0]hexan-3-ona (2,18 g, 22,7 mmol) en THF (150 ml) y se enfrió a 78 °C hasta que se añadió LDA (2,0 M, 11,5 ml) y se agitó 15 min a -78 °C. Se añadió gota a gota 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (2,96 ml, 25 mmol) y la reacción se agitó de 30 a -78 °C y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 h a temperatura ambiente, la reacción se juzgó completa por CLEM. La reacción se interrumpió con HCl acuoso 1 N y después se repartió entre EtOAc y ácido cítrico acuoso. Los extractos orgánicos se separaron y se secaron con NaCl acuoso saturado. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,74 g).

25 Síntesis de 2-(3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-2-il)acetato de etilo (**122D**) y 2-(3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (**122E**):

30 Se disolvió 2-(2,2,2-trifluoroacetyl)biciclo[3.1.0]hexan-3-ona (1 g, 5,2 mmol) en EtOH (10 ml) al que se le añadió ácido sulfúrico (0,1 ml). Se añadió clorhidrato del éster etílico del ácido 2-hidracinilacético (0,805 g, 5,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C. Después de 30 min, la CLEM mostró la conversión completa al producto de pirazol. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se neutralizó mediante la adición de NaOH acuoso 2 N. La reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. Los extractos orgánicos se separaron, se

lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secaron con NaCl acuoso saturado y los disolventes se retiraron al vacío. La RMN indicó que el producto en bruto era una mezcla de **122D** y el compuesto del título **122E** en forma de una relación de 1:5,5. Los regioisómeros eran separables por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar **122D** (EM (*m/z*) 275,1 [M+H]<sup>+</sup>) y el compuesto del título **122E** (720 mg, EM (*m/z*) 275,1 [M+H]<sup>+</sup>).

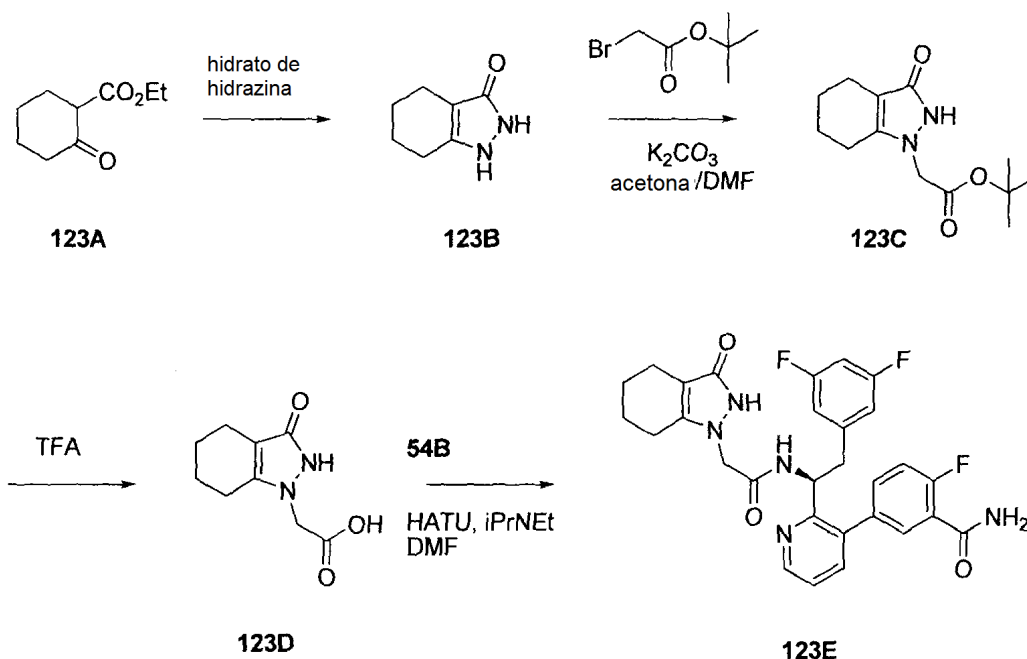
5 Síntesis de ácido 2-(3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (**122F**):

10 Se disolvió 2-(3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (145 mg, 0,53 mmol) en una mezcla de THF (3 ml) y MeOH (1 ml) y se trató con LiOH (19 mg, 0,8 mmol) disuelto en H<sub>2</sub>O (1 ml). Después de agitar 3 h a temperatura ambiente la mezcla se repartió entre EtOAc y KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> al 20 %. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

15 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**122G**):

20 El compuesto **122G** se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y **122F** para proporcionar el compuesto del título (46 mg): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,91 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,75-7,56 (m, 3H), 7,49-7,37 (m, 3H), 7,36-7,25 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,64-6,41 (m, 3H), 5,15 (d, 2H), 4,66 (dd, 3H), 2,99 (t, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,55 (d, 2H), 2,49-2,42 (m), 2,29 (s, 1H), 2,00 (s, 2H), 1,02 (d, 1H), 0,12 (s, 1H). EM (*m/z*) 600,4 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 123



25 Síntesis de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3(2H)-ona (**123B**):

30 Se combinó 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (5 ml, 29,4 mmol) con hidrato de hidrazina (1,47 ml, 29,4 mmol) en EtOH (60 ml) y se calentó a reflujo. Después de 6 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado de color blanco se filtró para obtener el compuesto puro del título. EM (*m/z*) 139,13 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 2-(3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (**123C**):

35 Se combinó 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3(2H)-ona (300 mg, 2,17 mmol) con 2-bromoacetato de *tert*-butilo (0,29 ml, 1,96 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (300 mg, 2,17 mmol) en acetona/DMF (25 ml, 4:1). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 14 h. Se formaron isómeros múltiples en la mezcla de reacción y el producto deseado se aisló por cromatografía en columna sobre sílice (rendimiento: 200 mg): EM (*m/z*) 253,34 [M+H]<sup>+</sup>.

40 Síntesis de ácido 2-(3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indazol-1-il)acético (**123D**):

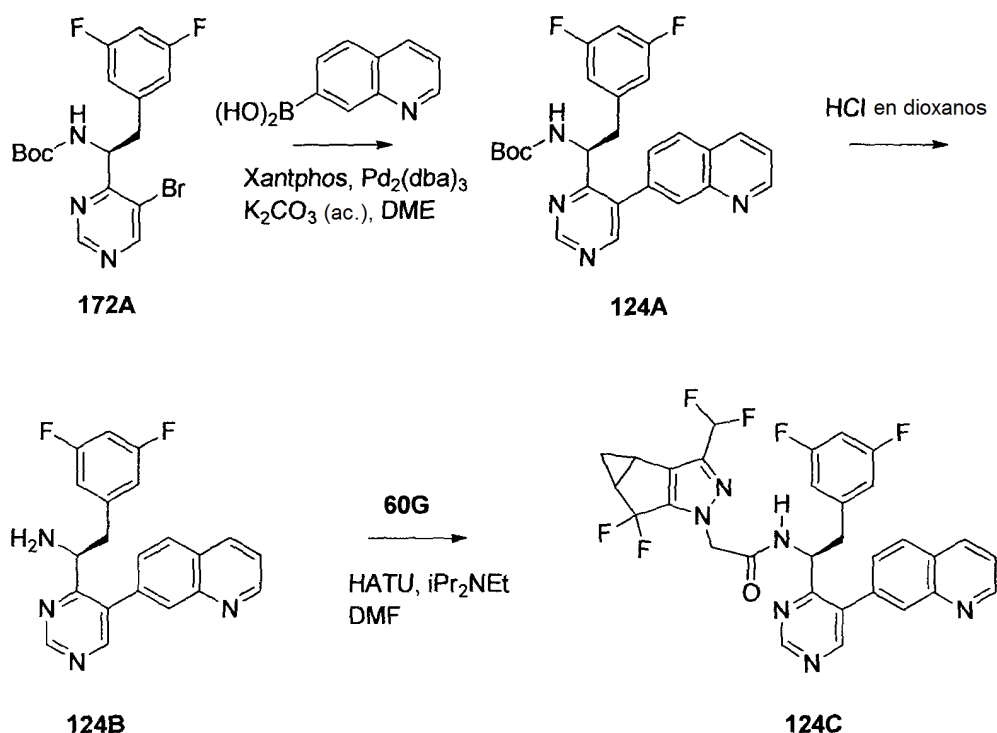
Se disolvió 2-(3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (30 mg, 0,119 mmol) en DCM (0,6 ml) y se trató con TFA (0,6 ml). La reacción se agitó durante 1,1 h a temperatura ambiente al tiempo que tiempo que los

disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el producto deseado: EM ( $m/z$ ) 197,16 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**123E**):

El compuesto del título se preparó (24 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo **54G** utilizando **54B** y ácido 2-(3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indazol-1-il)acético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,69 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,38-7,17 (m, 2H), 6,75-6,61 (m, 1H), 6,33 (d, 2H), 5,34 (t, 1H), 4,85 (s, 11H), 4,66 (d, 2H), 3,29 (dt, 8H), 3,16-2,98 (m, 2H), 2,39 (dt, Hz, 3H), 1,99-1,51 (m, 4H), 1,45 (s, 1H). EM ( $m/z$ ) 550,5 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 124



Síntesis de 2-(3,5-difluorofenil)-1-(5-(quinolin-7-il)pirimidin-4-il)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (**124A**):

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **136B** en el ejemplo 136 utilizando **172A** y ácido quinolin-7-ilborónico para proporcionar el compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 463,1 [M+H]<sup>+</sup>.

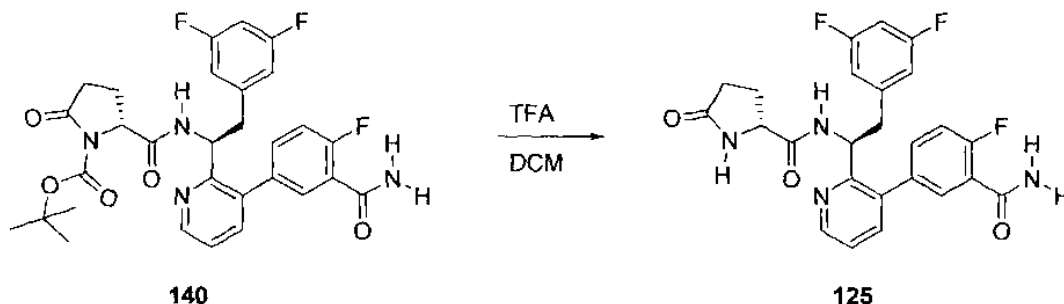
Síntesis de (S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(5-(quinolin-7-il)pirimidin-4-il)etanamina (**124B**):

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **136C** en el ejemplo 136 utilizando 2-(3,5-difluorofenil)-1-(5-(quinolin-7-il)pirimidin-4-il)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(5-(quinolin-7-il)pirimidin-4-il)etil)acetamida (**124C**):

Se preparó el compuesto del título (20 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **60G** y **124B**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsod) δ 9,31 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,95-6,85 (m, 2H), 6,44 (d, 2H), 5,21 (d, 1H), 4,84-4,61 (m, 3H), 3,73 (s, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,50-2,42 (m), 1,35 (s, 1H), 0,87 (s, 1H). EM ( $m/z$ ) 609,4 [M+H]<sup>+</sup>.

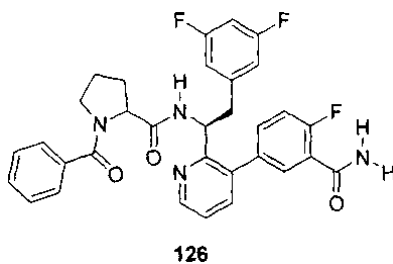
**Ejemplo 125**



5 Síntesis de (R)-N-((S)-1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (**125**):

El compuesto 140 (6 mg) se disolvió en DCM (3 ml) y se trató con TFA (2 ml). La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente al tiempo que los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (5 mg). EM (*m/z*) 483,4 [M+H]<sup>+</sup>

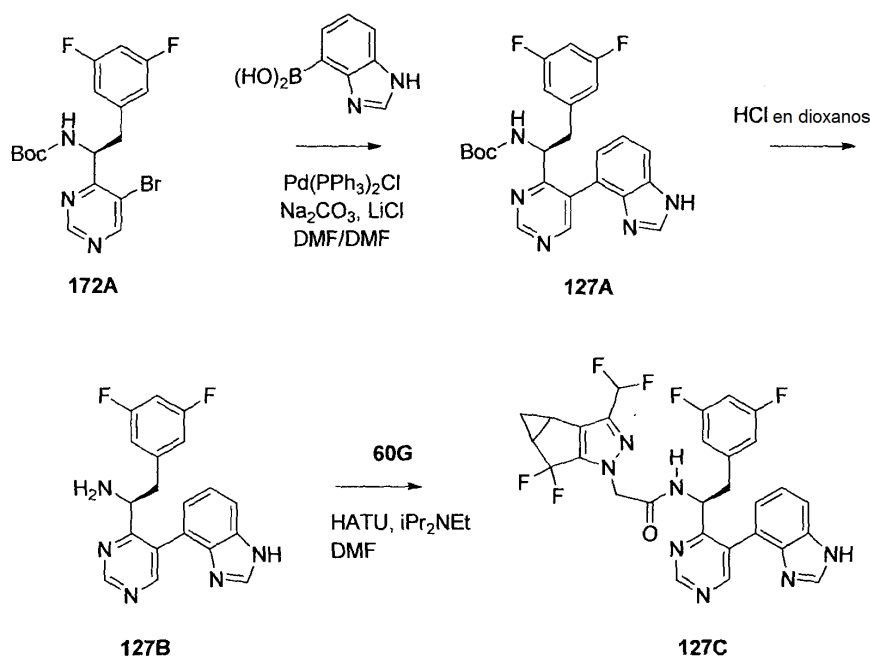
**Ejemplo 126**



15 Síntesis de 1-benzoyl-N-((S)-1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (**126**):

El compuesto del título se preparó (19 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 1-benzoylpirrolidin-2-carboxílico. EM (*m/z*) 573,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 127**



25

Síntesis de 1-(5-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (**127A**):

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **68B** en el ejemplo 68 utilizando **172A** y ácido 1H-benzo[d]imidazol-4-ilborónico para proporcionar el compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 452,2 [M+H]<sup>+</sup>.

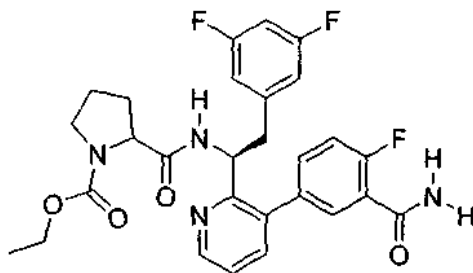
Síntesis de (S)-1-(5-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanamina (**127B**):

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **136C** en el ejemplo 136 utilizando 1-(5-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis de N-((S)-1-(5-(1H-benzo[d]imidazol-4-il)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropano[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**127C**):

Se preparó el compuesto del título (9 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **60G** y **127B**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 9,36 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,68 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,31 (s, 3H), 4,86 (s), 4,77 (s, 3H), 3,29 (dt), 3,06 (d, 3H), 2,97 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,35 (s, 1H), 1,01 (s, 2H), 0,08 (s, 1H). EM ( $m/z$ ) 598,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 128

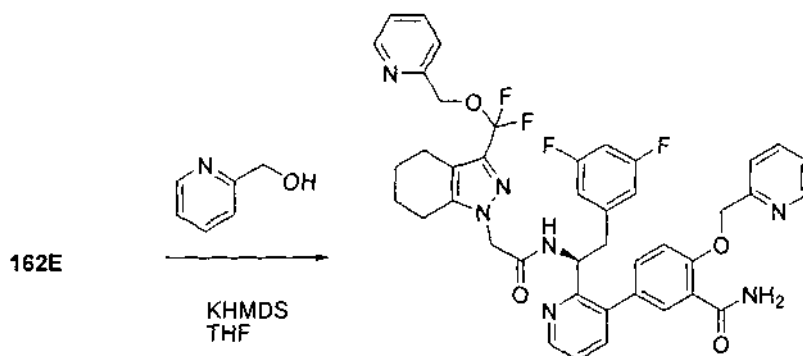


**128**

Síntesis de 2-((S)-1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamoyl)pirrolidin-1-carboxilato de etilo (**128**):

El compuesto del título se preparó (9 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 1-(etoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico.

### Ejemplo 129



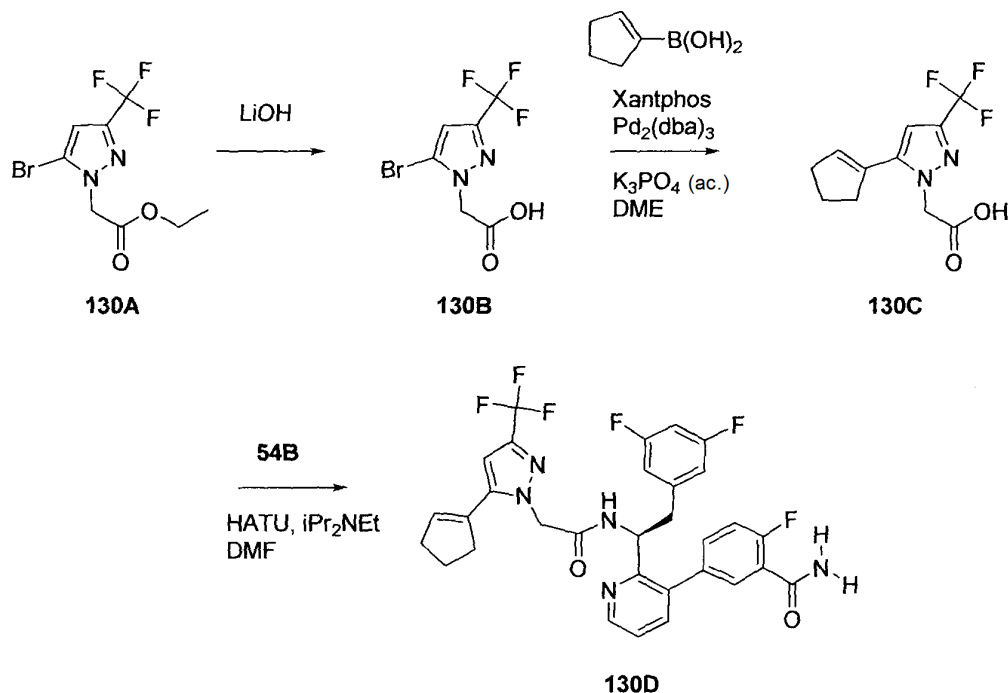
**129**

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3-(difluoropiridin-2-ilmetoxi)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-(piridin-2-ilmetoxi)benzamida (**129**):

El compuesto del título se preparó (2 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 159 utilizando **162E** y piridin-2-ilmetanol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsod) δ 8,80 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 8,60 (dd,  $J = 26,7, 10,9$  Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (dd,  $J = 15,6, 7,9$  Hz, 1H), 7,71-7,56 (m, 2H), 7,50-7,32 (m, 3H), 7,25 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,61 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 5,39 (s, 1H), 5,22 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,63 (d,  $J = 3,4$  Hz, 2H), 3,87 (s, 2H),

3,00 (s, 2H), 2,63 (s, 1H), 2,51 -2,28 (m, 20H), 2,12 (s, 1H), 1,56 (s, 3H). EM ( $m/z$ ) 780,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 130



5

Síntesis de ácido 2-(5-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (**130B**):

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **122F** en el ejemplo 122 utilizando 2-(5-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (sintetizado como se describe en el documento WO 2008/13622).

Síntesis de ácido 2-(5-ciclopentenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (**130C**):

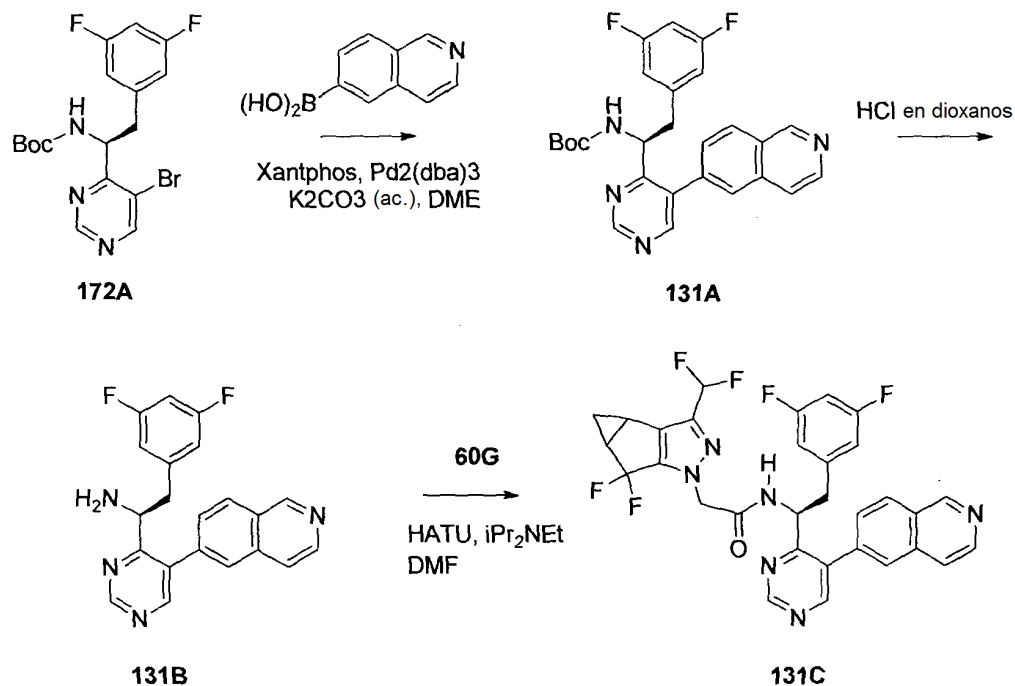
15 En un vial de microondas, se combinaron ácido 2-(5-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (60 mg, 0,22 mmol), ácido ciclopentenilborónico (49 mg, 0,44 mmol), Xantphos (13 mg), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10 mg), y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ac. 2 M (0,24 ml) en DME (2,2 ml). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 180 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se filtró y los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y EtOAc. Después, la fase acuosa se acidificó con HCl ac. 1 N y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron, se secaron y se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 573,4 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(5-ciclopentenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**130D**):

25 El compuesto del título se preparó (7 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y **130C**. EM ( $m/z$ ) 614,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 131



- 5 Síntesis de 2-(3,5-difluorofenil)-1-(5-(isoquinolin-6-il)pirimidin-4-il)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (**131A**):

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **136B** en el ejemplo 136 utilizando **172A** y ácido isoquinolin-6-ilborónico para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 463,1 [M+H]<sup>+</sup>.

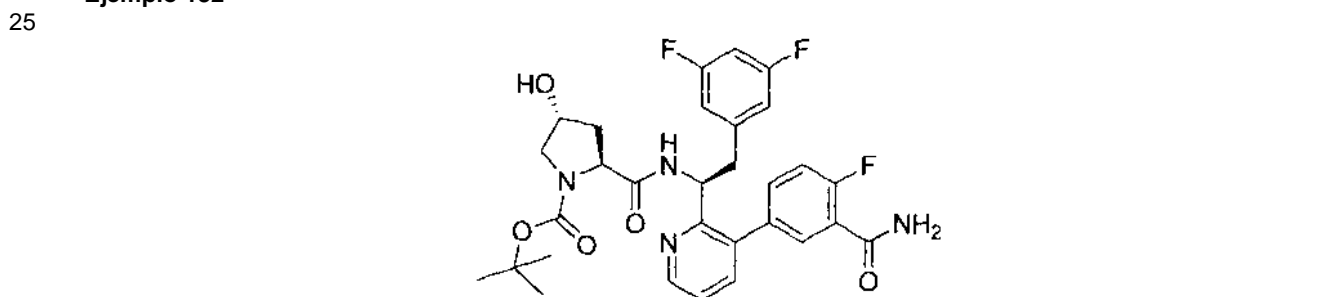
- 10 Síntesis de (S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(5-(isoquinolin-6-il)pirimidin-4-il)etanamina (**131B**):

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **136C** en el ejemplo 136 utilizando 2-(3,5-difluorofenil)-1-(5-(isoquinolin-6-il)pirimidin-4-il)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo para proporcionar el compuesto del título.

- 15 Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[11,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(5-(isoquinolin-6-il)pirimidin-4-il)etil)acetamida (**131C**):

- 20 Se preparó el compuesto del título (26 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **60G** y **131B**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 9,60 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 6,98-6,88 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,47 (d, 2H), 5,25-5,05 (m, 2H), 4,83-4,63 (m, 4H), 3,05 (d, 2H), 2,50-2,41 (m), 1,34 (s, 1H), 0,87 (s, 1H). EM (*m/z*) 609,4 [M+H]<sup>+</sup>.

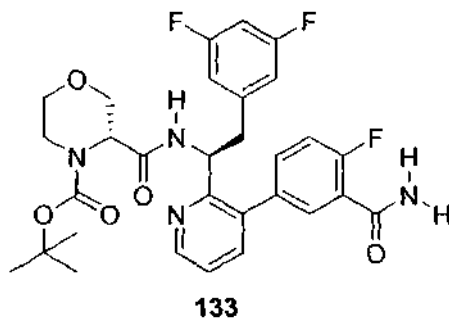
## Ejemplo 132



Síntesis de 2-((S)-1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamoyl)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2S,4R)-*tert*-butilo (**132**):

- 30 El compuesto del título se preparó (13 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido (2S,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico. EM (*m/z*) 585,1 [M+H]<sup>+</sup>.

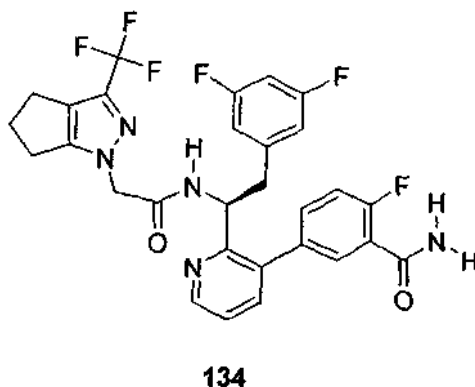
## Ejemplo 133



- 5 Síntesis de 3-((S)-1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamoyl)morfolin-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (**133**):

10 El compuesto del título se preparó (13 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido (R)-4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-3-carboxílico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 8,80 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37-7,22 (m, 11H), 6,98 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,19 (s, 4H), 5,57 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,71 (d, 3H), 3,63-3,62 (m, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,50 (s, 1H), 1,46 (s, 5H).

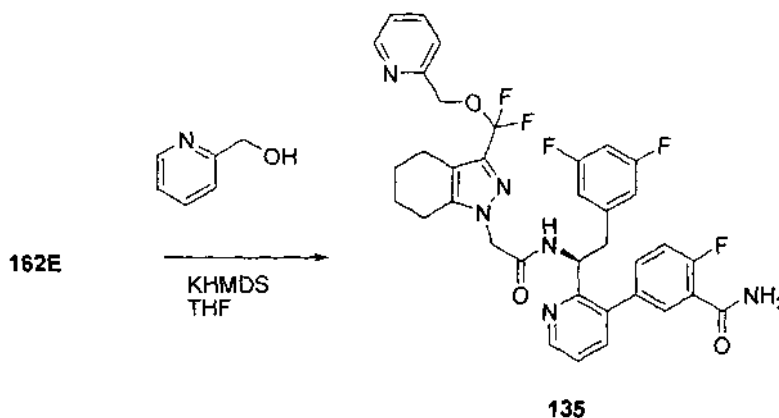
## Ejemplo 134



- 15 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**134**):

20 El compuesto del título se preparó (7 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 56 utilizando **56A** y 3-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,94 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,72-7,56 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,45-7,15 (m, 4H), 6,90 (s, 1H), 6,53 (d, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,51-2,41 (m). EM (m/z) 588,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 135

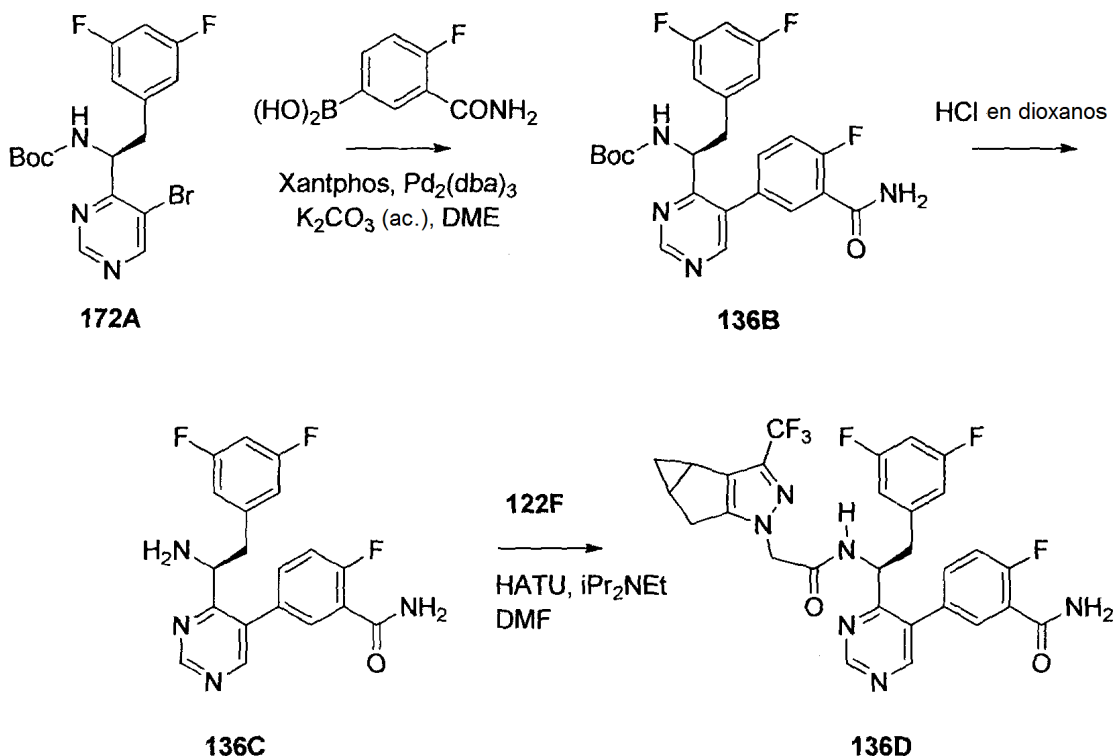




Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3-(difluoro(piridin-2-ilmetoxi)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**135**):

El compuesto del título se preparó (2 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 159 utilizando **162E** y piridin-2-ilmetanol. El compuesto del título exhibió un tiempo de retención más corto en HPLC respecto a su regioisómero (compuesto 143). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,76 -7,56 (m, 2H), 7,52 -7,21 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 6,55 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 5,17 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,98 -4,87 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,52 -2,41 (m, 18H), 2,39 (s, 1H), 2,37 -2,30 (m, 1H), 2,22 (d, *J* = 43,0 Hz, 2H), 1,57 (s, 3H). EM (*m/z*) 691,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 136



15 Síntesis de 1-(5-(3-carbamoil-4-fluorofenil)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (**136B**):

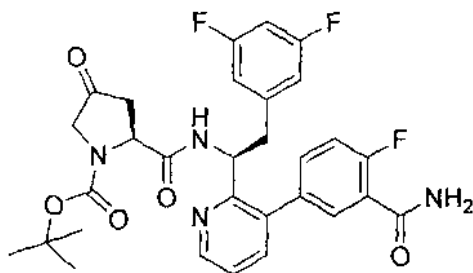
A 1-(5-bromopirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (250 mg, 0,6 mmol) en DME (3 ml) se le añadió ácido 3-carbamoil-4-fluorofenilborónico (110 mg, 0,6 mmol), Xantphos (35 mg), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (28 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 2 M (0,45 ml). La reacción se calentó a 65 °C durante 2 días al tiempo que se diluyó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se separaron, se lavaron, se secaron y se retiraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar 130 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 473,0 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Síntesis de (S)-5-(4-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)pirimidin-5-il)-2-fluorobenzamida (**136C**):

Se disolvió 1-(5-(3-carbamoil-4-fluorofenil)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (130 mg, 0,28 mmol) en DCM (2 ml) y se trató con HCl (4 N en dioxanos, 3 ml). Después de 3 h a temperatura ambiente los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

30 Síntesis de 5-(4-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)etil)pirimidin-5-il)-2-fluorobenzamida (**136D**):

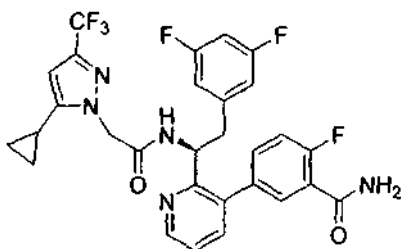
Se preparó el compuesto del título (16 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **122F** y **136C**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 9,15 (d, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,48 (t, 2H), 5,03 (d, 3H), 4,74 -4,40 (m, 4H), 2,50 (ddd, 2H), 2,42 -2,20 (m), 1,91 (s, 2H), 0,99 -0,73 (m, 1H), 0,01 (s, 1H). EM (*m/z*) 601,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 137****137**

- 5 Síntesis de 2-((S)-1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamoyl)-4-oxopirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (**137**):

El compuesto del título se preparó (12 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-oxopirrolidin-2-carboxílico. EM ( mlz) 583,2 [M+H]<sup>+</sup>.

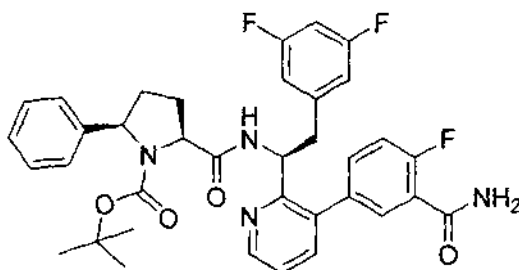
10

**Ejemplo 138****138**

- 15 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**138**):

El compuesto del título se preparó (43 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y **61C**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,96 (d, 1H), 8,71 -8,64 (m, 1H), 7,77 -7,57 (m, 3H), 7,55 -7,32 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,19 (d, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,11 -2,81 (m, 3H), 2,52 -2,42 (m, 20H), 1,87 (s, 1H), 1,47 (t, 1H), 0,74 (d, 2H), 0,59 (s, 1H), 0,53 (s, 1H). EM (m/z) 588,6 [M+H]<sup>+</sup>.

20

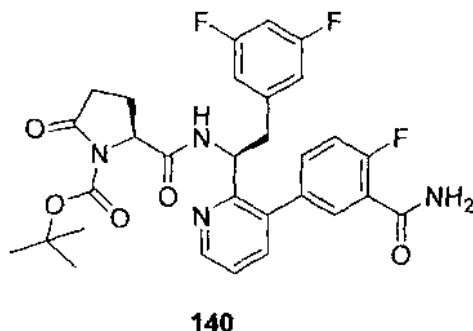
**Ejemplo 139****139**

25

Síntesis de 2-((S)-1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamoyl)-5-fenilpirrolidin-1-carboxilato de (2S,5R)-*terc*-butilo (**139**):

- 30 El compuesto del título se preparó (9 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido (2S,5R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico. EM (m/z) 645,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 140

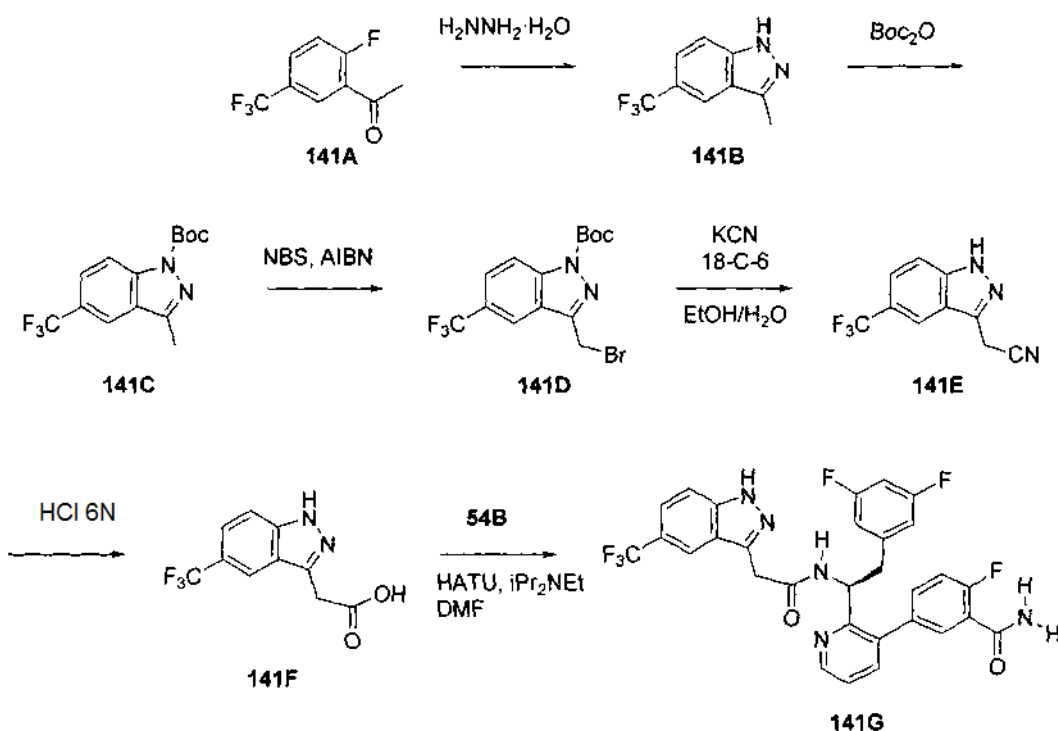


- 5 Síntesis de 2-((S)-1-(3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamoil)-5-oxopirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (**140**):

Se preparó el compuesto del título (4 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico. EM (*m/z*) 583,0 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 141



- 15 Síntesis de 3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indazol (**141B**):

A 1-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)etanona (12,95 g, 62,9 mmol) en etilenglicol (33 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (3,1 ml, 100 mmol). La reacción se calentó a 165 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se solidificó y los sólidos se filtraron. La torta se disolvió en DCM, se lavó con H<sub>2</sub>O y se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar 6,75 g del compuesto del título. EM (*m/z*) 201,0 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Síntesis de 3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (**141C**):

A 3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indazol (3 g, 15 mmol) en THF (100 ml) se le añadió Boc<sub>2</sub>O (3,27 g, 15 mmol), TEA (2,1 ml, 15 mmol) y DMAP (367 mg, 3 mmol). La reacción se agitó durante 2 h, después se repartió entre EtOAc y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. Los orgánicos se separaron, se secaron y se retiraron al vacío para proporcionar 3,8 g del compuesto del título.

25

Síntesis de 3-(bromometil)-5-(trifluorometil)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**141D**):

A 3-metil-5-(trifluorometil)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,9 g) en tetracloruro de carbono (20 ml) se le añadió NBS (1,28 g, 7,2 mmol). La reacción se calentó a 90 °C, después se añadió AIBN (115 mg, 0,7 mmol). Después de 16 h, se añadieron alícuotas adicionales de NBS (500 mg) y AIBN (115 mg) y la temperatura se elevó a 110 °C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se retiraron al vacío. El residuo en bruto se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Los extractos orgánicos se separaron, se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secaron y se retiraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título. EM ( *m/z* ) 279,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 2-(5-(trifluorometil)-1H-indazol-3-il)acetonitrilo (**141E**):

A 3-(bromometil)-5-(trifluorometil)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0,79 mmol) disuelto en EtOH (3,5 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml) se le añadieron 18-C-6 catalítico y KCN (51 mg, 0,79 mmol). La reacción se agitó 2 h, después la reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Los extractos orgánicos se separaron, se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secaron y se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. EM ( *m/z* ) 226,0 [M+H]<sup>+</sup>.

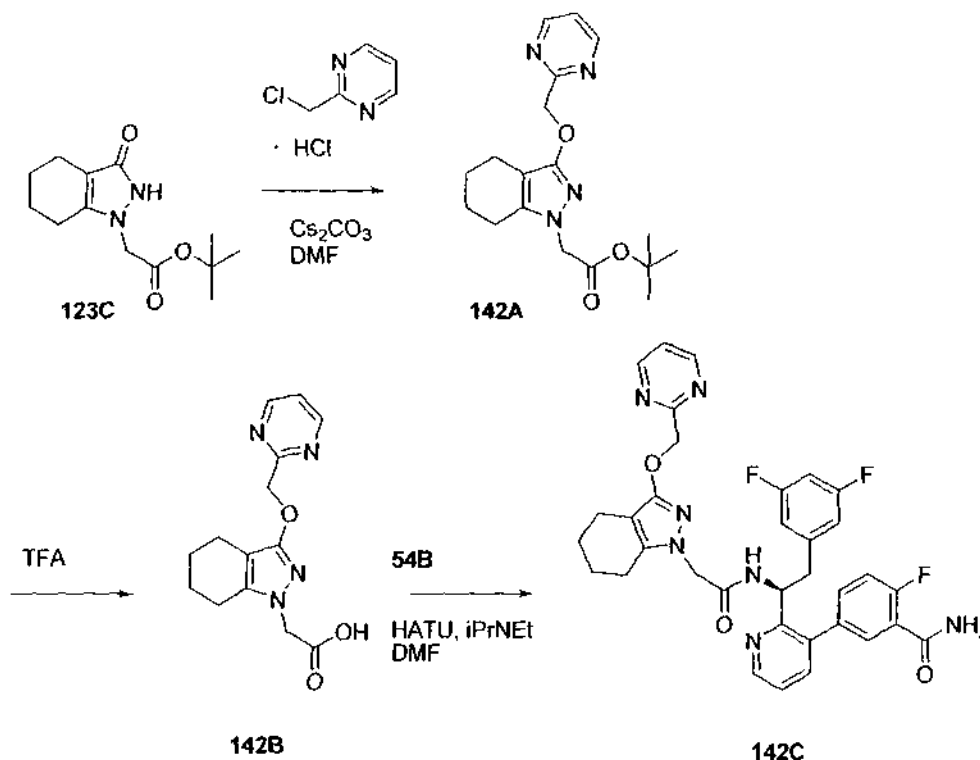
Síntesis de ácido 2-(5-(trifluorometil)-1H-indazol-3-il)acético (**141F**):

Se trató 2-(5-(trifluorometil)-1H-indazol-3-il)acetonitrilo (60 mg) con HCl acuoso 6 N (2 ml) y se calentó a 105 °C durante 5 h. La reacción se extrajo con EtOAc, los orgánicos se lavaron con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso al 20 %, se secaron y los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar 55 mg del compuesto del título. EM ( *m/z* ) 245,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-(trifluorometil)-1H-indazol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**141G**):

El compuesto del título se preparó (13 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y **141F**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 8,93 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,56 (dt, 5H), 7,48 -7,28 (m, 3H), 7,28 -7,17 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,47 (d, 2H), 5,15 (d, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,52 -2,41 (m). EM ( *m/z* ) 598,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 142



Síntesis de 2-(3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (**142A**):

Se disolvió 2-(3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (38 mg, 0,15 mmol) en DMF (1,5 ml) y se trató con clorhidrato de 2-(clorometil)pirimidina (27 mg, 0,17 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (196 mg, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó 3 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Los extractos orgánicos se secaron sobre NaCl acuoso saturado y se retiraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar una mezcla de regioisómeros N1 y N2 que se realizaron en la siguiente etapa: EM (*m/z*) 345,2 [M+H]<sup>+</sup>.

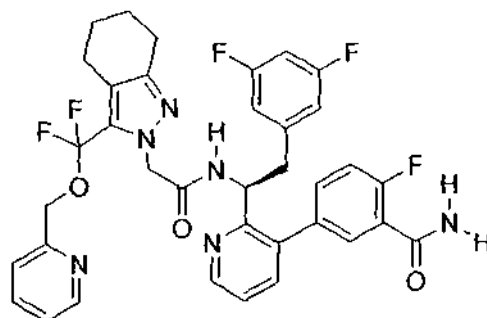
10 Síntesis de ácido 2-(3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético (**142B**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **170B** en el ejemplo 170: EM (*m/z*) 289,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**142C**):

El compuesto del título se preparó (29 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(3-(pirimidin-2-ilmetoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético. Se observó que el isómero N<sub>2</sub> no deseado en la síntesis de **142A** se retiró durante la purificación: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,76 (d, 2H), 8,64 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,77 -7,58 (m, 3H), 7,58 -7,27 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 6,52 (d, 2H), 5,23 -5,12 (m, 3H), 4,34 (s, 2H), 2,94 (dd, 2H), 2,53 -2,41 (m, 20H), 2,22 (s, 3H), 1,87 (s, 1H), 1,56 (s, 5H). EM (*m/z*) 642,7 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 143

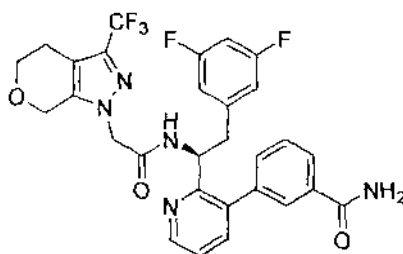


**143**

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3-(difluoro(piridin-2-ilmetoxi)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**143**):

El compuesto del título se preparó (1 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 159 utilizando **162E** y piridin-2-ilmetanol. El compuesto del título exhibió un tiempo de retención más largo en HPLC respecto a su regioisómero (compuesto 135). EM (*m/z*) 691,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 144



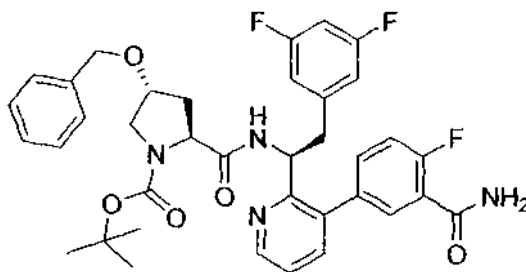
**144**

Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirano[3,4-c]pirazol-1(7H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**144**):

El compuesto del título se preparó (31 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 50 utilizando **50C** y ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5-dihidropirano[3,4-c]pirazol-1(7H)-il)acético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ

8,99 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,01 -7,84 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,45 (dd, 10,1 Hz, 5H), 6,90 (s, 1H), 6,48 (d, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,48 (d, 2H), 4,39 (d, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,54 (s, 2H), 2,52 -2,42 (m, 68H), 2,29 (s, 1H). EM ( $m/z$ ) 586,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo 145

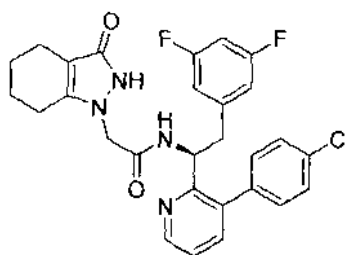


**145**

10 Síntesis de 4-(benciloxi)-2-((S)-1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamoyl)pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4R)-terc-butilo (**145**):

15 El compuesto del título se preparó (19 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido (2S,4R)-4-(benciloxi)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 9,08 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 -7,71 (m, 1H), 7,64 (d, 4H), 7,33 -7,23 (m, 11H), 7,23 -7,21 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,28 (d, 3H), 5,54 (s, 1H), 4,47 (d, 3H), 4,32 (t, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,20 (s, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,36 (s, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,41 (s, 8H), 1,23 (s, 4H).

#### Ejemplo 146

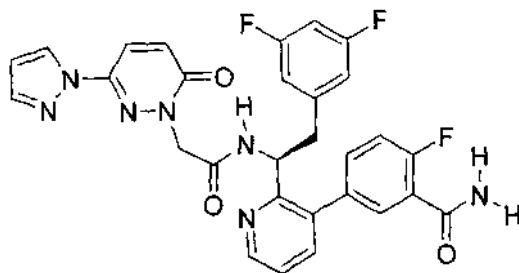


**146**

20 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**146**):

25 El compuesto del título se preparó (14 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 36 utilizando **36E** y **123D**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,76 -8,36 (m, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,50 -7,25 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,40 (t, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,84 (s, 8H), 4,72 -4,54 (m, 1H), 3,29 (dt, 8H), 3,10 (d, 1H), 2,99 (d, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,60 -2,16 (m, 2H), 2,24 -2,16 (m, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,76 (d, 2H). EM ( $m/z$ ) 523,9 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 30 Ejemplo 147

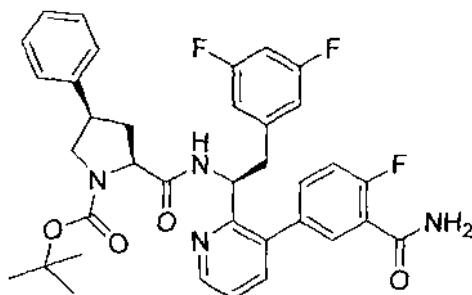


**147**

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(6-oxo-3-(1H-pirazol-1-il)piridazin-1(6H-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**147**):

5 El compuesto del título se preparó (21 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(6-oxo-3-(1H-pirazol-1-il)piridazin-1(6H-il)acético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 8,94 (d, 1H), 8,71 -8,64 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 -7,55 (m, 3H), 7,47 -7,36 (m, 3H), 7,34 -7,20 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,60 -6,42 (m, 3H), 5,16 (d, 1H), 4,63 (c, 2H), 3,00 (d, 2H), 2,52 -2,41 (m). EM (*m/z*) 574,3 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 148**

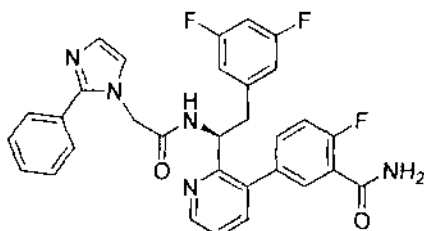


**148**

15 Síntesis de 2-((S)-1-(3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamoil)-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de (2S,4R)-*tert*-butilo (**148**):

20 El compuesto del título se preparó (16 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido (2S,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fenilpirrolidin-2-carboxílico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 9,06 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,44 -7,14 (m, 3H), 6,58 (s, 1H), 6,27 (d, *J* = 22,0 Hz, 3H), 5,64 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,45 (s, 7H), 1,28 (s, 3H). EM (*m/z*) 645,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 149**



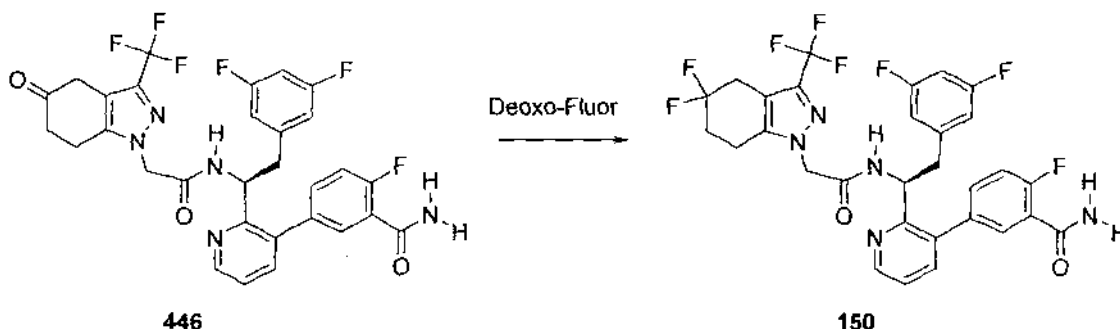
**149**

25 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**149**):

30 El compuesto del título se preparó (7 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)acético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 9,13 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,72 -7,49 (m, 6H), 7,50 (s, 1H), 7,56 -7,39 (m, 6H), 7,31 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,51 (d, 2H), 5,11 (d, 1H), 4,85 (s, 3H), 2,95 (dd, 2H), 2,52 -2,41 (m, 38H). EM (*m/z*) 556,6 [M+H]<sup>+</sup>.

35

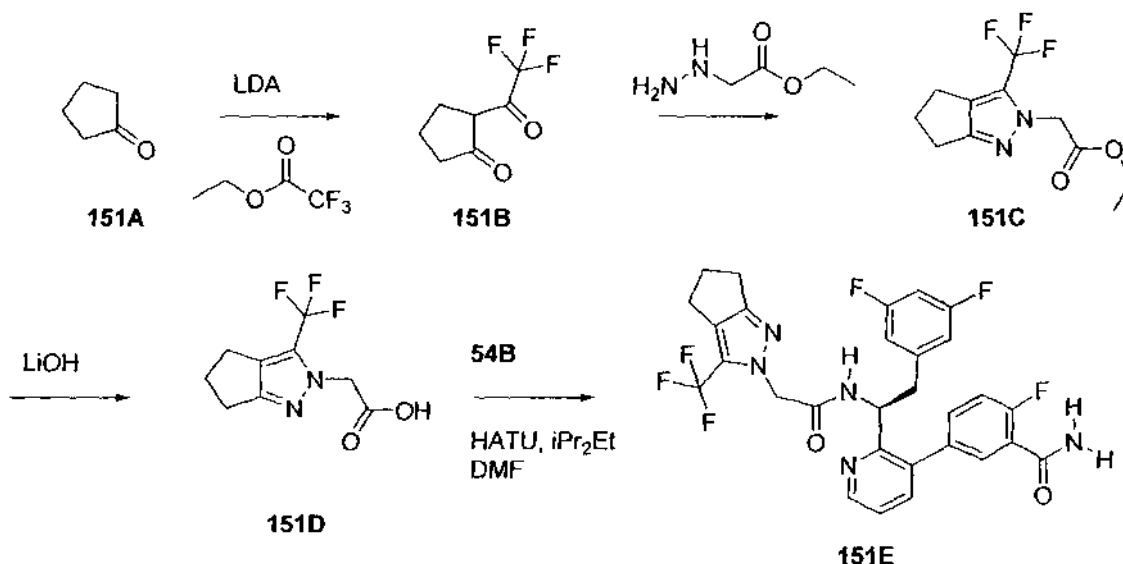
## Ejemplo 150



5 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**150**)

10 En una botella de plástico, se disolvió **446** (15 mg, 0,024 mmol) en DCM (0,10 ml) y se trató con Deoxo-Fluor (25  $\mu$ l). Después de 15 min a temperatura ambiente la reacción se interrumpió con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se evaporó y el residuo se purificó por RP HPLC para proporcionar el compuesto deseado (3 mg). RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{cdcl}_3$ )  $\delta$  -62,32, -76,30, -98,50, -109,31. EM ( $m/z$ ) 638,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 151



15 Síntesis de 2-(2,2,2-trifluoroacetyl)ciclopentanona (**151B**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **122C** en el ejemplo 122 utilizando ciclopentanona.

20 Síntesis de 2-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-2(4H)-il)acetato de etilo (**151C**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **122D** en el ejemplo 122 utilizando 2-(2,2,2-trifluoroacetyl)ciclopentanona. El compuesto del título fue el producto exclusivo de esta reacción. EM ( $m/z$ ) 263,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

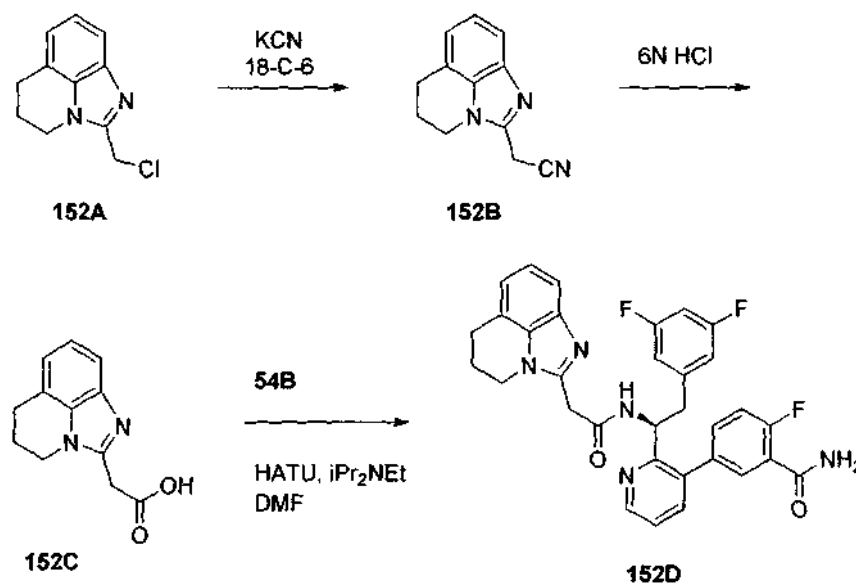
25 Síntesis de ácido 2-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-2(4H)-il)acético (**151D**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **122F** en el ejemplo 122 utilizando 2-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-2(4H)-il)acetato de etilo. EM ( $m/z$ ) 235,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-2(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**151E**):

35 El compuesto del título se preparó (8 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y **151D**. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{dms}_\text{o}$ )  $\delta$  8,79 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,73-7,57 (m, 3H), 7,40 (dt, 3H), 7,30 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,54 (d, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,63-2,52 (m, 4H), 2,52-2,41 (m), 2,30 (s, 2H). EM ( $m/z$ )



588,3 [M+H]<sup>+</sup>.**Ejemplo 152**

5

Síntesis de 2-(5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-il]quinolin-2-il)acetonitrilo (**152B**):

10 A 2-(clorometil)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-il]quinolina (sintetizado como se describe en el documento de Estados Unidos 2007/0032469) (700 mg, 3,39 mmol) disuelto en EtOH (12 ml)/H<sub>2</sub>O (1,2 ml) se le añadió 18-C-6 (cantidad catalítica) y KCN (220 mg, 3,39 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 198,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Síntesis de ácido 2-(5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-il]quinolin-2-il)acético (**152C**):

Se disolvió 2-(5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-il]quinolin-2-il)acetonitrilo (90 mg, 0,45 mmol) en HCl 6 N (3 ml) y se calentó a 70 °C. Después de 1 h, la temperatura de reacción se elevó a 105 °C. Después de 2 h, la reacción se enfrió a 0 °C, se neutralizó con NaOH acuoso al 20 % y se tamponó con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuoso al 20 %. El producto era soluble en agua y no se pudo extraer en disolventes orgánicos. La solución acuosa se retiró al vacío y el producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción. EM (*m/z*) 217,1 [M+H]<sup>+</sup>.

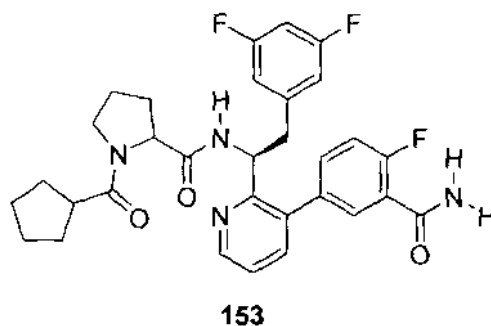
20

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-il]quinolin-2-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**152D**):

25

El compuesto del título (4 mg) se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54G utilizando **54B** y ácido 2-(5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-il]quinolin-2-il)acético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,60 (d, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,15-6,98 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,54 (t, 1H), 6,26 (d, 2H), 5,28 (t, 1H), 4,75 (s, 19H), 3,98 (s, 2H), 3,83 (s, 1H), 3,24 (s, 1H), 3,38-2,92 (m, 23H), 2,86 (t, 2H), 2,30-1,90 (m, 2H). EM (*m/z*) 570,4 [M+H]<sup>+</sup>.

30

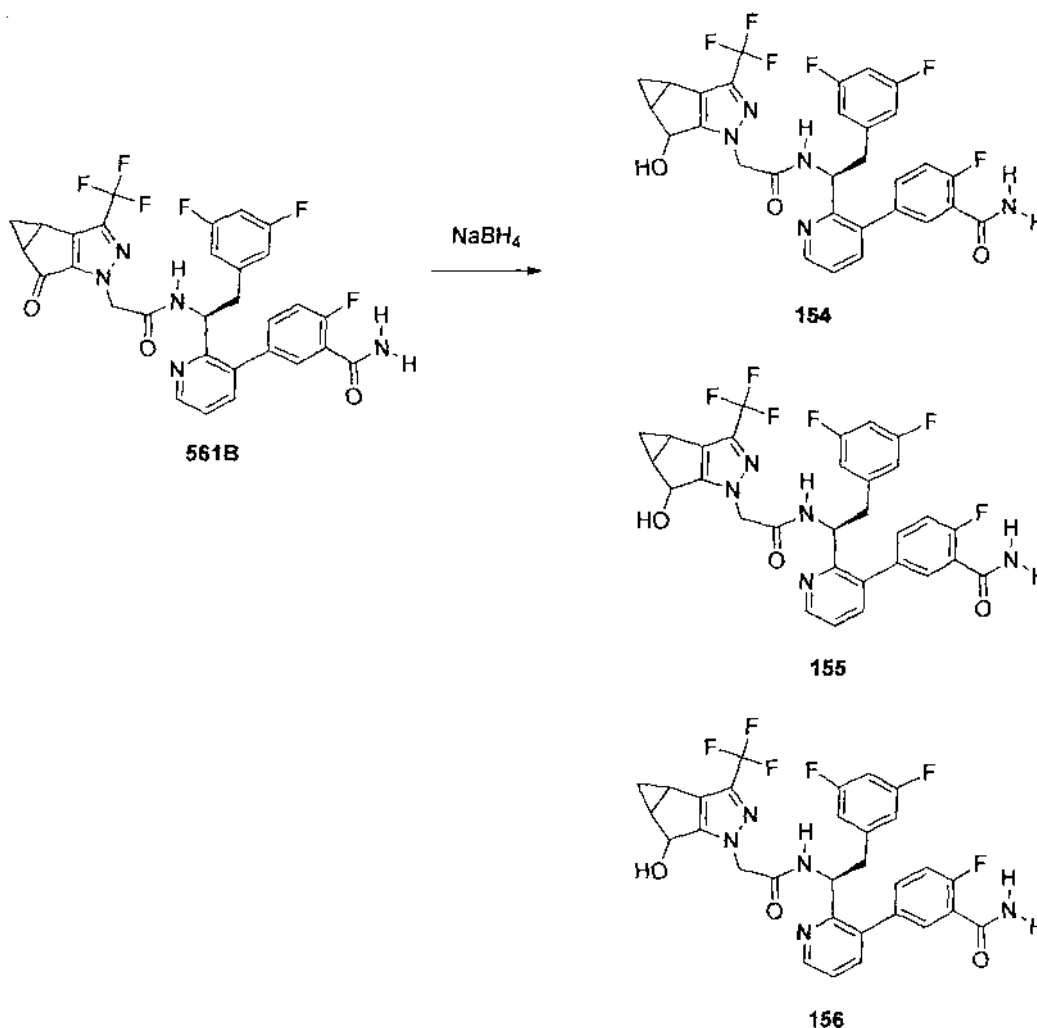
**Ejemplo 153**

35

Síntesis de N-((S)-1-(3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-1-(ciclopentanocarbonil)pirrolidin-2-carboxamida (**153**):

5 El compuesto del título se preparó (6 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 1-(ciclopentanocarbonil)pirrolidin-2-carboxílico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cdCl}_3$ )  $\delta$  8,78 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,28 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,28 (d,  $J = 28,6$  Hz, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,13 (s, 6H), 1,93 (s, 6H), 1,61 (d,  $J = 43,1$  Hz, 6H).

10 **Ejemplo 154.155 y 156**



15 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-hidroxi-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**154**):

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **325B** en el ejemplo 325 utilizando **561B**. La purificación de la mezcla en bruto por RP HPLC dio como resultado el aislamiento de tres picos. El compuesto **154** (3,5 mg) es el pico con el tiempo de retención más corto. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cd}_3\text{cn}$ )  $\delta$  8,58 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,65 -7,43 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,61 (t, 1H), 6,27 (t, 3H), 5,34 -5,21 (m, 2H), 4,61 (c, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,94 (cd, 3H), 2,30 -1,90 (m, 3H), 1,85 (dt), 0,89 (td, 1H), 0,72 (dd, 1H). EM ( $m/z$ ) 616,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-hidroxi-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**155**):

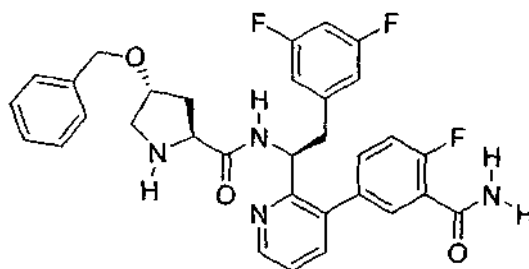
30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **325B** en el ejemplo 325 utilizando **561B**. La purificación de la mezcla en bruto por RP HPLC dio como resultado el aislamiento de tres picos. El compuesto **155** (5 mg) es el pico con el segundo tiempo de retención más corto y es una mezcla de diastereómeros. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cd}_3\text{cn}$ )  $\delta$  8,57 -8,45 (m, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,66 -7,41 (m, 2H), 7,41 -7,06 (m, 3H), 7,06 -7,03 (m,

1H), 6,61 (d, 2H), 6,50 (d, 1H), 6,33-5,90 (m, 4H), 5,27 -5,06 (m, 2H), 4,64 -4,47 (m, 2H), 3,62 (s, 6H), 3,17 -2,66 (m, 3H), 1,96 (ddd, 3H), 1,75 (dt), 1,09-0,87 (m, 1H), 0,78 (dd, 1H), 0,61 (d, 1H), 0,02 (dd,  $J = 8,3, 4,7$  Hz, 1H). EM ( $m/z$ ) 616,1 [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-hidroxi-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (156):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **325B** en el ejemplo 325 utilizando **561B**. La purificación de la mezcla en bruto por RP HPLC dio como resultado el aislamiento en tres picos. El compuesto 156 (4 mg) es el pico con el tiempo de retención más largo y es una mezcla de diastereómeros. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>cn) δ 8,68 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 -7,23 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,34 (d, 4H), 5,34 (d, 2H), 4,74 (dd, 2H), 3,00 (d, 3H), 2,16 (s, 1H), 1,95 (dt), 1,20 (s, 1H), 0,97 (d, 1H), 0,75 (d, 1H), 0,22 (s, 1H). EM ( $m/z$ ) 616,1 [M+H].

15 **Ejemplo 157**

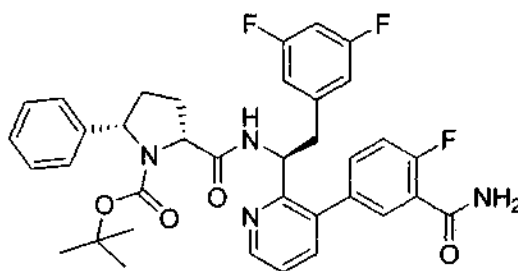


**157**

- 20 Síntesis de (2S,4R)-4-(benciloxi)-N-((S)-1-(3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (157):

El compuesto del título se preparó (9 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 125 utilizando **145**. EM ( $m/z$ ) 575,4 [M+H]<sup>+</sup>.

25 **Ejemplo 158**



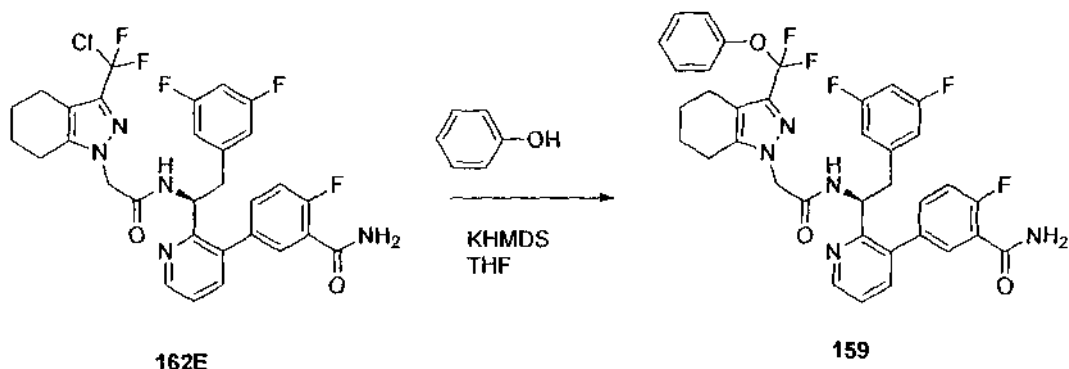
**158**

- 30 Síntesis de 2-((S)-1-(3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamoil-5-fenilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,5S)-terc-butilo (**158**):

El compuesto del título se preparó (6 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido (2R,5S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 8,74 (d, 1H), 8,6 (m, 1H) 7,86 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,33 -7,22 (m, 10H), 6,59 (s, 1H), 6,19 (d, 2H), 6,06 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,59 (d, 1H), 3,11 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,53 (s, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,86 (s, 1H), 1,41 (s, 10H). EM ( $m/z$ ) 645,1 [M+H]<sup>+</sup>.

35

## Ejemplo 159



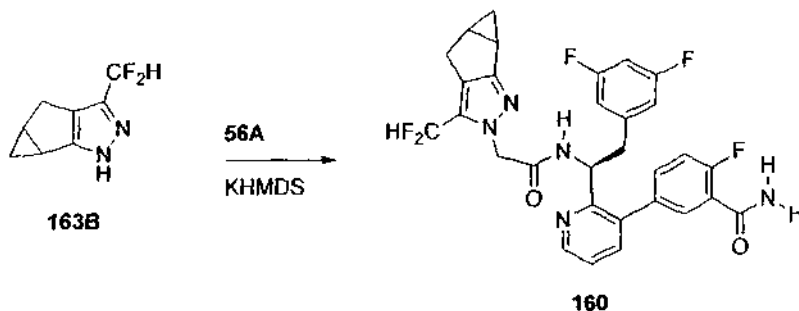
- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3-(difluoro(fenoxi)metil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (159):

Se disolvió (S)-5-(2-(1-(2-(3-(clorodifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (36 mg, 0,06 mmol) en THF (0,6 ml) y se trató con KHMDS (2,7 mg, 0,14 mmol). Se añadió fenol (14 mg, 0,15 mmol) a la mezcla de reacción la temperatura se elevó a 45 °C. Después de agitar durante 16 h, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por RP HPLC para proporcionar el compuesto del título (7 mg) en forma de una mezcla con su regioisómero ((S)-5-(2-(1-(2-(3-(difluoro(fenoxi)metil)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida : RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,88 (d, 1 H), 8,81 -8,59 (m, 2H), 7,84 -7,55 (m, 4H), 7,55 -7,14 (m, 8H), 7,10 (d, 1H), 7,05 -6,81 (m, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,47 (d, 1H), 5,22 -5,12 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,74 (d, 16H), 3,18 -2,72 (m, 3H), 2,52 -2,42 (m, 12H), 2,25 (d, 1H), 1,60 (s, 6H). EM (*m/z*) 676,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

15

## Ejemplo 160

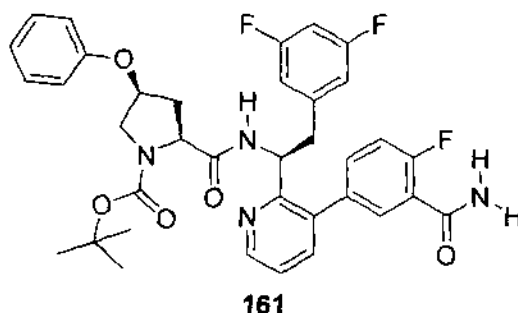


- 20 Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3-(difluorometil)-4,4a,5,5a-tetrahydro-2H-ciclopropa[4.5]ciclopenta[1,2-c]pirazol-2-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (160):

25 El compuesto del título se preparó (8 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 56 utilizando **56A** y **163B** para proporcionar a los productos regioisómeros. El compuesto del título fue el producto menor (8 mg): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,63 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,47 (dd, 3H), 7,41 -7,19 (m, 3H), 7,19 -7,09 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,80 -6,69 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,36 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,62 (d, 2H), 2,44 (d, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,34 -1,72 (m), 0,93 (d, 1H), 0,00 (d, J = 4,0 Hz, 2H). EM (*m/z*) 582,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30

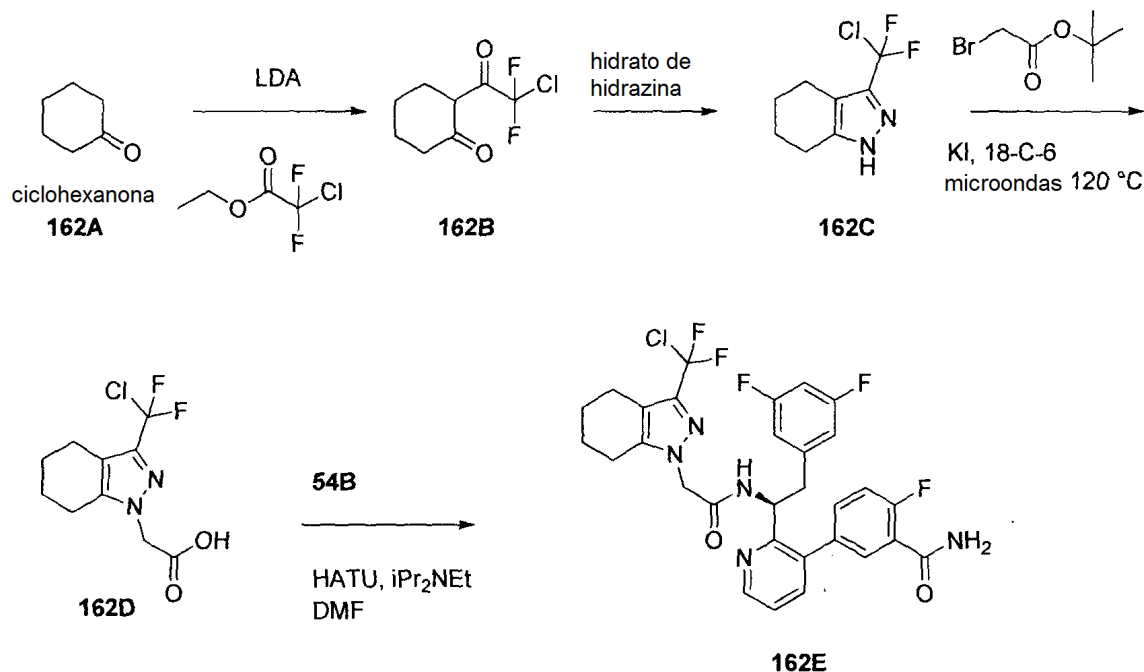
## Ejemplo 161



Síntesis de 2-((S)-1-(3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamoil)-4-fenoxipirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-*tert*-butilo (**161**):

Se preparó el compuesto del título (12 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fenoxipirrolidin-2-carboxílico. EM ( $m/z$ ) 661,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 162



10 Síntesis de 2-(2-cloro-2,2-difluoroacetyl)ciclohexanona (**162B**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **122C** en el ejemplo 122 utilizando ciclohexanona y 2-cloro-2,2-difluoroacetato de etilo.

15 Síntesis de 3-(clorodifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol (**162C**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **169D** en el ejemplo 169 utilizando 2-(2-cloro-2,2-difluoroacetyl)ciclohexanona. EM ( $m/z$ ) 207,4 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Síntesis de ácido 2-(3-(clorodifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético (**162D**):

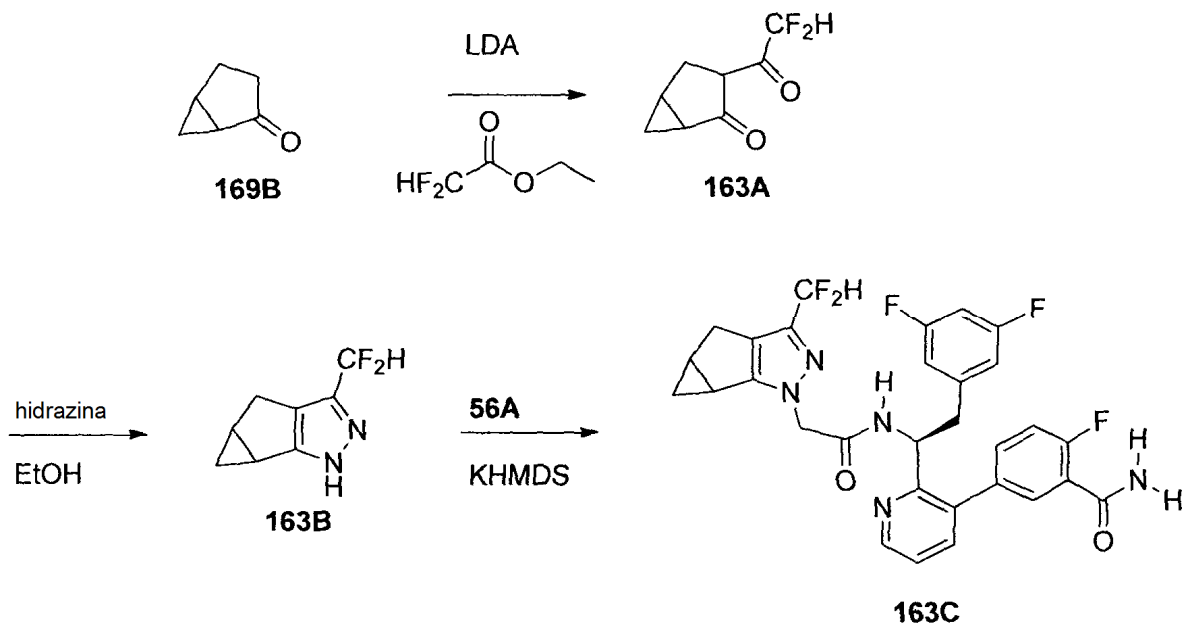
25 En un vial de microondas, se combinó 3-(clorodifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol (580 mg, 2,81 mmol) con 2-bromoacetato de *tert*-butilo (2,5 ml, 17 mmol), KI (166 mg), y 18-C-6 (catalítico) en NMP (2,8 ml). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 90 min. La reacción se repartió entre EtOAc y NaCl acuoso saturado. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título como una mezcla 1,5:1 con su regioisómero ácido 2-(3-(clorodifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)acético. EM ( $m/z$ ) 265,1 [M+H].

30 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3-(clorodifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**162E**):

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **162D**. El compuesto del título (5 mg) no fue capaz de purificarse a partir del regioisómero ((S)-5-(2-(1-(2-(3-(clorodifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida) y se probó como una mezcla. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,68 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 22,1 Hz, 3H), 7,21 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,44 (s, 2H), 1,76 (s, 4H). EM ( $m/z$ ) 618,7 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## Ejemplo 163

5 Síntesis de 3-(2,2-difluoroacetil)biciclo[3.1.0]hexan-2-ona (**163A**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **122C** en el ejemplo 122 utilizando **169B** y 2,2-difluoroacetato de etilo.

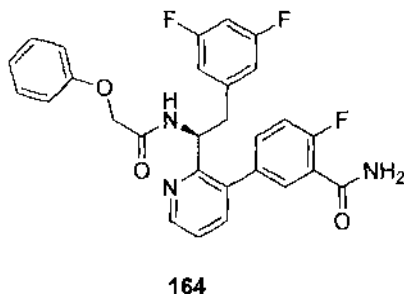
10 Síntesis de 3-(difluorometil)-4,4a,5,5a-tetrahydro-1H-ciclopropa[4.5]ciclopenta[1,2-c]pirazol (**163B**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **169D** en el ejemplo 169 utilizando **163A**. EM (*m/z*) 171,0 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3-(difluorometil)-4,4a,5,5a-tetrahydro-1H-ciclopropa[4.5]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**163C**):

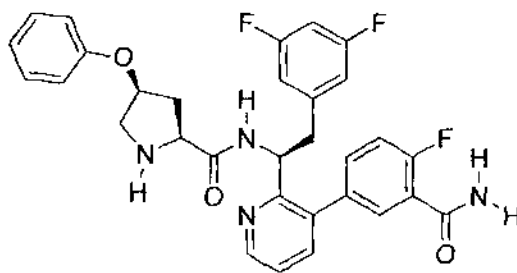
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 56 utilizando **56A** y **163B** para proporcionar a los productos regioisómeros. El compuesto del título fue el producto principal (6 mg): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,67 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,57 -7,35 (m, 3H), 7,35 -7,16 (m, 3H), 7,16 -7,01 (m, 1H), 6,69 (dd, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,35 (d, 3H), 5,23 -4,92 (m, 2H), 4,74 -4,39 (m, 4H), 3,90 (s, 1H), 2,80 (d, 3H), 2,65 -2,33 (m, 3H), 2,32 (s, 1H), 2,30 -2,22 (m), 1,81 (d, 5H), 0,77 (dd, 2H), 0,00 (d, 1H). EM (*m/z*) 582,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 164

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-fenoxiacetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**164**):

En las condiciones descritas en el ejemplo 159, el compuesto del título se aisló como producto secundario (2 mg): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,66 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,87 -7,58 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 7,54 -7,28 (m, 4H), 7,28 -7,15 (m, 2H), 6,90 (dd, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,55 (d, 2H), 5,21 (d, 2H), 4,41 (s, 3H), 3,79 (s a), 3,17 -2,90 (m, 3H), 2,52 -2,41 (m, 14H). EM (*m/z*) 506,4 [M+H]<sup>+</sup>.

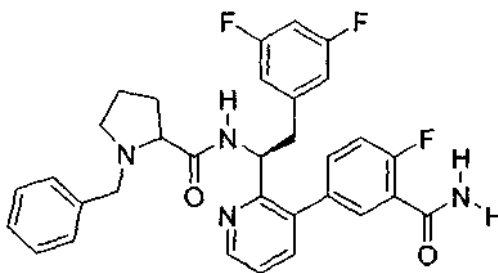
35

**Ejemplo 165****165**

- 5 Síntesis de (2S,4S)-N-((S)-1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-4-fenoxipirrolidin-2-carboxamida (**165**):

El compuesto del título se preparó (3 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 125 utilizando **161**.

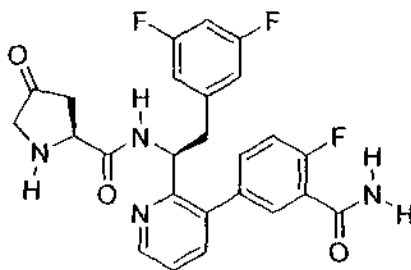
10

**Ejemplo 166****166**

- 15 Síntesis de 1-bencil-N-((S)-1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (**166**):

El compuesto del título se preparó (31 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 1-bencilpirrolidin-2-carboxílico. EM (*m/z*) 559,4 [M+H]<sup>+</sup>.

20

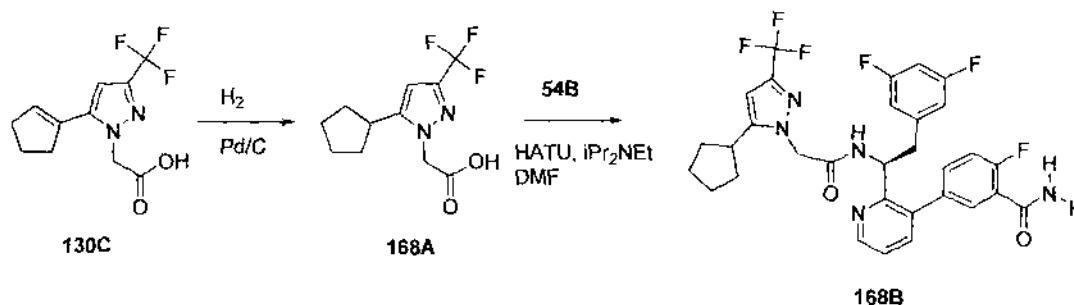
**Ejemplo 167****167**

- 25 Síntesis de (S)-N-((S)-1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-4-oxopirrolidin-2-carboxamida (**167**):

El compuesto del título se preparó (5 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 125 utilizando **137**. EM (*m/z*) 483,4 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo 168



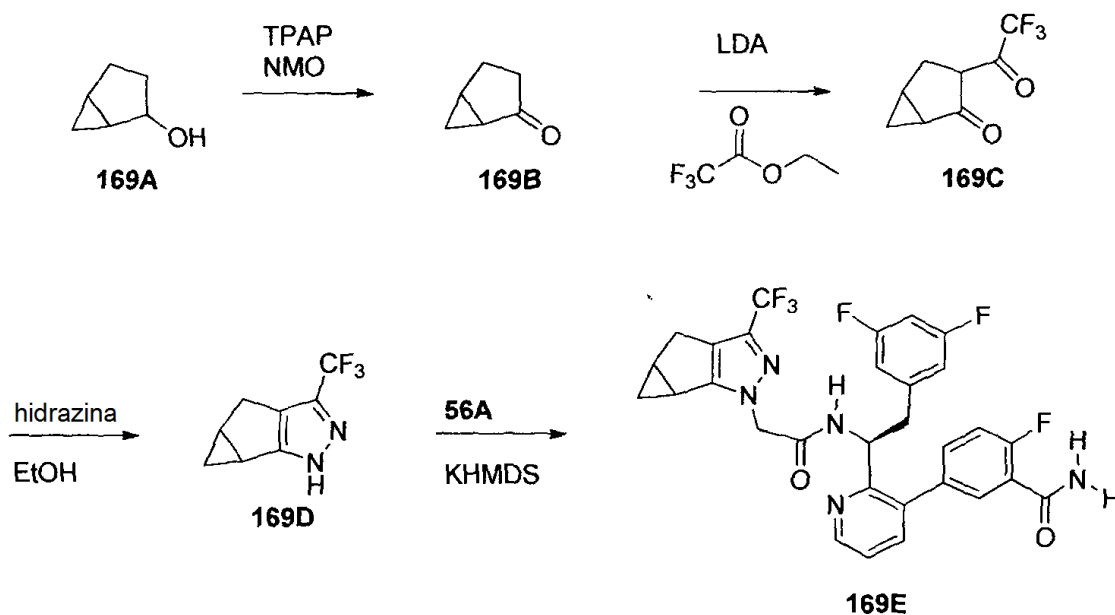
- 5 Síntesis de ácido 2-(5-ciclopentil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (**168A**):

A **130C** (30 mg, 0,11 mmol) disuelto en EtOH (4 ml) se le añadió Pd/C (5 mg) y se colocó en una atmósfera de H<sub>2</sub>. La reacción se agitó durante 16 h, después se filtró sobre celite. El eluyente se retiró al vacío. EM (*m/z*) 263,1 [M+H]<sup>+</sup>.

- 10 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(5-ciclopentil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**168B**):

El compuesto del título se preparó (5 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y **168A**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,92 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,67 -7,58 (m, 3H), 7,53 -7,31 (m, 4H), 7,29 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,57 (d, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,17 (d, 2H), 4,80 (c, 4H), 3,01 (t, 2H), 2,72 (t, 1H), 2,52 -2,41 (m, 1,77 (s, 1H), 1,77 -1,66 (m, 1H), 1,54 (d, 4H), 1,37 (d, 1H). EM (*m/z*) 616,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 169



20

- Síntesis de biciclo[3.1.0]hexan-2-ona (**169B**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **122B** en el ejemplo 122 utilizando biciclo[3.1.0]hexan-2-ol (sintetizado como se describe en J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 8664-8665).

- Síntesis de 3-(2,2,2-trifluoroacetyl)biciclo[3.1.0]hexan-2-ona (**169C**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **122C** en el ejemplo 122 utilizando biciclo[3.1.0]hexan-2-ona.

- Síntesis de 3-(trifluorometil)-4,4a,5,5a-tetrahidro-1H-ciclopropa[4.5]ciclopenta[1,2-c]pirazol (**169D**):

A 3-(2,2,2-trifluoroacetyl)biciclo[3.1.0]hexan-2-ona (290 mg, 1,5 mmol) disuelto en EtOH (14 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (2 mmol) y se calentó a 85 °C. Después de 16 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y los

35



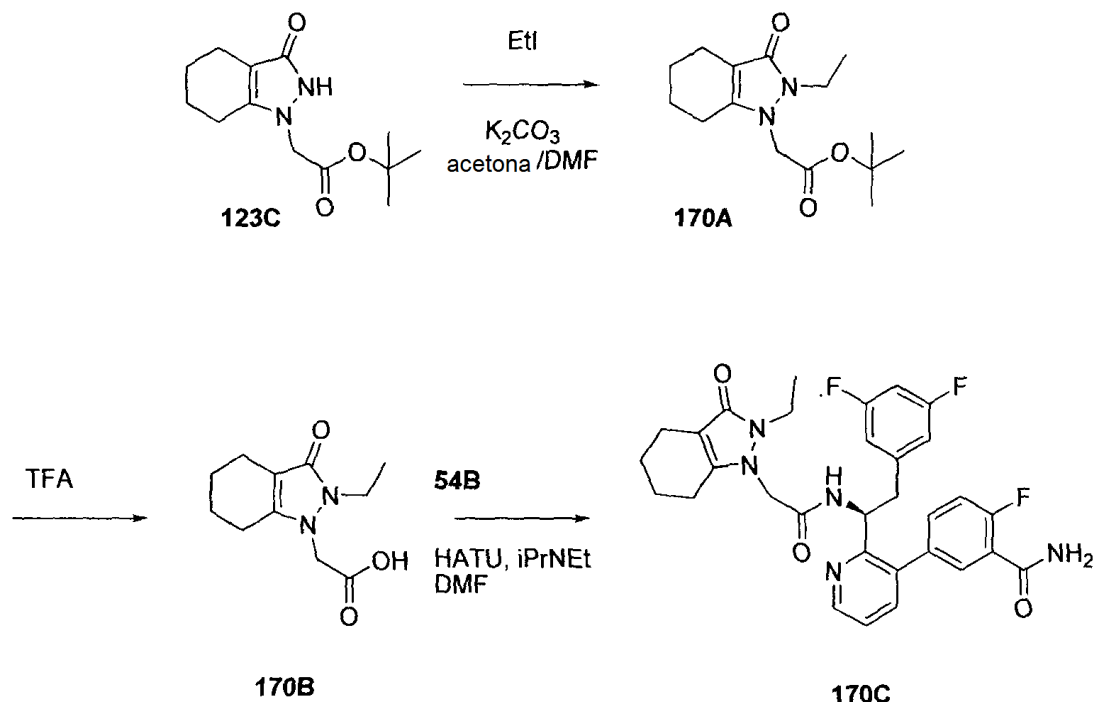
disolventes se retiraron al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se retiraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 189,0 [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-4,4a,5,5a-tetrahidro-1H-ciclopropa[4.5]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**169E**):

El compuesto del título se preparó (14 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 56 utilizando **56A** y **169D**. EM (*m/z*) 600,3 [M+H]<sup>+</sup>

10

### Ejemplo 170



- 15 Síntesis de 2-(2-etil-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (**170A**):

Se disolvió 2-(3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (52 mg, 0,21 mmol) en acetona (2 ml) y se trató con EtI (18  $\mu$ l, 0,23 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (34 mg, 0,23 mmol). Se añadió DMF (1 ml) se añadió para facilitar la solubilidad y la reacción se calentó a 50 °C durante 14 h. Se obtuvieron dos regioisómeros de alquilación. El compuesto del título fue el regioisómero menor que exhibió un tiempo de retención más corto en HPLC: EM (*m/z*) 281,1 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Síntesis de ácido 2-(2-etil-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indazol-1-il)acético (**170B**):

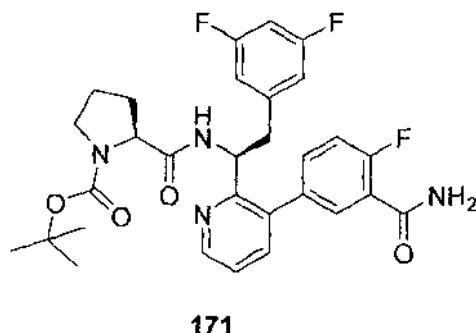
- 25 Se disolvió 2-(2-etil-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (0,1 mmol) en DCM (1 ml) y se trató con TFA (1 ml). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente al tiempo que los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el producto deseado: EM (*m/z*) 225,2 [M+H]<sup>+</sup>.

- 30 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(2-etil-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**170C**):

El compuesto del título se preparó (14 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(2-etil-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indazol-1-il)acético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od)  $\delta$  8,73 -8,66 (m, 1H), 7,63 -7,55 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,32 (ddd, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,37 (d, 2H), 5,31 (t, 1H), 4,83 (s, 20H), 4,72 -4,58 (m, 3H), 4,12 (d, 1H), 4,01 -3,67 (m, 3H), 3,29 (dt, 29H), 3,04 (t, 4H), 2,79 (s, 1H), 2,45 (d, 2H), 2,35 (d, 4H), 1,78 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,31 (t, 1H), 1,12 (t, 3H). EM (*m/z*) 578,5 [M+H]<sup>+</sup>.

35

## Ejemplo 171

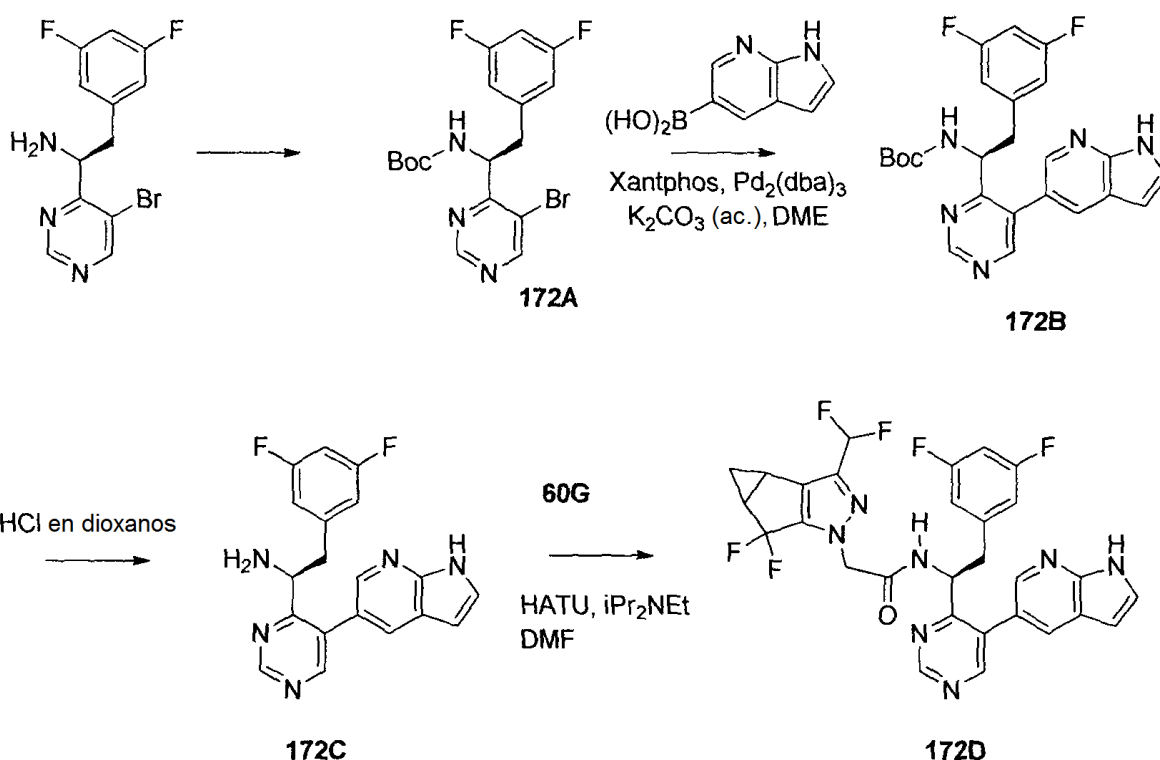


- 5 Síntesis de 2-((S)-1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamoyl)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (**171**):

El compuesto del título se preparó (6 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico. EM (*m/z*) 569,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 172



- 15 Síntesis de 1-(5-bromopirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (**172A**):

Síntesis de 1-(5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (**172B**):

- 20 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **136B** en el ejemplo 136 utilizando **172A** y ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilborónico para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 451,8 [M+H]<sup>+</sup>.

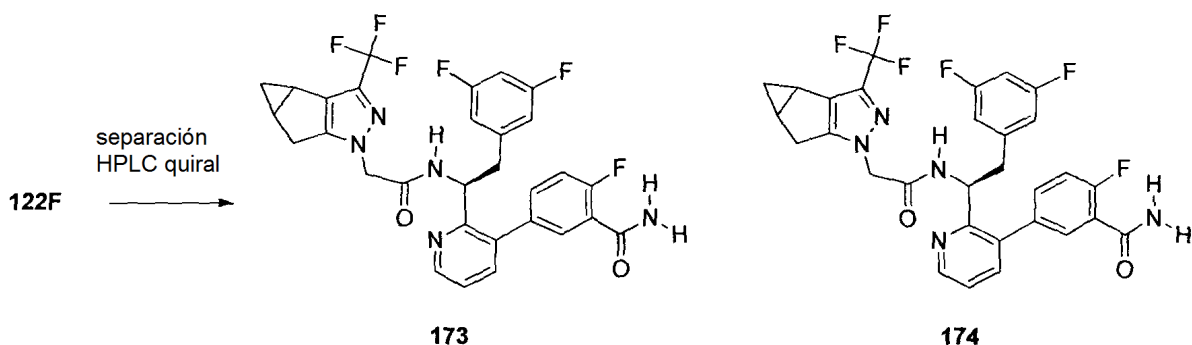
Síntesis de (S)-1-(5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanamina (**172C**):

- 25 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **136C** en el ejemplo 136 utilizando 1-(5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis de N-((S)-1-(5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**172D**):

Se preparó el compuesto del título (4 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **60G** y **172C**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>cn) δ 12,37 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,42 (s, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,74 (dd, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,37 (d, 2H), 5,30 (d, 1H), 4,74 (p, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,48 (s, 2H), 1,95 (dt), 1,39 (dd, 1H), 1,01 (s, 1H). EM (m/z) 598,1 [M+H]<sup>+</sup>.

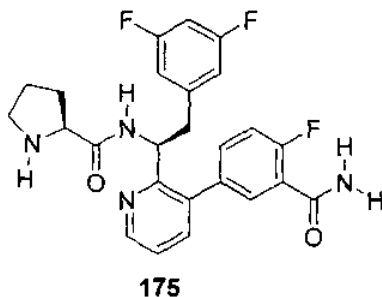
#### Ejemplos 173 y 174



Síntesis de 5-(2-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-((3bR,4aR)-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida y 5-(2-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-((3bS,4aS)-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**173** y **174**):

Los compuestos del título se separaron a partir de la mezcla diastereomérica **122F** por semi-HPLC preparativa quiral equipada con una columna IC de Chiralpak ejecutando una mezcla 70:30 Hep:IPA para obtener los compuestos deseados en forma de diastereómeros puros: **173** (14 mg): HPLC tr = 11,5 min; EM (m/z) 600,4 [M+H]<sup>+</sup>. **174** (12 mg): HPLC tr = 13,5 min; EM (m/z) 600,4 [M+H]<sup>+</sup>. Se desconoce la estereoquímica absoluta.

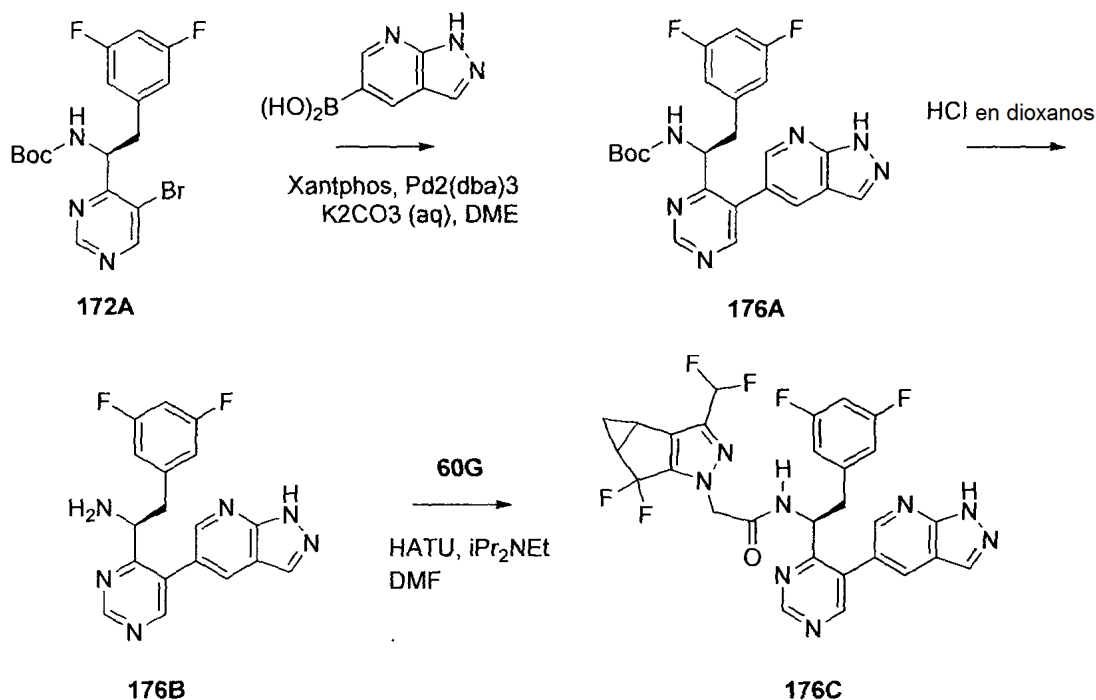
#### Ejemplo 175



Síntesis de (S)-N-((S)-1-(3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (**175**):

El compuesto del título se preparó (4 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 125 utilizando **171**. EM (m/z) 469,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 176



5 Síntesis de 1-(5-(1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (**176A**):

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **136B** en el ejemplo 136 utilizando **172A** y ácido 1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-ilborónico para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 452,8 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Síntesis de (S)-1-(5-(1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanamina (**176B**):

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **136C** en el ejemplo 136 utilizando 1-(5-(1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo para proporcionar el compuesto del título.

15

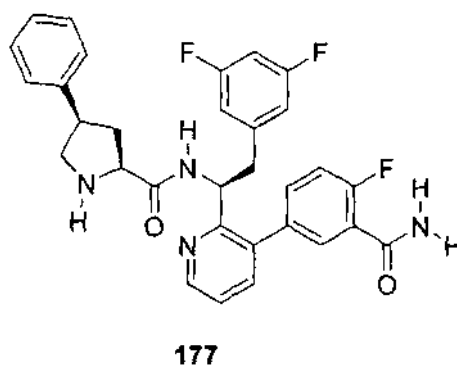
Síntesis de N-((S)-1-(5-(1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropano[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**176C**):

20

Se preparó el compuesto del título (2 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **60G** y **176B**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>cn) δ 9,23 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,73 (dd, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,33 (d, 2H), 5,33 (c, 1H), 4,87 -4,65 (m, 3H), 2,99 (dd, 3H), 2,48 (s, 2H), 1,95 (dt), 1,39 (dd, 1H), 1,01 (s, 1H). EM (*m/z*) 599,0 [M+H]<sup>+</sup>.

25

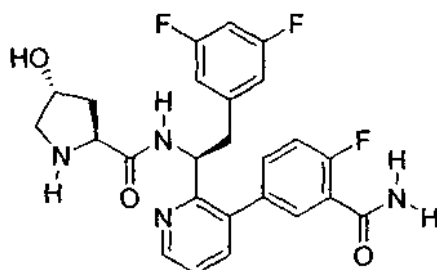
## Ejemplo 177



Síntesis de (2S,4R)-N-((S)-1-(3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (**177**):

5 El compuesto del título se preparó (11 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 125 utilizando **148**. EM (*m/z*) 545,2 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 178

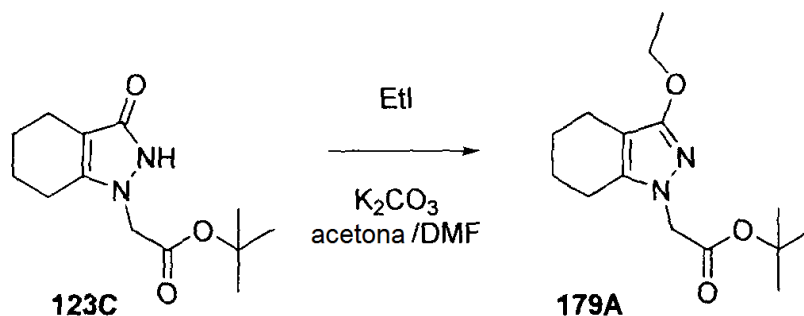


**178**

10 Síntesis de (2S,4R)-N-((S)-1-(3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (**178**):

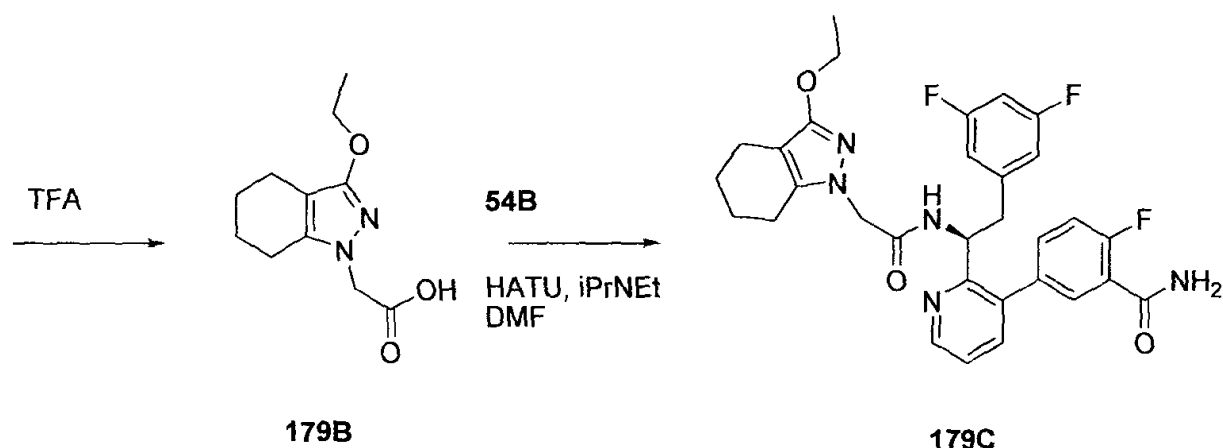
15 El compuesto del título se preparó (10 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 125 utilizando **132**. EM (*m/z*) 485,4 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 179



**123C**

**179A**



**179B**

**179C**

20 Síntesis de 2-(3-etoxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de *terc*-butilo (**179A**):

En las condiciones descritas para la síntesis de **170A** en el ejemplo 170, el compuesto del título se sintetizó como el regioisómero principal que exhibió el tiempo de retención más corto en HPLC: EM (*m/z*) 281,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25

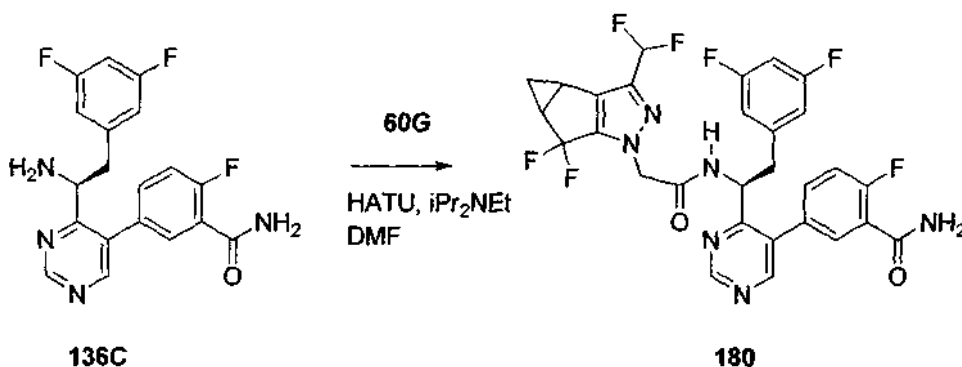
Síntesis de ácido 2-(3-etoxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético (**179B**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **170B** en el ejemplo 170: EM ( $m/z$ ) 225,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-etoxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**179C**):

10 El compuesto del título se preparó (70 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(3-etoxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,66 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,56-7,43 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,67 (t, 1H), 6,32 (d, 2H), 5,38 (t, 1H), 4,84 (s, 10H), 4,52 (s, 2H), 4,14 (c, 2H), 3,29 (dt, 9H), 2,99 (d, 2H), 2,34 (dt, 4H), 1,78-1,64 (m, 4H), 1,33 (t, 3H). EM ( $m/z$ ) 578,7 [M+H]<sup>+</sup>.

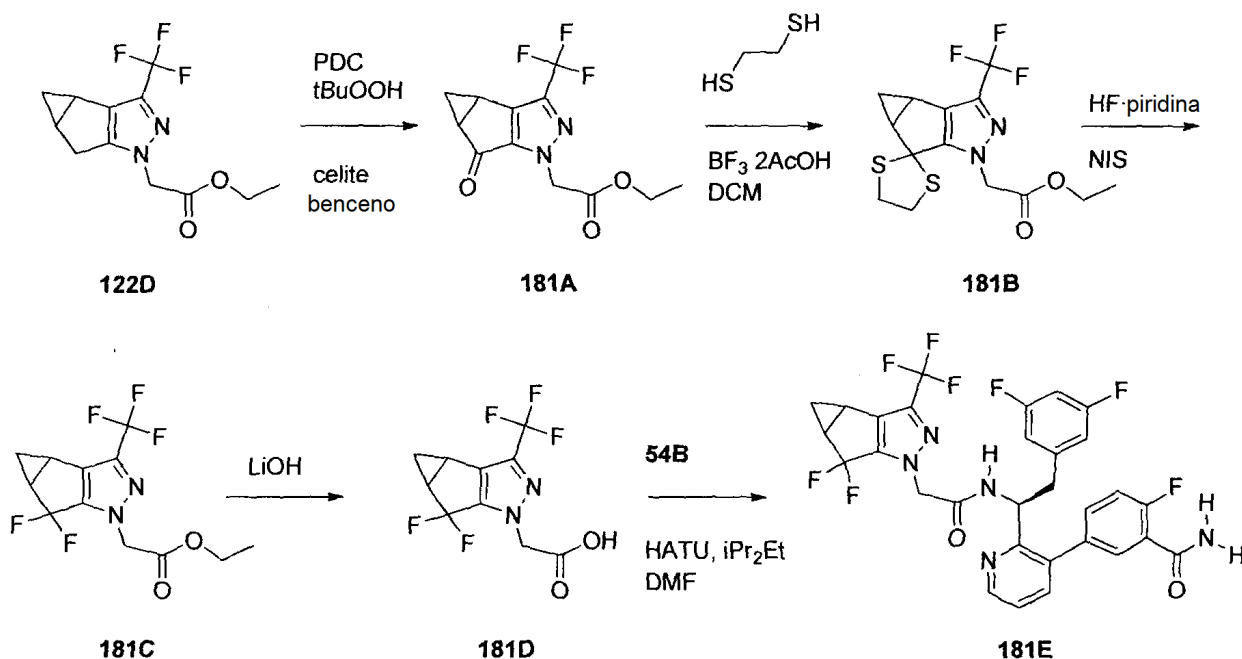
### 15 Ejemplo 180



20 Síntesis de 5-(4-((1S)-1-(2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)pirimidin-5-il)-2-fluorobenzamida (**180**):

25 Se preparó el compuesto del título (51 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **60G** y **136C**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsod) δ 9,25 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,59 (s, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,70 (d, 3H), 3,37 (s a), 3,00 (d, 3H), 2,51-2,42 (m), 1,33 (s, 1H), 0,87 (s, 1H). EM ( $m/z$ ) 619,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 181



30

Síntesis de 2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (**181A**):

5 Se combinaron 2-(3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (1,92 g, 7 mmol) y celite 545 (1 g / mmol) en benceno (50 ml) y se enfrió a 5 °C (justo por encima de la congelación). Se añadió PDC (10,5 g, 28 mmol) seguido de hidroperóxido de *tert*-butilo solución (5-6 M en decano, 5,1 ml, 28 mmol). La solución se dejó calentar la temperatura ambiente, después se agitó durante 3 días. La reacción se filtró sobre celite, eluyendo con EtOAc, y los disolventes se retiraron al vacío. El residuo en bruto se volvió a someter a las mismas condiciones de reacción y se dejó agitar durante 1 día. La reacción se filtró de nuevo sobre celite, eluyendo con EtOAc y los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,1 g) como una mezcla con **122D** (relación determinada con RMN 19F): EM (*m/z*) 289,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 2-(3-(trifluorometil)-4,4a-dihidroespiro[ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-5,2'-[1.3]ditiolan]-1(3bH)-il)acetato de etilo (**181B**):

15 Se combinaron 2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol -1-il)acetato de etilo (1,1 g, 3,8 mmol) y etanodiol (0,54 ml, 6,4 mmol) en DCM (12 ml) al que se añadió el complejo ácido acético BF<sub>3</sub> (0,88 ml, 6,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La CLEM mostró la conversión completa del material de partida ceto al producto. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Los extractos orgánicos se separaron y se secaron con NaCl acuoso saturado. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar 900 mg del compuesto del producto del título como una mezcla con compuesto **122D**. EM (*m/z*) 365,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Síntesis de 2-(5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (**181C**):

30 En una botella de Teflon, se suspendió NIS (1,34 g, 5,93 mmol) en DCM (1,5 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió piridina HF (4 ml). Se disolvió 2-(3-(trifluorometil)-4,4a-dihidroespiro[ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-5,2'-[1.3]ditiolan]-1(3bH)-il)acetato en DCM (2,5 ml) y se añadió gota a gota. La reacción se agitó 30 min a -78 °C, después se dejó calentar lentamente a -30 °C. La reacción se mantuvo a -30 °C durante 3 h. A un vaso de 1 l cargado con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml), se añadió hielo para incrementar el volumen hasta 250 ml y se agitó vigorosamente. La reacción se vertió en la solución inactiva básica. La solución se extrajo con EtOAc (3 x), los orgánicos se separaron y se secaron con NaCl acuoso saturado. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título (320 mg): EM (*m/z*) 311,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de ácido 2-(5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (**181D**):

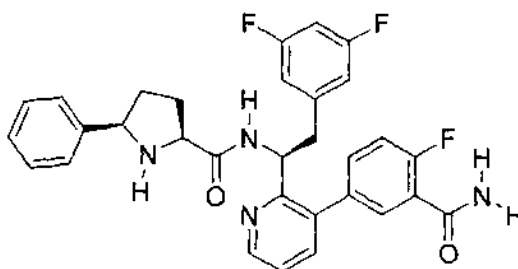
40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **122F** en el ejemplo 122 utilizando **181C**. EM (*m/z*) 283,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**181E**):

45 El compuesto del título (10 mg) se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y **181D**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,97 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,75 -7,57 (m, 3H), 7,41 (dd, 2H), 7,35 -7,24 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,77 (dt, 4H), 3,88 (s a), 2,98 (d, 2H), 2,51 -2,42 (m), 1,36 (s, 1H), 0,96 (s, 1H). EM (*m/z*) 636,1 [M+H]<sup>+</sup>.

50

### Ejemplo 182



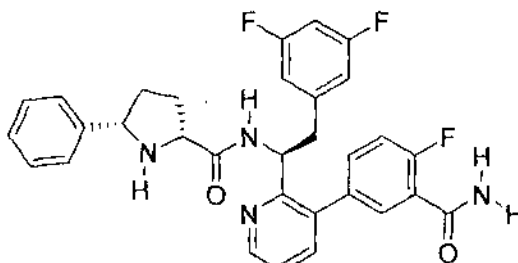
**182**

55

Síntesis de (2S,5R)-N-((S)-1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxamida (**182**):

5 El compuesto del título se preparó (3 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 125 utilizando **139**. EM ( $m/z$ ) 545,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 183

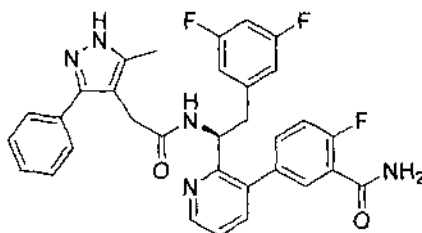


**183**

10 Síntesis de (2R,5S)-N-((S)-1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxamida (**183**):

15 El compuesto del título se preparó (3 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 125 utilizando **158**. EM ( $m/z$ ) 545,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 184



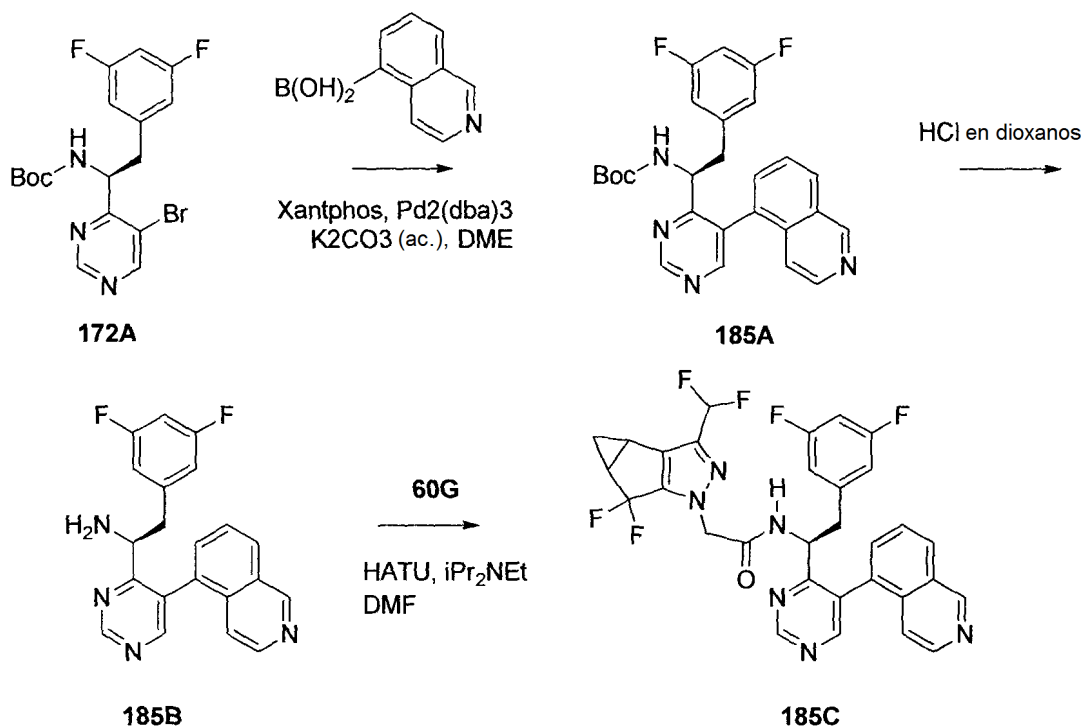
**184**

20 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**184**):

25 El compuesto del título se preparó (9 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)acético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,66 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,62 (dd, 2H), 7,54 -7,36 (m, 4H), 7,36 -7,02 (m, 3H), 6,92 (t, 1H), 6,53 (d, 2H), 5,17 (d, 1H), 3,26 (s, 2H), 2,95 (d, 2H), 2,52 -2,42 (m, 13H), 1,99 (s, 2H), 1,87 (s, 1H). EM ( $m/z$ ) 570,8 [M+H]<sup>+</sup>.



## Ejemplo 185



- 5 Síntesis de 2-(3,5-difluorofenil)-1-(5-(isoquinolin-5-il)pirimidin-4-il)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (**185A**):

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **136B** en el ejemplo 136 utilizando **172A** y ácido isoquinolin-6-ilborónico para proporcionar el compuesto del título. EM ( *m/z*) 463,3 [M+H]<sup>+</sup>.

- 10 Síntesis de (S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(5-(isoquinolin-5-il)pirimidin-4-il)etanamina (**185B**):

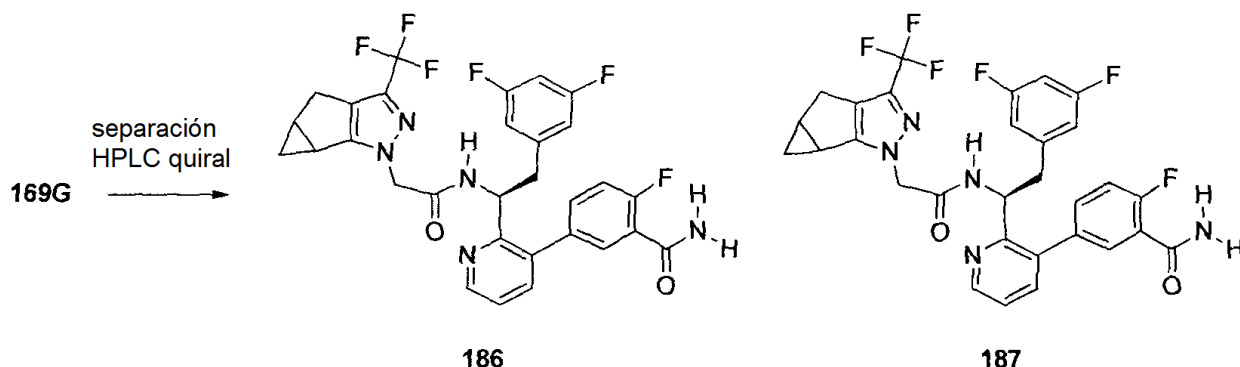
Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **136C** en el ejemplo 136 utilizando 2-(3,5-difluorofenil)-1-(5-(isoquinolin-5-il)pirimidin-4-il)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo para proporcionar el compuesto del título.

- 15 Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropano[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(5-(isoquinolin-5-il)pirimidin-4-il)etil)acetamida (**185C**):

- 20 Se preparó el compuesto del título (4 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **60G** y **185B**. El compuesto del título existe como una mezcla de isómeros rotacionales que se confirmó por un experimento RMN a alta temperatura. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 9,62 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,44 -9,38 (m, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,88 (t, 1H), 8,75 -8,67 (m, 2H), 8,46 -8,29 (m, 3H), 8,01 -7,60 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,10 -6,92 (m, 3H), 6,92 -6,68 (m, 2H), 6,44 (s, 2H), 6,21 (d, 2H), 4,90 (d, 2H), 4,78 -4,45 (m, 8H), 2,97 (t, 3H), 2,91 -2,82 (m, 1H), 2,50 -2,41 (m), 1,34 (d, 2H), 0,88 (s, 1H), 0,81 (s, 1H). EM ( *m/z*) 609,4 [M+H]<sup>+</sup>.

25

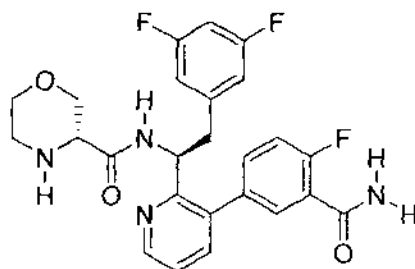
## Ejemplos 186 y 187



Síntesis de 5-(2-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-((4aS,5aS)-3-(trifluorometil)-4,4a,5,5a-tetrahidro-1H-ciclopropa[4.5]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida y 5-(2-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-((4aR,5aR)-3-(trifluorometil)-4,4a,5,5a-tetrahidro-1H-ciclopropa[4.5]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**186** y **187**):

Los compuestos del título se separaron a partir de la mezcla diastereomérica **169G** por semi-HPLC preparativa quiral equipada con una columna IC de Chiralpak ejecutando una mezcla 70:30 de Hep:IPA para obtener los compuestos deseados en forma de diastereómeros puros: **186** (4 mg): HPLC tr = 12,4 min; EM (*m/z*) 600,4 [M+H]<sup>+</sup>. **187** (3 mg): HPLC tr = 14,0 min; EM (*m/z*) 600,4 [M+H]<sup>+</sup>. Se desconoce la estereoquímica absoluta.

#### Ejemplo 188

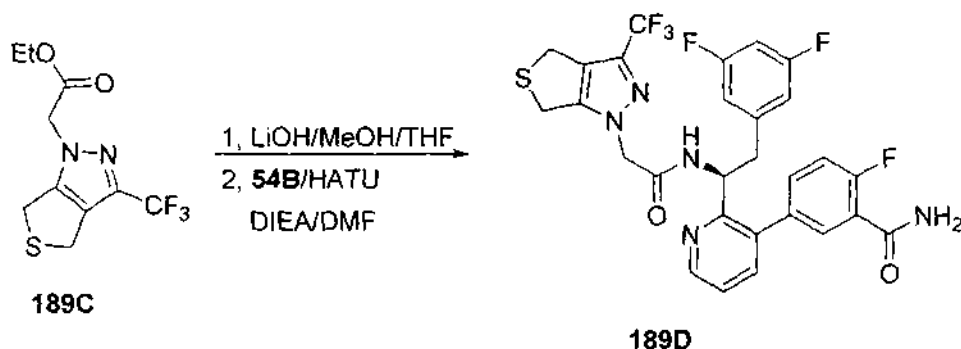
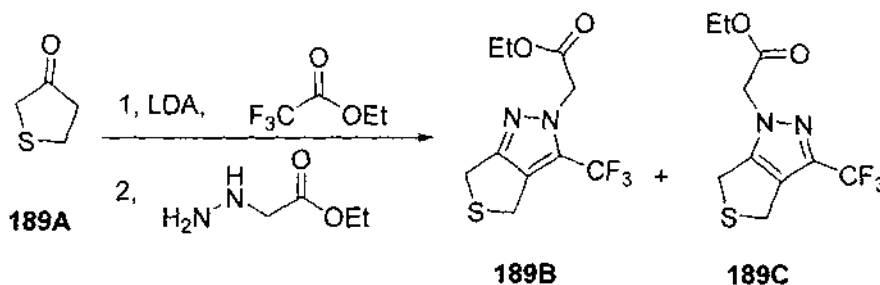


**188**

Síntesis de (R)-N-((S)-1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)morfolin-3-carboxamida (**188**):

El compuesto del título se preparó (6 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 125 utilizando **133**.

#### Ejemplo 189



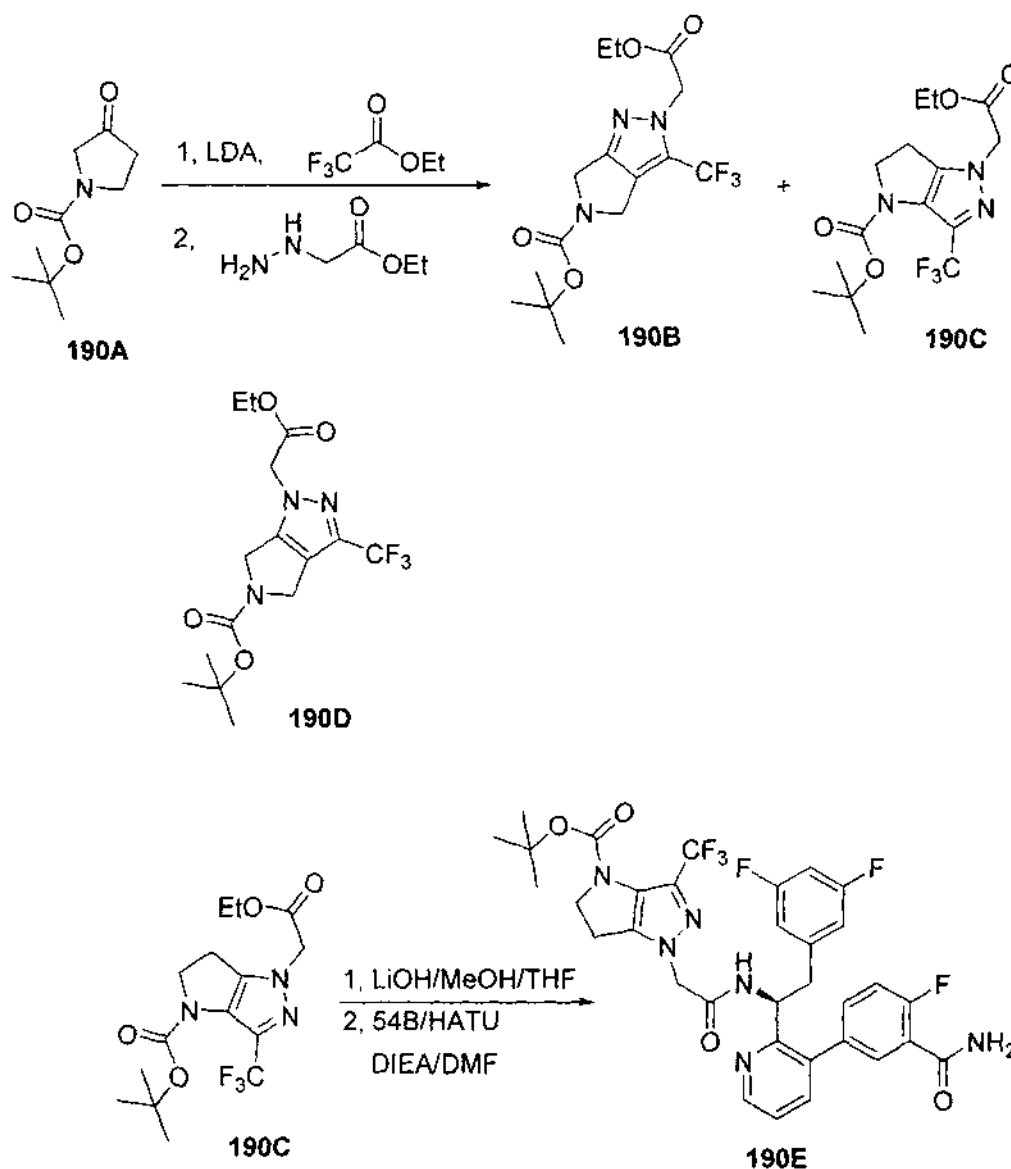
Síntesis de 2-(3-(trifluorometil)-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-2-il)acetato de etilo (**189B**) y 300 mg de 2-(3-(trifluorometil)-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (**189C**)

Se prepararon los compuestos **189B** y **189C** de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 122 sustituyendo por dihidrotiofen-3(2H)-ona para proporcionar 80 mg de **189B** y 300 mg de **189C**. **189B**: EM (*m/z*) 281 [M+H]<sup>+</sup> y **189C**: EM (*m/z*) 281 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**189D**):

El compuesto **189D** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 122 sustituyendo **122D** por **189C** para proporcionar 18 mg del compuesto del título: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,76-8,68 (m, 1H), 7,72-7,63 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 1H), 7,42-7,25 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 1H), 6,67 (t, 1H), 6,32 (d, 2H), 5,35 (t, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,94 (d, 4H), 3,05 (d, 2H). EM ( $m/z$ ) 606  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 190



Síntesis de 2-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (**190B**), 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidropirrol[3,2-c]pirazol-4(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (**190C**) y 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (**190D**):

Se prepararon los compuesto **190B**, **190C** y **190D** de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 122 sustituyendo 122B por 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo para proporcionar 60 mg de **190B**, 35 mg de **190C** y 60 mg de **190D**. **190B**: EM ( $m/z$ ) 364  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , **190C**: EM ( $m/z$ ) 364  $[\text{M}+\text{H}]^+$  y **190D**: EM ( $m/z$ ) 364  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

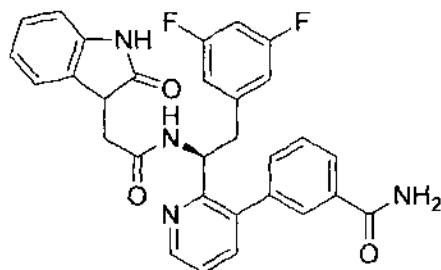
Síntesis de 1-(2-((1-(3-(3-carbamoi-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)-5,6-dihidropirrol[3,2-c]pirazol-4(1H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (**190E**):

El compuesto **190E** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 122 sustituyendo **122D** por **190C** para proporcionar 46 mg del compuesto del título: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,70 (d, 1H), 7,61 (d,

1H), 7,42 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,27 -7,16 (m, 1H), 6,66 (t, 1H), 6,32 (d, 2H), 5,34 (t, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,46 (dd, 4H), 3,06 (dd, 3H), 1,50 (s, 9H). EM (*m/z*) 689 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 191

5



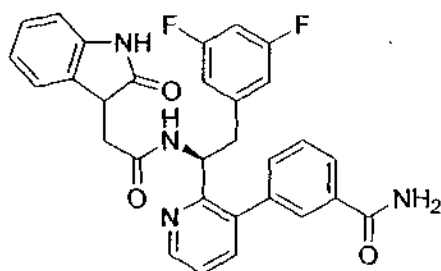
**191**

Síntesis de 3-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(2-oxoindolin-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**191**):

10 El compuesto 191 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 50 utilizando **50C** y ácido 2-(2-oxoindolin-3-il)acético para proporcionar 44 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 9,83 (d, 1H), 9,03 -8,72 (m, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,01 -7,70 (m, 2H), 7,67 -7,45 (m, 2H), 7,44 -7,25 (m, 2H), 7,02 (dt, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,71 (ddd, 2H), 6,47 (d, 2H), 5,19 -4,96 (m, 1H), 3,82 (dt, 1H), 2,93 (dd, 2H), 2,40 -2,16 (m, 2H).; MS (*m/z*) 527 [M+H]<sup>+</sup>.

15

### Ejemplo 192



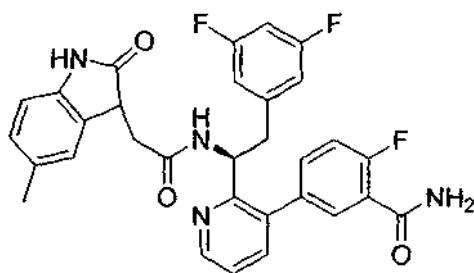
**192**

20 Síntesis de 3-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(2-oxoindolin-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**192**):

El compuesto 192 se purificó a partir del compuesto **191** por RP HPLC usando una columna C18 con un gradiente de H<sub>2</sub>O, TFA al 0,1 %-acetonitrilo. El eluyente rápido se recogió y se concentró para proporcionar 18 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 9,89 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,69 -8,61 (m, 1H), 8,02 -7,81 (m, 2H), 7,70 -7,56 (m, 2H), 7,48 -7,27 (m, 4H), 7,06 (t, 2H), 6,92 (t, 1H), 6,85 -6,70 (m, 2H), 6,51 (d, 2H), 5,14 (d, 1H), 3,88 (t, 2H), 2,99 (d, 2H), 2,44 -2,20 (m, 2H). EM (*m/z*) 527 [M+H]<sup>+</sup>.

25

### Ejemplo 193



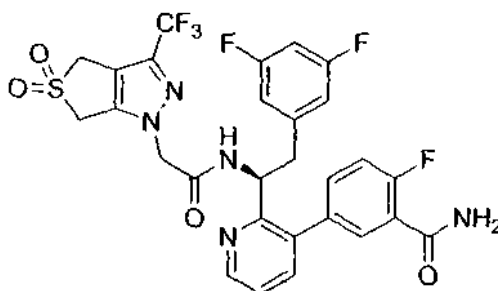
**193**

30

Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-metil-2-oxoindolin-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**193**):

El compuesto 193 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(5-metil-2-oxoindolin-3-il)acético para proporcionar 18 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,71 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,49 (ddd, 1H), 7,45 -7,07 (m, 3H), 7,07 -6,57 (m, 5H), 6,27 (t, 2H), 5,34 (dd, 1H), 3,71 (t, 1H), 3,04 -2,85 (m, 3H), 2,75 -2,62 (m, 1H). EM (*m/z*) 559 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 194

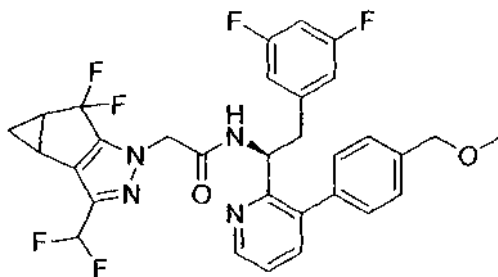


**194**

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5,5-dioxido-3-(trifluorometil)-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**194**):

El compuesto 194 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 197 utilizando **189** (60 mg, 0,1 mmol), ácido 3-cloroperbenzoico (87 mg, 77 % máx., 0,2 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C para proporcionar 20 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,61 (dd, 1H), 7,93 -7,80 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58 -7,44 (m, 2H), 7,44-7,30 (m, 2H), 7,19 (ddd, 3H), 6,56 (tt, 1H), 6,23 (dd, 2H), 5,38 (s, 1H), 5,25 (dd, 1H), 4,91 (d, 2H), 4,75 (s, 5H), 4,45-4,18 (m, 4H), 4,00 (dd, 1H), 3,21 (dt, 3H), 3,09 -2,86 (m, 2H), 2,22 -2,03 (m, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,17 (dd, 2H), 1,13-0,97 (m, 1H), 0,80 (dd, 1H). EM (*m/z*) 638 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 195

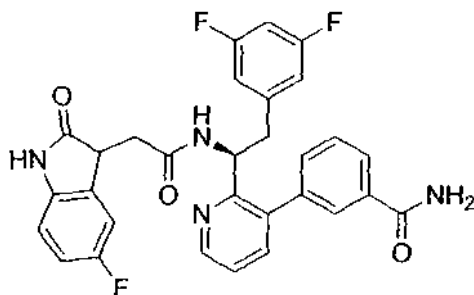


**195**

Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-(metoximetil)fenil)piridin-2-il)etil)acetamida (**195**):

El compuesto 195 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 68 utilizando **68A** y ácido (4-(metoximetil)fenil)borónico para proporcionar 13 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,65 (d, 1H), 7,63 (dd, 8,0 Hz, 2H), 7,45 (dd, 2H), 7,35 (dd, 3H), 7,14 -7,01 (m, 2H), 6,68 (ddd, 3H), 6,24 (d, 2H), 5,44 (dd, 1H), 4,48 (d, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,97 (dd, 2H), 2,56-2,34 (m, 2H), 1,37 (s, 1H), 1,04 (d, 1H). EM (*m/z*) 601 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 196

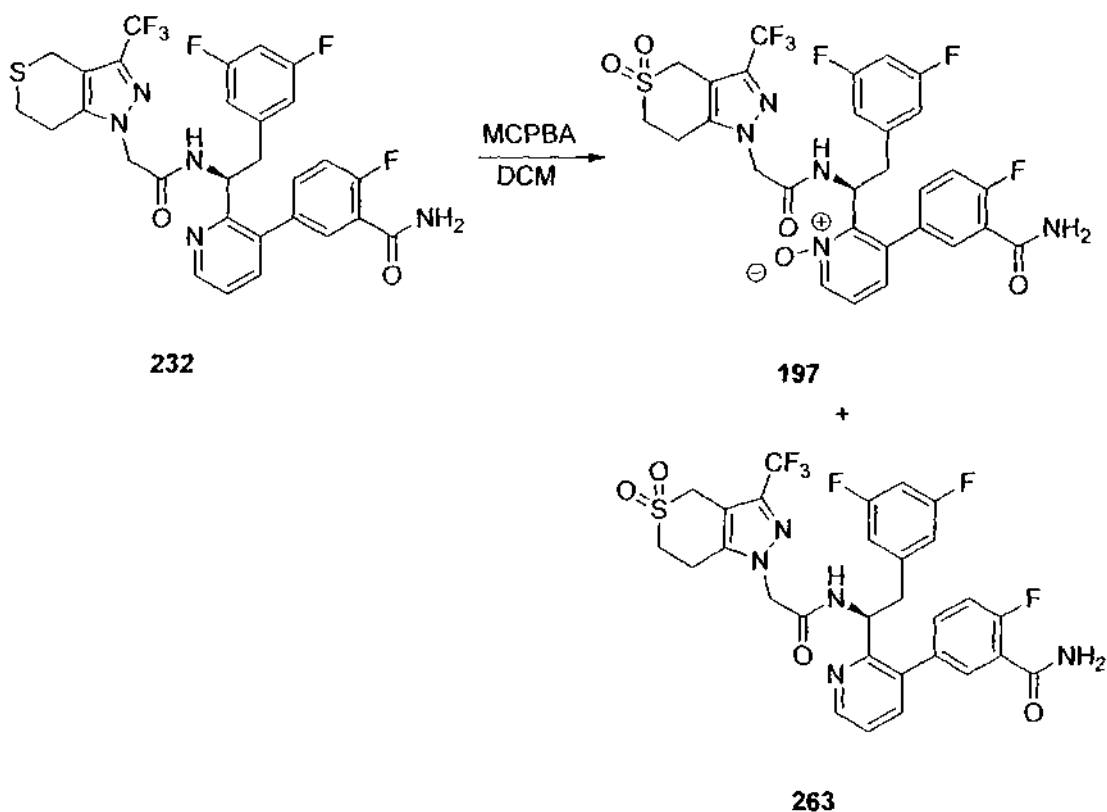


196

5 Síntesis de 3-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-fluoro-2-oxoindolin-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**196**):

El compuesto **196** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 50 utilizando **50C** y ácido 2-(5-fluoro-2-oxoindolin-3-il)acético para proporcionar 27 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 9,89 (d, 1H), 8,89 (dd, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,07 -7,72 (m, 2H), 7,72 -7,50 (m, 2H), 7,50 -7,23 (m, 3H), 7,13 -6,59 (m, 4H), 6,47 (d, 2H), 5,22 -5,02 (m, 1H), 3,92 -3,79 (m, 1H), 2,95 (dd, 2H), 2,34 (ddd, 1H). EM (*m/z*) 545 [M+H]<sup>+</sup>.

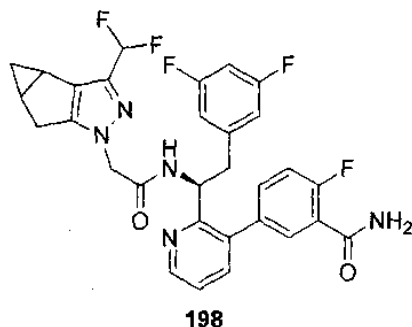
## Ejemplo 197



15 Síntesis de (S)-3-(3-(3-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5,5-dioxido-3-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiopirano[4,3-c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)etil)piridin-1-óxido) (197) y (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5,5-dioxido-3-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiopirano[4,3-c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (263): Se agitaron **232** (120 mg, 0,194 mmol) y 3-Cloroperbenzoico ácido (87 mg, 77 % máx., 0,2 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C, durante 2 horas. Los disolventes se concentraron al vacío y el residuo se purificó por RP HPLC usando una columna C18 con un gradiente de H<sub>2</sub>O, TFA al 0,1 %-acetonitrilo, para proporcionar 25 mg de 197 y 27 mg de 263: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd3od) δ 8,94 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,92 -7,79 (m, 1H), 7,51 -7,30 (m, 3H), 7,19 -7,09 (m, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,34 (d, 2H), 5,46 -5,29 (m, 1H), 4,85 (d, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,18 -2,94 (m, 4H), 0,02 -3,24 (m, 6H), 3,57 -3,44 (m, 1H), 3,31 (d, 2H); EM (*m/z*) 668 [M+H]<sup>+</sup>.

25

## Ejemplo 198

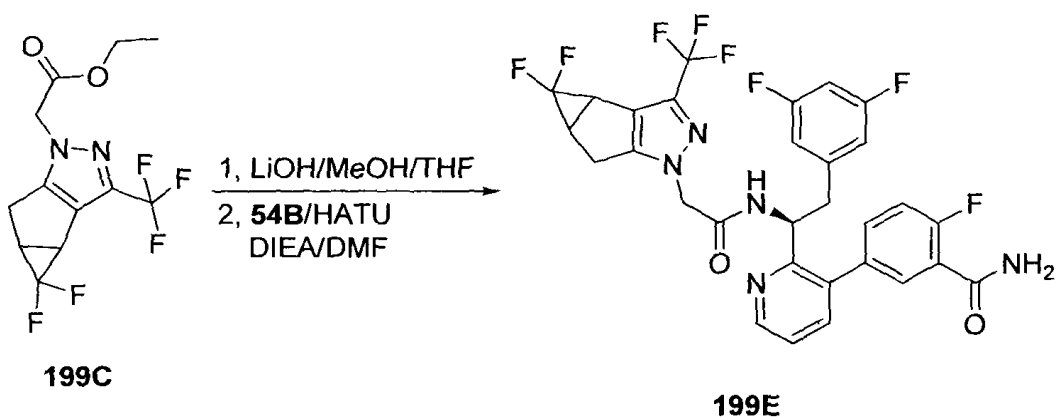
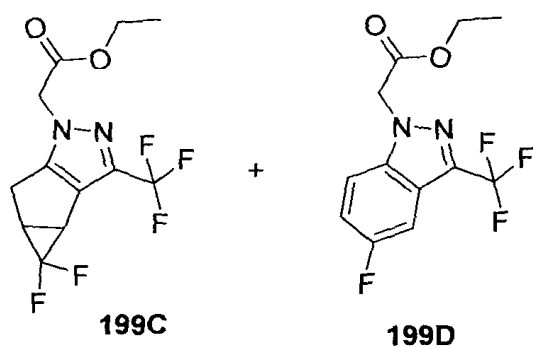
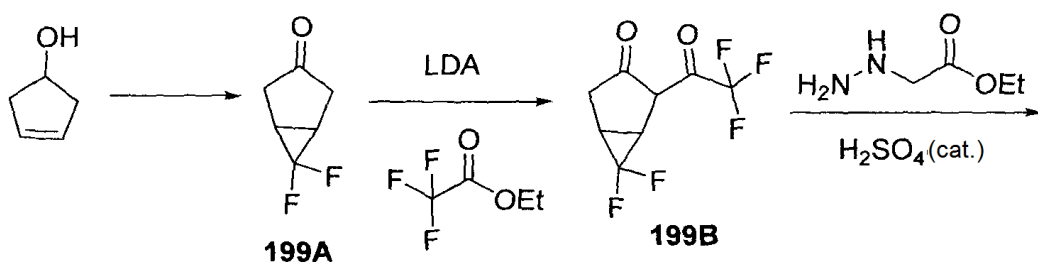


- 5 Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3-(difluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**198**):

10 El compuesto 198 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 122 sustituyendo 2,2,2-trifluoroacetato de etilo por 2,2-difluoroacetato de etilo para proporcionar 48 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,48 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,33 -7,17 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,08 -6,95 (m, 1H), 6,57 -6,22 (m, 2H), 6,12 (d, 2H), 5,14 (t, 1H), 4,57 -4,38 (m, 2H), 2,93 -2,77 (m, 2H), 2,58 (dd, 1H), 2,44 (dd, 1H), 1,89 (d, 2H), 0,86 (d, 1H), 0,01 (dd, 1H). EM (*m/z*) 582 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 199

15



Síntesis de 6,6-difluorobiciclo[3.1.0]hexan-3-ona (**199A**):

El compuesto 199A se preparó de acuerdo con el método presentado en la página 153 del documento WO 2011/059887 para proporcionar 2,77 g del compuesto del título en bruto. EM ( $m/z$ ) 133 [M+H]<sup>+</sup>.

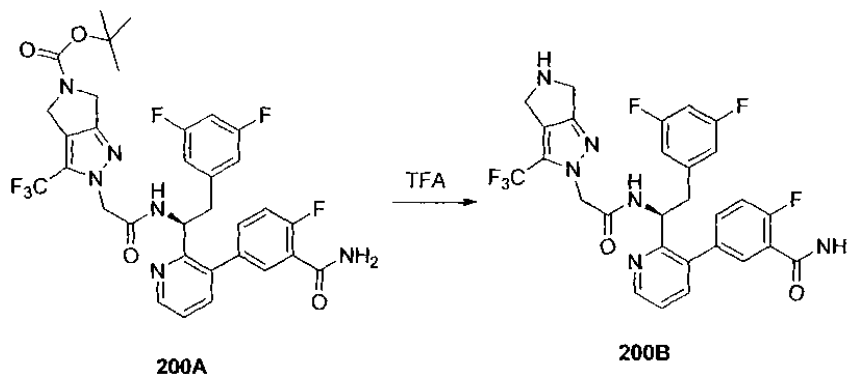
Síntesis de 2-(4,4-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (**199C**) y 2-(5-fluoro-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)acetato de etilo (**199D**):

Los compuestos 199C y 199D se prepararon de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 122 sustituyendo **122B** por **199A** para proporcionar 0,4 g de **199C** y 2 g de **199D**. **199C**: EM ( $m/z$ ) 311 [M+H]<sup>+</sup> y **199D**: EM ( $m/z$ ) 291 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(4,4-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**199E**):

El compuesto **199E** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 122 sustituyendo **122D** por **199C** para proporcionar 23 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,45 (dt, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,27 -7,15 (m, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,32 (t, 2H), 5,34 (t, 1H), 4,82 -4,70 (m, 2H), 3,15 -2,93 (m, 5H), 2,85 (dd, 1H). EM ( $m/z$ ) 636 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 200



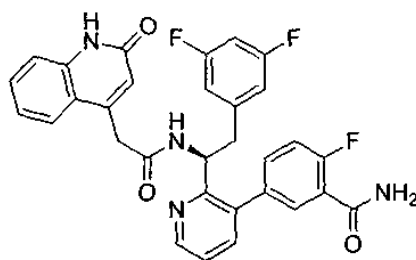
Síntesis de 2-(2-((1-(3-(3-carbamoi-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(2H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (**200A**):

El compuesto 200A se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 122 sustituyendo **122D** por 60 mg de **190B** para proporcionar 35 mg del compuesto del título: EM ( $m/z$ ) 689 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**200B**):

Se agitaron **200A** (35 mg, 0,05 mmol) y ácido trifluoroacético (1 ml) durante 1 horas. Los disolventes se concentraron al vacío y el residuo se purificó por RP HPLC usando una columna C18 con un gradiente de H<sub>2</sub>O, TFA al 0,1 %-acetonitrilo, para proporcionar 5 mg del producto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,76 -8,65 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,49 -7,35 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,67 (t, 1H), 6,35 (d, 2H), 5,34 (t, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,06 (ddd, 2H); EM ( $m/z$ ) 589 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 201



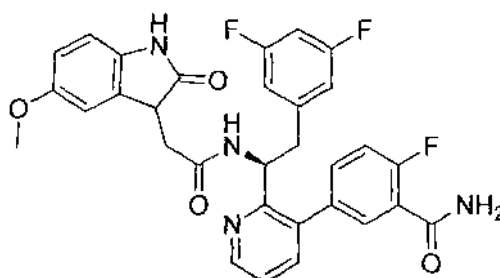
**201**



Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**201**):

El compuesto **201** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)acético para proporcionar 83 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,61 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,50 -7,37 (m, 2H), 7,37 -7,18 (m, 4H), 7,16 -7,01 (m, 2H), 6,65 -6,48 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,25 (d, 2H), 5,26 (t, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,07 -2,86 (m, 2H); MS (*m/z*) 557 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 202

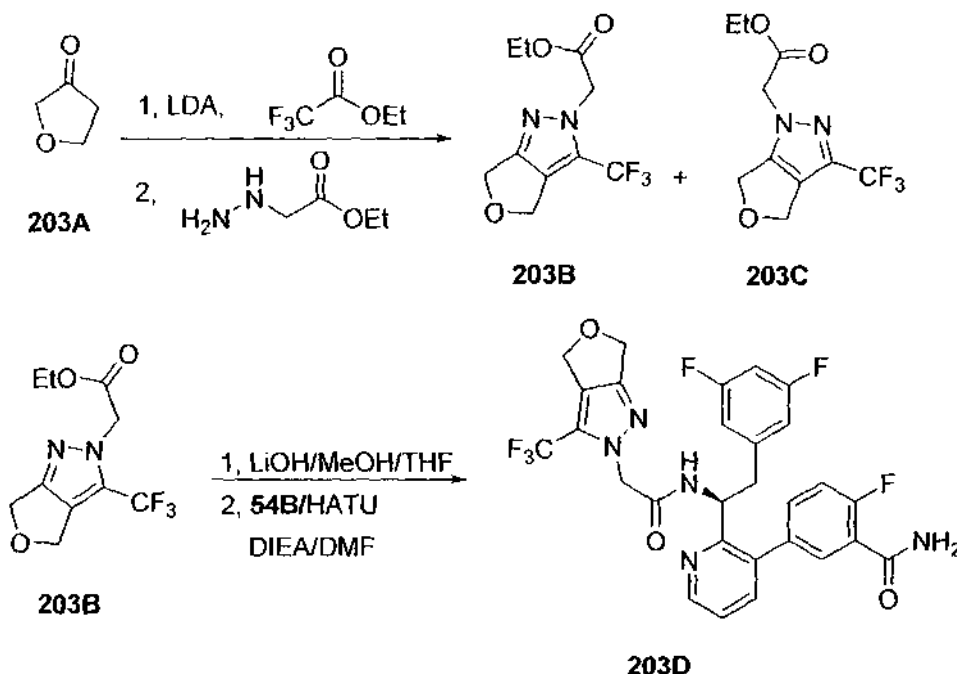


**202**

Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-metoxi-2-oxoindolin-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**202**):

El compuesto **202** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(5-metoxi-2-oxoindolin-3-il)acético para proporcionar 17 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,61 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,43 -7,34 (m, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,25 -6,96 (m, 2H), 6,77 -6,41 (m, 4H), 6,21 (dd, 2H), 5,37 -5,15 (m, 1H), 3,79 (dt, 1H), 3,61 (d, 3H), 3,10 -2,81 (m, 2H), 2,69 -2,48 (m, 2H). EM (*m/z*) 575 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 203



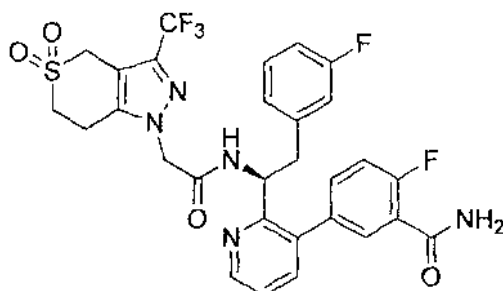
Síntesis de 2-(3-(trifluorometil)-4,6-dihidro-2H-furo[3,4-c]pirazol-2-il)acetato de etilo (**203B**) y 2-(3-(trifluorometil)-4,6-dihidro-1H-furo[3,4-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (**203C**):

Los compuesto **203B** y **203C** se prepararon de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 122 sustituyendo **122B** por dihidrofuran-3(2H)-ona para proporcionar 82 mg de **203B** y 500 mg de **203C**: **203B**: EM (*m/z*) 265 [M+H]<sup>+</sup> y **203C**: EM (*m/z*) 265 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-4,6-dihidro-2H-furo[3,4-c]pirazol-2-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**203D**):

El compuesto 203D se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 122 sustituyendo **122D** por **203B** para proporcionar 33 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,75-8,67 (m, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,49-7,37 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,26-7,16 (m, 1H), 6,66 (t, 1H), 6,32 (d, 2H), 5,35 (t, 1H), 4,92 (d, 4H), 4,79 (s, 2H), 3,05 (dd, 2H). EM (*m/z*) 590 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 204

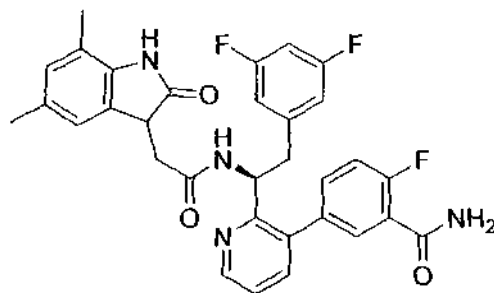


**204**

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(5,5-dioxido-3-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiopirano[4,3-c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)-2-(3-fluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**204**):

El compuesto 204 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 197 utilizando **228** (62 mg, 0,1 mmol), ácido 3-cloroperbenzoico (87 mg, 77 % máx., 0,2 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C para proporcionar 39 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,68 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,15 (t, 2H), 7,05 (td, 1H), 6,81 (td, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 5,40-5,28 (m, 1H), 4,87 (d, 2H), 4,32-4,17 (m, 2H), 3,44-3,24 (m, 4H), 3,24-2,95 (m, 4H). EM (*m/z*) 634 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 205

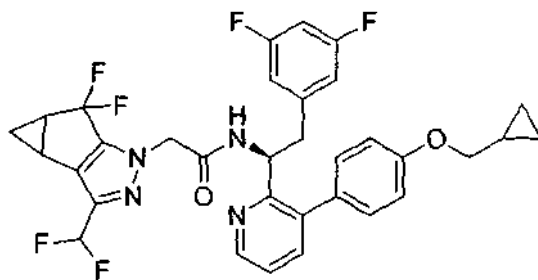


**205**

Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5,7-dimetil-2-oxoindolin-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**205**):

El compuesto 205 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(5,7-dimetilindolin-3-il)acético para proporcionar 19 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,68 (t, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,54-7,34 (m, 2H), 7,34-7,09 (m, 2H), 6,97-6,54 (m, 3H), 6,30 (dd, 2H), 5,37-5,24 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,15-2,89 (m, 3H), 2,76-2,54 (m, 2H), 2,17 (dd, 6H). EM (*m/z*) 573 [M+H]<sup>+</sup>.

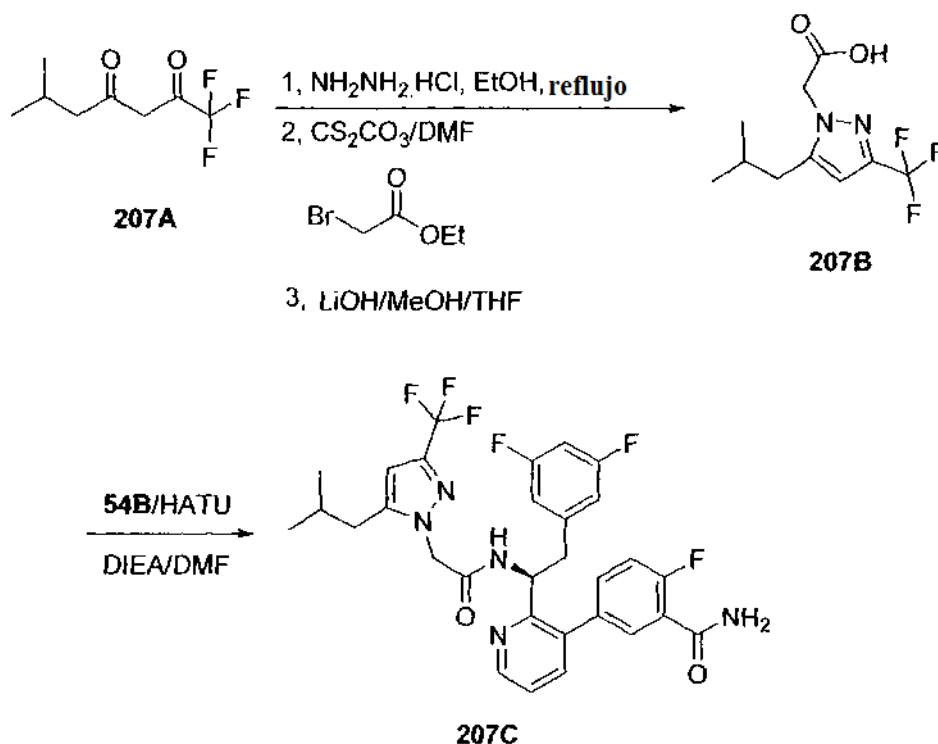
## Ejemplo 206

**206**

- 5 Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**206**):

El compuesto 206 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 68 utilizando **68A** y ácido (4-(ciclopropilmetoxi)fenil)borónico para proporcionar 5 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,26 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,11 -7,00 (m, 1H), 6,68 -6,18 (m, 6H), 5,91 (s, 2H), 5,13 (s, 1H), 3,49 (d, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,12 (s, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,80 -0,63 (m, 2H), 0,27 (d, 2H), 0,01 (d, 2H). EM (m/z) 627 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 207



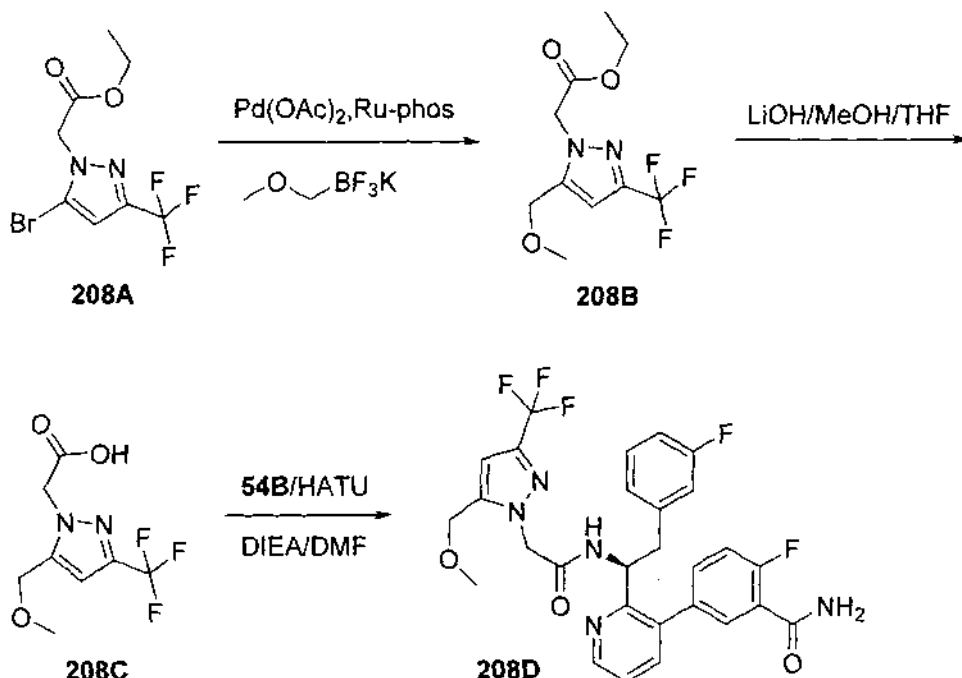
- 15 Síntesis de ácido 2-(5-isobutil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (**207B**):
- El compuesto 207B se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 238 sustituyendo **238A** por 1,1,1-trifluoro-6-metilheptano-2,4-diona para proporcionar 650 mg del compuesto del título. EM (m/z) 251 [M+H]<sup>+</sup>.

- 25 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-isobutil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**207C**):

El compuesto 207 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(5-isobutil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético para proporcionar 20 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H

(400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,69 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,32 (d, 2H), 5,36 (t, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,05 (d, 2H), 2,42 (dd, 2H), 1,84 (dt, 1H), 0,88 (dd, 6H). EM ( $m/z$ ) 604  $[M+H]^+$

## 5 Ejemplo 208



Síntesis de 2-(5-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (**208A**):

10 El compuesto **208A** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 74 sustituyendo **74B** por 5-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol para proporcionar 300 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 300  $[M+H]^+$ .

Síntesis de 2-(5-(metoximetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (**208B**):

15 A una solución de **208A** (300 mg, 0,1 mmol) y trifluoro(metoximetil)borato potásico (304 mg, 0,2 mmol) en 3 ml de dioxano/agua (10:1) se le añadió  $Cs_2CO_3$  ac. 3, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (Ruphos) (93,4 mg, 0,2 mmol) y acetato de paladio (II) (22,5 mg, 0,1 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en  $SiO_2$  eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos para proporcionar 12 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 267  $[M+H]^+$ .

Síntesis de ácido 2-(5-(metoximetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (**208C**):

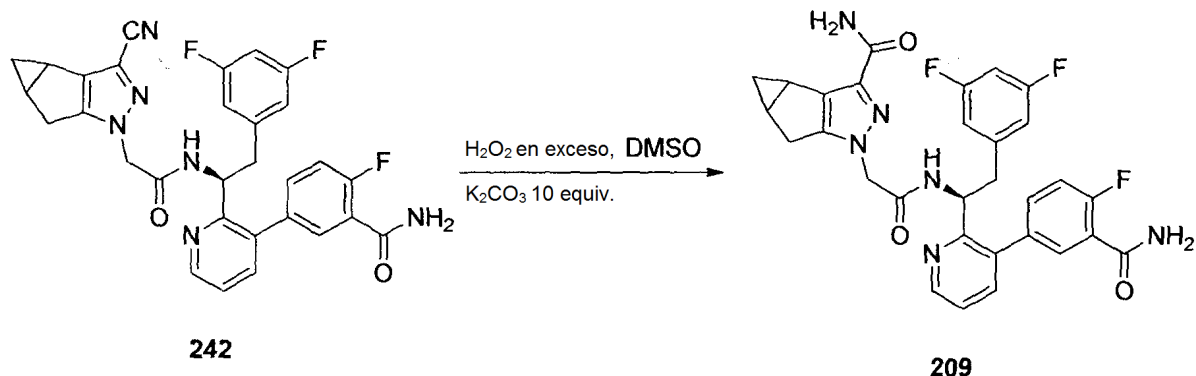
25 El compuesto **208C** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 74 sustituyendo **74B** por **208B** para proporcionar 10 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 239  $[M+H]^+$ .

Síntesis de (S)-2-fluoro-5-(2-(2-(3-fluorofenil)-1-(2-(5-(metoximetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**208D**):

30 El compuesto **208D** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y **208D** para proporcionar 3 mg del compuesto del título: RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,68 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,40 (dd, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,73-6,62 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,31 (d, 2H), 5,35 (t, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,47-4,36 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,07-3,01 (m, 2H). EM ( $m/z$ ) 592  $[M+H]^+$ .

35

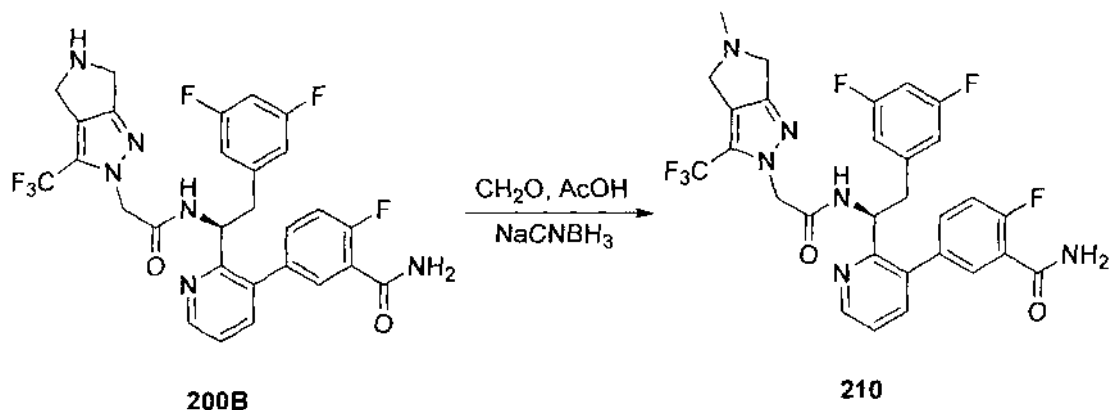
## Ejemplo 209



- 5 Síntesis de 1-(2-(((S)-1-(3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)amino)-2-oxoetil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-3-carboxamida (**209**):

Se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 % en peso, exceso) a una suspensión de **242** (30 mg, 0,054 mmol) y carbonato potásico (74,5 mg, 0,54 mmol) en DMSO (1 ml) a 0 °C y después se agitó durante 1 hora. La suspensión se filtró y el filtrado se purificó por RP HPLC usando una columna C18 con un gradiente de H<sub>2</sub>O, TFA al 0,1 %-acetonitrilo, para proporcionar 18 mg del compuesto del título; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,51 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37 -7,24 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,11 -6,99 (m, 1H), 6,49 (t, 1H), 6,13 (d, 2H), 5,22 -5,08 (m, 1H), 4,59 -4,43 (m, 2H), 2,85 (dd, 2H), 2,66 -2,53 (m, 1H), 2,50 -2,39 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,87 (s, 1H), 0,88 (dd, 1H), 0,01 (dt, 1H). EM (*m/z*) 575 [M+H]<sup>+</sup>

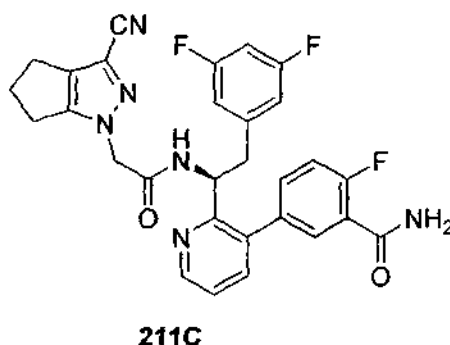
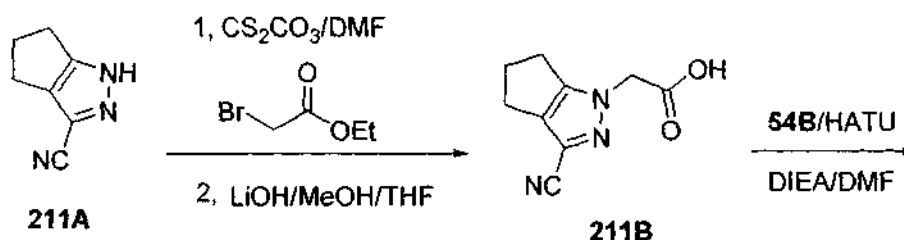
## 15 Ejemplo 210



- 20 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-metil-3-(trifluorometil)-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**210**):

Una mezcla de **200B** (30 mg, 0,05 mmol) y formaldehído (15,3 mg, 0,5 mmol) en ácido acético (1 ml) se agitó durante 30 minutos. Se añadió cianoborohidruro sódico (4,8 mg, 0,076 mmol) a la suspensión y se agitó durante 1 hora. Los disolventes se concentraron al vacío y el residuo se purificó por RP HPLC usando una columna C18 con un gradiente de H<sub>2</sub>O, TFA al 0,1 %-acetonitrilo, para proporcionar 18 mg del compuesto del título; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,71 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,50-7,37 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,67 (t, 1H), 6,35 (d, 2H), 5,34 (t, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,64 (s, 4H), 3,16 (s, 3H), 3,07 (ddd, 2H); EM (*m/z*) 603 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 211

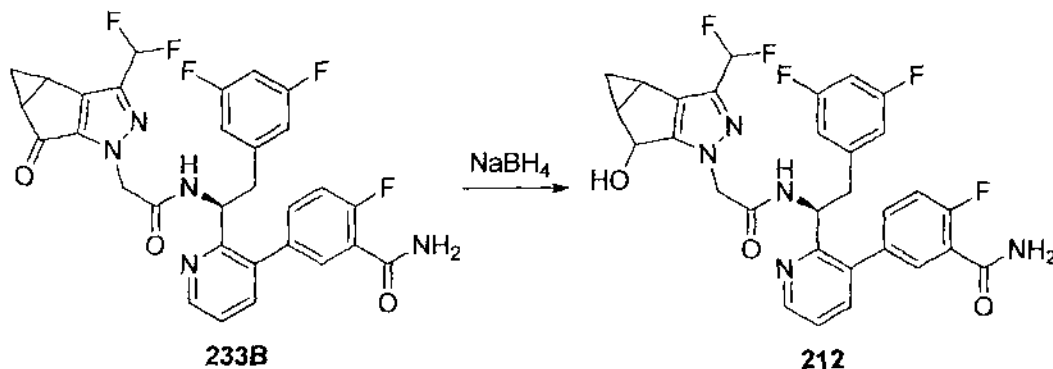
5 Síntesis de ácido 2-(3-ciano-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acético (**211B**):

El compuesto **211B** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 74 sustituyendo 1-7,8,8-trimetil-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metanoindazol (**74A**) por 1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carbonitrilo (**211A**) para proporcionar 300 mg del compuesto del título: EM ( $m/z$ ) 192  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3-ciano-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazolM(4H)-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**211C**):

15 El compuesto **211C** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(3-ciano-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acético (**211B**) para proporcionar 42 mg del compuesto del título: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,71 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,47 (dd, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,67 (t, 1H), 6,33 (d, 2H), 5,35 (t, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,06 (d, 2H), 2,77-2,48 (m, 6H). EM ( $m/z$ ) 545  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 20 Ejemplo 212

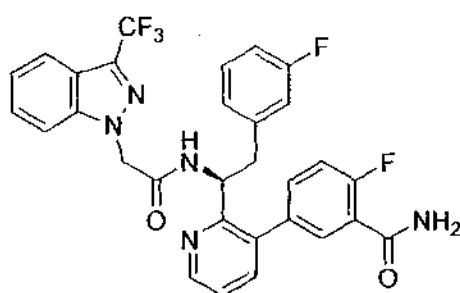
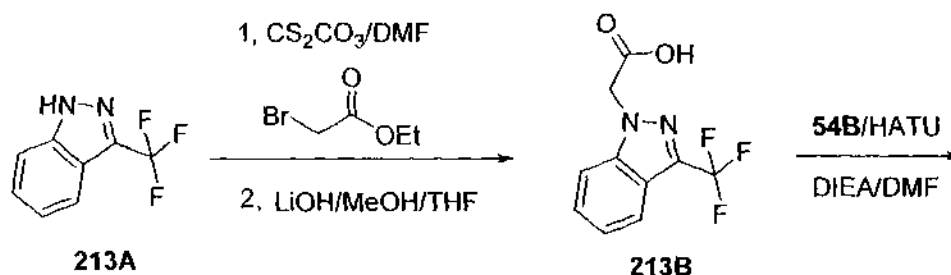


25 Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3-(difluorometil)-5-hidroxi-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**212**):

El compuesto **212** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 154 sustituyendo **154B** por **233B** para proporcionar 12 mg del compuesto del título: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,61 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,37 (dd, 2H), 7,28-7,08 (m, 2H), 6,78-6,34 (m, 2H), 6,32-6,14 (m, 2H), 5,39-5,17 (m, 2H), 4,66 (ddd, 2H), 3,04

-2,88 (m, 2H), 2,19 -1,99 (m, 2H), 0,95 -0,65 (m, 2H). EM ( $m/z$ ) 598 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 213



**213C**

5

Síntesis de ácido 2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)acético (**213B**):

El compuesto 213B se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 74 sustituyendo 1-7,8,8-trimetil-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metanoindazol (**74A**) por 3-(trifluorometil)-1H-indazol (**213A**) para proporcionar 155 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 245 [M+H]<sup>+</sup>.

10

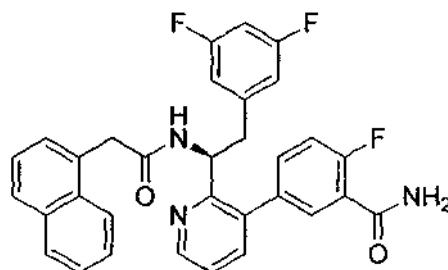
Síntesis de (S)-2-fluoro-5-(2-(2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**213B**):

15

El compuesto 213 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 59 utilizando **59D** y ácido 2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)acético (213B) para proporcionar 25 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,70 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,59 -7,41 (m, 3H), 7,38 -7,11 (m, 4H), 7,04 (dd, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,47 (dd, 2H), 5,34 (t, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,07 (d, 2H). EM ( $m/z$ ) 580 [M+H]<sup>+</sup>.

20

### Ejemplo 214



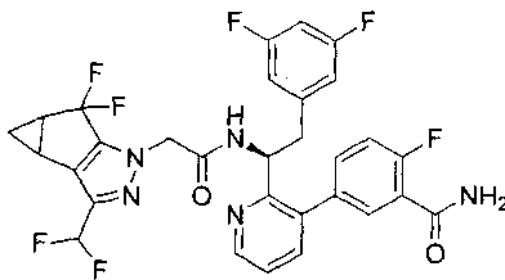
**214**

25 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(naftalen-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**214**):

El compuesto 214 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(naftalen-1-il)acético para proporcionar: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{cdcl}_3$ )  $\delta$  8,76 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,80 (dd, 3H), 7,72 -7,66 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,49 -7,34 (m, 3H), 7,34 -7,25 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,10 (d, 2H), 5,39 (dd, 1H), 4,01 (p, 2H), 2,99 (ddd, 2H). EM ( $m/z$ ) 540 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo 215

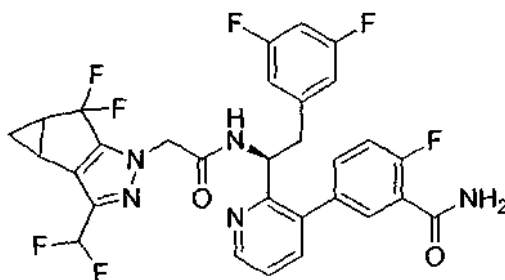


215

- 5 Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**215**):

Se separó **215** se separó a partir de la mezcla diastereomérica de **60** por semi-HPLC preparativa quiral equipada con una columna AZ-H de Chiralcel ejecutando una mezcla 70:30 de Hep:IPA. El eluyente rápido se recogió para obtener 58 mg del diastereómero individual: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,65 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,33 -7,12 (m, 2H), 6,87 -6,48 (m, 2H), 6,26 (d, 2H), 5,40 -5,28 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,00 (cd, 2H), 2,51 -2,36 (m, 2H), 1,16 -1,08 (m, 1H), 1,02 (d, 1H). EM (*m/z*) 618 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 216

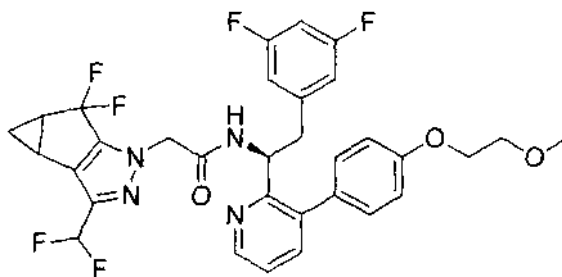


216

- 15 Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**216**):

Se separó **216** a partir de la mezcla diastereomérica de **60** por semi-HPLC preparativa quiral equipada con una columna AZ-H de Chiralcel ejecutando una mezcla 70:30 de Hep:IPA. El eluyente lento se recogió para obtener 58 mg del diastereómero individual: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,66 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,31 -7,13 (m, 2H), 6,83 -6,48 (m, 2H), 6,26 (d, 2H), 5,40 -5,26 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,12 -2,93 (m, 2H), 2,44 (ddd, 2H), 1,18 -1,10 (m, 1H), 1,10 -1,00 (m, 1H). EM (*m/z*) 618 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 217



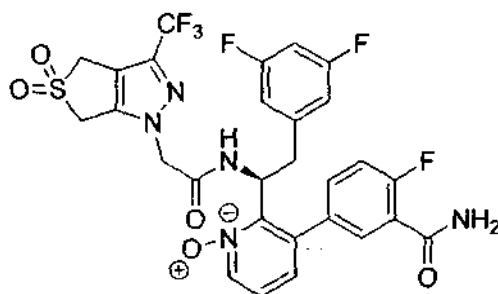
217



Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-(2-metoxietoxi)fenil)piridin-2-il)etil)acetamida (**217**):

El compuesto **217** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 68 utilizando **68A** y ácido (4-(2-metoxietoxi)fenil)borónico para proporcionar 8 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,61 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,07-6,87 (m, 4H), 6,68 (ddd, 2H), 6,25 (d, 2H), 5,48 (d, 1H), 4,13 (d, 2H), 3,81-3,70 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,96 (dd, 2H), 2,46 (s, 2H), 1,37 (s, 1H), 1,07 (s, 1H). EM (*m/z*) 631 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 218

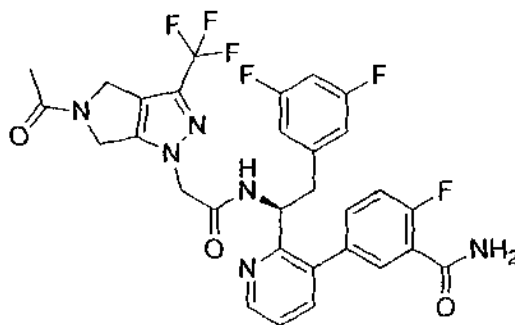


**218**

Síntesis de 1-óxido de (S)-3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5,5-dioxido-3-(trifluorometil)-4,6-dihidro-1H-tieno[3,4-c]pirazol-1-il)acetamido)etil)piridina (**218**):

El compuesto **218** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 197 utilizando **189** para proporcionar 25 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,32 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,54-7,44 (m, 1H), 7,44-7,28 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,18-7,07 (m, 1H), 6,62 (t, 1H), 6,33 (d, 2H), 5,48-5,31 (m, 1H), 5,03-4,85 (m, 2H), 4,42-4,17 (m, 3H), 3,51 (dd, 1H), 3,04 (dd, 1H). EM (*m/z*) 654 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 219

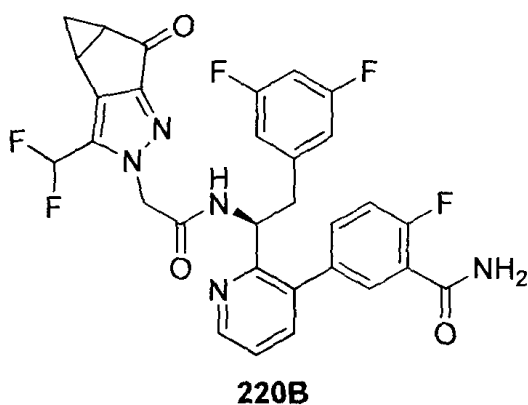
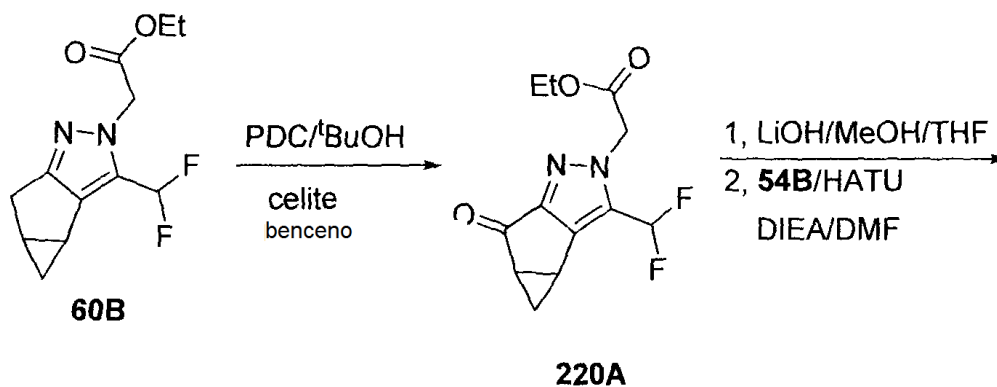


**219**

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(5-acetil-3-(trifluorometil)-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**219**):

El compuesto **219** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 sustituyendo **54B** por **251** para proporcionar 32 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,75-8,67 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,58-7,40 (m, 2H), 7,25 (dd, 2H), 6,66 (t, 1H), 6,32 (d, 2H), 5,35 (dd, 1H), 4,92 (d, 2H), 4,69 (d, 2H), 4,51 (d, 2H), 3,16-3,01 (m, 2H), 2,11 (d, 3H). EM (*m/z*) 631 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 220



- 5 Síntesis de ácido 2-(3-(difluorometil)-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahidro-2H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-2-il)acético (**220A**):

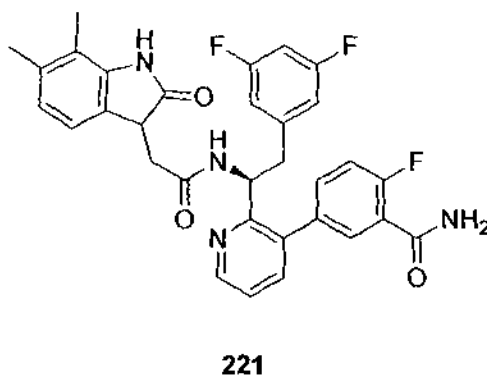
El compuesto **220A** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 181 sustituyendo **122D** por **60B** para proporcionar 8 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 271  $[M+H]^+$ .

- 10 Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3-(difluorometil)-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahidro-2H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-2-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**220B**):

- 15 El compuesto **220B** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 154 sustituyendo **181A** por **220A** para proporcionar 6 mg del compuesto del título: RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,62 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,15 (dd, 2H), 6,90 (td, 1H), 6,58 (t, 1H), 6,22 (d, 2H), 5,26 (t, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,05-2,89 (m, 2H), 2,78-2,67 (m, 1H), 2,50-2,38 (m, 1H), 1,58 (dd, 1H), 1,40 (dd, 1H). EM ( $m/z$ ) 596  $[M+H]^+$ .

## Ejemplo 221

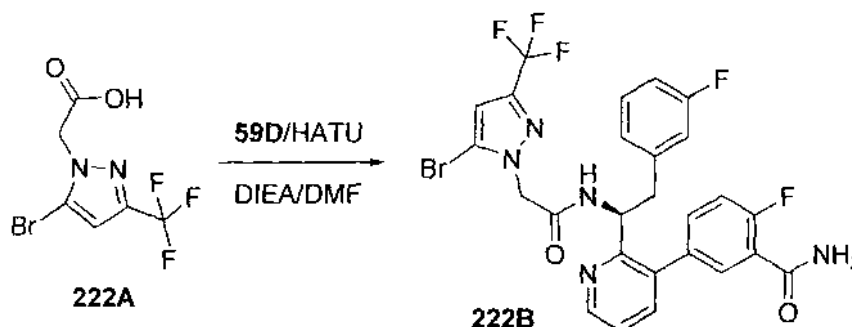
20



Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(6,7-dimetil-2-oxoindolin-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**221**):

El compuesto **221** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(6,7-dimetilindolin-3-il)acético para proporcionar 15 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,64 (td, 1H), 7,71 -7,56 (m, 1H), 7,49 -7,40 (m, 1H), 7,40 -6,91 (m, 3H), 6,76 (dd, 1H), 6,66 -6,49 (m, 2H), 6,49 -6,10 (m, 3H), 5,22 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 2,99 -2,47 (m, 5H), 2,22 -1,94 (m, 6H). EM (*m/z*) 573 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 222



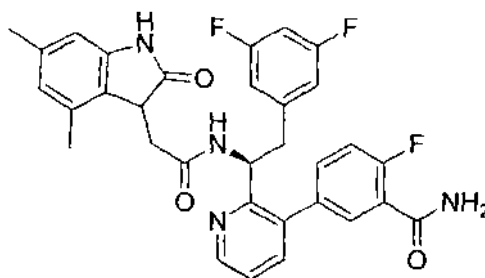
Síntesis de ácido 2-(5-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (**222A**):

El compuesto **222A** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 74 sustituyendo **74B** por 5-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol para proporcionar 270 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 273 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(5-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3-fluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**222B**):

El compuesto **222B** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 59 utilizando **59D** y ácido 2-(5-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (**222A**) para proporcionar 490 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,62 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,15 (dd, 2H), 6,90 (td, 1H), 6,58 (t, 1H), 6,22 (d, 2H), 5,26 (t, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,05 -2,89 (m, 2H), 2,78 -2,67 (m, 1H), 2,50 -2,38 (m, 1H), 1,58 (dd, 1H), 1,40 (dd, 1H). EM (*m/z*) 608 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 223

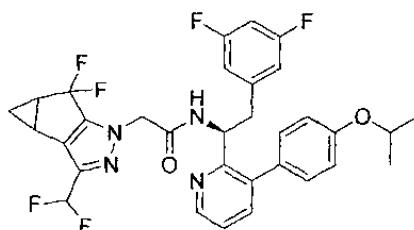


**223**

Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5,7-dimetil-2-oxoindolin-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**223**):

El compuesto **223** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(5,7-dimetilindolin-3-il)acético para proporcionar 19 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70 -8,54 (m, 1H), 7,76 -7,52 (m, 1H), 7,33 (dddd, 4H), 6,79 -6,46 (m, 3H), 6,27 (dd, 2H), 5,39 -5,21 (m, 1H), 4,04 (dd, 2H), 3,07 -2,56 (m, 5H), 2,31 -2,09 (m, 6H). EM (*m/z*) 573 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 224



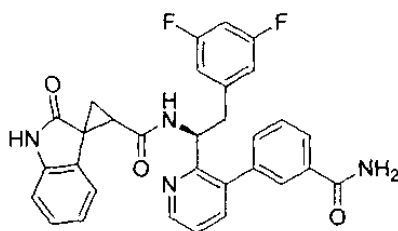
224

- 5 Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropano[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-isopropoxifenil)piridin-2-il)etil)acetamida (**224**):

El compuesto **224** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 68 utilizando **68A** y ácido (4-isopropoxifenil)borónico para proporcionar 14 mg del compuesto del título: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,61 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,04 -6,95 (m, 2H), 6,89 (dd, 2H), 6,68 (ddd, 2H), 6,26 (s, 2H), 5,50 (d, 1H), 4,69 -4,56 (m, 1H), 2,96 (t, 2H), 2,46 (s, 2H), 1,46 -1,21 (m, 7H), 1,02 (s, 1H). EM ( $m/z$ ) 615 [M+H] $^+$ .

10

## Ejemplo 225



225

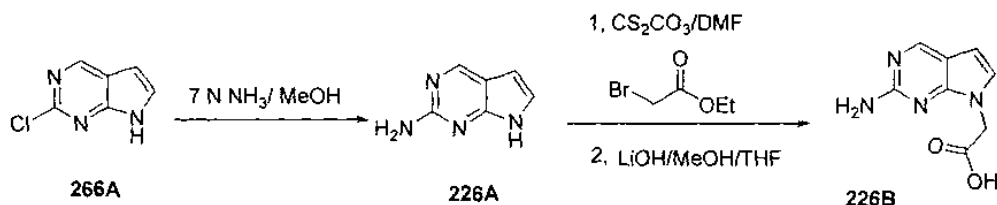
15

Síntesis de N-((S)-1-(3-(3-carbamoylfenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2-carboxamida (**225**):

El compuesto **225** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 50 utilizando **50C** y ácido 2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2-carboxílico para proporcionar 46 mg del compuesto del título: RMN  $^3\text{H}$  (400 MHz,  $\text{dmsO}$ )  $\delta$  10,56 (d, 1H), 8,91 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,06 -7,85 (m, 2H), 7,78 -7,21 (m, 6H), 7,12 -6,56 (m, 5H), 6,50 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,17 (dd, 1H), 2,94 (d, 1H), 2,86 -2,71 (m, 1H), 2,63 (t, 1H), 1,88 -1,76 (m, 1H), 1,61 -1,50 (m, 1H). EM ( $m/z$ ) 539 [M+H] $^+$ .

25

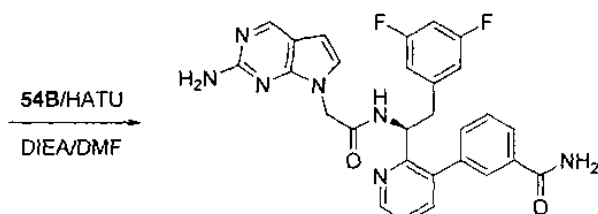
## Ejemplo 226



266A

226A

226B



226C

Síntesis de 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-amina (**226A**):

Una solución de **266A** en 10 ml de NH<sub>3</sub> (7 N en MeOH) se calentó a 130 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La reacción se controló por CL/Masa hasta su finalización. El disolvente se retiró y se usó en bruto. EM (*m/z*) 135 [M+H]<sup>+</sup>.

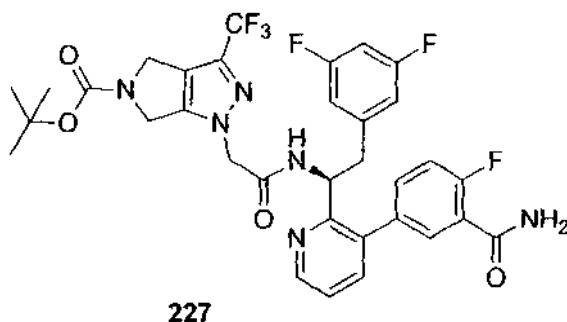
Síntesis de 2-(2-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)acetato de 2 etilo (**226B**):

El compuesto **266B** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 74 sustituyendo 1 7,8,8-trimetil-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metanoindazol (**74A**) por 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-amina (**226A**) para proporcionar 20 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 221 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-3-(2-(1-(2-(2-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)benzamida (**226C**):

El compuesto **226C** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 50 utilizando **50C** y 2-(2-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)acético (**226B**) para proporcionar 15 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,64-8,54 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,56-7,45 (m, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,15 (d, 2H), 5,44-5,31 (m, 3H), 2,93 (ddd, 2H). EM (*m/z*) 528 [M+H]<sup>+</sup>.

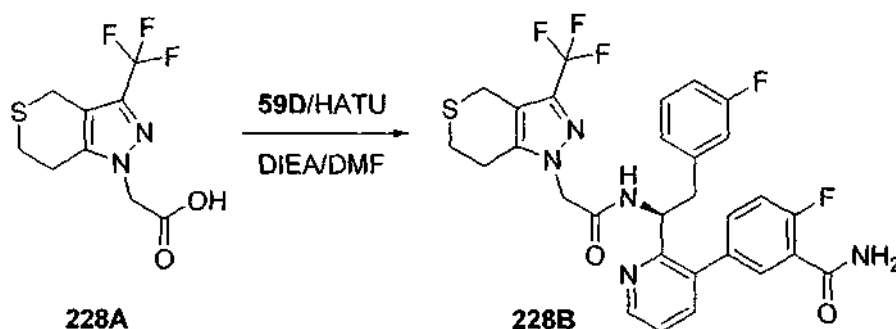
### Ejemplo 227



Síntesis de 1-(2-((1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)amino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (**227**):

El compuesto **227** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 122 sustituyendo **122D** por **190D** para proporcionar 40 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,51-7,18 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,35 (d, 1H), 4,89 (d, 2H), 4,43 (d, 4H), 3,06 (d, 2H), 1,49 (d, 9H). EM (*m/z*) 689 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 228



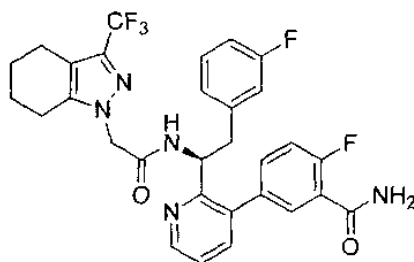
Síntesis de ácido 2-(3-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiopirano[4,3-c]pirazol-1(4H)-il)acético (**228A**):

El compuesto **228A** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 122 sustituyendo **122B** por dihidro-2H-tiopirano-4(3H)-ona para proporcionar 1 g del compuesto del título. EM (*m/z*) 267 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-2-fluoro-5-(2-(2-(3-fluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiopirano[4,3-c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**228B**):

El compuesto 228B se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 59 utilizando **59D** y **228A** para proporcionar 27 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,72 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,84 (td, 1H), 6,50 (dd, 2H), 5,33 (dd, 1H), 3,65 (d, 2H), 3,12-3,01 (m, 2H), 2,87 (dd, 2H), 2,77-2,66 (m, 2H). EM (m/z) 602 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 229

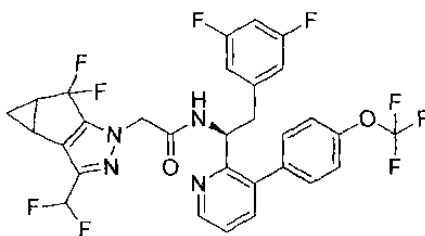


**229**

Síntesis de (S)-2-fluoro-5-(2-(2-(3-fluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**229**):

El compuesto 229 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 59 utilizando **59D** y ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acético para proporcionar 37 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1 H), 7,36 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,49 (dd, 2H), 5,35 (t, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,05 (d, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,44 (s, 2H), 1,75 (dd, 4H). EM (m/z) 584 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 230

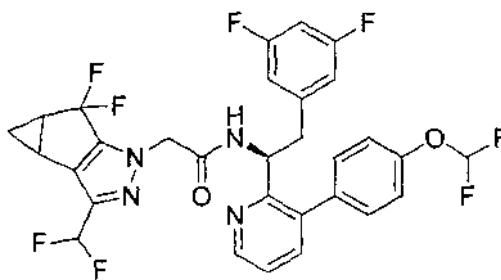


**230**

Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)etil)acetamida (**230**):

El compuesto 230 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 68 utilizando **68A** y ácido (4-(trifluorometoxi)fenil)borónico para proporcionar 13 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,67 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,18-7,08 (m, 2H), 6,68 (ddd, 2H), 6,23 (d, 2H), 5,38 (d, 1H), 2,99 (t, 2H), 2,46 (s, 2H), 1,37 (s, 1H), 1,03 (s, 1H). EM (m/z) 641 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 231

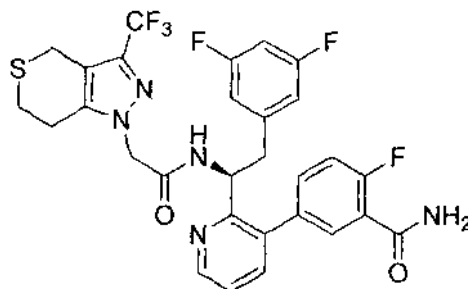
**231**

- 5 Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-(difluorometoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**231**):

El compuesto 231 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 68 utilizando **68A** y ácido (4-(difluorometoxi)fenil)borónico para proporcionar 4 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,65 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,09 (dd, 4H), 7,04 -6,50 (m, 4H), 6,27 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 2,99 (d, 2H), 2,46 (s, 2H), 1,37 (s, 1H), 1,10-1,02 (m, 1H). EM (m/z) 641 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 232

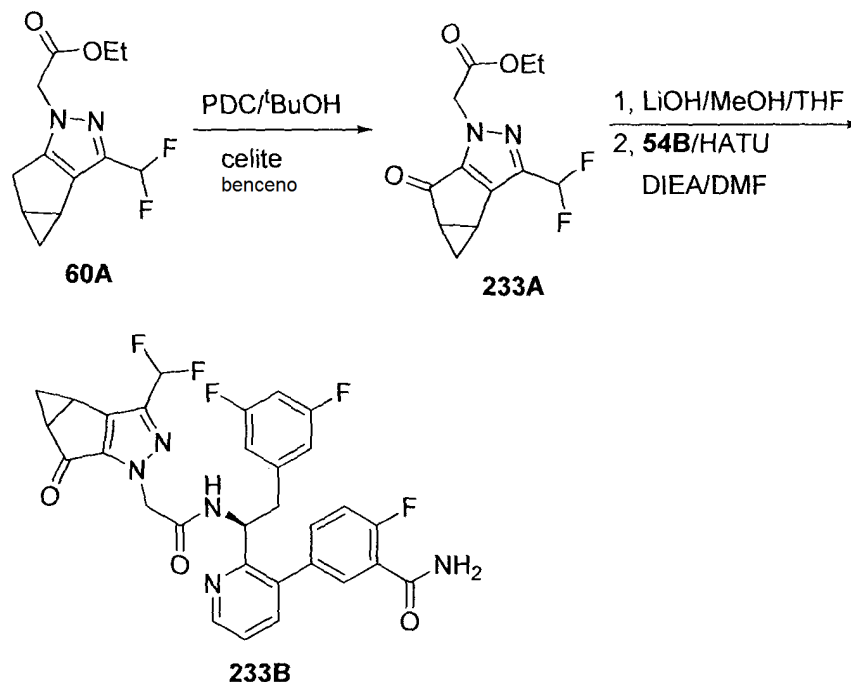
**232**

- 15 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiopirano[4,3-c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**232**):

El compuesto 232 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 122 sustituyendo **122B** por dihidro-2H-tiopiran-4(3H)-ona para proporcionar 130 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 8,53 (dd, 1H), 7,69 -7,55 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,30 -7,07 (m, 3H), 6,88 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,51 (ddd, 1H), 6,13 (d, 2H), 5,41 (dd, 1H), 3,68 (d, 2H), 2,93 -2,64 (m, 6H). EM (m/z) 620 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## Ejemplo 233



5 Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo:

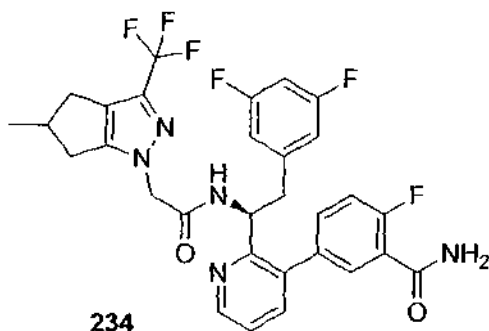
El compuesto 233A se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 181 sustituyendo **122D** por **60A** para proporcionar 450 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 271 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3-(difluorometil)-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**233B**):

15 El compuesto 233B se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 154 sustituyendo **181A** por **233A** para proporcionar 38 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70 (dd, 1H), 7,79 -7,68 (m, 1H), 7,57 -7,48 (m, 1H), 7,42 -7,24 (m, 2H), 7,16 (dd, 1H), 6,81 -6,52 (m, 2H), 6,25 (d, 2H), 5,30 (dd, 1H), 3,12 -2,93 (m, 2H), 2,76 -2,63 (m, 1H), 2,46 (dt, 1H), 1,65 -1,48 (m, 2H). EM (*m/z*) 596 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 234**



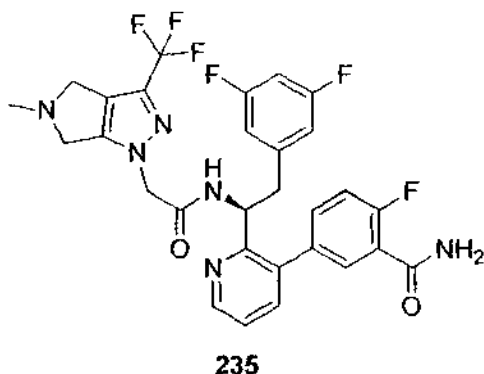
25 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-metil-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**234**):

El compuesto 234 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 122 sustituyendo **122B** por 3-metilciclopentanona para proporcionar 42 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,47 (dd, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,29 -7,16 (m, 1H), 6,75 -6,61 (m, 1H), 6,33 (d, 2H), 5,44 -5,30 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,07 (t, 3H), 2,84 (dddd, 2H), 2,34 -2,19 (m, 2H), 1,25 -1,12 (m, 3H). EM (*m/z*) 602 [M+H]<sup>+</sup>.

30



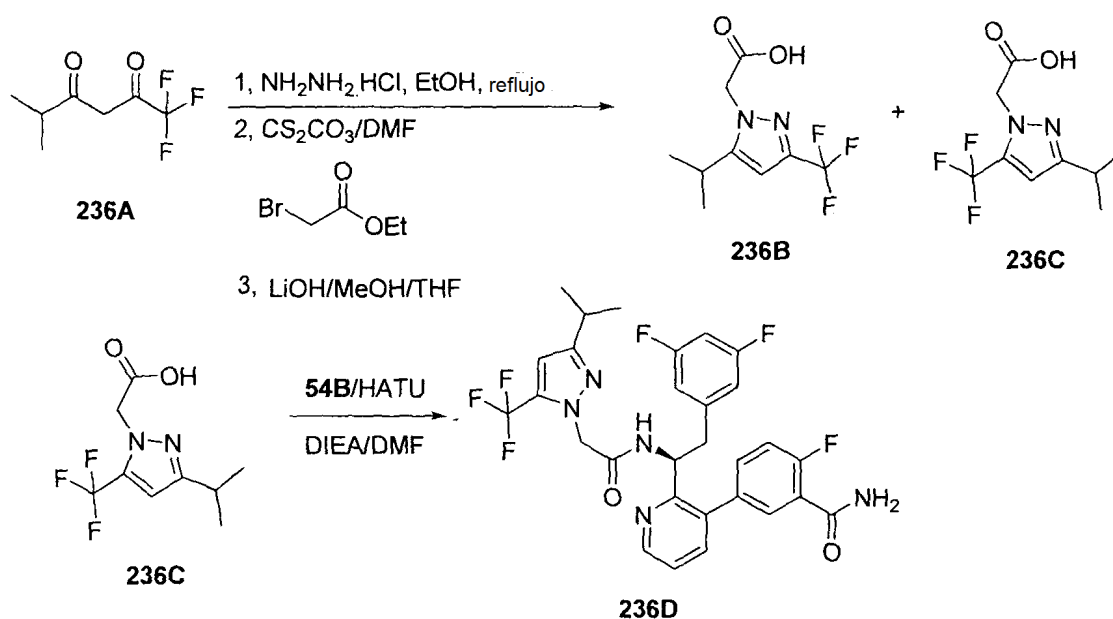
## Ejemplo 235



- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-metil-3-(trifluorometil)-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**235**):

El compuesto **235** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 210 sustituyendo **200B** por **251** para proporcionar 22 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,71 (dd, 1H), 7,62 (ddd, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (ddd, 1H), 7,23 (dd, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,33 (t, 2H), 5,38-5,27 (m, 1H), 4,95 (d, 2H), 4,53-4,39 (m, 2H), 4,30-4,14 (m, 2H), 3,16-3,04 (m, 2H), 3,01 (d, 3H). EM (m/z) 603 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 236



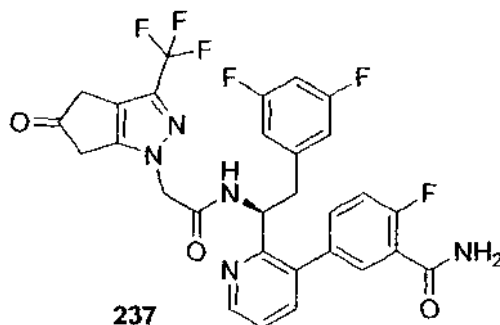
- 15 Síntesis de ácido 2-(5-isopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (**236B**) y ácido 2-(3-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (**236C**):

20 Los compuesto **236B** y **236C** se prepararon de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 238 sustituyendo 1,1,1-trifluoro-5,5-dimetilhexano-2,4-diona (**238A**) por 1,1,1-trifluoro-5-metilhexano-2,4-diona para proporcionar 420 mg de **236B** y 400 mg de **236C**. **236B**: EM (m/z) 237 [M+H]<sup>+</sup>. **236C**: EM (m/z) 237 [M+H]<sup>+</sup>.

- 25 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**236D**):

30 El compuesto **236D** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(3-isopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (**236C**) para proporcionar 22 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,55-7,40 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,75-6,61 (m, 1H), 6,49-6,27 (m, 3H), 5,36 (t, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,06 (d, 2H), 2,83 (dt, 1H), 1,24-1,09 (m, 6H). EM (m/z) 590 [M+H]<sup>+</sup>.

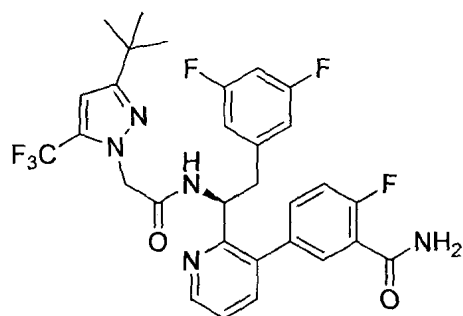
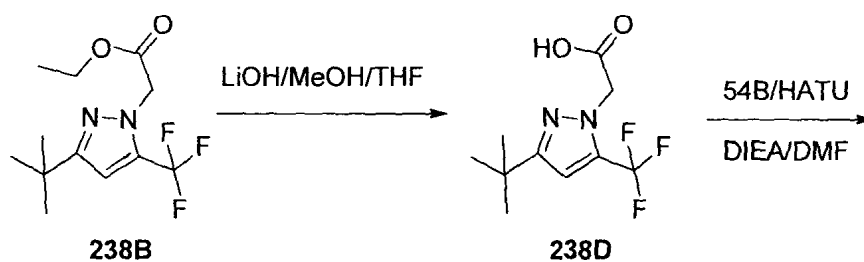
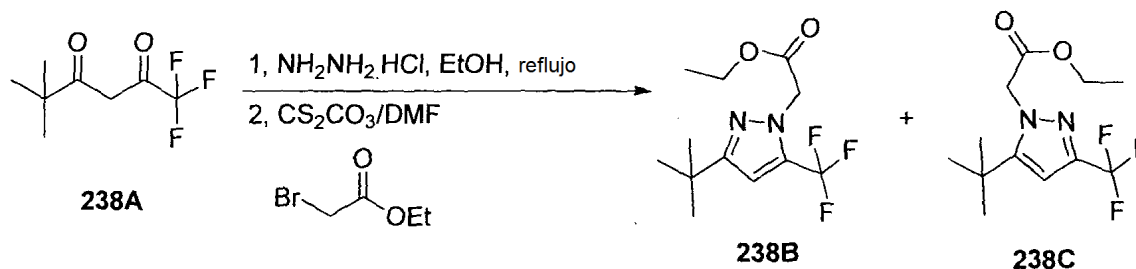
## Ejemplo 237



- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**237**):

10 El compuesto **237** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 122 sustituyendo **122B** por 3-etoxiciclopent-2-enona para proporcionar 3 mg del compuesto del título: RMN 1H (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,65 (dt, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,42-7,26 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H), 6,63 (t, 1H), 6,30 (d, 2H), 5,35 (t, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,44-3,22 (m, 4H), 3,05 (cd, 2H). EM ( $m/z$ ) 602  $[M+H]^+$ .

## Ejemplo 238



- 15 Síntesis de 2-(3-(*terc*-butil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (**238B**) y 2-(5-(*terc*-butil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (**238C**):

20

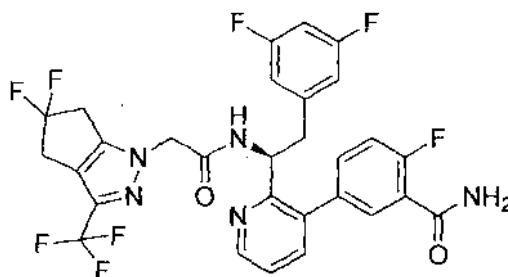
Una solución de 1,1,1-trifluoro-5,5-dimetilhexano-2,4-diona (1 g, 5,1 mmol) e hidrazina (280 mg, 5,6 mmol) en etanol, se calentó a reflujo durante 1 hora. Se retiró el disolvente y se usó sin purificación adicional. A una suspensión del producto en bruto y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,6 g, 8,3 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió bromoacetato de etilo como una solución en DMF (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y después se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en  $\text{SiO}_2$  eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos para proporcionar 500 mg de **238B** y 750 mg de **238C**. **238B**: EM ( $m/z$ ) 279  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . **238C**: EM ( $m/z$ ) 279  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de ácido 2-(3-(*tert*-butil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (**238D**): El compuesto **238D** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 74 sustituyendo **74B** por **238B** para proporcionar 460 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 251  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3-(*tert*-butil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**238E**):

El compuesto **238E** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(3-(*tert*-butil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (**238D**) para proporcionar 23 mg del compuesto del título: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cd}_3\text{od}$ ) 8,68 (dd, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,49-7,37 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,67 (t, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,32 (d, 2H), 5,35 (t, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,03 (d, 2H), 1,27 (s, 9H). EM ( $m/z$ ) 604  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 239

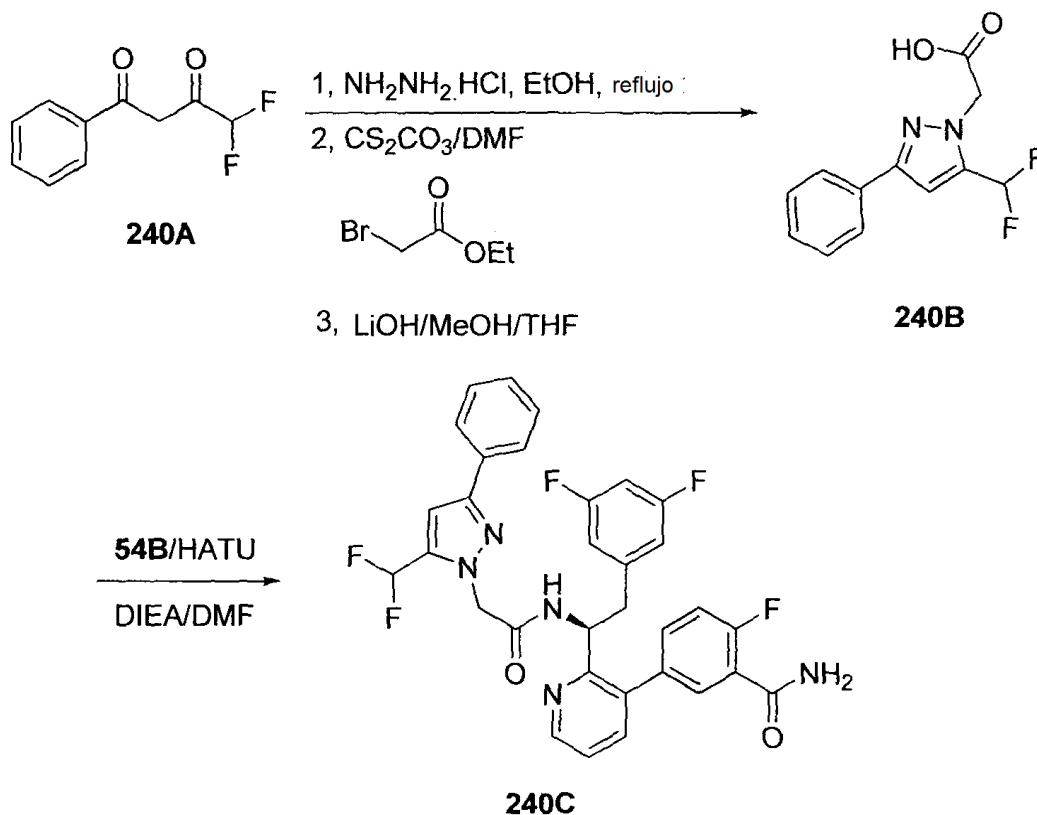


**239**

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**239**):

El compuesto **239** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 150 utilizando **237** y ácido 2-(5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acético para proporcionar 22 mg del compuesto del título: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,71 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,46 (dd, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,74 -6,60 (m, 1H), 6,3 (d, 2H), 5,35 (t, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,07 (d, 2H). EM ( $m/z$ ) 624  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 240

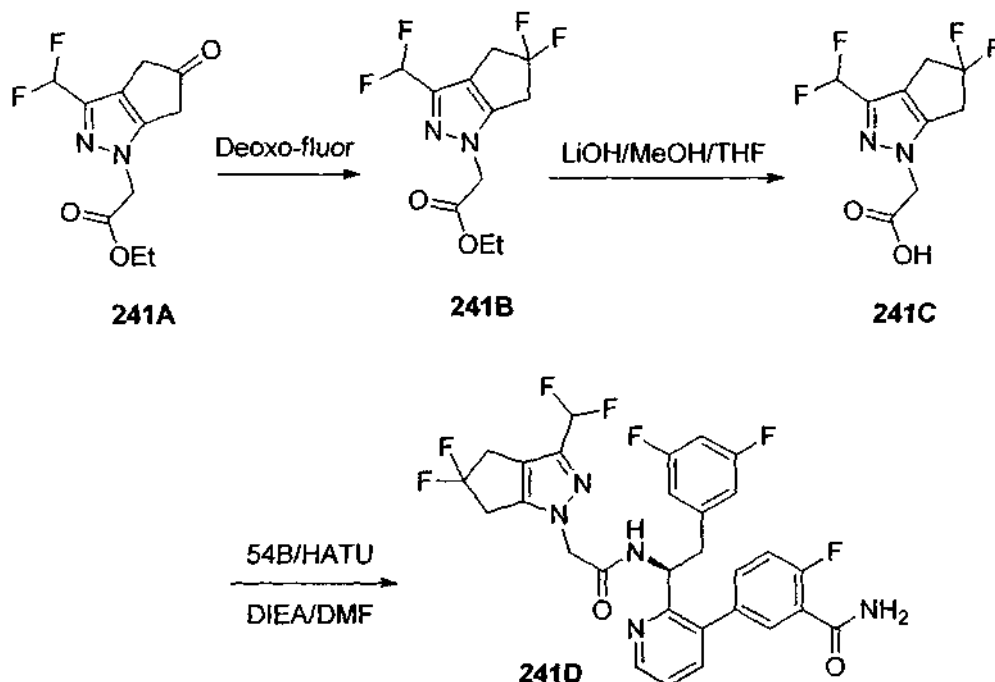
5 Síntesis de ácido 22-(5-(difluorometil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)acético (**240B**):

El compuesto **240B** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 238 sustituyendo **238A** por 4,4-difluoro-1-fenilbutan-1,3-diona para proporcionar 1,4 g del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 253  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(5-(difluorometil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**240C**):

El compuesto **240C** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(5-(difluorometil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)acético (**240B**) para proporcionar 20 mg del compuesto del título: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,69 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,41 -7,34 (m, 5H), 7,22 (dd, 2H), 6,92 -6,53 (m, 3H), 6,28 (d, 2H), 5,32 (t, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,08 -2,91 (m, 2H). EM ( $m/z$ ) 606  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 241



5 Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-5-oxo-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetato de etilo (**241A**):

El compuesto 241A se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 122 sustituyendo **122B** por 3-etoxiciclopent-2-enona y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo por 2,2-difluoroacetato de etilo para proporcionar 1,6 g del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 259 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetato de etilo (**241B**):

El compuesto 241B se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 150 sustituyendo **446** por **241A** para proporcionar 250 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 281 [M+H]<sup>+</sup>.

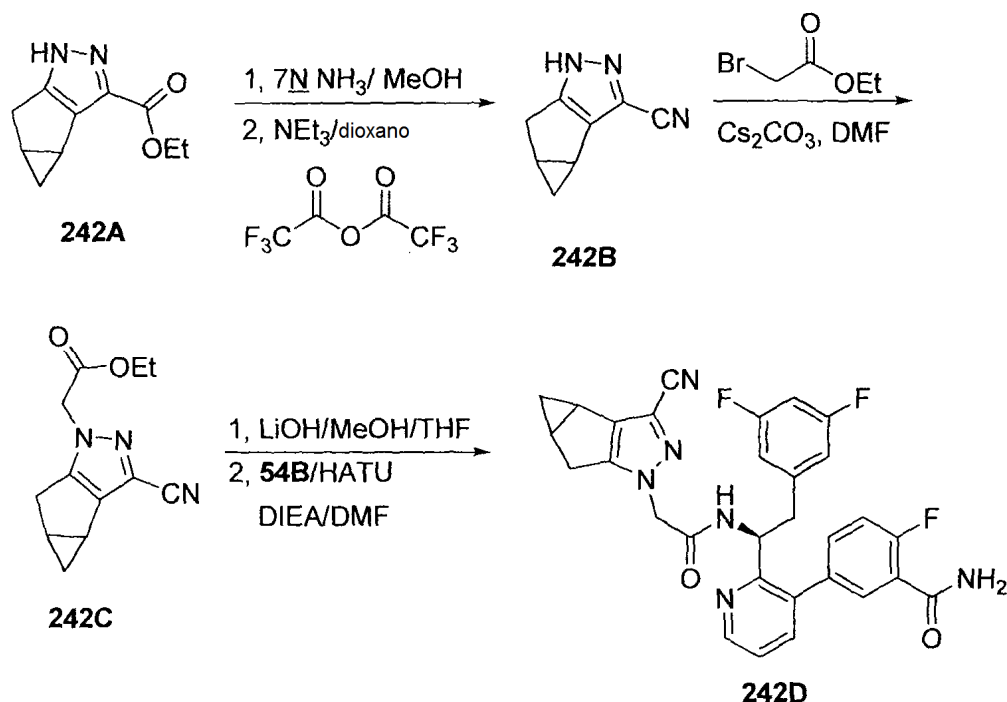
15 Síntesis de ácido 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acético (**241C**):

El compuesto 241C se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 74 sustituyendo **74B** por **241B** para proporcionar 238 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 253 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**241D**)

25 El compuesto 241D se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acético (**241C**) para proporcionar 7 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,69 (d, 1H), 7,68 -7,57 (m, 1H), 7,52 -7,39 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,27 -7,16 (m, 1H), 6,65 (dd, 2H), 6,33 (d, 2H), 5,34 (t, 1H), 3,22 (d, 2H), 3,05 (dd, 2H). EM ( $m/z$ ) 606 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 242



5 Síntesis de 3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-3-carboxilato de etilo (**242A**):

El compuesto 242A se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 90 sustituyendo **90A** por biciclo[3.1.0]hexan-3-ona (**122B**) para proporcionar 19,4 g del compuesto del título. EM (*m/z*) 193 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Síntesis de 3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-3-carbonitrilo (**242B**):

Una suspensión de **242A** (1 g, 5,62 mmol) en 5 ml de NH<sub>3</sub> (7 N en MeOH) se calentó a 130 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La reacción se controló por CL/Masa hasta su finalización. Se retiró el disolvente y se usó en bruto. Se disolvió el producto en bruto en dioxano (5 ml) y se añadió trietilamina (4 ml). Se añadió gota a gota trifluorometanosulfónico anhídrido (3,54 g, 16,8 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó durante 2 horas. Se diluyó la mezcla con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso dos veces. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó 2x con H<sub>2</sub>O y 1x con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre SiO<sub>2</sub> para proporcionar 560 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 146 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Síntesis de 2-(3-ciano-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (**242C**):

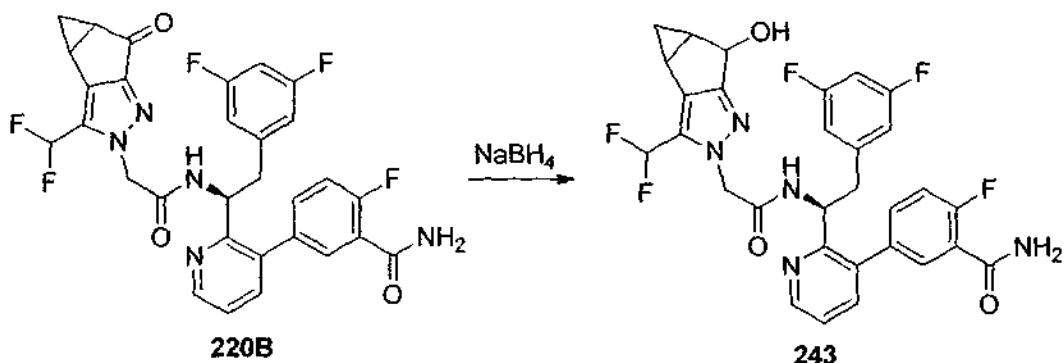
El compuesto 242C se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 74 sustituyendo **74A** por 560 mg de **242B** para proporcionar 463 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 232 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3-ciano-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**242D**):

30 El compuesto 242D se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 122 sustituyendo **122D** por **242C** para proporcionar 41 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,63 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48-7,33 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (ddd, 1H), 6,68-6,53 (m, 1H), 6,25 (d, 2H), 5,26 (td, 1H), 4,75-4,56 (m, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,83-2,69 (m, 1H), 2,61 (dd, 1H), 2,13-1,99 (m, 2H), 1,05 (dd, 1H), 0,26-0,14 (m, 1H). EM (*m/z*) 557 [M+H]<sup>+</sup>.

35

## Ejemplo 243

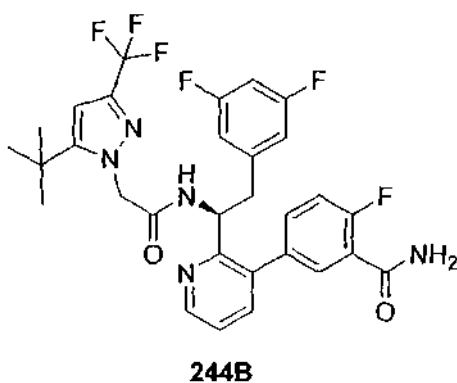
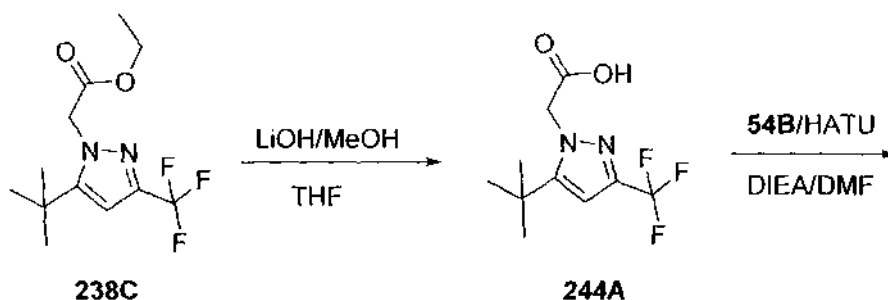


- 5 Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3-(difluorometil)-5-hidroxi-3b,4,4a,5-tetrahidro-2H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-2-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**243**):

El compuesto 243 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 154 sustituyendo **154B** por **220B** para proporcionar 4 mg: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,68 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,48 -7,32 (m, 2H), 7,32 -7,13 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,29 (d, 2H), 5,45 -5,28 (m, 2H), 3,13 -2,92 (m, 2H), 2,19 (d, 2H), 1,27 (s, 2H), 1,03 (dd, 1H), 0,83 (s, 1H). EM ( $m/z$ ) 598  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

## Ejemplo 244

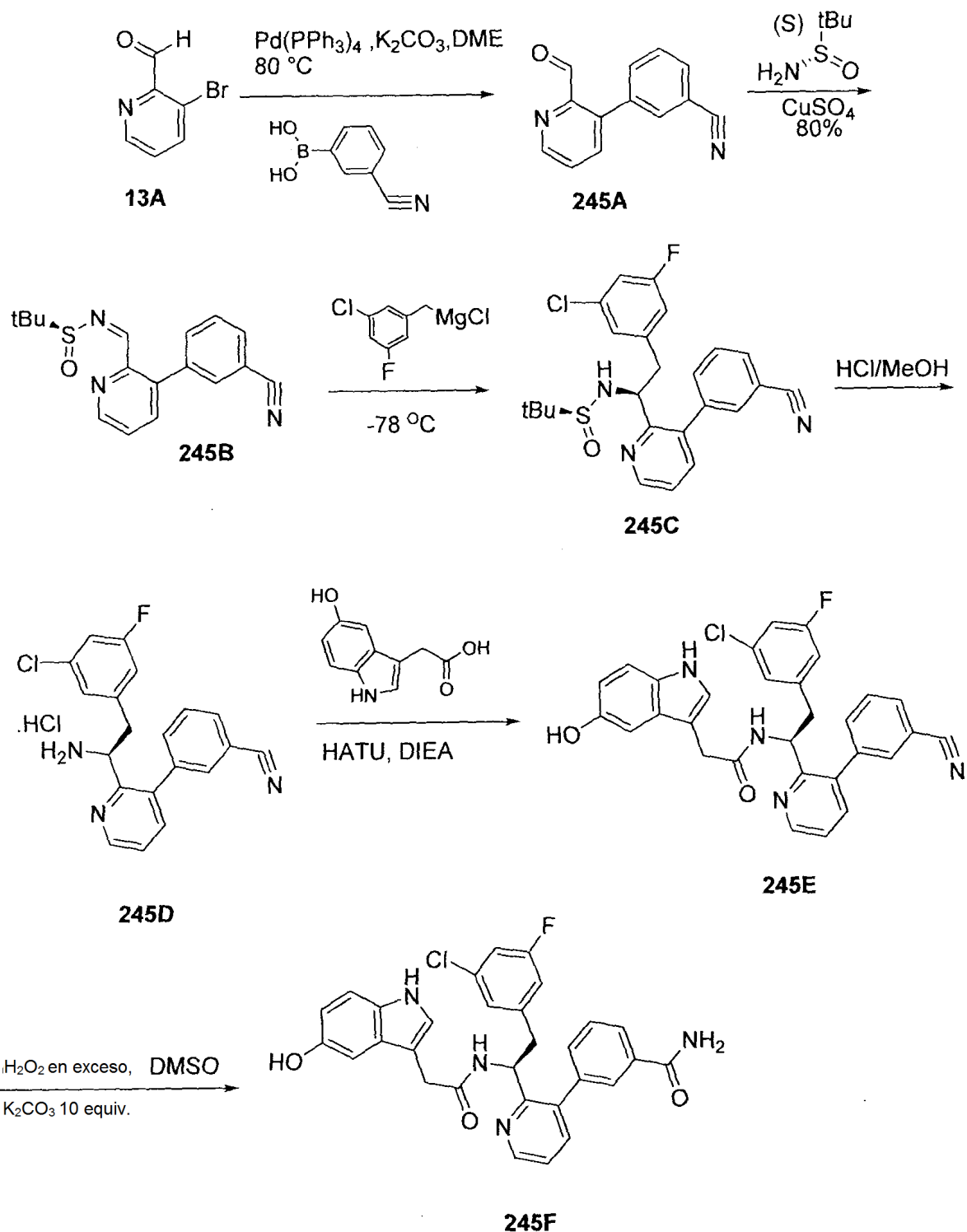


15 Síntesis de ácido 2-(5-(*tert*-butil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (**244A**): El compuesto 244A se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 74 sustituyendo **74B** por **238C** para proporcionar 450 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 251  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(5-(*tert*-butil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**244B**):

25 El compuesto 244B se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(5-(*tert*-butil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (**244A**) para proporcionar 22 mg del compuesto del título: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,67 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,71 -6,59 (m, 2H), 6,28 (d, 2H), 5,37 (t, 1H), 4,91 (d, 2H), 3,00 (d, 2H), 1,29 (s, 9H). EM ( $m/z$ ) 604  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## Ejemplo 245F

5 Síntesis de 3-(2-formilpiridin-3-il)benzonitrilo (**245A**):

El compuesto **245A** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 13 utilizando **13A** y ácido (3-cianofenil)borónico para proporcionar 3,8 g del compuesto del título: EM ( $m/z$ ) 209  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 Síntesis de (S,Z)-N-((3-(3-cianofenil)piridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**245B**):

El compuesto **245B** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo **13B** por **245A** para proporcionar 4 g del compuesto del título: EM ( $m/z$ ) 312  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



Síntesis de (S)-N-((S)-2-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-(3-(3-cianofenil)piridin-2-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfonamida (**245C**):

El compuesto 245C se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo **13C** y cloruro de (3-cloro-5-fluorobencil)magnesio por **245B** para proporcionar 1,9 g del compuesto del título: EM (*m/z*) 456 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de clorhidrato de (S)-3-(2-(1-amino-2-(3-cloro-5-fluorofenil)etil)piridin-3-il)benzocnitrilo (**245D**):

El compuesto 245D se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo **13E** por **245C** para proporcionar 70 mg del compuesto del título: EM (*m/z*) 352 [M+H]<sup>+</sup>.

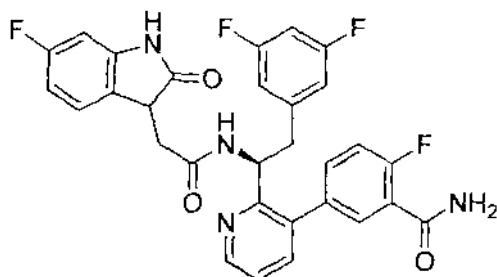
Síntesis de (S)-N-(2-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-(3-(3-cianofenil)piridin-2-il)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**245E**):

El compuesto 245E se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 13 sustituyendo **13F** por **245D** para proporcionar 120 mg del compuesto del título: EM (*m/z*) 525 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**245F**):

Se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 % en peso, exceso) a una suspensión de **245E** (120 mg, 0,19 mmol) y carbonato potásico (210 mg, 1,52 mmol) en DMSO (1 ml) a 0 °C. La suspensión se agitó durante 1 hora, se filtró y el filtrado se purificó por RP HPLC usando una columna C18 con un gradiente de H<sub>2</sub>O, TFA al 0,1 %-acetonitrilo, para proporcionar 80 mg del producto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 10,42 (s, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,47-7,25 (m, 4H), 7,02 (d, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,54-6,43 (m, 2H), 5,16 (dd, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,88 (d, 2H). EM (*m/z*) 543 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 246

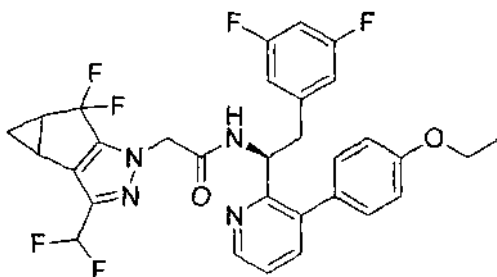


**246**

Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(6-fluoro-2-oxoindolin-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**246**):

El compuesto 246 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(6-fluoro-2-oxoindolin-3-il)acético para proporcionar 13 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,62 (d, 1H), 7,64-7,53 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 1H), 7,31-7,00 (m, 3H), 6,95-6,79 (m, 1H), 6,68-6,35 (m, 3H), 6,30-6,12 (m, 2H), 5,24 (dd, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,01-2,72 (m, 3H), 2,65-2,49 (m, 1H). EM (*m/z*) 563 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 247

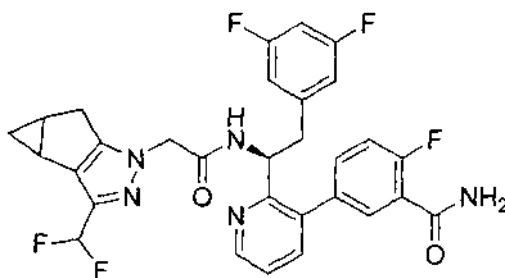


**247**

Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-etoxifenil)piridin-2-il)etil)acetamida (**247**):

El compuesto **247** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 68 utilizando **68A** y ácido (4-etoxifenil)borónico para proporcionar 8 mg del compuesto del título: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,61 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 (dd, 4,9 Hz, 1H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,90 (dd, 2H), 6,86-6,51 (m, 3H), 6,25 (d, 2H), 5,48 (d, 1H), 4,05 (c, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,46 (s, 2H), 1,39 (t, 4H), 1,07 (s, 1H). EM ( $m/z$ ) 601  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 248

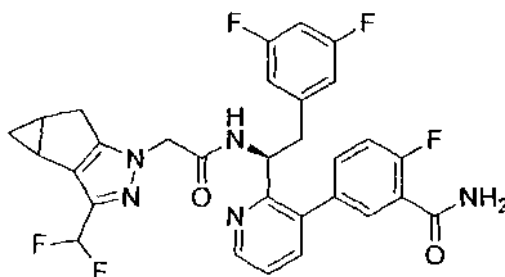


**248**

Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3-(difluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**248**):

Se separó **248** a partir de la mezcla diastereomérica de **198** por semi-HPLC preparativa quiral equipada con una columna AZ-H de Chiralcel ejecutando una mezcla 70:30 de Hep:IPA. El eluyente rápido se recogió para obtener 3 mg del diastereómero individual: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,50 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,34-7,10 (m, 3H), 7,04 (dd, 8,5 Hz, 1H), 6,58-6,23 (m, 2H), 6,11 (t, 2H), 5,15 (t, 1H), 4,57-4,38 (m, 2H), 2,93-2,79 (m, 2H), 2,59 (dd, 1H), 2,43 (d, 1H), 1,99-1,77 (m, 2H), 0,86 (td, 1H), 0,01 (dd, 1H). EM ( $m/z$ ) 582  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 249

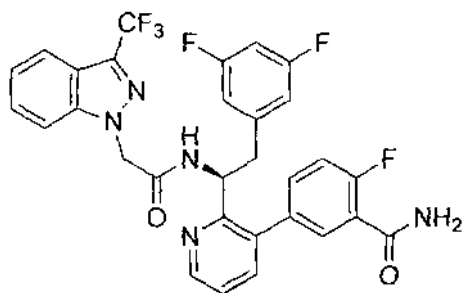


**249**

Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3-(difluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**249**):

Se separó **249** a partir de la mezcla diastereomérica de **198** por semi-HPLC preparativa quiral equipada con una columna AZ-H de Chiralcel ejecutando una mezcla de 70:30 de Hep:IPA. El eluyente lento se recogió para obtener 3 mg del diastereómero individual: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,47 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,21 (dd, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,54-6,20 (m, 2H), 6,11 (d, 2H), 5,12 (t, 1H), 4,54-4,37 (m, 2H), 2,93-2,72 (m, 2H), 2,58 (dd, 1H), 2,44 (d, 1H), 1,86 (dd, 2H), 0,85 (td, 1H), 0,02 (dd, 1H). EM ( $m/z$ ) 582  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

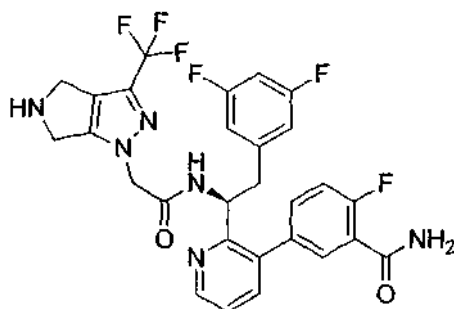
## Ejemplo 250

**250**

- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**250**):

El compuesto 250 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)acético para proporcionar 36 mg del compuesto del título: RMN (400 MHz, dmso)  $\delta$  9,13 (d, 1H), 8,71 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 -7,55 (m, 3H), 7,52 -7,35 (m, 4H), 7,28 (ddd, 2H), 6,92 (t, 1H), 6,57 (d, 2H), 5,27 -5,09 (m, 3H), 3,03 (d, 2H). EM (*m/z*) 598 [M+H]<sup>+</sup>.

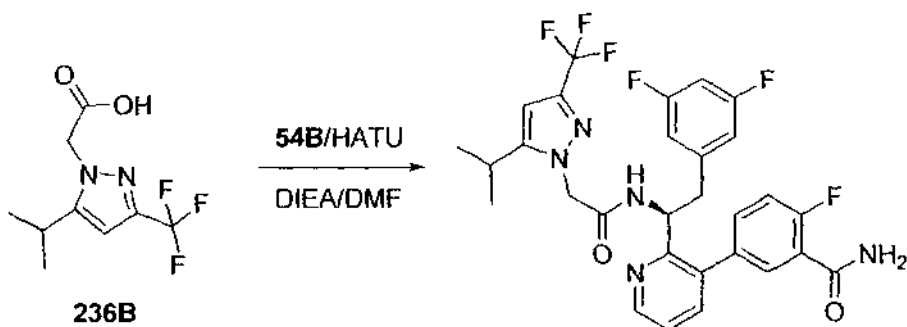
## Ejemplo 251

**251**

- 15 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**251**):

20 El compuesto 251 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 200 sustituyendo **200A** por **227** para proporcionar 7 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od)  $\delta$  8,70 (dd, 1H), 7,58 (dd, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,19 (t, 2H), 6,66 (tt, 1H), 6,33 (t, 2H), 5,32 (dd, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,08 (cd, 2H). EM (*m/z*) 589 [M+H]<sup>+</sup>.

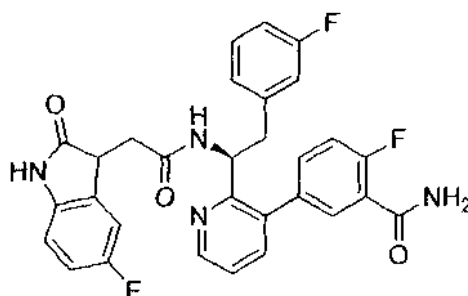
## Ejemplo 252

**252**

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-isopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**252**):

5 El compuesto 252 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(5-isopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (**236B**) para proporcionar 18 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,45 (dd, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,67 (t, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,34 (d, 2H), 5,36 (t, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,06 (d, 2H), 2,83 (dt, 1H), 1,17 (t, 6H). EM (m/z) 590 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 253**



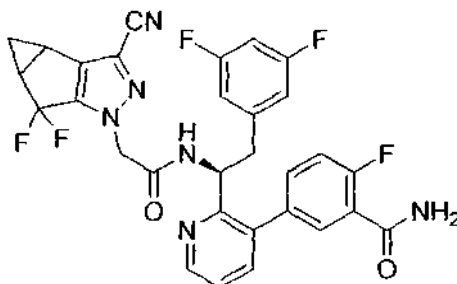
**253**

15 Síntesis de 2-fluoro-5-(2-((1S)-1-(2-(5-fluoro-2-oxindolin-3-il)acetamido)-2-(3-fluorofenil)etil)piridin-3-il)benzamida (**253**):

15 El compuesto 253 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 59 utilizando **59D** y ácido 2-(5-fluoro-2-oxindolin-3-il)acético para proporcionar 21 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,62 (ddd, 1H), 7,56 (ddd, 1H), 7,45-7,24 (m, 2H), 7,22-6,80 (m, 5H), 6,73 (ddd, 2H), 6,43 (t, 1H), 6,40-6,32 (m, 1H), 5,23 (dt, 1H), 3,89-3,74 (m, 1H), 3,03-2,88 (m, 2H), 2,66-2,54 (m, 2H). EM (m/z) 545 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 254**

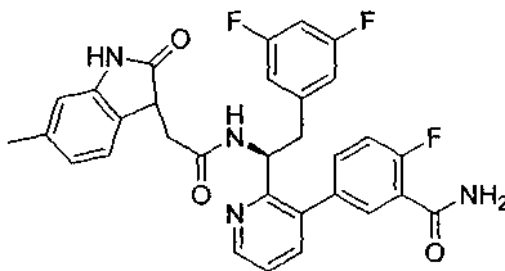


**254**

25 Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3-ciano-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**254**):

30 El compuesto 254 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 181 sustituyendo **122D** por **242C** para proporcionar 28 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,72 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27-7,16 (m, 1H), 6,67 (t, 1H), 6,31 (d, 2H), 5,34 (t, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,06 (dd, 2H), 2,52 (d, 2H), 1,42 (dd, 1H), 1,11 (s, 1H). EM (m/z) 593 [M+H]<sup>+</sup>.

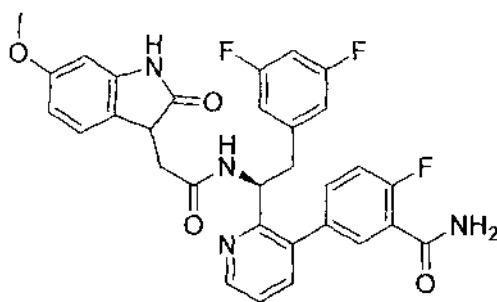
## Ejemplo 255

**255**

- 5 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(6-metil-2-oxoindolin-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**255**):

El compuesto 225 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(6-metil-2-oxoindolin-3-il)acético para proporcionar 7 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,71 (t, 1H), 7,75 -7,66 (m, 1H), 7,50 (td, 1H), 7,46 -7,09 (m, 3H), 7,08 -6,52 (m, 5H), 6,29 (t, 2H), 5,32 (dd, , 1H), 3,66 (d, 1H), 3,06 -2,93 (m, 2H), 2,93 -2,56 (m, 3H), 2,23 (d, 3H). EM (*m/z*) 559 [M+H]<sup>+</sup>.

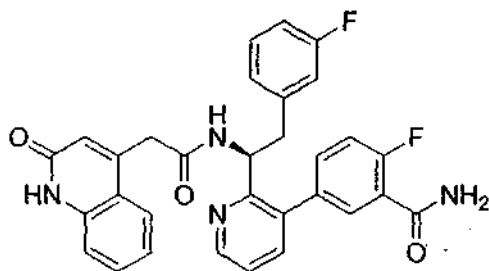
## Ejemplo 256

**256**

- 15 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(6-metoxi-2-oxoindolin-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**256**):

20 El compuesto 256 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(6-metoxi-2-oxoindolin-3-il)acético para proporcionar 19 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,68 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,53 -7,34 (m, 2H), 7,34 -7,08 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,74 -6,57 (m, 1H), 6,56 -6,22 (m, 4H), 5,31 (dt, 1H), 3,91 -3,70 (m, 4H), 3,13 -2,89 (m, 2H), 2,76 -2,58 (m, 2H). EM (*m/z*) 575 [M+H]<sup>+</sup>.

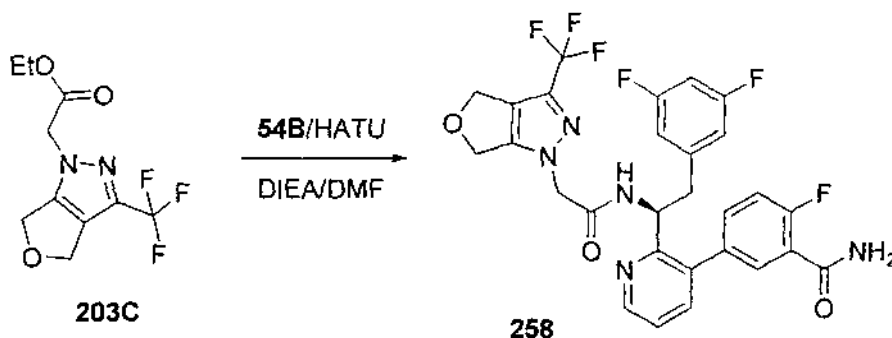
## 25 Ejemplo 257

**257**

Síntesis de (S)-2-fluoro-5-(2-(2-(3-fluorofenil)-1-(2-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**257**):

El compuesto **257** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 59 utilizando **59D** y ácido 2-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)acético para proporcionar 15 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,73 (dd, 1H), 7,67 (dd, 2H), 7,56 -7,45 (m, 2H), 7,40 -7,24 (m, 3H), 7,23 -7,10 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,60 -6,41 (m, 3H), 5,33 (t, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,13 -3,02 (m, 2H). EM (*m/z*) 539 [M+H]<sup>+</sup>.

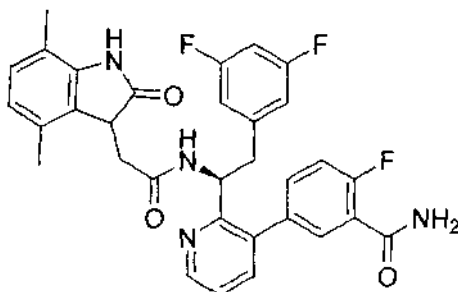
#### Ejemplo 258



Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-4,6-dihidro-1H-furo[3,4-c]pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**258**):

El compuesto **258** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 122 sustituyendo **122D** por **203C** para proporcionar 42 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,54 -7,39 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,66 (t, 1H), 6,32 (d, 2H), 5,34 (t, 1H), 4,90 -4,84 (m, 4H), 4,78 (d, 2H), 3,16 -2,97 (m, 2H). EM (*m/z*) 590 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 259

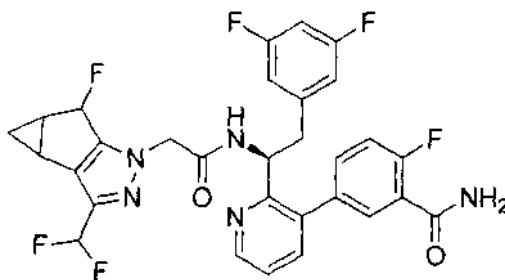


**259**

Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4,7-dimetil-2-oxoindolin-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**259**):

El compuesto **259** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(4,7-dimetilindolin-3-il)acético para proporcionar 21 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,76 -8,65 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,12 (ddd, 3H), 6,93 -6,57 (m, 4H), 6,29 (dd, 3H), 5,30 -5,15 (m, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,14 -2,82 (m, 5H), 2,15 (d, 6H). EM (*m/z*) 573 [M+H]<sup>+</sup>.

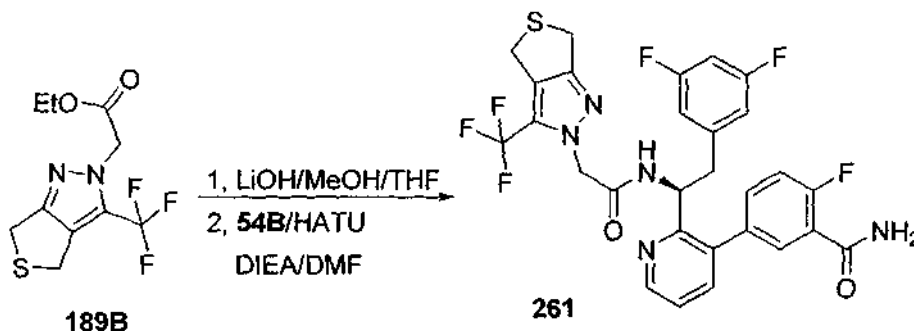
## Ejemplo 260

**260**

- 5 Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3-(difluorometil)-5-fluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**260**):

El compuesto 260 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 390 sustituyendo **334** por **212** para proporcionar 18 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,73 -8,55 (m, 1H), 7,67 -7,53 (m, 1H), 7,50 -7,08 (m, 4H), 6,78 -6,37 (m, 2H), 6,22 (td, 2H), 6,14 -5,86 (m, 1H), 5,46 (dd, 1H), 5,25 (ddd, 1H), 3,03 -2,85 (m, 2H), 2,36 -2,10 (m, 2H), 1,21 (dd, 1H), 1,12 -0,84 (m, 1H), 0,39 -0,15 (m, 1H). EM (*m/z*) 600 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 261

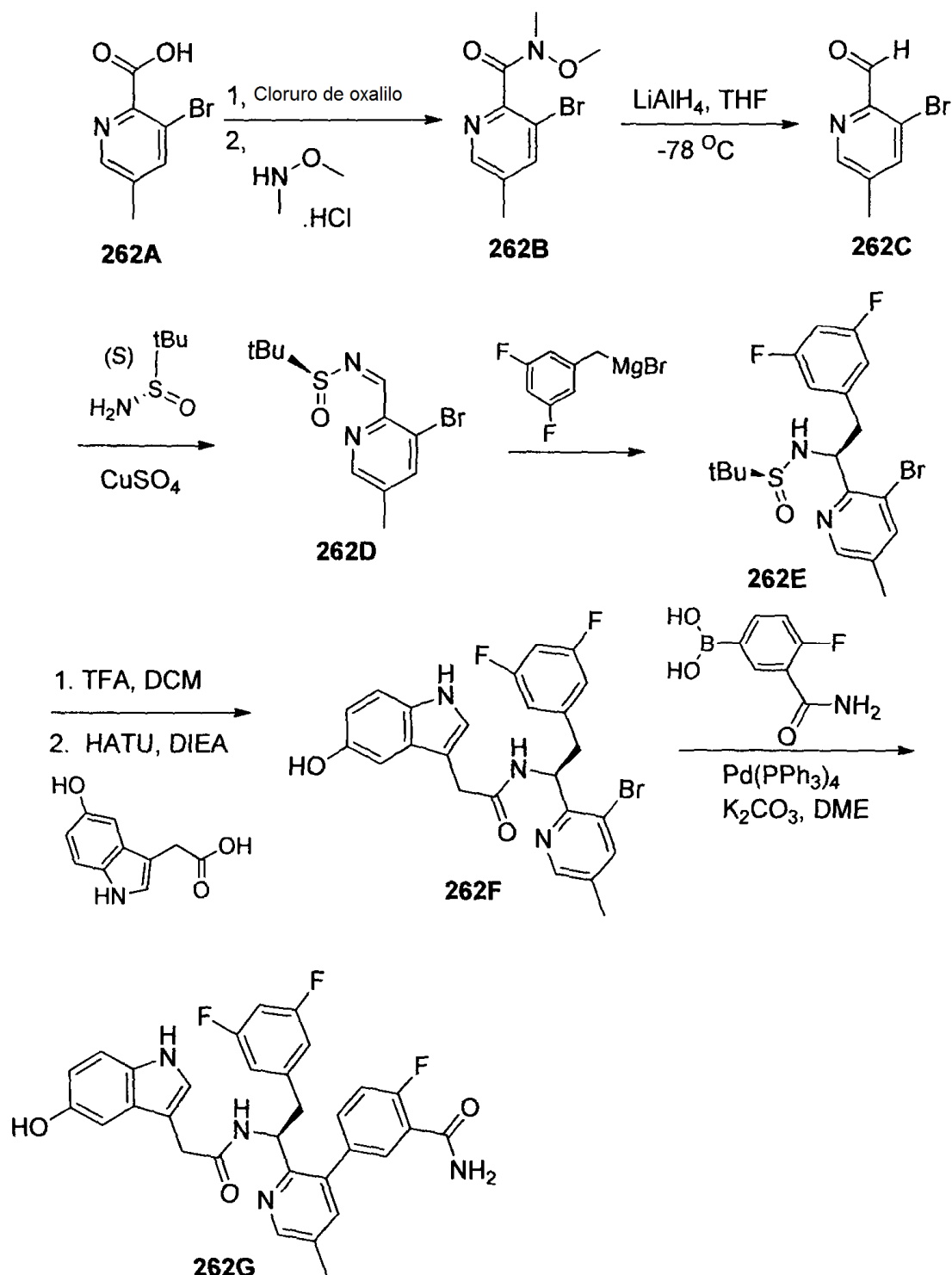


- 15 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-2-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**261**):

20 El compuesto 261 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 122 sustituyendo **122D** por **189B** para proporcionar 31 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,73 -8,59 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,49 -7,26 (m, 3H), 7,26 -7,15 (m, 1H), 6,63 (t, 1H), 6,37 -6,23 (m, 2H), 5,35 (t, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,00 -3,78 (m, 4H), 3,15 -2,89 (m, 2H). EM (*m/z*) 606 [M+H]<sup>+</sup>.

25

## Ejemplo 262

5 Síntesis de 3-bromo-N-metoxi-N,5-dimetilpicolinamida (**262B**):

Una solución de **262A** (1 g, 4,63 mmol) en cloruro de oxalilo (5 ml) se calentó a  $60^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. Se retiró el disolvente y se disolvió en DCM (10 ml). Se enfrió la mezcla a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadieron lentamente clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,57 g, 5,84 mmol) y DIEA (1,61 ml, 9,26 mmol) a la mezcla. Después de 1 hora, se diluyó la reacción con EtOAc (50 ml) y se lavó dos veces con salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró y se purificó por columna ultrarrápida (Fr: 0,3 EtOAc/Hexanos = 40 %) para proporcionar 1,07 g del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 259  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10



Síntesis de 3-bromo-5-metilpicolinaldehído (**262C**):

Una solución de **262B** (1,7 g, 3,7 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78 °C, LiAlH<sub>4</sub> (5,55 ml, 1 M en THF) se añadió a una solución gota a gota. La mezcla se agitó durante 3 horas a -78 °C. Se acidificó mediante clorhidrato 1 N en metanol a -78 °C y se calentó hasta t.a. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml) dos veces. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrado y se purificó por columna ultrarrápida (Fr: 0,3 EtOAc/Hexanos = 5 %) para proporcionar 0,83 g del compuesto del título. EM (*m/z*) 200 [M+H]<sup>+</sup>.

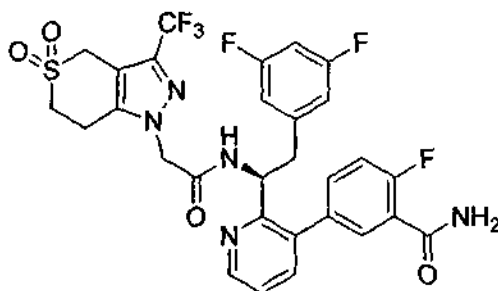
Síntesis de (S)-N-(1-(3-bromo-5-metilpiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**262F**):

El compuesto **262F** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 38 sustituyendo **38A** por **262C** (0,83, 3,7 mmol) para proporcionar 360 mg del compuesto del título: EM (*m/z*) 500 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamido)etil)-5-metilpiridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**262G**):

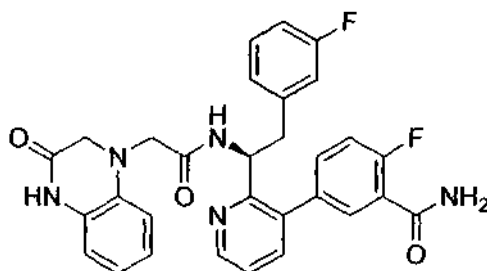
Se calentaron **262F** (48,7 mg, 0,1 mmol), carbonato potásico (27 mg, 0,2 mmol) en 0,5 ml de agua, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0) (8 mg, 0,007 mmol) y ácido 3-cianofenilborónico (0,12 mmol) en DME (1,5 ml) a 120 °C durante 30 minutos en irradiación por microondas. Los disolventes se concentraron al vacío y el residuo se purificó por RP HPLC usando una columna C18 con un gradiente de TFA al 0,1 % -acetonitrilo en 0,1 % TFA/ H<sub>2</sub>O para proporcionar 7,5 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,38 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 -7,11 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,66 (d, 2H), 6,26 (d, 2H), 5,47 (s, 2H), 5,36 -5,22 (m, 1H), 3,59 (d, 2H), 3,05 -2,85 (m, 2H), 2,38 (s, 3H); EM (*m/z*) 559 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 263

**263**Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5,5-dioxido-3-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiopirano[4,3-c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**263**):

El compuesto **263** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 197 para proporcionar 25 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,33 (d, 1H), 7,51-7,08 (m, 5H), 6,64 (t, 1H), 6,34 (d, 2H), 5,38 (dd, 1H), 4,95 -4,81 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,57 -3,43 (m, 1H), 3,31 (d, 2H), 3,17 -2,94 (m, 3H). EM (*m/z*) 652 [M+H]<sup>+</sup>.

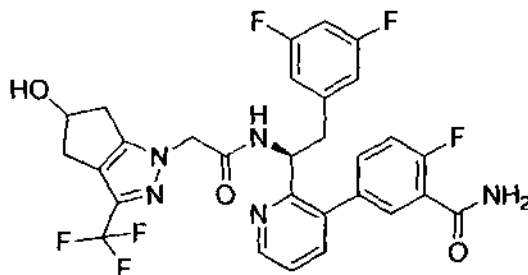
## Ejemplo 264

**264**

Síntesis de (S)-2-fluoro-5-(2-(2-(3-fluorofenil)-1-(2-(3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**264**):

5 El compuesto **264** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 59 utilizando **59D** y ácido 2-(3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)acético para proporcionar 18 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,73 -8,59 (m, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,44 (ddd, 1H), 7,36 -7,16 (m, 2H), 7,17 -6,95 (m, 2H), 6,77 (t, 2H), 6,70 -6,50 (m, 2H), 6,43 (dd, 2H), 5,29 (dd, 1H), 4,49 (d, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,08 -2,89 (m, 2H). EM (*m/z*) 542 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 265**

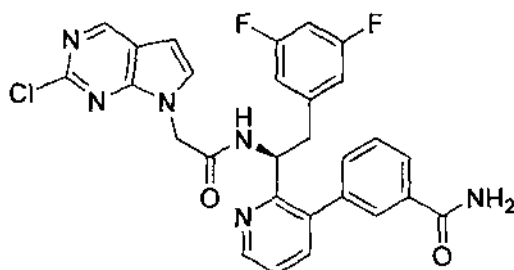
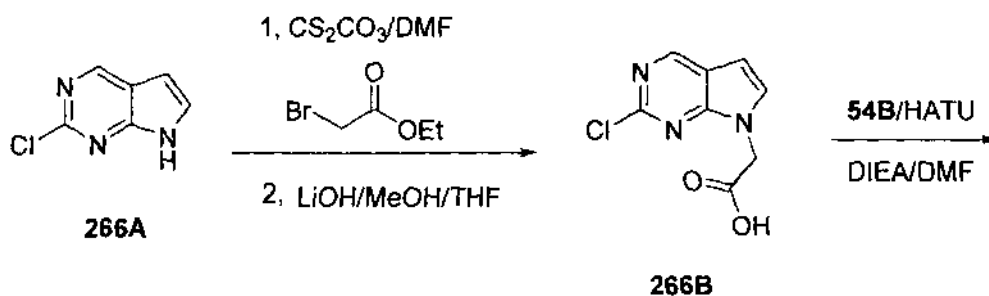


**265**

15 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-hidroxi-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**265**):

20 El compuesto **265** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 325 sustituyendo **325** por **237** para proporcionar 19 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,71 (dd, 1H), 7,75 -7,62 (m, 1H), 7,55 -7,40 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,27 -7,15 (m, 1H), 6,67 (td, 1H), 6,42 -6,23 (m, 2H), 5,36 (td, 1H), 4,95 (ddd, 1H), 4,81 (d, 2H), 3,15 -2,94 (m, 4H), 2,65 -2,50 (m, 2H). EM (*m/z*) 604 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 266**



**266C**

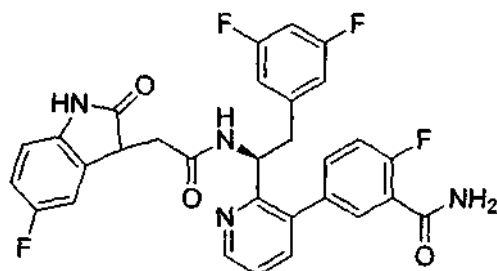
25 Síntesis de 2-(2-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)acetato de 2etilo (**266B**):

30 El compuesto **266B** se preparó de acuerdo con El método presentado para la síntesis del ejemplo 74 sustituyendo 1-7,8,8-trimetil-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-4,7-metanoindazol (**74A**) por 2-cloro-7H-pirrol [2,3-d]pirimidina (**266A**) para proporcionar 480 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 240 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-3-(2-(1-(2-(2-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)benzamida (**266C**):

El compuesto 266C se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 50 utilizando **50C** y ácido 2-(2-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)acético (**266B**) para proporcionar 5 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,72 (d, 1H), 8,66 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 6,67-6,50 (m, 2H), 6,18 (d, 2H), 5,36 (dd, 1H), 5,04-4,86 (m, 2H), 2,98 (d, 2H). EM (m/z) 547 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 267

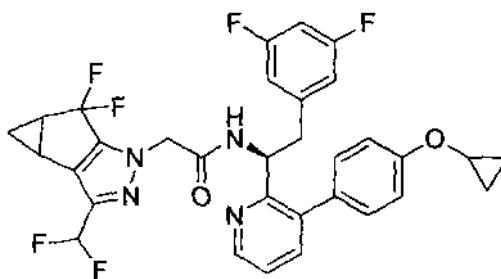


**267**

Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-fluoro-2-oxoindolin-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**267**):

El compuesto 267 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(5-fluoro-2-oxoindolin-3-il)acético para proporcionar 19 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,77-8,62 (m, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,53-7,31 (m, 2H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,20-6,97 (m, 1H), 6,96-6,77 (m, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,31 (t, 2H), 5,33 (dt, 1H), 3,90 (dt, 1H), 3,15-2,88 (m, 2H), 2,67 (dd, 2H).;MS (m/z) 563 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 268

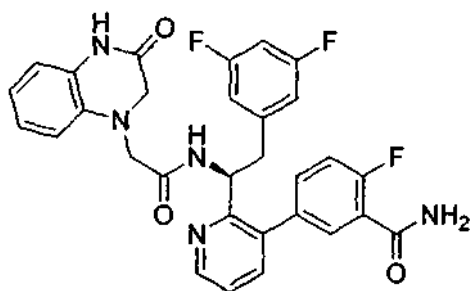


**268**

Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-ciclopropoxifenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**268**):

El compuesto 268 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 68 utilizando **68A** y ácido (4-ciclopropoxifenil)borónico para proporcionar 14 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,62 (d, 1H), 7,73-7,6 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,10-6,95 (m, 4H), 6,68 (ddd, 2H), 6,25 (d, 2H), 5,49 (d, 1H), 3,79 (s, 1H), 2,97 (t, 2H), 2,46 (d, 2H), 1,36 (s, 1H), 1,07 (s, 1H), 0,86-0,65 (m, 4H). EM (m/z) 613 [M+H]<sup>+</sup>.

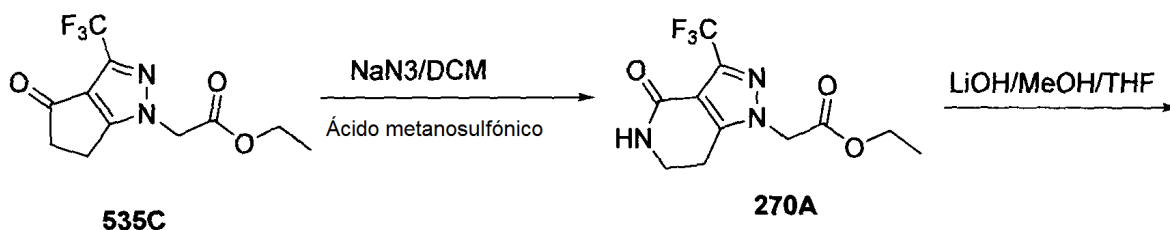
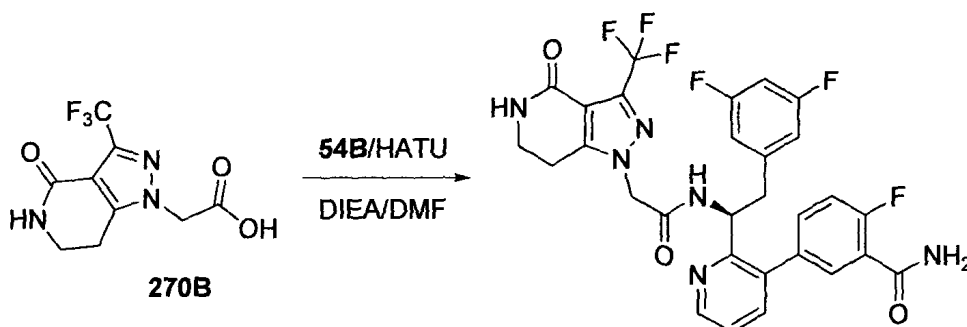
## Ejemplo 269

**269**

- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**269**):

El compuesto 269 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)acético para proporcionar 14 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,79 -8,70 (m, 1H), 7,89 -7,68 (m, 2H), 7,63 -7,33 (m, 4H), 7,30 -7,13 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,80 -6,55 (m, 3H), 6,36 (d, 2H), 5,39 (dd, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,1 -2,99 (m, 2H). EM (*m/z*) 560 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 270

**535C****270A****270B****270C**

15

Síntesis de 2-(4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazol[4,3-c]piridin-1-il)acetato de etilo (**270A**):

A una mezcla de **535C** (200 mg, 0,72 mmol) en ácido metanosulfónico (0,86 ml) y DCM(1,2 ml), se le añadió azida sódica (65 mg, 1 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. Se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó dos veces con NaHCO<sub>3</sub> (ac.). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en SiO<sub>2</sub> eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos para proporcionar 40 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 292 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Síntesis de ácido 2-(4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazol[4,3-c]piridin-1-il)acético (**270B**):

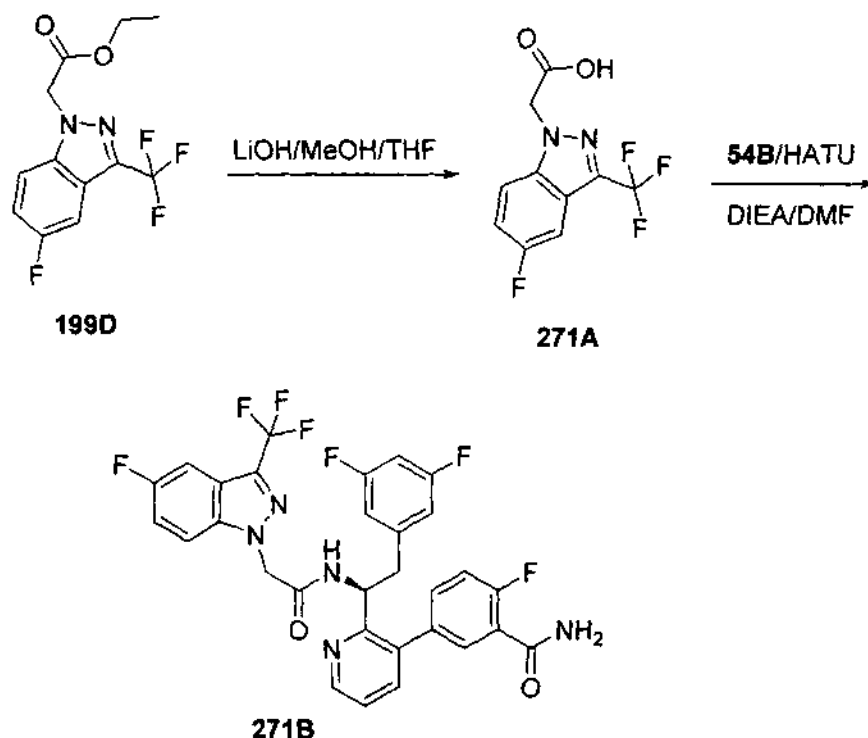
El compuesto 270B se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 74 sustituyendo **74B** por **270A** para proporcionar 30 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 264 [M+H]<sup>+</sup>.

30

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-c]piridin-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**270C**):

5 El compuesto **270C** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y ácido 2-(4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-c]piridin-1-il)acético para proporcionar 42 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,72 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,47 (dd, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,76 -6,60 (m, 1H), 6,34 (d, 2H), 5,36 (t, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,96 -2,77 (m, 2H). EM (*m/z*) 617 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 271**



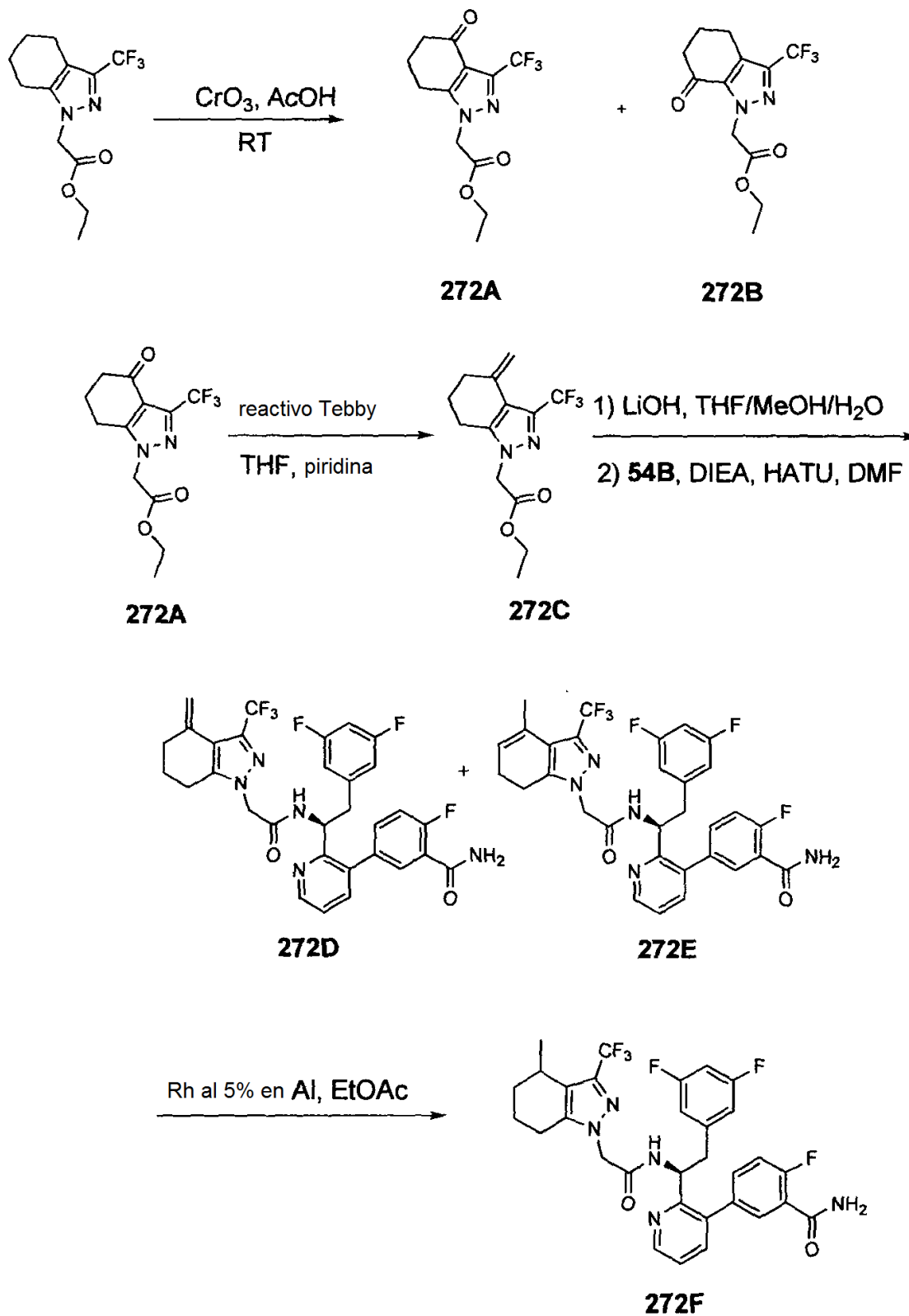
15 Síntesis de ácido 2-(5-fluoro-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)acético (**271A**):

El compuesto **271A** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 74 sustituyendo **74B** por **199D** para proporcionar 52,6 mg del compuesto del título . EM (*m/z*) 263 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-fluoro-3-(trifluorometil)-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**271B**):

25 El compuesto **271B** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y **271A** para proporcionar 76 mg del compuesto del título: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,72 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,52 -7,38 (m, 3H), 7,38 -7,24 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H), 6,66 (ddd, 1H), 6,33 (t, 2H), 5,36 (t, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,08 (d, 2H). EM (*m/z*) 616 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 272



## 5 Síntesis de 2-(4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato (272A):

Se disolvió 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo (4,9 g, 17,7 mmol) en 170 ml de ácido acético. A esto se le añadió trióxido de cromo (2,65 g, 26,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A esto se le añadió más trióxido de cromo (885 mg, 8,85 mmol) y la reacción se dejó en

agitación durante un día. Después, se inactiva con 2-propanol a 0 °C y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con semi salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc y hexanos para proporcionar 1,78 g de **272B** y 1,94 g del compuesto del título. EM (*m/z*) 291,16 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 2-(4-metileno-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo (**272C**):

Se disolvió 2-(4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo (600 mg, 2 mmol) en 20 ml de THF y 4 ml de piridina. A 0 °C se le añadió lentamente 2 ml de reactivo Tebbe (0,5 M en tolueno, 3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió más reactivo Tebbe (0,5 M en tolueno, 3 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 3 días. Se detuvo a 0 °C con NaHCO<sub>3</sub> (solución acuosa saturada) y se filtró a través de una fase de celite. El filtrado se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con semi salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc y hexanos para proporcionar 45 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 289,10 [M+H]<sup>+</sup>.

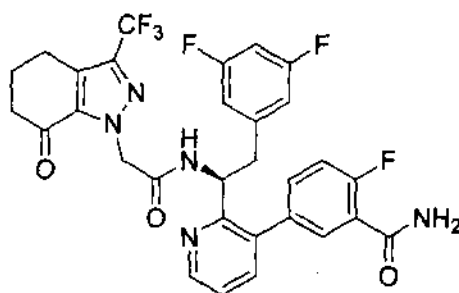
Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-metileno-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**272D**) y (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-metil-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**272E**):

La mezcla del compuesto 272D y el compuesto 272E se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 60 utilizando compuesto 54B y 2-(4-metileno-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo para proporcionar los compuestos del título. EM (*m/z*) 614,22 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de S-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-metil-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**272F**):

La mezcla de **272D** y **272E** (7,2 mg) se disolvió en 10 ml de EtOAc. El sistema se purgó con argón y después se añadió Rh/Al (5 %, 5 mg). La reacción se agitó en 1 atm. de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 16 horas. Al finalizar la reacción, se filtró a través de una fase de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se recogió y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar 3,4 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 616,19 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,61 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,29 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,98 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,85 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,47-2,14 (m, 2H), 1,92-1,63 (m, 3H), 1,54-1,43 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

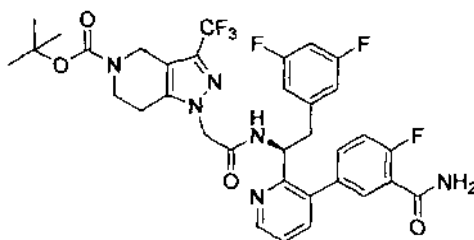
### Ejemplo 273



**273**

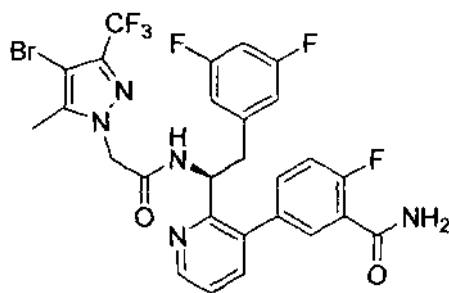
Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(7-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**273**):

El compuesto 273 se preparó (11 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 60 utilizando el compuesto 54B y el compuesto 272B para proporcionar el compuesto del título: EM (*m/z*) 616,43 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, ed<sub>3</sub>od) δ 8,75 (dd, J = 5,0,1,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 7,45-7,28 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 10,7, 8,6 Hz, 1H), 6,66 (tt, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,36 (dd, J = 8,4, 6,7 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,18-3,02 (m, 2H), 2,85 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,60-2,47 (m, 2H), 2,25-2,03 (m, 2H).

**Ejemplo 274****274**

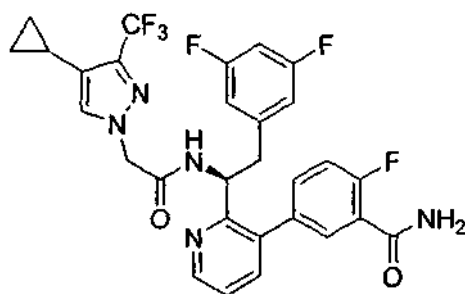
- 5 Síntesis de 1-(2-(1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilamino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-pirazol[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato (S)-terc-butilo (**274**):

El compuesto 274 se preparó (7 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 56 utilizando **56A** y 3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-pirazol[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 703,16 [M+H]<sup>+</sup>.RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 11,1,8,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,54 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 5,42 (dd, J = 14,9, 7,7 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,85 (dd, J = 16,0, 8,2 Hz, 2H), 2,61 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,48 (d, J = 7,8 Hz, 9H).

**Ejemplo 275****275**

- 20 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(4-bromo-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**275**):

El compuesto 275 se preparó (6 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 56 utilizando el compuesto 56A y 4-bromo-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 641,32 [M+H]<sup>+</sup>.RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,69 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,46-7,27 (m, 3H), 7,21 (dd, J = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 5,40-5,25 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,06 (cd, J = 13,3, 7,8 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H).

**Ejemplo 276****276**

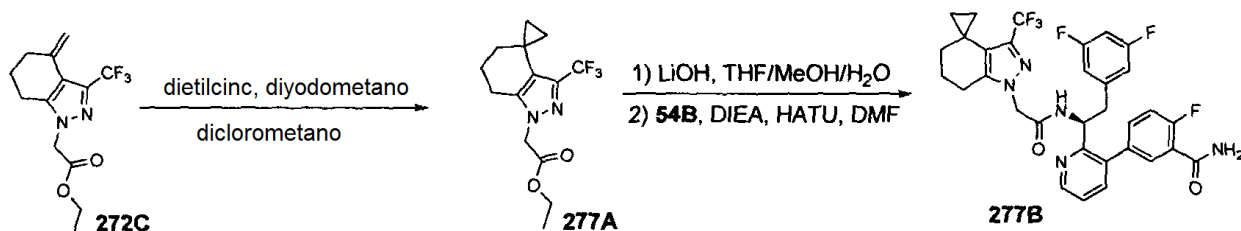
30



Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(4-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**276**):

A la mezcla de (S)-5-(2-(1-(2-(4-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (463, 20 mg, 0,03 mmol), ácido ciclopropano borónico (8,2 mg, 0,09 mmol) y fosfato potásico tribásico (25 mg, 0,12 mmol) se le añadieron 1 ml de tolueno y 2 gotas de agua. Después de que el sistema se purgara con argón, se añadieron acetato de paladio (II) (2 mg, 0,003 mmol) y triclorhexilfosfina (2 mg, 0,006 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C durante 3 horas. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar 6,5 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 588,35 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,68 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,49-7,29 (m, 4H), 7,22 (dd, J = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 5,33 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,04 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,01-0,76 (m, 2H), 0,62-0,45 (m, 2H).

### Ejemplo 277



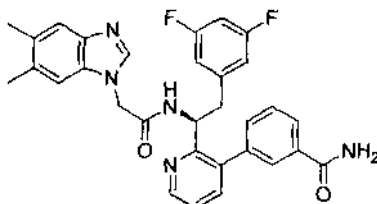
Síntesis de 2-(3'-(trifluorometil)-6',7'-dihidroespiro[ciclopropan-1,4'-indazol]-1'(5'H)-il)acetato de etilo (**277A**):

Se añadió diclorometano (3 ml) a dietilcinc (solución de hexano 1,0 M, 1,56 ml, 1,56 mmol), y después se añadió lentamente una solución de TFA (48 µl, 0,6 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min, y después se añadió gota a gota una solución de diiodometano (125 µl, 1,5 mmol) en diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min, y después se añadió una solución de 2-(4-metileno-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo (272, 45 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (1,5 ml) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron diclorometano y una solución de cloruro de amonio saturado acuoso a la mezcla de reacción y la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo mediante diclorometano una vez más. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc y hexano para proporcionar 21 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 303,20 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3'-(trifluorometil)-6',7'-dihidroespiro[ciclopropan-1,4'-indazol]-1'(5'H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**277B**):

El compuesto **277B** se preparó (27 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 60 utilizando el compuesto **54B** y 2-(3'-(trifluorometil)-6',7'-dihidroespiro[ciclopropan-1,4'-indazol]-1'(5'H)-il)acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 628,5 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,71 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 9,2, 7,3, 3,6 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 6,68 (tt, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,36 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,21-2,94 (m, 2H), 2,63-2,39 (m, 2H), 2,02-1,76 (m, 2H), 1,64-1,42 (m, 2H), 1,08-0,87 (m, 2H), 0,63 (t, J = 5,2 Hz, 2H).

### Ejemplo 278



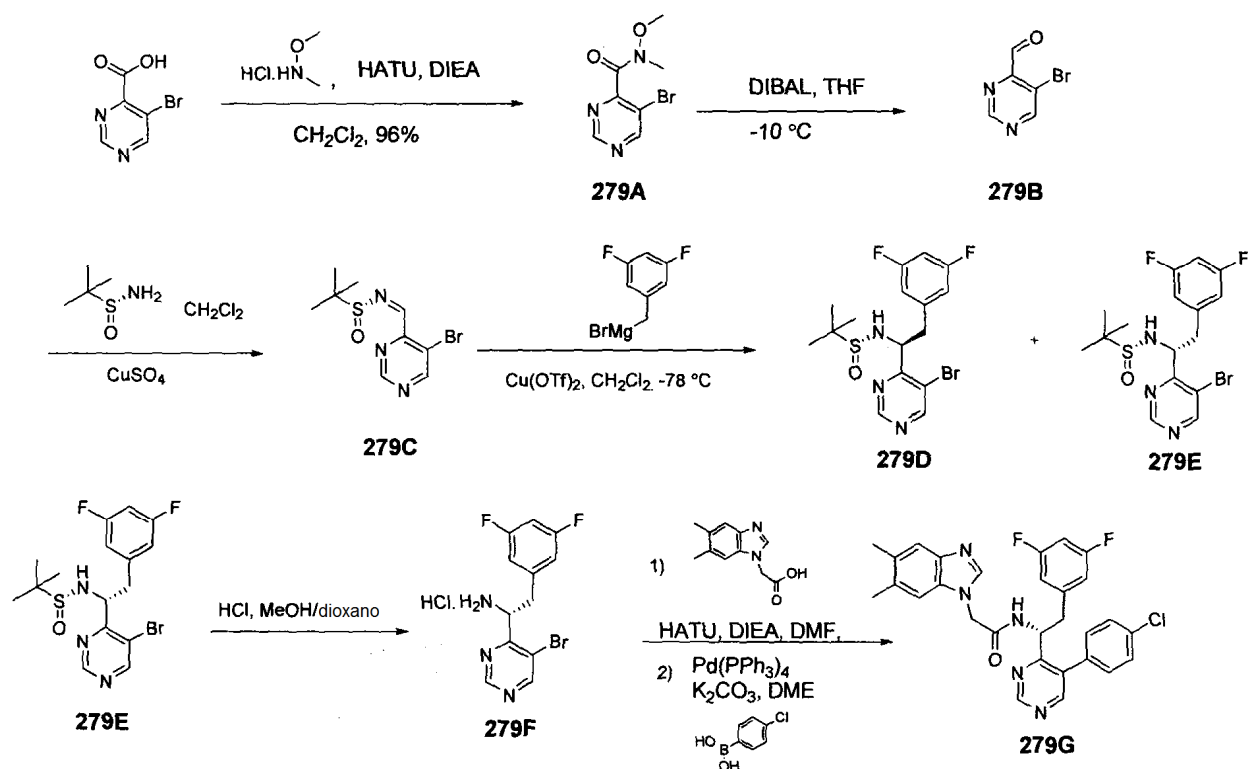
**278**

Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**278**):

El compuesto **278** se preparó (13 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 55 utilizando el compuesto **55D** y ácido 2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético, y después acoplamiento Suzuki con ácido 3-carbamoilfenilborónico para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 540,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od)

$\delta$  9,23 (s, 1H), 8,74 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,71 -7,55 (m, 3H), 7,53 -7,39 (m, 3H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,30 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 5,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,18 -2,96 (m, 2H), 2,44 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

## 5 Ejemplo 279



Síntesis de 5-bromo-N-metoxi-N-metilpirimidin-4-carboxamida (**279A**):

10 Se disolvieron ácido 5-bromopirimidin-4-carboxílico (5 g, 24,6 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (3,6 g, 36,9 mmol) en 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y a esto se le añadió N,N-diisopropiletilamina (21 ml, 123 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y a esto se le añadió HATU (11,2 g, 29,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 30 min, después se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con semi salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para proporcionar 5,84 g del compuesto del título. EM (*m/z*): 248,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 5-bromopirimidin-4-carbaldehído (**279B**):

20 Se disolvió 5-bromo-N-metoxi-N-metilpirimidin-4-carboxamida (2,45 g, 10 mmol) en 50 ml de THF y se enfrió hasta -10 °C. Se añadió lentamente DIBAL (1,0 M en tolueno, 15 ml, y 15 mmol) para mantener la temperatura interna en -10 °C. Después de la adición, la reacción se interrumpió con iPROH y HCl 1 N. La mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar 1,19 g del compuesto del título. EM (*m/z*): 187,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-((5-bromopirimidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**279C**):

El compuesto 279C se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 13C sustituyendo 3-(4-metoxifenil)picolinaldehído por el compuesto 279B para proporcionar el compuesto del título: EM (*m/z*) 292,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (R)-N-((R)-1-(5-bromopirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**279E**):

35 Se añadió gota a gota bromuro de (3,5-difluorobencil)magnesio (0,25 M en éter, 20 ml, 5 mmol) a una solución de N-((5-bromopirimidin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (730 mg, 2,5 mmol) y triflato de cobre (II) (45 mg, 0,125 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) a -78 °C. Después de la adición, se añadió cloruro de amonio (ac., 10 ml) a la reacción y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se extrajo con EtOAc (2x30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por columna ultrarrápida para proporcionar 136 mg de (R)-N-((S)-1-(5-bromopirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

(279D) y 355 mg del compuesto del título: EM ( $m/z$ ) 419,8 [M+H]<sup>+</sup>

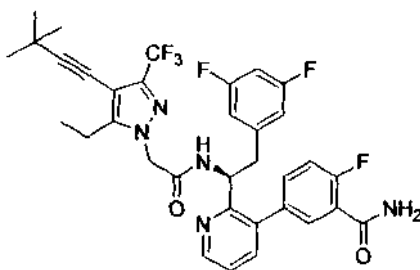
Síntesis de clorhidrato de (R)-1-(5-bromopirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanamina (**279F**):

5 Se disolvió (R)-N-((R)-1-(5-bromopirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfonamida (766 mg, 1,8 mmol) en 5 ml de metanol y a esto se le añadió una solución de HCl (4 N en dioxano, 1,8 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió éter dietílico y la mezcla se dejó en agitación durante 1 hora. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y después se secó a alto vacío para proporcionar 554 mg del compuesto del título: EM ( $m/z$ ) 316,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Síntesis (R)-N-(1-(5-(4-clorofenil)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamida (**279G**):

15 El compuesto 279G se preparó (11 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 57 utilizando el compuesto 279F y ácido 2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético, y después acoplamiento Suzuki con ácido 4-clorofenilborónico para proporcionar el compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 532,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 9,23 (d,  $J$  = 15,1 Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51-7,35 (m, 3H), 7,18 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H), 6,74 (m, 1H), 6,38 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 2H), 5,45 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,08 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 2,45 (s, 6H).

20 **Ejemplo 280:**



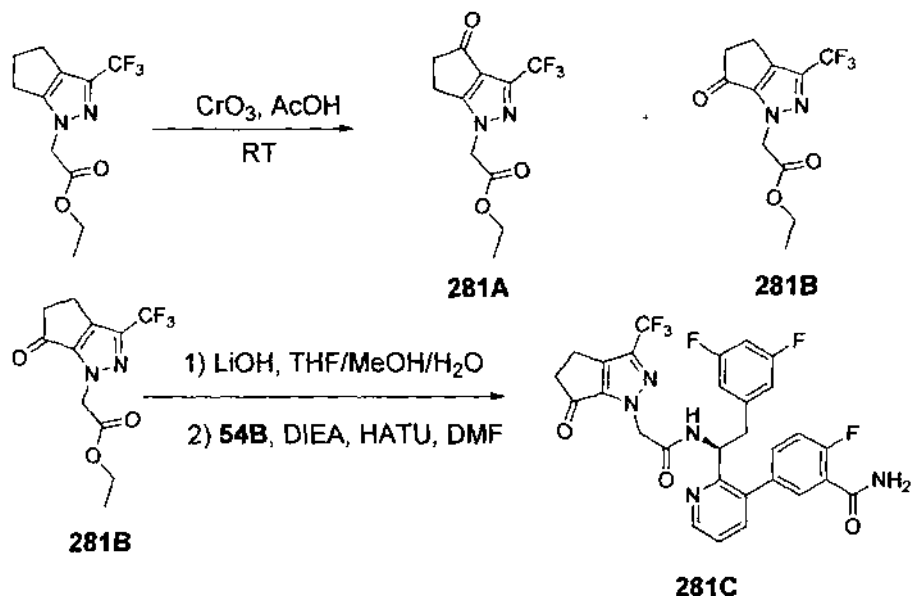
**280**

25 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-(3,3-dimetilbut-1-yl)-5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**280**):

30 Se disolvió (S)-5-(2-(1-(2-(4-bromo-5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (58, 40 mg, 0,06 mmol) en 2 ml de DMF y 0,4 ml de trietilamina. El sistema se desgasificó y se purgó con argón. A esto se le añadió yoduro de cobre (I) (2,2 mg, 0,012 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (4,2 mg, 0,006 mmol). El sistema se purgó de nuevo con argón. Se añadió 3,3-dimetilbut-1-ina (37 μl, 0,3 mmol) y la mezcla se calentó hasta 85 °C durante 16 horas y después se añadió más 3,3-dimetilbut-1-ina (74 μl, 0,6 mmol), yoduro de cobre (I) (2,2 mg, 0,012 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (4,2 mg, 0,006 mmol). La mezcla se calentó hasta 180 °C durante 16 horas. Se enfrió y se filtró a través de una fase de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con una solución acuosa de LiCl al 5 %, agua (20 ml con 1 ml de amoníaco) y salmuera. La fase orgánica se separó, se lavó con semi salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar 6 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 657,10 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,69 (dd,  $J$  = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,60 (dd,  $J$  = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,41 (dd,  $J$  = 7,8, 4,8 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (dd,  $J$  = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 6,66 (t,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 6,33 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 2H), 5,34 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,13-2,96 (m, 2H), 2,60 (c,  $J$  = 7,6 Hz, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,13 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 3H).

40

## Ejemplo 281



5 Síntesis de 2-(6-oxo-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetato de etilo (**281B**):

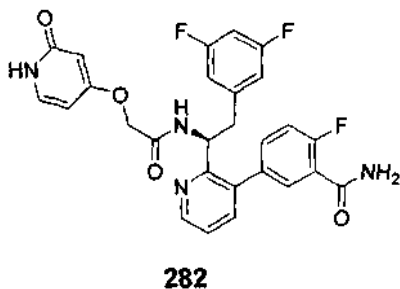
El compuesto 281B se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 272B utilizando 2-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título; EM (*m/z*) 277,06 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(6-oxo-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**281C**):

15 El compuesto 281C se preparó (12 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando el compuesto **54B** y 2-(6-oxo-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título; EM (*m/z*) 602,49 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) 8,873 (dd, *J* = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (dd, *J* = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 6,73-6,57 (m, 1H), 6,30 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 5,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,12-4,98 (m, 2H), 3,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,03 (dd, *J* = 6,3, 3,4 Hz, 2H), 2,99-2,89 (m, 2H).

20

## Ejemplo 282

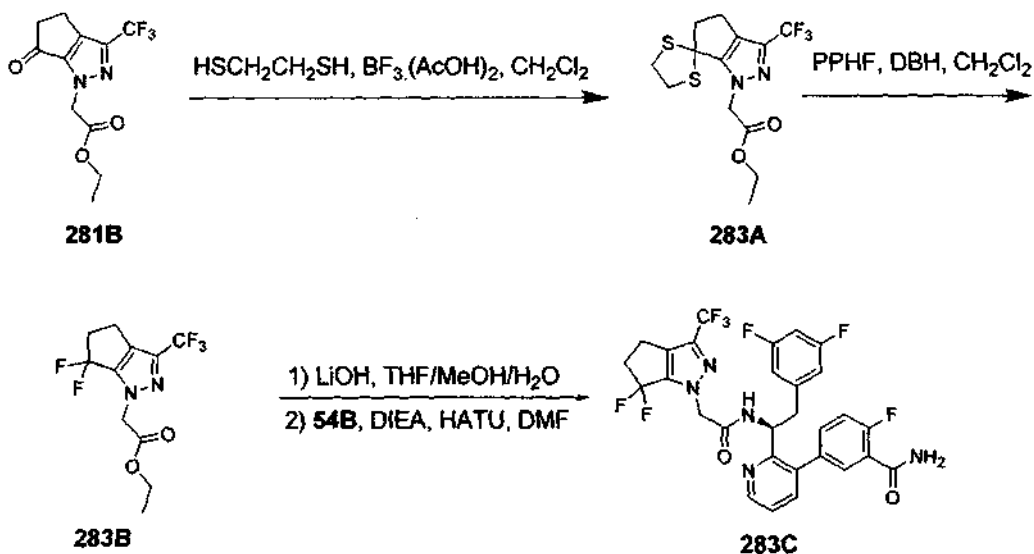


25 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(2-cloropiridin-4-iloxi)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**282**):

30 Se disolvió (S)-5-(2-(1-(2-(2-cloropiridin-4-iloxi)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**332**, 25 mg) en 1 ml de ácido acético y se calentó hasta 150 °C en un Sintetizador de Microondas Biotage® Initiator durante 75 min. Se enfrió y el disolvente se retiró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar 5 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 523,27 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,61 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,46-7,29 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,17 (dd, *J* = 10,7, 8,6 Hz, 1H), 6,59 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,23 (dd, *J* = 9,5, 4,5 Hz, 3H), 5,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 2,96 (t, *J* = 21,2 Hz, 2H).

35

## Ejemplo 283

5 Síntesis de 2-(3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-espiro[ciclopenta[c]pirazol-6,2'-[1.3]ditiolan]-1-il)acetato de etilo (**283A**):

A una solución de 2-(6-oxo-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetato de etilo (**281B**, 219 mg, 0,79 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) se le añadió 1,2-etanoditiol (100  $\mu\text{l}$ , 1,2 mmol) y  $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$  (165  $\mu\text{l}$ , 1,2 mmol) en  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  saturado a  $0^\circ\text{C}$ ; y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos para proporcionar 253 mg del compuesto del título: EM ( $m/z$ ) 353,17  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 Síntesis de 2-(6,6-difluoro-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetato de etilo (**283B**):

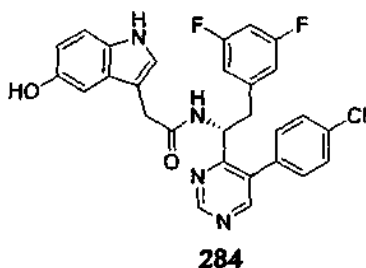
En un recipiente de Teflon se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (114 mg, 0,4 mmol) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml). La mezcla se dejó en agitación en  $\text{N}_2$  y se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$ . A esto se le añadió 1 ml de piridina fluoruro de hidrógeno (piridina ~30 %, fluoruro de hidrógeno ~70 %), seguido de la adición gota a gota de una solución de 2-(3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-espiro[ciclopenta[c]pirazol-6,2'-[1.3]ditiolan]-1-il)acetato de etilo (141 mg, 0,4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml). La reacción se mantuvo a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 min, y después se calentó hasta  $-30^\circ\text{C}$ . La reacción se vertió cuidadosamente a  $\text{NaHCO}_3$  saturado frío ( $0^\circ\text{C}$ ) y se añadió más  $\text{NaHCO}_3$  si el pH era menor de 7. Después, se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos para proporcionar 40 mg del compuesto del título: EM ( $m/z$ ) 298,97,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(6,6-difluoro-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**283C**):

El compuesto 283C se preparó (30 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando el compuesto **54B** y 2-(6,6-difluoro-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título; EM ( $m/z$ ) 624,48  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,72 (dd,  $J = 4,9, 1,6$  Hz, 1H), 7,68 (dd,  $J = 7,8, 1,6$  Hz, 1H), 7,48 (dd,  $J = 7,8, 4,9$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (dd,  $J = 10, 7, 8,5$  Hz, 1H), 6,76-6,57 (m, 1H), 6,30 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 5,36 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,96 (d,  $J = 16,8$  Hz, 2H), 3,17-2,90 (m, 4H), 2,83 (dd,  $J = 7,5, 4,4$  Hz, 2H).

35

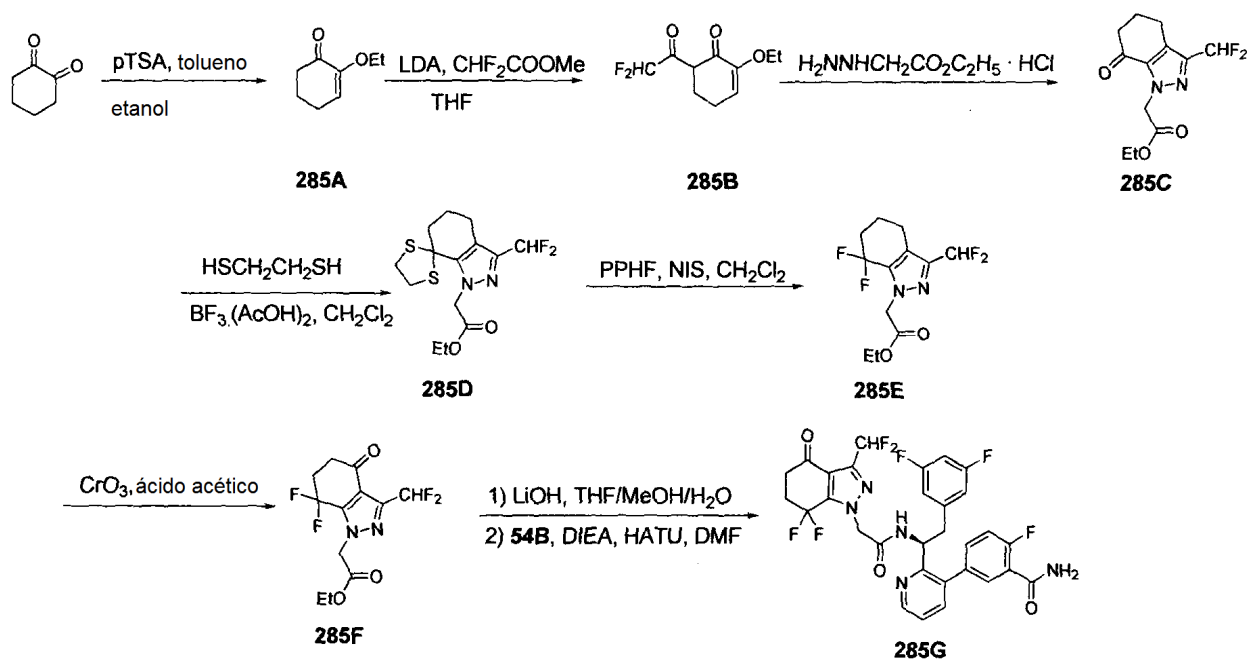
## Ejemplo 284



5 Síntesis de (R)-N-(1-(5-(4-clorofenil)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**284**):

El compuesto **284** se preparó (21 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 279G sustituyendo ácido 2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético por ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético para  
 10 proporcionar el compuesto del título: EM (*m/z*) 518,8 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 9,10 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,15 (dd, *J* = 17,6, 8,5 Hz, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 12,7, 5,8 Hz, 2H), 6,30 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 5,40 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,71 -3,50 (m, 2H), 3,06 -2,84 (m, 2H).

## Ejemplo 285:



15

Síntesis de 2-etoxiciclohex-2-enona (**285A**):

Se disolvieron 5 gramos de ciclohexano-1,2-diona en una mezcla de 100 ml de tolueno y 50 ml de etanol. A esto se le  
 20 añadió 1 gramo de ácido de p-toluenosulfónico y la solución se calentó a reflujo durante un día; después se enfrió y se retiró el disolvente. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (solución acuosa sat.) y semi salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos para proporcionar 4,6 gramos del compuesto del título. EM (*m/z*) 141,08 [M+H]<sup>+</sup>.

25

Síntesis de 6-(2,2-difluoroacetil)-2-etoxiciclohex-2-enona (**285B**):

El compuesto **285B** se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 60B utilizando  
 30 2-etoxiciclohex-2-enona para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 219,12 [M+H]<sup>+</sup>.

30

Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo (**285C**):

El compuesto 285C se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 60C utilizando 6-(2,2-difluoroacetil)-2-etoxiciclohex-2-enona para proporcionar el compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 273,11 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 2-(3'-(difluorometil)-5',6'-dihidroespiro[[1.3]ditiolan-2,7'-indazol]-1'(4'H)-il)acetato de etilo (**285D**):

El compuesto 285D se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 283A utilizando 2-(3-(difluorometil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 349,28 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-7,7-difluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo (**285E**):

El compuesto 285E se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 283B utilizando 2-(3'-(difluorometil)-5',6'-dihidroespiro[[1.3]ditiolane-2,7'-indazol]-1'(4'H)-il)acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 295,02 [M+H]<sup>+</sup>.

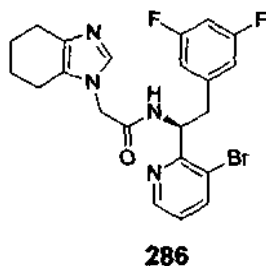
Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-7,7-difluoro-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo (**285F**):

El compuesto **285F** se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 272A utilizando 2-(3-(difluorometil)-7,7-difluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 309,01 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3-(difluorometil)-7,7-difluoro-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**285G**):

El compuesto 285G se preparó (6 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando el compuesto **54B** y ácido etil 2-(3-(difluorometil)-7,7-difluoro-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético para proporcionar el compuesto del título; EM ( $m/z$ ) 634,43 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,72 (dd,  $J$  = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,63 (dd,  $J$  = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J$  = 7,8,4,9 Hz, 1H), 7,39 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (t,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 6,99 (t,  $J$  = 53,5 Hz, 1H), 6,66 (t,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 6,32 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 2H), 5,36 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,17 -3,00 (m, 2H), 2,85 -2,56 (m, 4H).

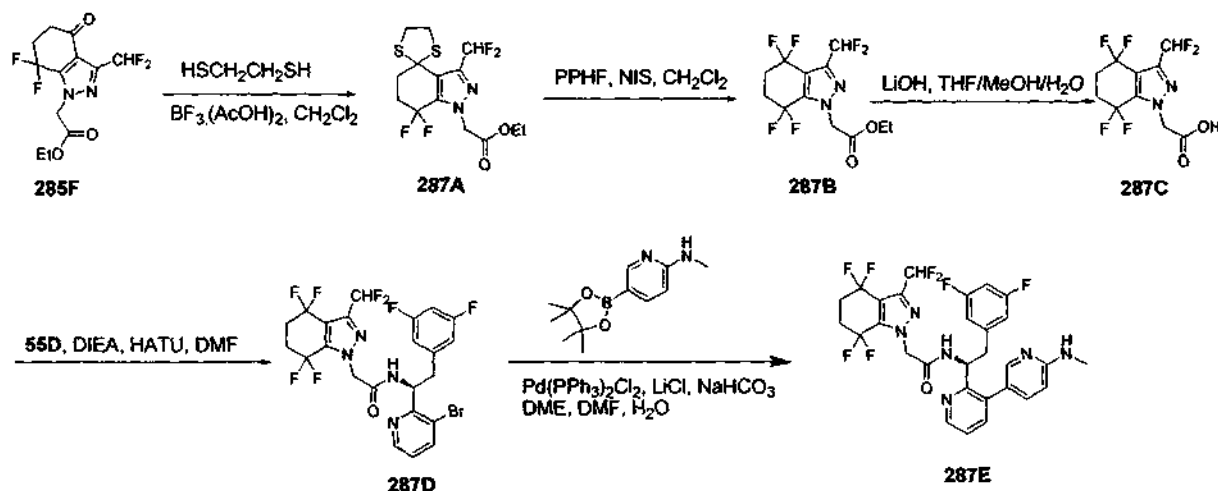
### Ejemplo 286



Síntesis de (S)-N-(1-(3-bromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamida (**286**):

El compuesto 286 se preparó (8 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 57 utilizando el compuesto 55D y ácido 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético para proporcionar el compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 475,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 8,72 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,98 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 6,73 -6,54 (m, 3H), 5,78 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 4,78 (d,  $J$  = 22,5 Hz, 2H), 3,18 (dd,  $J$  = 13,6, 5,2 Hz, 1H), 3,00 (dd,  $J$  = 13,5, 8,2 Hz, 1H), 2,66 (s, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,84 (s, 4H).

## Ejemplo 287



- 5 Síntesis de 2-(3'-(difluorometil)-7',7'-difluoro-6',7'-dihidroespiro[[1.3]ditiolane-2,4'-indazol]-1'(5'H)-il)acetato de etilo (**287A**):

El compuesto 287A se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 283A utilizando 2-(3-(difluorometil)-7,7-difluoro-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo. EM (*m/z*) 385,26 [M+H]<sup>+</sup>.

- 10 Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo (**287B**):

El compuesto 287B se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 283B utilizando 2-(3'-(difluorometil)-7',7'-difluoro-6',7'-dihidroespiro[[1.3]ditiolan-2,4'-indazol]-1'(5'H)-il)acetato de etilo y sustituyendo 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína por 2 mol equivalente de *N*-yodosuccinimida para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 330,98 [M+H]<sup>+</sup>.

- 15 Síntesis de ácido 2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético (**287C**):

- 20 El compuesto 287C se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 60G utilizando 2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 303,08 [M+H]<sup>+</sup>.

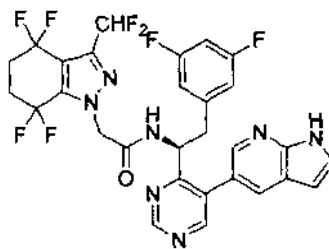
- 25 Síntesis de (S)-N-(1-(3-bromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**287D**):

- 30 El compuesto 287D se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 55E utilizando el compuesto 55D y ácido 2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 597,88 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(6'-(metilamino)-3,3'-bipiridin-2-il)etil)acetamida (**287E**):

- 35 El compuesto 287E se preparó (9 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 61D sustituyendo 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina por N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 625,22 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,74 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,64 -7,53 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,8,4,8 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,92 -6,62 (m, 2H), 6,42 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 5,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,13 -4,96 (m, 2H), 3,13 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,50 (d, *J* = 12,1 Hz, 4H).



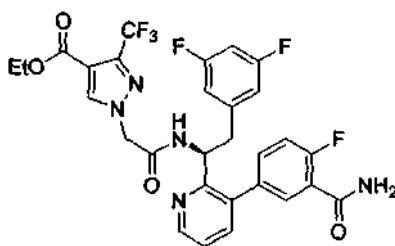
**Ejemplo 288****288**

- 5 Síntesis de (S)-N-(1-(5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**288**):

El compuesto **288** se preparó (35 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 13 utilizando el compuesto **172C** y ácido 2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 636,29 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 9,28 (s, 1H), 9,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,99 -6,57 (m, 3H), 6,35 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 5,47 -5,25 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,12 (t, *J* = 10,7 Hz, 2H), 2,65 -2,34 (m, 4H).

**Ejemplo 289**

15

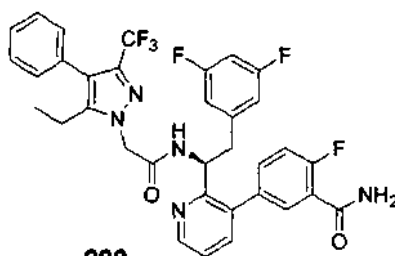
**289**

- 20 Síntesis de 1-(2-(1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilamino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de (S)-etilo (**289**):

El compuesto **289** se preparó (10 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 56B utilizando el compuesto **56A** y 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de (S)-etilo para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 620,21 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,68 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,45 -7,34 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (dd, *J* = 10,8, 8,5 Hz, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,29 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 5,33 (dd, *J* = 8,6, 6,5 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,28 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,06 (cd, *J* = 12,9, 7,6 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

**Ejemplo 290**

30

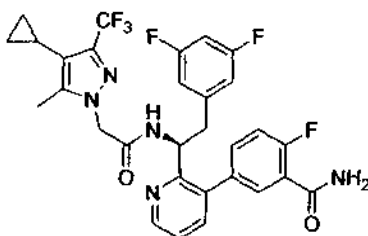
**290**

- 35 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-etil-4-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**290**):

El compuesto **290** se preparó (4 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 276 sustituyendo (S)-5-(2-(1-(2-(4-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida y ácido ciclopropano borónico por (S)-5-(2-(1-(2-(4-bromo-5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**58**) y ácido fenilborónico para proporcionar el

compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 652,43 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70 (dd,  $J$  = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J$  = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,56 -7,34 (m, 6H), 7,28 -7,16 (m, 3H), 6,67 (t,  $J$  = 9,3 Hz, 1H), 6,35 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 2H), 5,39 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,08 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 2H), 2,50 (dt,  $J$  = 10,4, 7,6 Hz, 2H), 0,94 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 3H).

### 5 Ejemplo 291



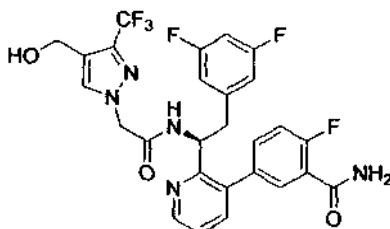
**291**

10 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(4-ciclopropil-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**291**):

El compuesto 291 se preparó (25 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 276  
sustituyendo (S)-5-(2-(1-(2-(4-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-  
15 -2-fluorobenzamida por  
(S)-5-(2-(1-(2-(4-bromo-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluoro  
benzamida (**275**) para proporcionar el compuesto del título: EM ( $m/z$ ) 602,32 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70  
(dd,  $J$  = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (dd,  $J$  = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,56 -7,42 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (dd,  $J$  = 10,7, 8,5 Hz, 1H),  
6,79 -6,60 (m, 1H), 6,33 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 2H), 5,36 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,05 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H),  
20 1,53 (m, 1H), 0,93 -0,73 (m, 2H), 0,51 (c,  $J$  = 5,7 Hz, 2H).

20

### Ejemplo 292



**292**

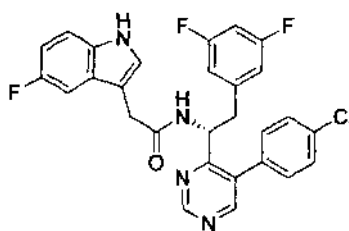
25 (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**292**):

El compuesto 292 se preparó (10 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 333 para  
proporcionar el compuesto del título como un producto secundario. EM ( $m/z$ ) 578,20 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od)  
30 δ 8,70 (dd,  $J$  = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (dd,  $J$  = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,47 -7,38 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (dd,  $J$   
= 10,7, 8,5 Hz, 1H), 6,73 -6,55 (m, 1H), 6,30 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 2H), 5,35 (dd,  $J$  = 13,2, 6,4 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,55 (s,  
2H), 3,15 -2,94 (m, 2H).

30

### Ejemplo 293

35

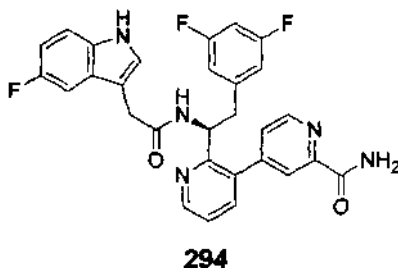


**293**

Síntesis de (R)-N-(1-(5-(4-clorofenil)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**293**):

El compuesto 293 se preparó (24 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 279G sustituyendo ácido 2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético por ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acético para proporcionar el compuesto del título: EM (*m/z*) 521,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 9,04 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,35 (dd, *J* = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,01 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,56 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 5,52 (c, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,81 -3,61 (m, 2H), 2,83 -2,65 (m, 2H).

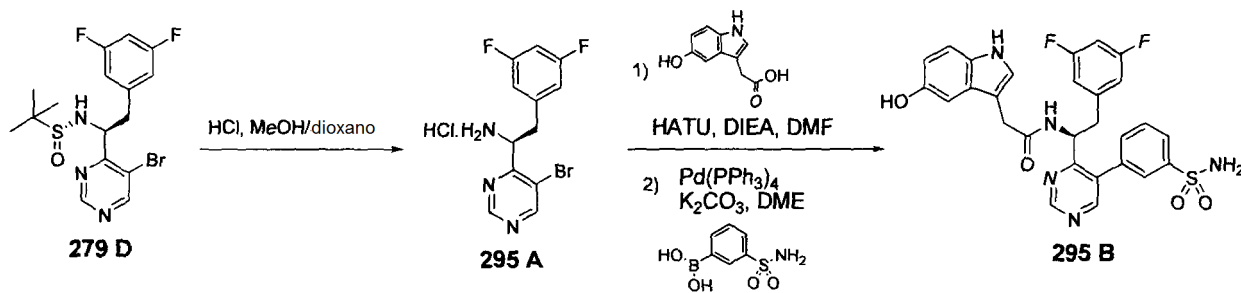
### 10 Ejemplo 294



Síntesis de (S)-2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamido)etil)-3,4'-bipiridin-2'-carboxamida (**294**):

Se disolvió (S)-N-(1-(2'-ciano-3,4'-bipiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (377, 10 mg) en 1 ml de THF y se enfrió hasta 0 °C con un baño de agua enfriada por hielo. A esto se le añadió 0,05 ml de solución de KOH (50 % en H<sub>2</sub>O) y 0,1 ml de una solución de peróxido de hidrógeno [30 % (p/p) en agua]. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar 5,9 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 529,9 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 8,68 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,19 -8,09 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,67 -7,50 (m, 2H), 7,26 -7,20 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,92 -6,75 (m, 2H), 6,51 (m, 2H), 6,03 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 5,28 (dd, *J* = 15,9, 7,6 Hz, 1H), 3,74 -3,49 (m, 2H), 2,97 (dd, *J* = 13,6, 7,2 Hz, 1H), 2,87 -2,78 (m, 1H).

### 25 Ejemplo 295



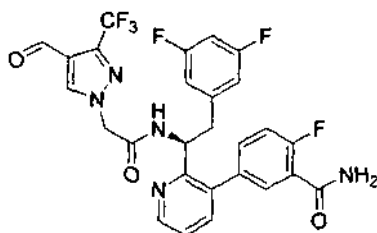
Síntesis de clorhidrato de (S)-1-(5-bromopirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanamina (**295A**):

El compuesto 295A se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 279F sustituyendo el compuesto 279E por el compuesto 279D para proporcionar el compuesto del título: EM (*m/z*) 316,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(5-(3-sulfamoilfenil)pirimidin-4-il)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**295B**):

El compuesto 295B se preparó (19 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 57 utilizando el compuesto 295A y ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético, después acoplamiento Suzuki con ácido 3-sulfamoilfenilborónico para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 564,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 9,05 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,66 -3,40 (m, 2H), 2,90 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H).

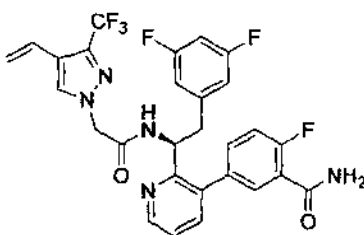
## Ejemplo 296

**296**

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-formil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**296**):

El compuesto 296 se preparó (4 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 56B utilizando el compuesto 56A y 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carbaldehído para proporcionar el compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 620,21  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cdCl_3$ )  $\delta$  9,97 (s, 1H), 8,59 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,64 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,22-7,09 (m, 2H), 6,73 (m, 1H), 6,56 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 6,12 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 5,87 (s, 1H), 5,44 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,93 (s, 2H).

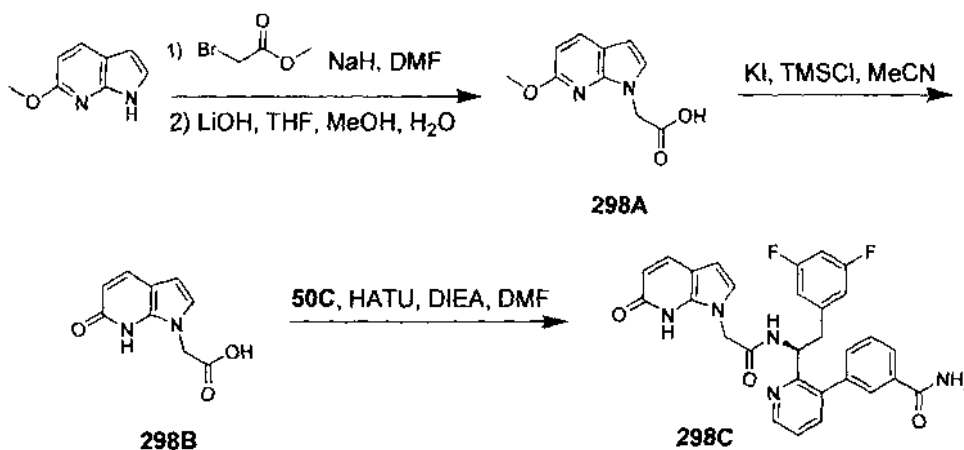
## Ejemplo 297

**297**

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-4-vinil-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**297**):

Se disolvió (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-etinil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (341,40 mg) en 10 ml de EtOAc. El sistema se purgó con argón y después se añadieron 30 mg de catalizador Lindlar. La reacción se agitó durante 20 horas en 1 atm de  $H_2$  a temperatura ambiente. Al finalizar la reacción, se filtró a través de una fase de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se recogió y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar 15 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 574,40  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,69 (dd,  $J = 4,9$ , 1,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,64 (dd,  $J = 7,8$ , 1,6 Hz, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,21 (dd,  $J = 10,7$ , 8,6 Hz, 1H), 6,65 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 6,60-6,48 (m, 1H), 6,30 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 5,58 (d,  $J = 17,7$  Hz, 1H), 5,35 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 5,22 (dd,  $J = 11$ , 2, 1,2 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,06 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H).

## Ejemplo 298



Síntesis de ácido 2-(6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)acético (**298A**):

Se disolvió 6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina (250 mg, 1,69 mmol) en 2 ml de DMF y se enfrió hasta 0 °C. A esto se le añadió en porciones NaH (al 60 % en dispersión de aceite, 68 mg, 1,69 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió gota a gota una solución de 2-bromoacetato de metilo (192 µl, 2 mmol) en 0,5 ml de DMF. Se agitó durante 2 horas y se inactivo con una solución de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)acetato de metilo en bruto que se disolvió en 5 ml de THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (3/2/1) y a esto se le añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (355 mg, 8,45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y se concentró a volumen pequeño. Se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar 186 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 205,1 [M-H]<sup>-</sup>

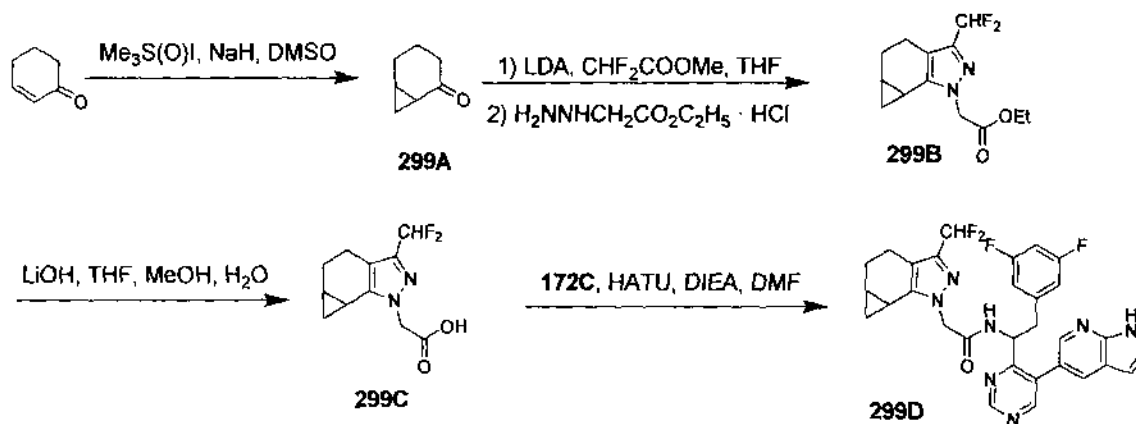
Síntesis de ácido 2-(6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)acético (**298B**):

Se disolvió ácido 2-(6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)acético (100 mg, 0,48 mmol) en 5 ml de acetonitrilo. A esto se le añadieron KI (161 mg, 0,96 mmol) y TMSCl (122 µl, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 4 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar 30 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 193,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**298C**):

El compuesto 298C se preparó (6 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 50D utilizando el compuesto 50C y ácido 2-(6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)acético para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 528,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,69 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (dd, *J* = 10,2, 5,0 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,64 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 5,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,10 -2,96 (m, 2H).

## Ejemplo 299

Síntesis de biciclo[4.1.0]heptan-2-ona (**299A**):

El compuesto 299A se preparó de acuerdo con el método presentado en Tetrahedron, Vol. 51, n.º 43, p.11757,1995, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 2,27 -2,18 (m, 1H), 2,05 -1,79 (m, 4H), 1,72 -1,47 (m, 3H), 1,14 (m, 1H), 1,08 -0,92 (m, 1H).

Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[g]indazol-1(4H)-il)acetato de etilo (**299B**):

El compuesto 299B se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 60C utilizando biciclo[4.1.0]heptan-2-ona para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. EM (*m/z*) 271,17 [M+H]<sup>+</sup>.

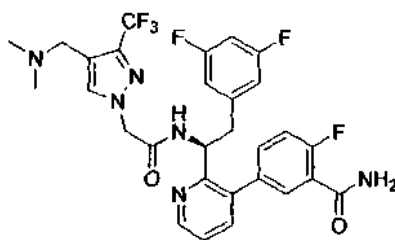
Síntesis de ácido 2-(3-(difluorometil)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[g]indazol-1(4H)-il)acético (**299C**):

Se disolvió 2-(3-(difluorometil)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[g]indazol-1(4H)-il)acetato de etilo (27 mg, 0,1 mmol) en 2 ml de THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (3/2/1) y a esto se le añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (13 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se enfrió hasta 0 °C. Se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 243,12 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-(1-(5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[g]indazol-1(4H)-il)acetamida (**299D**):

El compuesto 299D se preparó (30 mg) de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 13 utilizando el compuesto 172C y ácido 2-(3-(difluorometil)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[g]indazol-1(4H)-il)acético para proporcionar el compuesto del título como mezcla de diastereómeros. EM ( $m/z$ ) 576,38 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 9,20 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 6,76-6,66 (m, 1H), 6,60-6,41 (m, 2H), 6,31 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 5,48 (td,  $J = 7,5, 3,3$  Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,12-2,94 (m, 2H), 2,70 (dd,  $J = 15,7, 5,7$  Hz, 1H), 2,11 (ddt,  $J = 41,1,27,6, 14,0$  Hz, 2H), 1,88-1,69 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 0,94 (dtd,  $J = 13,2, 8,2,4,9$  Hz, 1H), 0,65 (m, 1H).

### Ejemplo 300

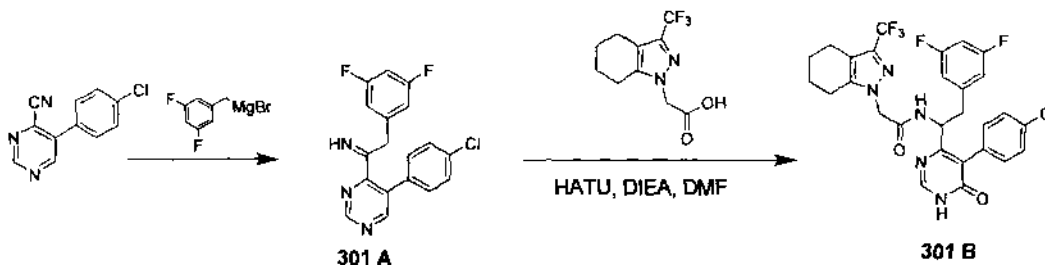


**300**

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-((dimetilamino)metil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**300**):

El compuesto 300 se preparó (8 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 333 sustituyendo clorhidrato de metilamina por clorhidrato de dimetilamina para proporcionar el compuesto del título: EM ( $m/z$ ) 605,29 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70 (dd,  $J = 4,8, 1,6$  Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,59 (dd,  $J = 7,8, 1,6$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,41 (dd,  $J = 7,8,4,8$  Hz, 1H), 7,31-7,14 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 6,33 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 5,41-5,26 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,09 (cd,  $J = 13,0, 7,6$  Hz, 2H), 2,86 (s, 6H).

### Ejemplo 301



Síntesis de 1-(5-(4-clorofenil)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanimina (**301A**):

Se disolvió 5-(4-clorofenil)pirimidin-4-carbonitrilo (215 mg, 1 mmol) en tolueno y se enfrió hasta 0 °C. A esto se le añadió gota a gota bromuro de (3,5-difluorobencil)magnesio (0,25 M en éter, 4,8 ml, 1,2 mmol). Después de agitar durante 30 min la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadieron 3 ml de 2-butanol seguido de NaBH<sub>4</sub> (76 mg, 2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo con agua a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos para proporcionar 100 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 344,2 [M+H]<sup>+</sup>.

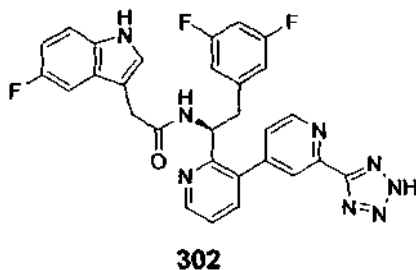
Síntesis de (S)-N-(1-(5-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**301B**):

Se disolvieron ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético (25 mg, 0,1 mmol) y 1-(5-(4-clorofenil)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanimina (35 mg, 0,1 mmol) en 1 ml de DMF y se enfrió hasta 0 °C. A esto se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (52 µl, 0,3 mmol), seguido de HATU (46 mg, 0,12 mmol). La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 20 min y después se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %). Las fracciones se combinaron y se calentaron hasta 60 °C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo de nuevo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar 5 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 592,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdCl<sub>3</sub>) δ 9,54 (s,

1H), 8,41 (s, 1H), 7,49 -7,34 (m, 3H), 7,11 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,68 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,44 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 4,99 (m, 1H), 4,68 (c,  $J = 16,8$  Hz, 2H), 2,79 -2,50 (m, 4H), 2,47 -2,23 (m, 2H), 1,97 -1,70 (m, 4H).

### Ejemplo 302

5



Síntesis de (S)-N-(1-(2'-(2H-tetrazol-5-il)-3,4'-bipiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**302**):

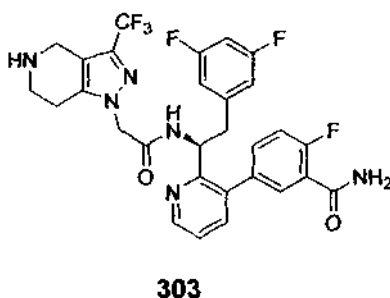
10

Se disolvió (S)-N-(1-(2'-ciano-3,4'-bipiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (377, 8 mg, 0,016 mmol) en 1 ml de isopropanol y 1 ml de agua. A esto se le añadió bromuro de cinc (3,5 mg, 0,016 mmol) y azida sódica (3 mg, 0,048 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 16 horas. Se enfrió y se filtró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa dos veces eluyendo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar 3,5 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 555,2  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,61 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 7,41 -7,28 (m, 2H), 7,19 (dd,  $J = 8,8, 4,4$  Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,01 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,79 -6,69 (m, 1H), 6,43 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 6,18 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 5,27 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,94 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H).

15

### Ejemplo 303

20



Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-c]piridin-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**303**):

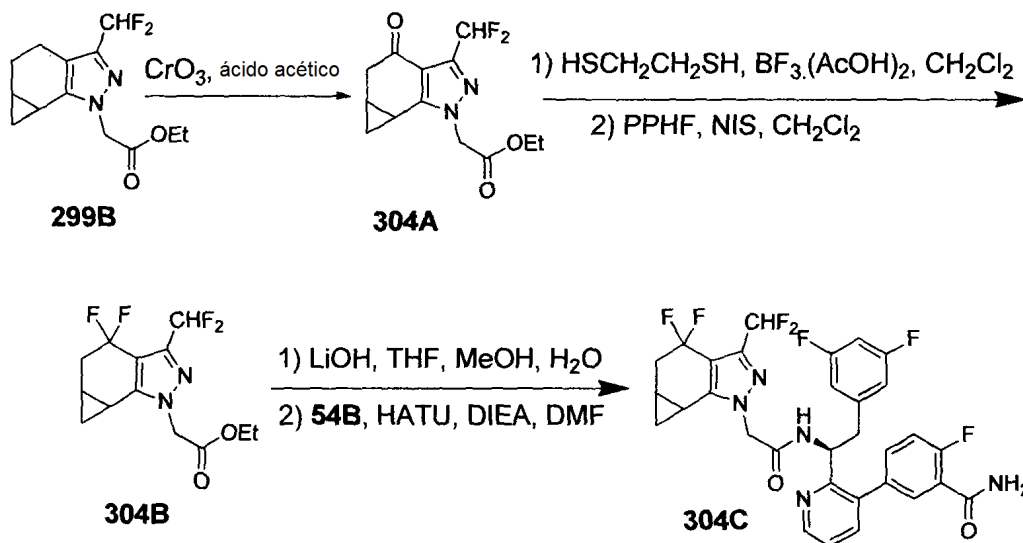
25

Se disolvió 1-(2-(1-(3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilamino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-pirazol[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (274, 269 mg, 0,38 mmol) en 3 ml de 1,4-dioxano y a esto se le añadió 1 ml de una solución de HCl (4 N en 1,4-dioxano). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 día. A esto se le añadió éter dietílico y el precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y además se secó a alto vacío proporcionar 210 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 603,30  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,82 (dd,  $J = 5,4, 1,5$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,77 (dd,  $J = 7,9, 5,4$  Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 -7,19 (m, 1H), 6,73 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 6,38 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 5,41 (dd,  $J = 9,0, 6,5$  Hz, 1H), 5,11 -4,94 (m, 2H), 3,59 -3,49 (m, 2H), 3,23 (dd,  $J = 13,3, 6,5$  Hz, 1H), 3,12 -3,06 (m, 1H), 3,02 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2H).

30

35

## Ejemplo 304



5 Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-4-oxo-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[g]indazol-1(4H)-il)acetato de etilo (**304A**):

El compuesto 304A se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 272A sustituyendo 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo por el compuesto 299B para proporcionar el compuesto del título; EM (*m/z*) 303,16 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-4,4-difluoro-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[g]indazol-1(4H)-il)acetato de etilo (**304B**):

El compuesto 304B se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 285E sustituyendo el compuesto 285C por el compuesto 304A para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 307,19 [M+H]<sup>+</sup>.

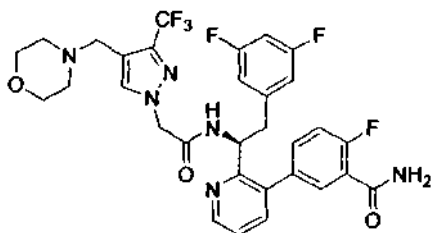
15

Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3-(difluorometil)-4,4-difluoro-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[g]indazol-1(4H)-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**304C**):

El compuesto 304C se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando el compuesto **54B** y ácido 2-(4,4-difluoro-3-(trifluorometil)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[g]indazol-1(4H)-il)acético para proporcionar 6 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 632,09 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,69 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,68 -7,55 (m, 1H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,22 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,90 -6,45 (m, 2H), 6,34 (dd, *J* = 13,1,6,4 Hz, 2H), 5,36 (c, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,06 -4,91 (m, 2H), 3,17 -2,92 (m, 2H), 2,62 (t, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,39-2,17 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,17 (dd, *J* = 14, Z, 5.7 Hz, 1H), 0,46 (m, 1H).

25

## Ejemplo 305



**305**

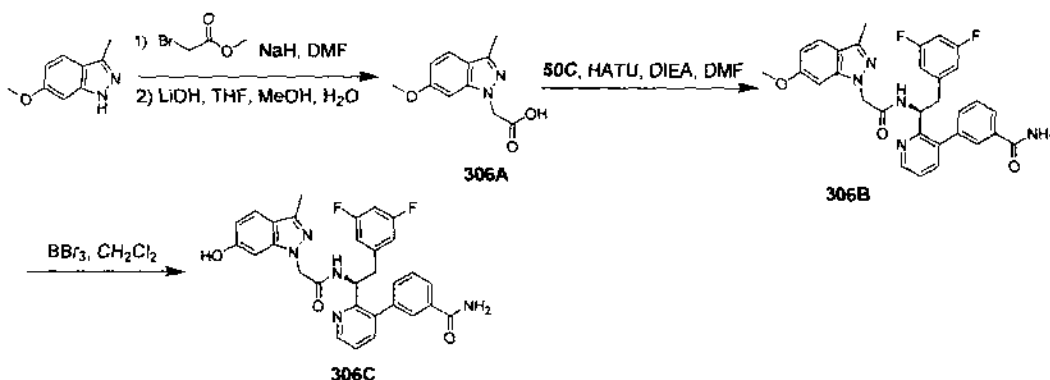
30 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-(morfolinometil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**305**):

El compuesto 305 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 333 sustituyendo clorhidrato de metilamina por morfolina para proporcionar 7 mg del compuesto del título: EM (*m/z*) 647,27 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,68 -7,58 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,30 -7,10 (m, 2H), 6,66 (dd, *J* = 10,4, 8,1 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 5,38 -5,28 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,04 (s a, 2H), 3,73 (s a, 2H), 3,40 (s a, 2H), 3,09 (m, 4H).

35



## Ejemplo 306

5 Síntesis de ácido 2-(6-metoxi-3-metil-1H-indazol-1-il)acético (**306A**):

El compuesto 306A se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 298A sustituyendo 6-metoxi-3-metil-1H-indazol durante 6-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina para proporcionar el compuesto del título: EM (*m/z*) 221,3 [M+H]<sup>+</sup>.

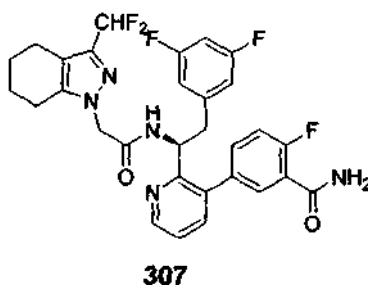
10 Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(6-metoxi-3-metil-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**306B**):

El compuesto 306B se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 50D utilizando el compuesto 50C y ácido 2-(6-metoxi-3-metil-1H-indazol-1-il)acético para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 556,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(6-hidroxi-3-metil-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**306C**):

Se disolvió (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(6-metoxi-3-metil-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (21 mg, 0,038 mmol) en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se enfrió hasta -78 °C con un baño de acetona enfriada con hielo seco. A esto se le añadió BBr<sub>3</sub> (1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> (solución acuosa sat.) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar 9,3 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 542,0 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,46-7,32 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 6,12 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,88 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H).

## 30 Ejemplo 307

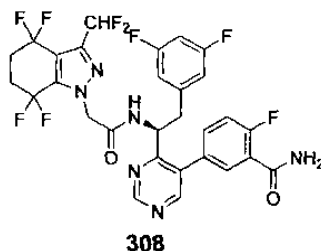
35 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3-(difluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**307**):

El compuesto 307 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 56B utilizando el compuesto 56A y 3-(difluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol para proporcionar 6 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 584,36 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 9,59-9,33 (m, 3H), 8,79 (dd, J = 5,5, 1,4 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,82-7,58 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 6,99 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,67-6,53 (m, 1H), 6,19 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,47 (dd, J = 16,1,7,2 Hz, 1H), 4,84-4,57 (m, 2H), 3,17 (dd, J = 13,6, 7,1 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 13,6, 9,1 Hz, 1H), 2,59 (t, J =

5,6 Hz, 2H), 2,42 (t,  $J = 10,4$  Hz, 2H), 1,75 (dd,  $J = 30,7, 5,7$  Hz, 4H).

### Ejemplo 308



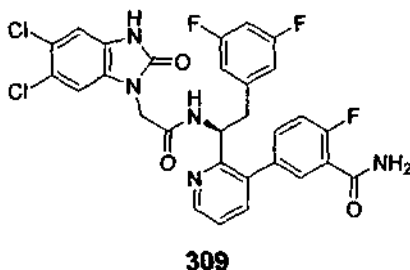
5

Síntesis de (S)-5-(4-(1-(2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)pirimidin-5-il)-2-fluorobenzamida (**308**):

10 El compuesto 308 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54G utilizando el compuesto 136C y ácido 2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acético para proporcionar 11 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 636,29  $[M+H]^+$ .

15 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  9,23 (s, 1H), 9,12 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,46 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 7,33 -7,20 (m, 1H), 6,96 -6,58 (m, 2H), 6,40 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 5,36 (c,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,08 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,63 -2,33 (m, 4H).

### Ejemplo 309



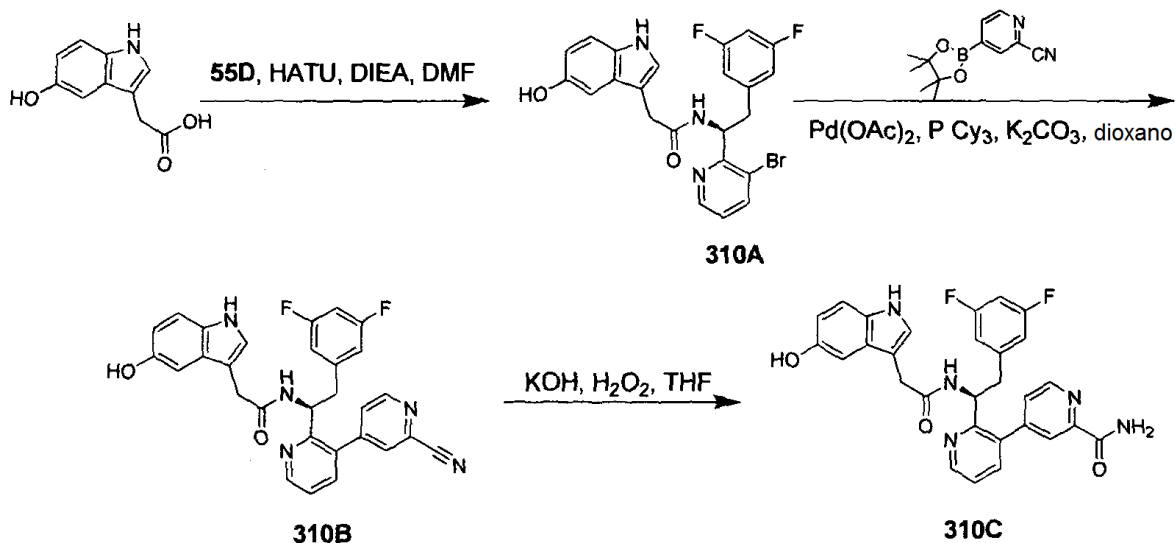
20

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(5,6-dicloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**309**):

25 El compuesto 309 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 56B utilizando el compuesto 56A y 5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona para proporcionar 25 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 614,72  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,72 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,53 -7,30 (m, 3H), 7,27 -7,14 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,66 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 6,32 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 5,36 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 4,64 -4,44 (m, 2H), 3,07 (d,  $J = 7,4$  Hz, 2H).

30

## Ejemplo 310



Síntesis de (S)-N-(1-(3-bromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**310A**):

El compuesto 310A se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 55E utilizando el compuesto 55D y ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético para proporcionar el compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 486,00  $[M+H]^+$ .

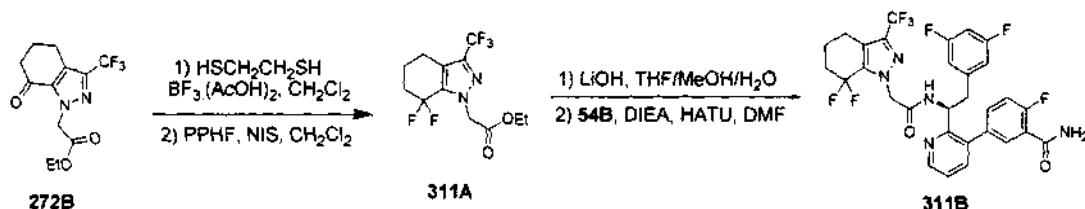
Síntesis de (S)-N-(1-(2'-ciano-3,4'-bipiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**310B**):

A una mezcla del compuesto 310A (49 mg, 0,1 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolino- nitrilo (35 mg, 0,15 mmol) y carbonato potásico (41 mg, 0,3 mmol) se le añadió 1 ml de 1,4-dioxano. Después de que el sistema se purgara con argón, se añadieron acetato de paladio (II) (2,2 mg, 0,01 mmol) y triclorohexilfosfina (5,6 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 16 horas. Se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 509,8  $[M+H]^+$ .

Síntesis de (S)-2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamido)etil)-3,4'-bipiridin-2'-carboxamida (**310C**):

El compuesto 310C se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 294 sustituyendo el compuesto 377 por el compuesto 310B para proporcionar 4 mg del compuesto del título: EM ( $m/z$ ) 528,2  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,51 (dd,  $J = 14,7,4,9$  Hz, 2H), 7,61 -7,47 (m, 2H), 7,32 (dd,  $J = 7,9, 4,8$  Hz, 2H), 7,08 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,73 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,62 -6,47 (m, 2H), 6,13 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 5,30 -5,11 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,97 -2,75 (m, 2H).

## Ejemplo 311



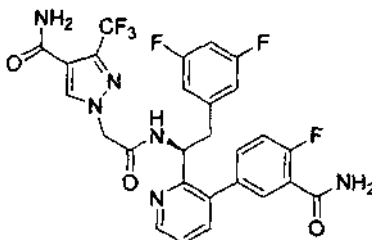
Síntesis de 2-(7,7-difluoro-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo (**311A**):

El compuesto 311A se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 285E sustituyendo el compuesto 285C por el compuesto 272B para proporcionar el compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 313,05  $[M+H]^+$ .

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(7,7-difluoro-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**311B**):

El compuesto 311B se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando el compuesto 54B y 2-(7,7-difluoro-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo etilo para proporcionar 43 mg del compuesto del título ; EM ( $m/z$ ) 638,46  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,72 (dd,  $J = 5,0, 1,6$  Hz, 1H), 7,71 (dd,  $J = 7,8, 1,6$  Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J = 7,8, 5,0$  Hz, 1H), 7,44 -7,27 (m, 2H), 7,22 (dd,  $J = 10,7, 8,6$  Hz, 1H), 6,66 (tt,  $J = 9,2, 2,3$  Hz, 1H), 6,31 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 5,36 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,15 -4,97 (m, 2H), 3,05 (t,  $J = 10,6$  Hz, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,32 -2,16 (m, 2H), 2,06 -1,85 (m, 2H).

### Ejemplo 312

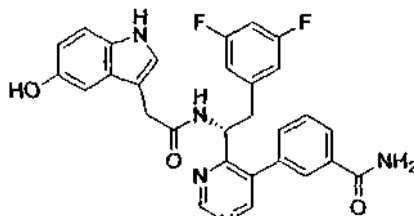


**312**

Síntesis de (S)-1-(2-(1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilamino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (312):

A una solución de ácido (S)-1-(2-(1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilamino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (323, 30 mg, 0,05 mmol) en 0,5 ml de DMF se le añadieron HOBt (10 mg, 0,075 mmol), una solución de amoníaco 0,5 M en 1,4-dioxano (0,5 ml, 0,25 mmol), N,N-diisopropiletilamina (26  $\mu$ l, 0,15 mmol) y HATU (29 mg, 0,075 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de  $NaHCO_3$  saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar 10 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 591,34  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,70 -8,56 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,47 (dd,  $J = 7,8, 1,7$  Hz, 1H), 7,37 -7,25 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,56 (t,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 6,22 (d,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 5,36 -5,18 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,99 (m, 2H).

### Ejemplo 313

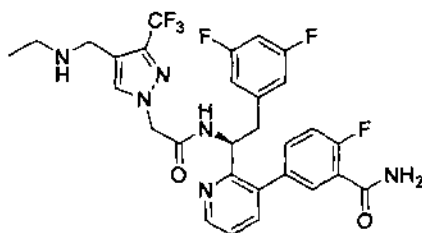


**313**

Síntesis de (R)-3-(4-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamido)etil)pirimidin-5-il)benzamida (313):

El compuesto 313 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 295B sustituyendo el compuesto 295A y ácido 3-sulfamoilfenilborónico por el compuesto 279F y ácido 3-carbamoylfenilborónico para proporcionar 19 mg del compuesto del título: EM ( $m/z$ ) 528,4  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  9,13 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,94 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,17 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,65 (t,  $J = 10,3$  Hz, 2H), 6,27 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 5,45 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 3,71 -3,50 (m, 2H), 2,97 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H).

## Ejemplo 314

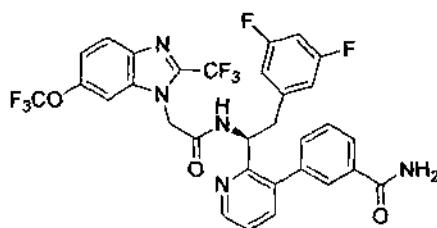


314

- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-((etilamino)metil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**314**):

El compuesto 314 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 333 sustituyendo clorhidrato de metilamina por clorhidrato de etilamina para proporcionar 5 mg del compuesto del título: EM (*m/z*) 605,32 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,30 -7,12 (m, 2H), 6,66 (dd, *J* = 10,4, 8,1 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 5,46 -5,22 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,16 -3,00 (m, 4H), 1,31 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

## Ejemplo 315

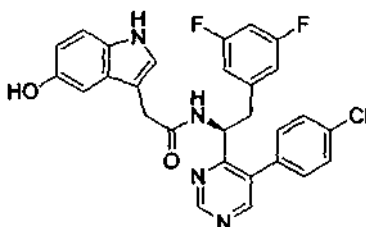


315

- 15 Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(6-(trifluorometoxi)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**315**):

El compuesto 315 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 55F utilizando el compuesto 55D y ácido 2-(6-(trifluorometoxi)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético para proporcionar (S)-N-(1-(3-bromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(6-(trifluorometoxi)-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamida y después acoplamiento Suzuki con ácido 3-carbamoiifenilborónico para proporcionar 17 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 663,7 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,75 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,50 -7,41 (m, 2H), 7,31 (dd, *J* = 19,6, 8,3 Hz, 2H), 6,67 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 5,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,10 -3,03 (m, 2H).

## Ejemplo 316

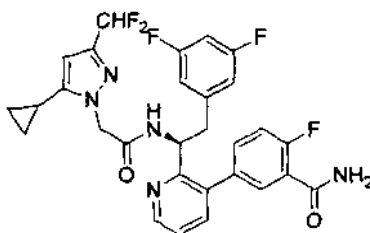


316

- 30 Síntesis de (S)-N-(1-(5-(4-clorofenil)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**316**):

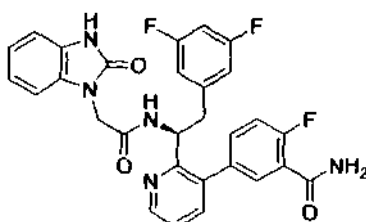
El compuesto 316 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 279G sustituyendo el compuesto 279E y ácido 2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético por el compuesto 279D y ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético para proporcionar 12 mg del compuesto del título: EM (*m/z*) 519,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 9,10 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,15 (dd, *J* = 17,5, 8,5 Hz, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,67 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 6,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,68 -3,51 (m, 2H), 2,96 (d, *J* = 7,8 Hz,

2H).

**Ejemplo 317****317**

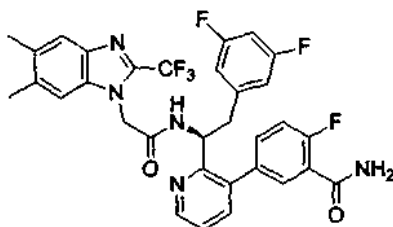
Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (317):

El compuesto 317 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 56 utilizando el compuesto 56A y 5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol para proporcionar 36 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 570,34  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,70 (dd,  $J = 4,9, 1,7$  Hz, 1H), 7,79 -7,65 (m, 1H), 7,57 -7,46 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (dt,  $J = 10,9,4,3$  Hz, 1H), 6,73 -6,42 (m, 2H), 6,32 (dd,  $J = 18,4, 5,2$  Hz, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,37 (dd,  $J = 16,3, 8,8$  Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,10 -2,93 (m, 2H), 1,71 -1,57 (m, 1H), 0,97 -0,80 (m, 2H), 0,72 -0,55 (m, 2H).

**Ejemplo 318****318**

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (318):

El compuesto 318 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 332 sustituyendo 2-cloropiridin-4-ol por 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona para proporcionar 10 mg del compuesto del título: EM ( $m/z$ ) 546,37  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,63 (dd,  $J = 5,0, 1,6$  Hz, 1H), 7,63 (dd,  $J = 7,8, 1,6$  Hz, 1H), 7,46 -7,20 (m, 3H), 7,13 (dd,  $J = 10,7, 8,5$  Hz, 1H), 7,02 -6,87 (m, 3H), 6,77 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 6,64 -6,52 (m, 1H), 6,26 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 5,31 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,76 (s, 12H), 3,12 -2,83 (m, 2H).

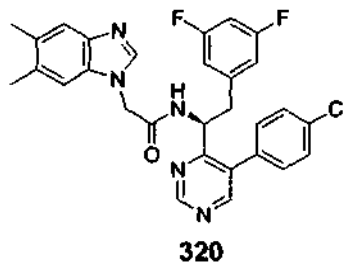
**Ejemplo 319****319**

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5,6-dimetil-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (319):

El compuesto 319 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando el compuesto 54B y ácido 2-(5,6-dimetil-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético para proporcionar 11 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 625,5  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,73 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (dd,  $J = 7,7, 4,9$  Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,21 -7,11 (m, 1H), 6,68 (t,  $J = 9,3$  Hz, 1H),

6,35 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 5,35 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 5,19 -5,00 (m, 2H), 3,15 -2,98 (m, 2H), 2,38 (s, 6H).

### Ejemplo 320



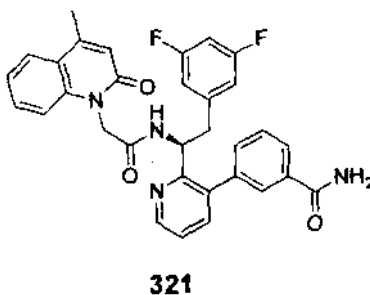
5

Síntesis de (S)-N-(1-(5-(4-clorofenil)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamida (**320**):

10 El compuesto 320 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 316 sustituyendo ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético para proporcionar 11 mg del compuesto del título: EM ( $m/z$ ) 531,9  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  9,23 (d,  $J = 13,3$  Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46 -7,36 (m, 3H), 7,18 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,74 (t,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 6,38 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 5,45 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,45 (s, 6H).

15

### Ejemplo 321

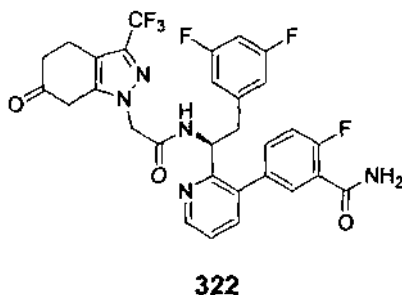


20 Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-metil-2-oxoquinolin-1(2H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**321**):

25 El compuesto 321 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 55 utilizando el compuesto 55D y ácido 2-(4-metil-2-oxoquinolin-1(2H)-il)acético para proporcionar (S)-N-(1-(3-bromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(4-metil-2-oxoquinolin-1(2H)-il)acetamida, y después acoplamiento Suzuki con ácido 3-carbamoilfenilborónico para proporcionar 18 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 553,0  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,83 -8,68 (m, 1H), 7,87 (dd,  $J = 12,7, 7,9$  Hz, 2H), 7,80 -7,69 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 -7,41 (m, 3H), 7,38 -7,15 (m, 3H), 6,67 (t,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,30 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 5,48 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,21 -5,02 (m, 2H), 3,12 -2,97 (m, 2H), 2,51 (s, 3 H).

30

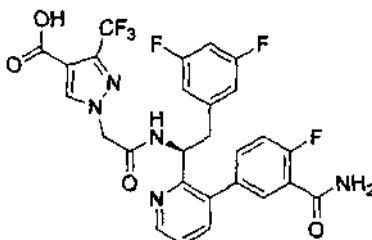
### Ejemplo 322



35 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(6-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**322**):

El compuesto 322 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 60H sustituyendo biciclo[3.1.0]hexan-3-ona por 3-etoxiciclohex-2-enona para proporcionar 8 mg del compuesto del título: EM (*m/z*) 616,02 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdCl<sub>3</sub>) δ 9,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,81 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,13 -8,01 (m, 1H), 7,83 (dd, *J* = 7,9, 5,6 Hz, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,30 (dd, *J* = 11, 2, 8,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,62 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,20 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 5,48 (dd, *J* = 16,4, 7,2 Hz, 1H), 4,80 (c, *J* = 16,7 Hz, 2H), 3,37 (c, *J* = 20,3 Hz, 2H), 3,22 (dd, *J* = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 3,07 -2,86 (m, 3H), 2,66 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H).

### Ejemplo 323

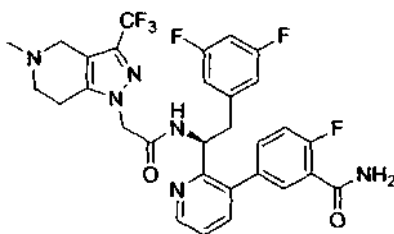


**323**

Síntesis de ácido (S)-1-(2-(1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilamino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (**323**):

El compuesto 289 (352 mg, 0,57 mmol) se disolvió en 10 ml de THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (3/2/1) y a esto se le añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (119 mg, 2,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se acidificó a 0 °C con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar 256 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 592,25 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,71 (dd, *J* = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,51 -7,40 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (dd, *J* = 10,7, 8,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 10,3, 8,1 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 5,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H).

### Ejemplo 324

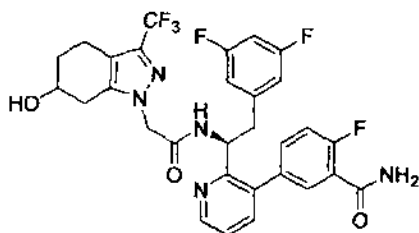


**324**

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-metil-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazol[4,3-c]piridin-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**324**):

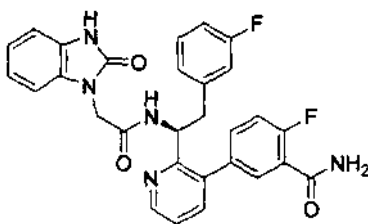
El compuesto 303 (30 mg, 0,05 mmol) se disolvió en 1 ml de 1,2-dicloroetano. A esto se le añadió una solución de ácido fórmico (40 % en agua, 15 mg, 0,5 mmol) y ácido acético (29 µl, 0,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (16 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. La reacción se detuvo añadiendo NaHCO<sub>3</sub> (solución acuosa saturada) y se extrajo por EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con semi salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar 19,1 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 617,39 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,71 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,64 -7,58 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,27 -7,12 (m, 2H), 6,67 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 5,42 -5,25 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,29 (s a, 2H), 3,52 (s a, 2H), 3,20 -2,93 (m, 7H).



**Ejemplo 325****325**

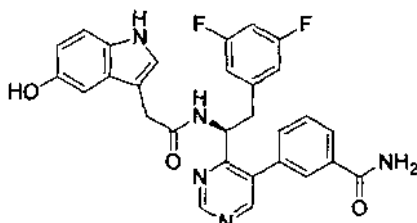
- 5 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(6-hidroxi-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**325**):

El compuesto 322 (30 mg, 0,049 mmol) se disolvió en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 1 ml de isopropanol. A esto se le añadió NaBH<sub>4</sub> (36 mg, 0,98 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se detuvo añadiendo (solución acuosa saturada) y se extrajo por EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con semi salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar 19,1 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 618,51 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,71 (dd, *J* = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,26-7,07 (m, 1H), 6,79-6,58 (m, 1H), 6,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,36 (c, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,06 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,87 -2,64 (m, 2H), 2,65 -2,37 (m, 2H), 1,82 (m, 2H).

**Ejemplo 326****326**

- 20 Síntesis de (S)-2-fluoro-5-(2-(2-(3-fluorofenil)-1-(2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**326**):

El compuesto 326 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 59 utilizando el compuesto 59D y ácido 2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético para proporcionar 21 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 528,35 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,72 (dd, *J* = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,17 (dd, *J* = 10,6, 8,7 Hz, 1H), 7,11 -6,94 (m, 4H), 6,91 -6,79 (m, 2H), 6,48 (dd, *J* = 22,6, 8,5 Hz, 2H), 5,40 -5,31 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,17 -2,95 (m, 2H).

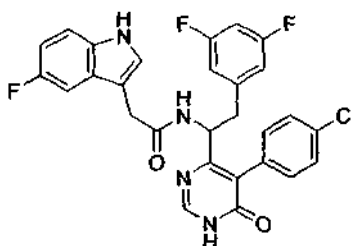
**Ejemplo 327****327**

- 35 Síntesis de (S)-3-(4-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamido)etil)pirimidin-5-il)benzamida (**327**):

El compuesto 327 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 295B sustituyendo ácido 3-sulfamoilfenilborónico por ácido 3-carbamoilfenilborónico para proporcionar 20 mg del compuesto del título: EM (*m/z*) 528,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 9,13 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,65 (t, *J* = 10,4 Hz,

2H), 6,27 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 5,45 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 3,71 -3,51 (m, 2H), 2,97 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H).

### Ejemplo 328



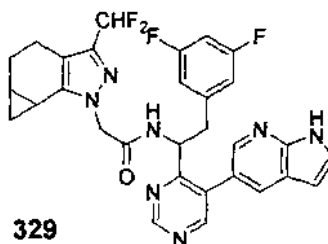
**328**

5

Síntesis de N-(1-(5-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**328**):

- 10 El compuesto 328 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 301B sustituyendo ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético por ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acético para proporcionar 4 mg del compuesto del título: EM ( $m/z$ ) 537,1  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cdcl_3$ )  $\delta$  9,77 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 7,30 (dt,  $J = 9,8, 5,0$  Hz, 1H), 7,24 -7,11 (m, 2H), 7,07 -6,89 (m, 3H), 6,84 (dd,  $J = 14,5, 8,3$  Hz, 2H), 6,58 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,82 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 5,83 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 4,93 -4,76 (m, 1H), 3,72 -3,46 (m, 2H), 2,58 (dd,  $J = 14,4, 4,7$  Hz, 1H), 1,97 (dd,  $J = 14,4, 10,9$  Hz, 1H).
- 15

### Ejemplo 329



**329**

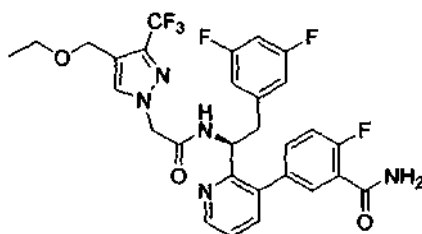
20

El compuesto 299D se purificó por cromatografía en columna quiral usando una columna IC de CHIRALPAK eluyendo con heptano:etanol (80:20). El eluyente más lento (3<sup>er</sup> pico) se recogió, se concentró y se secó a alto vacío para proporcionar 10 mg del compuesto del título como un diastereómero individual. EM ( $m/z$ ) 576,07  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  9,20 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,95 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,51 (dd,  $J = 29,0, 25,6$  Hz, 2H), 6,32 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 5,48 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,14 -2,93 (m, 2H), 2,70 (dd,  $J = 15,5, 5,5$  Hz, 1H), 2,23 -1,96 (m, 2H), 1,81 -1,67 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 0,90 (m, 1H), 0,65 (dd,  $J = 10,4, 4,9$  Hz, 1H).

25

### Ejemplo 330

30



**330**

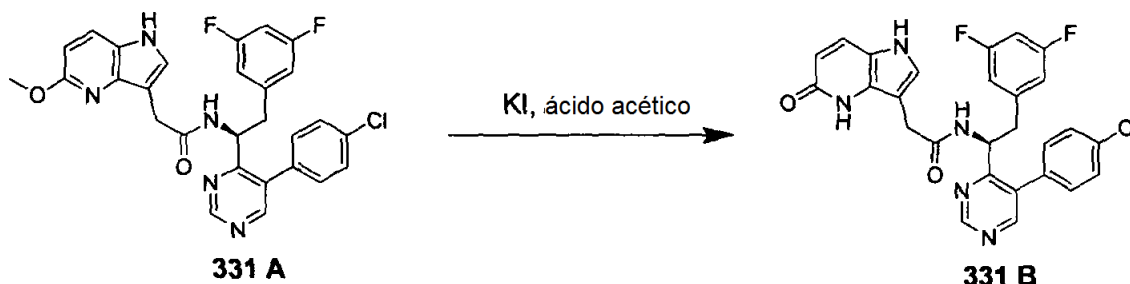
Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-(etoximetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**330**):

35

El compuesto 330 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 361 sustituyendo metanol por etanol para proporcionar 14 mg del compuesto del título: EM ( $m/z$ ) 606,31  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,70 (dd,  $J = 4,9, 1,6$  Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (dd,  $J = 7,8, 1,6$  Hz, 1H), 7,51 -7,38 (m, 2H), 7,37 -7,10 (m, 2H), 6,66 (dd,  $J = 10,3, 8,1$  Hz, 1H), 6,31 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 5,35 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,58

-3,42 (m, 2H), 3,16 -3,02 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

### Ejemplo 331



5

Síntesis de (S)-N-(1-(5-(4-clorofenil)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acetamida (**331A**):

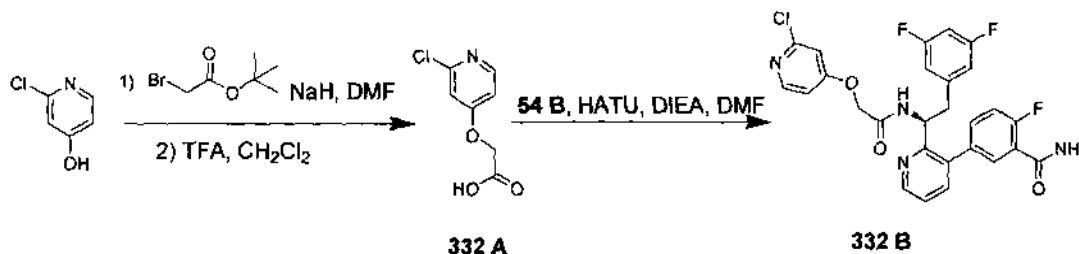
10 El compuesto 331A se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 316 sustituyendo ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acético para proporcionar el compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 534,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Síntesis de (S)-N-(1-(S-(4-clorofenil)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acetamida (**331B**):

20 El compuesto 331A (18 mg, 0,034 mmol) se disolvió en 1 ml de ácido acético y a esto se le añadió KI (22 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 160 °C en un Sintetizador de Microondas de Biotage® Initiator 10 min. Se enfrió y el disolvente se retiró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar 4,1 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 520,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 9,09 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 3H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,64 -6,47(m, 2H), 6,32 -6,15 (m, 2H), 5,36 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,65 -3,51 (m, 2H), 2,91 (d, J = 7,6 Hz, 2H).

25

### Ejemplo 332



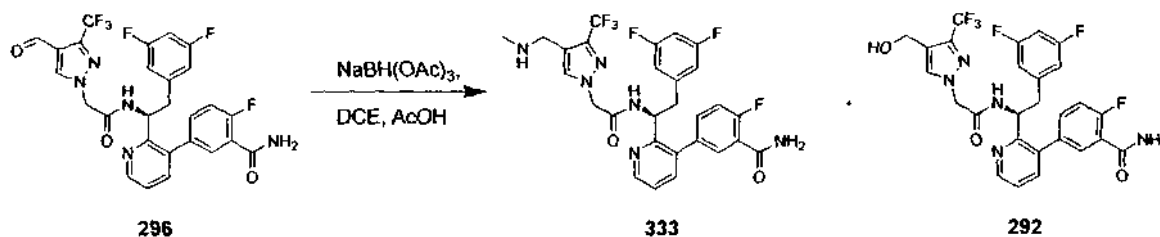
Síntesis de ácido 2-(2-cloropiridin-4-iloxi)acético (**332A**):

30 Se disolvió 2-cloropiridin-4-ol (500 mg, 3,9 mmol) en 10 ml de DMF y se enfrió hasta 0 °C. A esto se le añadió en porciones NaH (dispersión de aceite al 60 %, 187 mg, 4,68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió gota a gota una solución 2-bromoacetato de *tert*-butilo (683 µl, 4,68 mmol). Se agitó durante 20 min y se inactivó con una solución de NH<sub>4</sub>Cl acuosa saturada. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos para proporcionar 742 mg de 2-(2-cloropiridin-4-iloxi)acetato de *tert*-butilo que se disolvió en 4 ml de TFA al 40 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una gota de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró para proporcionar el compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 188,15 [M+H]<sup>+</sup>.

40 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(2-cloropiridin-4-iloxi)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**332B**):

45 El compuesto 332B se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando el compuesto **54B** y ácido 2-(2-cloropiridin-4-iloxi)acético para proporcionar 7 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 541,75 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,55-7,44 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 5,9, 2,3 Hz, 1H), 6,74-6,60 (m, 1H), 6,34 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,13 -2,97 (m, 2H).

## Ejemplo 333

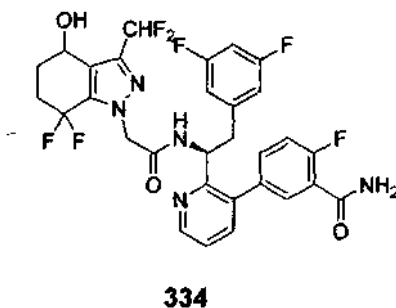


- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-((metilamino)metil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (333):

10 A una mezcla de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-formil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (296, 20 mg, 0,035 mmol) y clorhidrato de metilamina (5 mg, 0,07 mmol) se le añadió 1 ml de 1,2-dicloroetano seguido de 10 µl de ácido acético. Después de que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (9 mg, 0,042 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se interrumpió añadiendo NaHCO<sub>3</sub> (solución acuosa saturada) y se extrajo por EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con semi salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar 9 mg de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida como un producto secundario y 6 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 591,32 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,24 -7,14 (m, 1H), 6,66 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 5,40 -5,21 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,08 (cd, *J* = 13,2, 7,7 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H).

20

## Ejemplo 334

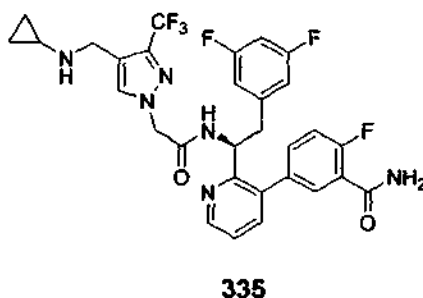


- 25 Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3-(difluorometil)-7,7-difluoro-4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (334):

30 El compuesto 334 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 325 sustituyendo por el compuesto 322 por el compuesto 285G para proporcionar 12 mg del compuesto del título: EM (*m/z*) 636,41 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,71 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,74 -7,59 (m, 1H), 7,52 -7,43 (m, 1H), 7,40 -7,14 (m, 3H), 7,04 -6,60 (m, 2H), 6,30 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 5,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,90 (s, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,95 (m, 1H).

35

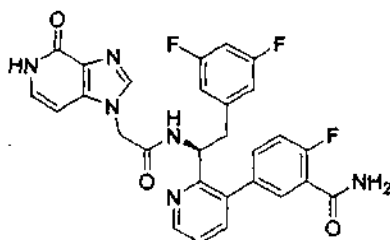
## Ejemplo 335



- Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(4-((ciclopropilamino)metil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (335):

El compuesto 335 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 333 sustituyendo clorhidrato de metilamina por ciclopropanamina para proporcionar 10 mg del compuesto del título: EM ( $m/z$ ) 617,30  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,70 (dd,  $J = 4,8, 1,6$  Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,58 (dd,  $J = 7,8, 1,7$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J = 7,8, 4,8$  Hz, 1H), 7,33-7,10 (m, 2H), 6,72-6,55 (m, 1H), 6,33 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 5,32 (dd,  $J = 8,4, 6,6$  Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,08 (cd,  $J = 13,0, 7,6$  Hz, 2H), 2,85-2,68 (m, 1H), 0,99-0,73 (m, 4H).

### Ejemplo 336

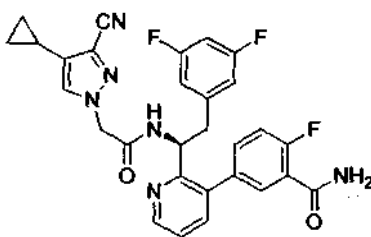


**336**

10 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**336**):

15 El compuesto 336 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 282 sustituyendo por el compuesto 332 por el compuesto 368 para proporcionar 6 mg del compuesto del título: EM ( $m/z$ ) 547,26  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,71 (dd,  $J = 4,8, 1,6$  Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,64-7,56 (m, 1H), 7,50 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,36-7,12 (m, 3H), 6,80-6,54 (m, 2H), 6,32 (dd,  $J = 18,2, 6,3$  Hz, 2H), 5,38-5,30 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,17-2,99 (m, 2H).

### 20 Ejemplo 337

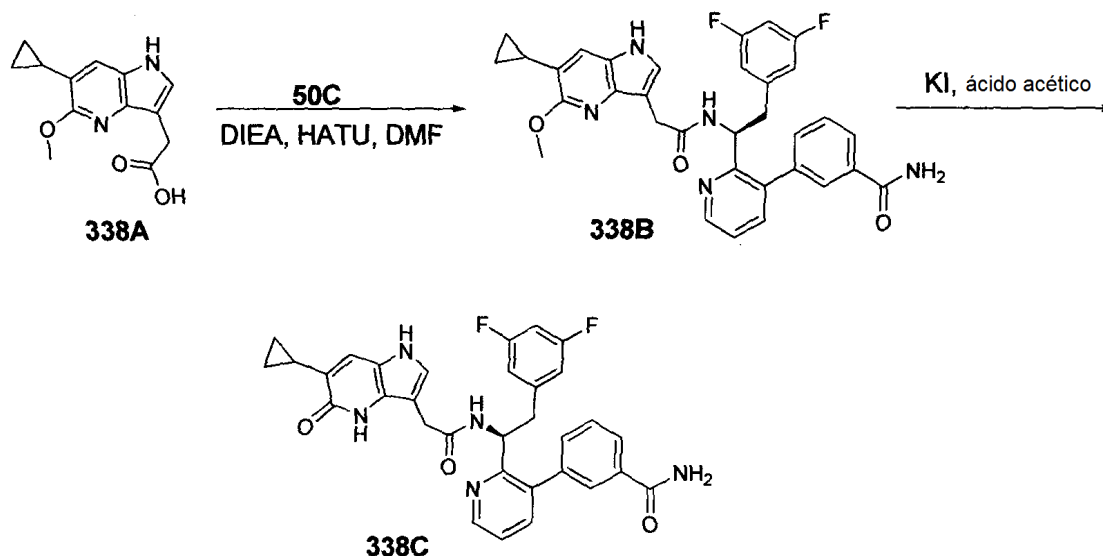


**337**

25 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3-ciano-4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**337**):

30 El compuesto 337 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 276 sustituyendo el compuesto 463 por el compuesto 359 para proporcionar 5 mg del compuesto del título: EM ( $m/z$ ) 545,29  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,69 (dd,  $J = 4,8, 1,6$  Hz, 1H), 7,59 (dd,  $J = 7,8, 1,7$  Hz, 1H), 7,47-7,37 (m, 3H), 7,35-7,10 (m, 2H), 6,65 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 6,30 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 5,36-5,21 (m, 1H), 4,88-4,84 (m, 2H), 3,13-2,85 (m, 2H), 1,88-1,49 (m, 1H), 1,00-0,88 (m, 2H), 0,72-0,61 (m, 2H).

## Ejemplo 338

5 Síntesis de ácido 2-(6-ciclopropil-5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acético (**338A**):

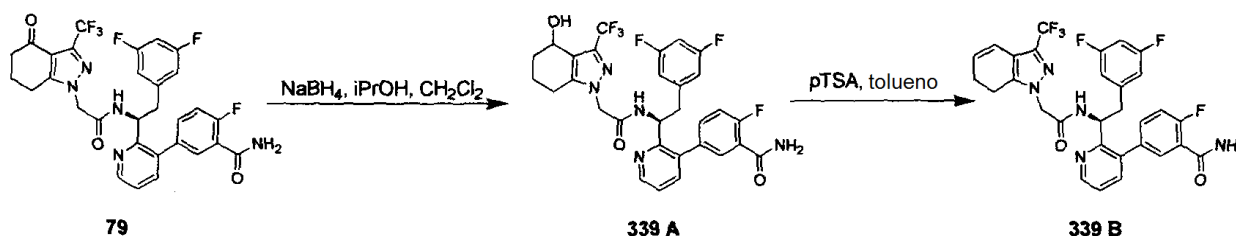
El compuesto 338A se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 360D sustituyendo ácido metilborónico por ácido ciclopropilborónico para proporcionar el compuesto del título: EM (*m/z*) 245,0 [M-H]<sup>-</sup>.

10 Síntesis de (S)-3-(2-(1-(2-(6-ciclopropil-5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)benzamida (**338B**):

El compuesto 338B se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 50 utilizando el compuesto 50C y el compuesto 338A para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 582,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Síntesis de (S)-3-(2-(1-(2-(6-ciclopropil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)benzamida (**338C**):

El compuesto 338C se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 331 sustituyendo el compuesto 331A por el compuesto 338B para proporcionar 4 mg del compuesto del título: EM (*m/z*) 568,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,64 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42-7,17 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,55 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,46 (dd, J = 13,6, 6,2 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,97 (ddd, J = 19,9,13,0, 7,5 Hz, 2H), 2,20-1,96 (m, 1H), 1,05-0,81 (m, 2H), 0,59 (c, J = 5,5 Hz, 2H).

25 **Ejemplo 339**30 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-hidroxi-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**339A**):

El compuesto 339A se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 325 sustituyendo el compuesto 322 por el compuesto 79 para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 618,48 [M+H]<sup>+</sup>.

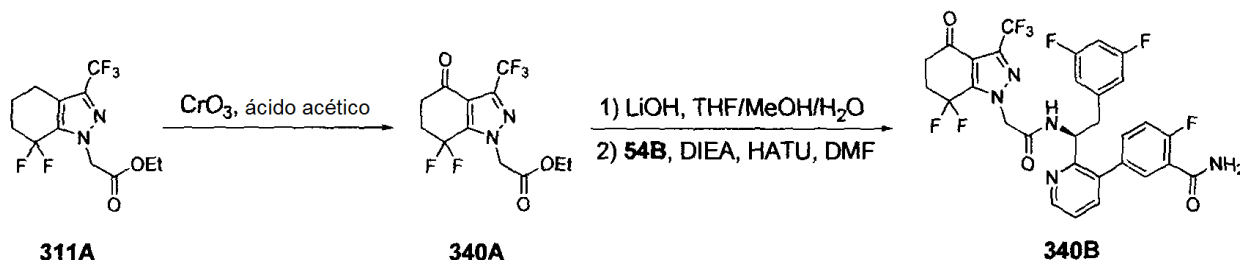
35 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**339B**):

El compuesto 339A (160 mg) se disolvió en 10 ml de tolueno, a esto se le añadió 20 mg de ácido p-toluenosulfónico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se calentó hasta 100 °C durante 2

40

horas. Se enfrió y el disolvente se retiró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos para proporcionar 108 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 600,46  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cdCl_3$ )  $\delta$  8,50 (dd,  $J = 4,7, 1,4$  Hz, 1H), 7,57 (dd,  $J = 7,2, 2,1$  Hz, 1H), 7,49 -7,29 (m, 2H), 7,17 (ddd,  $J = 32,2, 13,6, 6,6$  Hz, 3H), 6,76 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,51 -6,34 (m, 2H), 6,08 (d,  $J = 5,8$  Hz, 3H), 5,85 -5,54 (m, 1H), 5,37 (dd,  $J = 14,8, 7,9$  Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 2,94 -2,73 (m, 2H), 2,72 -2,56 (m, 2H), 2,48 -2,31 (m, 2H).

### Ejemplo 340



10

Síntesis de 2-(7,7-difluoro-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo (**340A**):

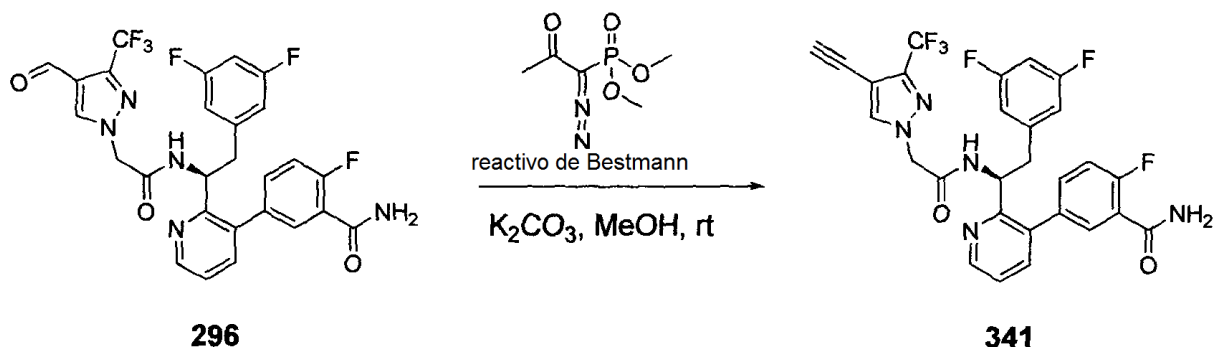
El compuesto 340A se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 285F sustituyendo el compuesto 285E por el compuesto 311A para proporcionar el compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 326,96  $[M+H]^+$ .

15

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(7,7-difluoro-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**340B**):

El compuesto 340B se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 285G sustituyendo por el compuesto 285F por el compuesto 340A para proporcionar 9 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 652,32  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,74 (dd,  $J = 4,9, 1,6$  Hz, 1H), 7,70 (dd,  $J = 7,8, 1,6$  Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J = 7,8, 5,0$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (dd,  $J = 10,7, 8,5$  Hz, 1H), 6,67 (ddd,  $J = 9,3, 7,0, 2,3$  Hz, 1H), 6,33 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 5,37 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,09 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,84 -2,61 (m, 4H).

### Ejemplo 341



25

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-etinil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**341**):

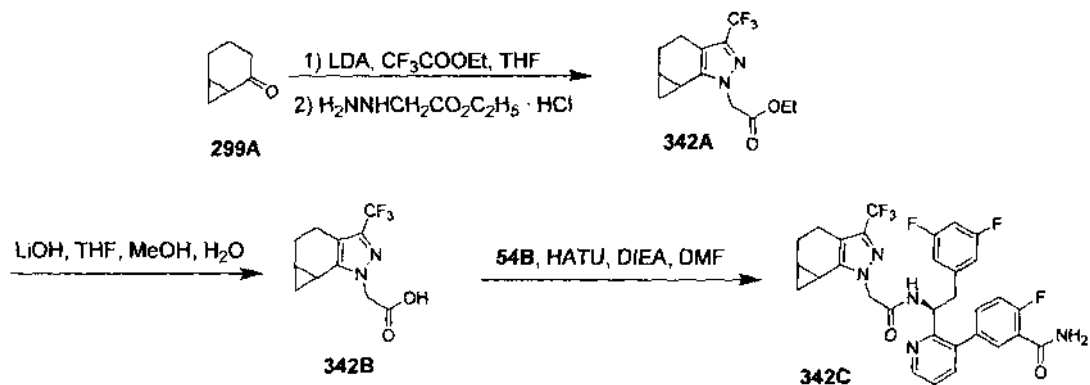
30

A una solución del compuesto 296 (57 mg, 0,1 mmol) y 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo (31 mg, 0,16 mmol) en MeOH (0,5 ml) se le añadió  $K_2CO_3$  (34,5 mg, 0,25 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, la reacción se repartió entre EtOAc y 0,5 N HCl. El orgánico se secó sobre  $MgSO_4$  y después se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 22 mg del producto. EM ( $m/z$ ) 572,29  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,70 (dd,  $J = 4,9, 1,6$  Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,64 (dd,  $J = 7,8, 1,6$  Hz, 1H), 7,52 -7,40 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (dd,  $J = 10,7, 8,6$  Hz, 1H), 6,65 (t,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 6,30 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 5,34 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,60 (d,  $J = 13,7$  Hz, 1H), 3,14 -2,96 (m, 2H).

35

40

## Ejemplo 342



5 Síntesis de 2-(3-(trifluorometil)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[g]indazol-1(4H)-il)acetato de etilo (**342A**):

El compuesto 342 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 299B sustituyendo metildifluoroacetato por etiltrifluoroacetato para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 289,26 [M+H]<sup>+</sup>.

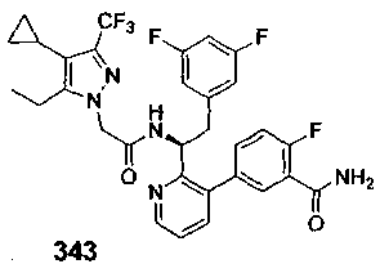
10 Síntesis de ácido 2-(3-(trifluorometil)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[g]indazol-1(4H)-il)acético (**342B**):

El compuesto 342B se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 60G utilizando 2-(3-(trifluorometil)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[g]indazol-1(4H)-il)acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 261,11 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[g]indazol-1(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**342C**):

20 El compuesto 342C se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando el compuesto 54B y ácido 2-(3-(trifluorometil)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[g]indazol-1(4H)-il)acético para proporcionar 68 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 614,50 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,77 -8,64 (m, 1H), 7,70 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 14,9, 7,6, 3,9 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 6,68 (ddd, J = 7,4, 6,0, 3,4 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 9,7, 7,4 Hz, 2H), 5,38 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,96 -4,91 (m, 2H), 3,13 -2,95 (m, 2H), 2,65 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 2,25 -1,98 (m, 2H), 1,94 -1,52 (m, 3H), 0,96 (ddd, J = 23,2, 8,3, 5,2 Hz, 1H), 0,66 (td, J = 10,1, 5,0 Hz, 1H).

25 **Ejemplo 343**



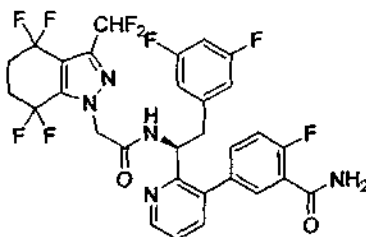
30 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(4-ciclopropil-5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**343**):

35 El compuesto 343 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 276 sustituyendo (S)-5-(2-(1-(2-(4-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (compuesto 463) por (S)-5-(2-(1-(2-(4-bromo-5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (compuesto 58) para proporcionar 10 mg del compuesto del título: EM (*m/z*) 616,36 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,53 -7,40 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 6,67 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,05 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,76 -2,46 (m, 2H), 1,54 (dd, J = 12,2, 6,8 Hz, 1H), 1,07 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,92 -0,80 (m, 2H), 0,53 (c, J = 5,7 Hz, 2H).

40



## Ejemplo 344

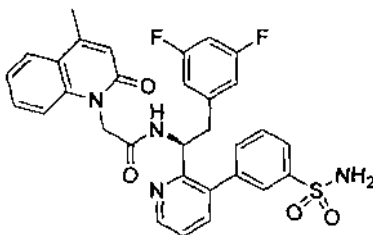


344

- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**344**):

El compuesto 344 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando el compuesto **54B** y ácido 2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acético (compuesto 287C) para proporcionar 155 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 656,52 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 6,98 -6,54 (m, 2H), 6,31 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 5,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,14 -2,97 (m, 2H), 2,61 -2,34 (m, 4H).

## 15 Ejemplo 345



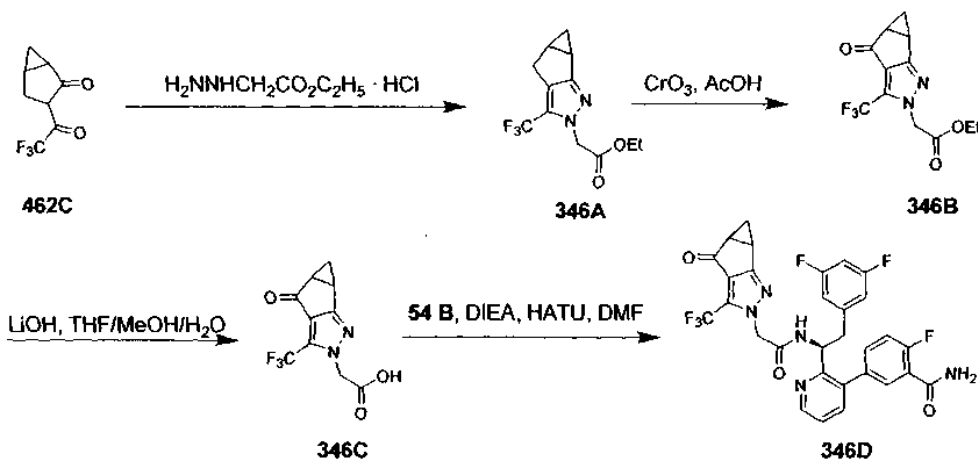
345

- 20 Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(3-sulfamoilfenil)piridin-2-il)etil)-2-(4-metil-2-oxoquinolin-1(2H)-il)acetamida (**345**):

El compuesto 345 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 55 utilizando el compuesto 55D y ácido 2-(4-metil-2-oxoquinolin-1(2H)-il)acético para proporcionar (S)-N-(1-(3-bromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(4-metil-2-oxoquinolin-1(2H)-il)acetamida y después acoplamiento Suzuki con ácido 3-sulfamoilfenilborónico para proporcionar 8 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 589,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,63 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 20,9, 7,6 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 14,9, 7,2 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,26 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,31 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,06 -2,92 (m, 2H), 2,43 (d, J = 5,0 Hz, 3H).

30

## Ejemplo 346



5 Síntesis de 2-(3-(trifluorometil)-4,4a,5,5a-tetrahidro-2H-ciclopropa[4.5]ciclopenta[1,2-c]pirazol-2-il)acetato de etilo (**346A**):

El compuesto 346A se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del Compuesto 122D sustituyendo el compuesto 122C por 3-(2,2,2-trifluoroacetil)biciclo[3.1.0]hexan-2-ona para proporcionar el compuesto del título: EM (*m/z*) 275,21 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Síntesis de 2-(4-oxo-3-(trifluorometil)-4,4a,5,5a-tetrahidro-2H-ciclopropa[4.5]ciclopenta[1,2-c]pirazol-2-il)acetato de etilo (**346B**):

15 El compuesto 346B se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 272A utilizando el compuesto 346A para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 289,08 [M+H]<sup>+</sup>.

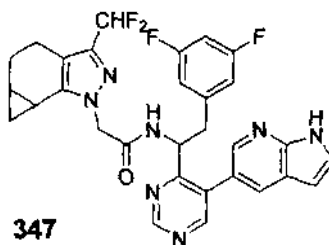
20 Síntesis de ácido 2-(4-oxo-3-(trifluorometil)-4,4a,5,5a-tetrahidro-2H-ciclopropa[4.5]ciclopenta[1,2-c]pirazol-2-il)acético (**346C**):

El compuesto 346C se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 60G sustituyendo el compuesto 60F por el compuesto 346B para proporcionar el compuesto del título. EM (*m/z*) 261,08 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-oxo-3-(trifluorometil)-4,4a,5,5a-tetrahidro-2H-ciclopropa[4.5]ciclopenta[1,2-c]pirazol-2-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**346D**):

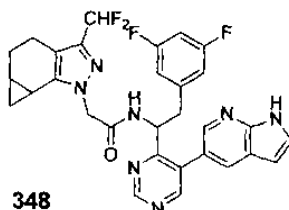
El compuesto 346D se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando el compuesto 54B y el compuesto 346C para proporcionar 16 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 614,18 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,71 (dd, *J* = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,74 -7,55 (m, 1H), 7,44 (ddd, *J* = 12,7, 7,2, 4,8 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (dd, *J* = 14,2, 5,0 Hz, 1H), 6,67 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,17 -3,00 (m, 2H), 2,81 (m, 1 H), 2,61 (dt, *J* = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 1,64 (dd, *J* = 12,7, 8,1 Hz, 1H), 1,54 -1,44 (m, 1H).

## Ejemplo 347



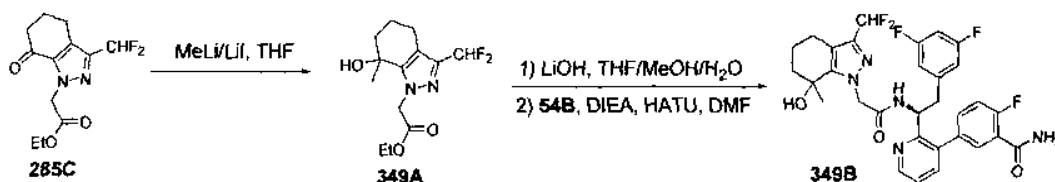
35 El compuesto 299D se purificó por cromatografía en columna quiral usando una columna IC de CHIRALPAK eluyendo con Heptano:etanol (80:20). El eluyente más rápido (1<sup>er</sup> pico) se recogió, se concentró y se secó a alto vacío para proporcionar 5 mg del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. EM (*m/z*) 576,07 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 9,20 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,69 (ddd, *J* = 11,3, 8,5, 1,9 Hz, 1 H), 6,61 -6,42 (m, 2H), 6,31 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 5,48 (td, *J* = 7,4, 3,3 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 17,7 Hz, 2H), 3,13 -2,87 (m, 2H), 2,70 (dd, *J* = 15,6, 5,7 Hz, 1H), 2,26 -1,98 (m, 2H), 1,92 -1,51 (m, 3H), 1,07 -0,80 (m, 1H), 0,66 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H).

## Ejemplo 348



- 5 El compuesto 299D se purificó por cromatografía en columna quiral usando una columna IC de CHIRALPAK eluyendo con Heptano:etanol (80:20). El intermedio (2º pico) se recogió, se concentró y se secó a alto vacío para proporcionar 10 mg del compuesto del título como un diastereómero individual. EM ( $m/z$ ) 576,07 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 9,20 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,94 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,52 (dd,  $J = 29,1,25,6$  Hz, 2H), 6,31 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 5,47 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,11 -2,87 (m, 2H), 2,71 (dd,  $J = 15,7, 5,6$  Hz, 1H), 2,32 -1,96 (m, 2H), 1,76 (ddd,  $J = 75,6, 39,8, 26,6$  Hz, 3H), 0,94 (m, 1H), 0,64 (dd,  $J = 10,4,4,9$  Hz, 1H).

## Ejemplo 349



15

Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-7-hidroxi-7-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo (**349A**):

- 20 Se disolvió 2-(3-(difluorometil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo (compuesto 285C, 100 mg, 0,37 mmol) en 5 ml de THF y se enfrió hasta 0 °C. A esto se le añadió una solución de un complejo de yoduro de litio metilítio (1,0 M en éter dietílico, 1,8 ml, 1,8 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 5 min, se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl (solución acuosa saturada) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos para proporcionar 27 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 288,03 [M+H]<sup>+</sup>.

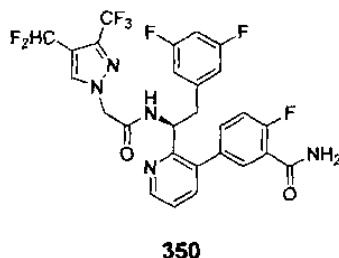
25

Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3-(difluorometil)-7-hidroxi-7-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**349B**):

- 30 El compuesto 349B se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando el compuesto 54B y el ácido 2-(3-(difluorometil)-7-hidroxi-7-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético para proporcionar 31 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 614,02 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,74 -8,64 (m, 1H), 7,78 -7,59 (m, 1H), 7,53 -7,41 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,27 -7,17 (m, 1H), 6,84 -6,40 (m, 2H), 6,31 (dd,  $J = 20,7, 6,1$  Hz, 2H), 5,36 (dt,  $J = 15,4, 7,8$  Hz, 1H), 5,19 (m, 1H), 5,01 -4,89 (m, 1H), 3,14 -2,93 (m, 2H), 2,67 -2,39 (m, 2H), 2,01 -1,63 (m, 4H), 1,37 (d,  $J = 5,3$  Hz, 3H).

35

## Ejemplo 350

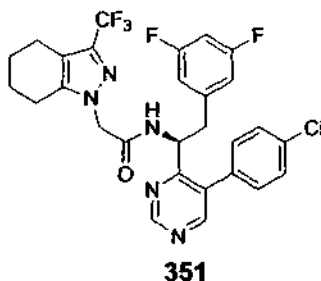


- 40 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(4-(difluorometil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**350**):

- 45 El compuesto 350 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 150 sustituyendo (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (compuesto 446) por (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-formil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (compuesto 296) para proporcionar 26 mg

del compuesto del título: EM ( $m/z$ ) 598,10  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,71 (dd,  $J = 4,9, 1,6$  Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,66 (dd,  $J = 7,8, 1,6$  Hz, 1H), 7,55-7,38 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (dd,  $J = 10,7, 8,5$  Hz, 1H), 6,86 (t,  $J = 55,2$  Hz, 1H), 6,66 (dd,  $J = 10,4, 8,1$  Hz, 1H), 6,31 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 5,35 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,07 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H).

5

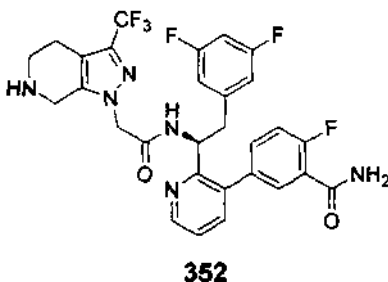
**Ejemplo 351**

10 Síntesis de (S)-N-(1-(5-(4-clorofenil)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**351**):

15 El compuesto 351 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 316 sustituyendo ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético para proporcionar 20 mg del compuesto del título: EM ( $m/z$ ) 576,1  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  9,22 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,44 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,20 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 6,74 (t,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 6,38 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 5,45 (c,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,20-2,85 (m, 2H), 2,55 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,51-2,31 (m, 2H), 1,85-1,65 (m, 4H).

**Ejemplo 352**

20

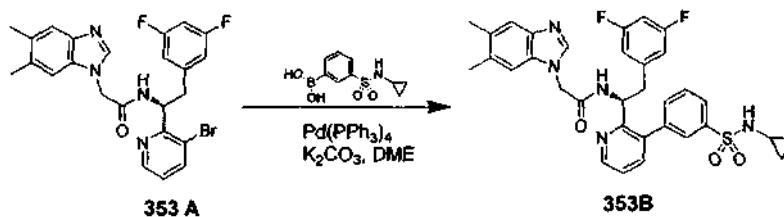


25 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**352**):

30 El compuesto 352 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 303 utilizando el compuesto 378 para proporcionar 10 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 603,13  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,70 (dd,  $J = 5,2, 1,5$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,61 (dd,  $J = 7,8, 5,2$  Hz, 2H), 7,15 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2H), 6,63 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 6,26 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 5,29 (dd,  $J = 9,2, 6,1$  Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,39 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 3,10 (dd,  $J = 13,1, 6,3$  Hz, 1H), 2,98 (dd,  $J = 13,2, 9,3$  Hz, 1H), 2,86 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H).

**Ejemplo 353**

35



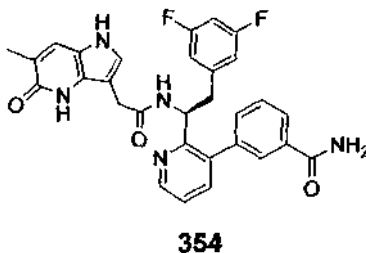
40 Síntesis de (S)-N-(1-(3-bromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamida (**353A**):

El compuesto 353 A se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 55 utilizando el compuesto 55D y ácido 2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético para proporcionar el compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 499,1  $[M+H]^+$ .

Síntesis de (S)-N-(1-(3-(3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamida (**353B**):

5 El compuesto 353B se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 55 utilizando ácido 3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenilborónico para proporcionar 5 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 616,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 9,00 (s, 1H), 8,57 (*d*, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,67 (*d*, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 17,8, 9,1 Hz, 2H), 7,39 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,13 (*d*, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,48 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,17 (*d*, *J* = 6,4 Hz, 2H), 5,15 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,00 - 2,86 (m, 2H), 2,24 (*d*, *J* = 5,9 Hz, 6H), 1,98 - 1,77 (m, 1H), 0,40 - 0,11 (m, 4H).

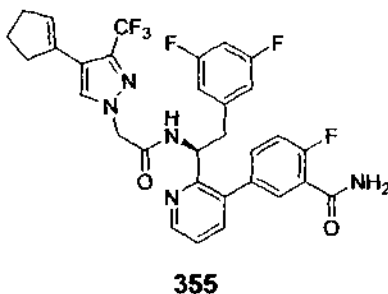
10 **Ejemplo 354**



15 Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(6-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**354**):

20 El compuesto 354 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 331B utilizando el compuesto 360E para proporcionar 5 mg del compuesto del título: EM (*m/z*) 542,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 8,71 (m, 3H), 7,96 (*d*, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,83 (*d*, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,44 (m, 2H), 6,01 (*d*, *J* = 5,8 Hz, 2H), 5,66 (dd, *J* = 16,3, 8,9 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,09 - 2,78 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

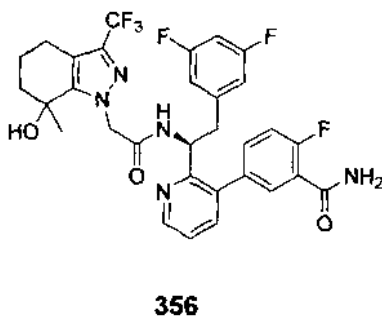
**Ejemplo 355**



25 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(4-ciclopentenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**355**):

30 El compuesto 355 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 276 utilizando el compuesto 463 y ácido ciclopenteniilborónico para proporcionar 19 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 614,35 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,69 (*dd*, *J* = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,55 (m, 2H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (*dd*, *J* = 10,8, 8,5 Hz, 1H), 6,65 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,30 (*d*, *J* = 6,3 Hz, 2H), 5,96 (s, 1H), 5,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,06 (*d*, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,06 - 1,82 (m, 2H).

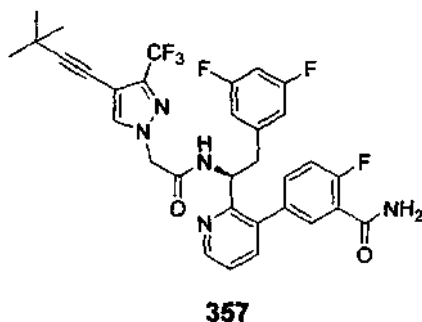
35 **Ejemplo 356**



Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(7-hidroxi-7-metil-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**356**):

- 5 El compuesto 356 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 349B utilizando el compuesto 272B para proporcionar 24 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 631,96 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,62 -8,49 (m, 1H), 7,47 (ddd,  $J = 7,7, 4,4, 1,7$  Hz, 1H), 7,34 -7,27 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,16 -7,07 (m, 1H), 6,57 (t,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 6,21 (dd,  $J = 24,2, 6,2$  Hz, 2H), 5,37 -5,22 (m, 1H), 5,16 (dd,  $J = 16,7, 4,3$  Hz, 1H), 4,90 (dd,  $J = 16,6, 2,6$  Hz, 1H), 2,96 (td,  $J = 13,0, 8,2$  Hz, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,90 -1,51 (m, 4H), 1,29 (d,  $J = 2,1$  Hz, 3H).

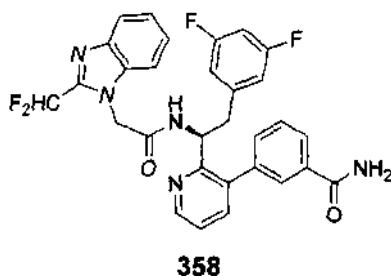
10 **Ejemplo 357**



- 15 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-(3,3-dimetilbut-1-inil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**357**):

- 20 El compuesto 357 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 280 utilizando el compuesto 463 para proporcionar 3 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 628,83 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,69 (dd,  $J = 4,8, 1,6$  Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (dd,  $J = 7,8, 1,6$  Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J = 7,8, 4,8$  Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (dd,  $J = 10,7, 8,6$  Hz, 1H), 6,65 (t,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 6,29 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 5,40 -5,28 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,15 -2,89 (m, 2H), 1,32 -1,20 (m, 9H).

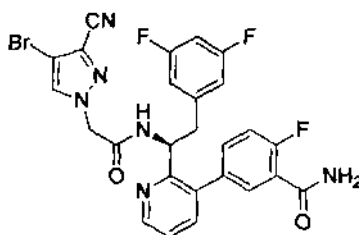
**Ejemplo 358**



- 25 Síntesis de (S)-3-(2-(1-(2-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)benzamida (**358**):

- 30 El compuesto 358 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 55 utilizando el compuesto 55D y ácido 2-(2-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético y después acoplamiento Suzuki con ácido 3-carbamoilfenilborónico para proporcionar 29 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 561,8 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 10,08 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 8,78 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 8,12 -7,96 (m, 2H), 7,93 -7,69 (m, 3H), 7,53 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,03 (m, 3H), 6,63 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,15 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,65 (dd,  $J = 16,2, 8,7$  Hz, 1H), 5,15 (dd,  $J = 39,0, 17,2$  Hz, 2H), 3,17 (dd,  $J = 13,4, 6,8$  Hz, 1H), 3,05 (dd,  $J = 13,4, 9,6$  Hz, 1H).
- 35

## Ejemplo 359

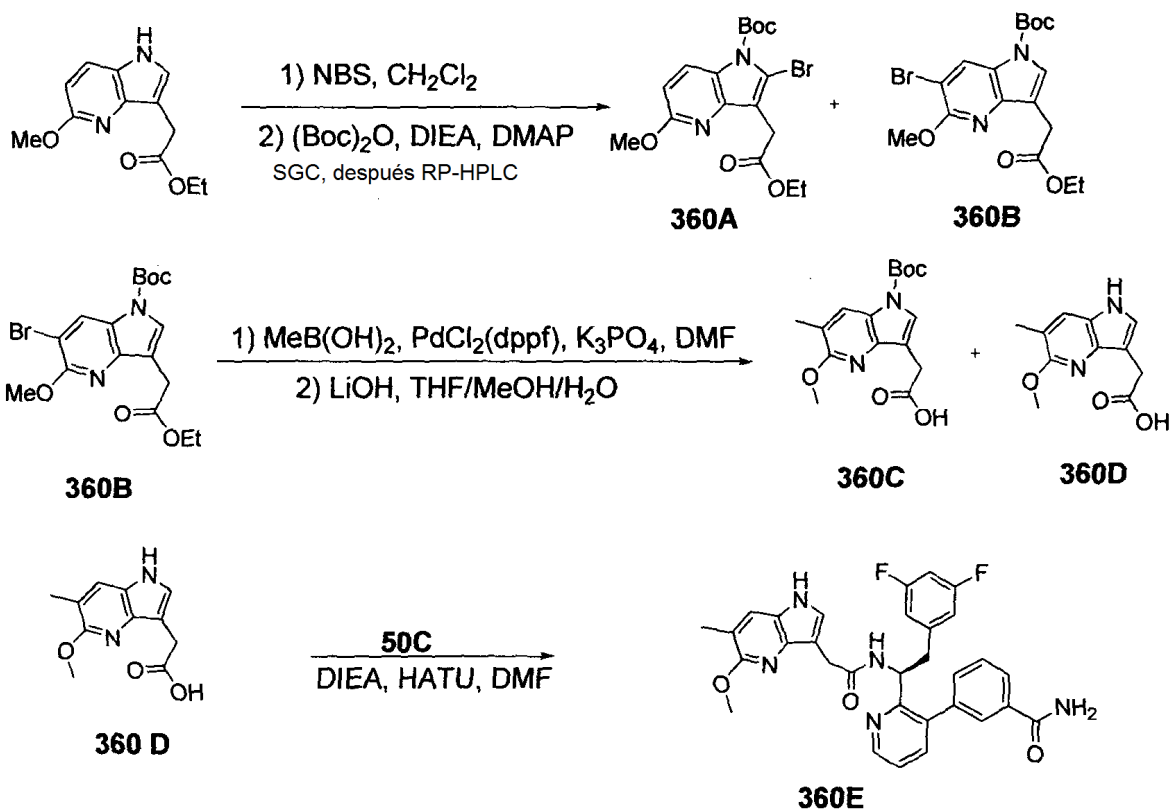


359

- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(4-bromo-3-ciano-1H-pirazol-1-yl)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-yl)-2-fluorobenzamida (**359**):

El compuesto 359 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 56 utilizando el compuesto 56A y 4-bromo-1H-pirazol-3-carbonitrilo para proporcionar 6 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 585,03 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,69 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,5 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,45 -7,14 (m, 4H), 6,65 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 5,40 -5,28 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,15 -2,95 (m, 2H).

## Ejemplo 360



15

Síntesis de 6-bromo-3-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**360B**):

Se disolvió 2-(5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-yl)acetato de etilo (1,0 g, 4,26 mmol) en cloruro de metileno (40 ml) y se enfrió hasta 0 °C un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió NBS (760 mg, 4,26 mmol) en porciones pequeñas durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante dos horas más. Después, a esto se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (1,86 ml, 8,52 mmol), carbonato de di-*tert*-butilo (1,86 G, 8,52 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (52 mg, 0,42 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos, y después RP-HPLC eluyendo con acetonitrilo/agua para proporcionar 455 mg de **360A** y 131 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 414,9 [M+H]<sup>+</sup>.

25

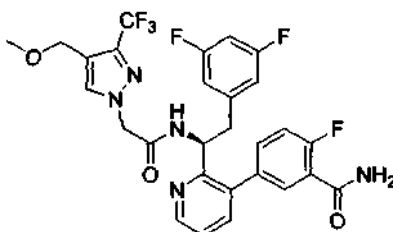
Síntesis de ácido 2-(5-metoxi-6-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acético (**360D**):

El compuesto 360B (120 mg, 0,29 mmol) y ácido metil borónico (35 mg, 0,58 mmol) se disolvieron en 3 ml de DMF. A esto se le añadió fosfato potásico tribásico (185 mg, 0,87 mmol). El sistema se desgasificó y se purgó con argón y después, a esto se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (11 mg, 0,015 mmol). La mezcla se calentó hasta 85 °C durante 16 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente la solución de DMF se filtró y se purificó por RP HPLC eluyendo con acetonitrilo y agua para proporcionar 28 mg de 3-(2-etoxi-2-oxoetil)-5-metoxi-6-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 38 mg de 2-(5-metoxi-6-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acetato de etilo que se disolvieron en 1,5 ml de THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (3/2/1) y a esto se le añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (30 mg). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 min y se purificó por RP-HPLC eluyendo con acetonitrilo y agua para proporcionar 15 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 221,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-metoxi-6-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**360E**):

El compuesto 360E se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 50 utilizando el compuesto 50C y ácido 2-(5-metoxi-6-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acético para proporcionar 4 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 556,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 9,77 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,76 (s, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H), 6,02 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 5,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).

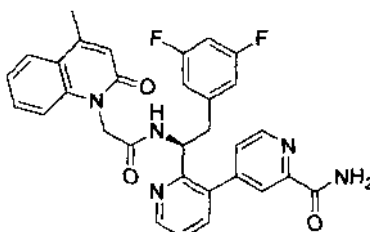
## Ejemplo 361

**361**

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-(metoximetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**361**):

El compuesto 296 (20 mg, 0,03 mmol) se disolvió en 1 ml de metanol y a esto se le añadió decaborano (8,5 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> (solución acuosa saturada) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar 9,1 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 592,23 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,69 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,49-7,36 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (dd, *J* = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 10,4, 8,1 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 5,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,12-3,00 (m, 2H).

## Ejemplo 362

**362**

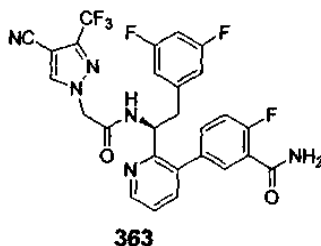
40



Síntesis de (S)-2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-metil-2-oxoquinolin-1(2H)-il)acetamido)etil)-3,4'-bipiridin-2'-carboxamida (**362**):

5 El compuesto 362 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 310 utilizando ácido 2-(4-metil-2-oxoquinolin-1(2H)-il)acético para proporcionar 9 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 554,5 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,79 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73-7,61 (m, 2H), 7,51 (ddd, *J* = 12,7, 10,7, 5,1 Hz, 3H), 7,31 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,66 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,32 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 5,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,07 (c, *J* = 16,7 Hz, 2H), 3,19-3,04 (m, 2H), 2,52 (s, 3H).

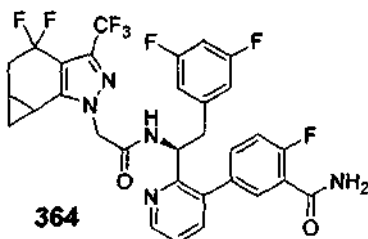
#### 10 Ejemplo 363



15 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(4-ciano-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**363**):

20 Se disolvió (S)-5-(2-(1-(2-(4-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (compuesto 463, 20 mg, 0,03 mmol) en 0,5 ml de DMF. A esto se le añadió CuCN (5,7 mg, 0,06 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 200 °C durante 16 horas. Se enfrió y se repartió entre EtOAc y una solución acuosa de LiCl al 5 %. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar 6,5 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 573,22 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 7,8, 4,9 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (dd, *J* = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 6,65 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 5,41-5,23 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,09 (dd, *J* = 16,5, 9,7 Hz, 2H).

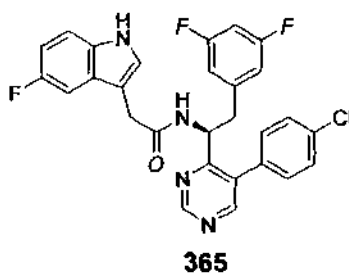
#### Ejemplo 364



30 Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(4,4-difluoro-3-(trifluorometil)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[g]indazol-1(4H)-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**364**):

35 El compuesto 364 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 304 utilizando el compuesto 342A para proporcionar 2 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 650,00 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,78-8,62 (m, 1H), 7,58 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,49-7,13 (m, 4H), 6,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,34 (dd, *J* = 12,9, 6,6 Hz, 2H), 5,37 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,11-4,92 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,63 (t, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,94-1,77 (m, 2H), 1,16 (m, 1H), 0,46 (m, 1H).

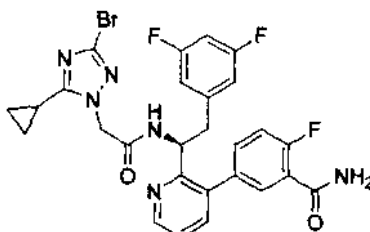
#### 40 Ejemplo 365



Síntesis de (S)-N-(1-(5-(4-clorofenil)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**365**):

El compuesto 365 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 279G sustituyendo el compuesto 279E y ácido 2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético por el compuesto 279D y ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acético para proporcionar 22 mg del compuesto del título: EM ( $m/z$ ) 521,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 9,13 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,39 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 7,28 (dd,  $J$  = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,19 -7,10 (m, 4H), 6,84 (t,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 6,68 (t,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 6,33 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 2H), 5,42 (c,  $J$  = 7,1 Hz, 1H), 3,69 -3,44 (m, 2H), 2,99 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 2H).

#### 10 Ejemplo 366



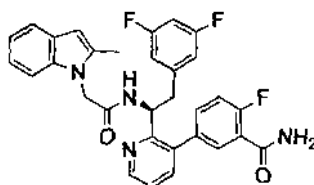
**366**

15 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3-bromo-5-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**366**):

El compuesto 366 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 56 utilizando el compuesto 56A y 3-bromo-5-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol para proporcionar 6 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 599,90 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,71 (dd,  $J$  = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (dd,  $J$  = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,46 (dd,  $J$  = 7,8, 4,9 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (dd,  $J$  = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 6,67 (dd,  $J$  = 10,4, 8,0 Hz, 1H), 6,34 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 2H), 5,36 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,08 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,12 -0,74 (m, 4H).

20

#### Ejemplo 367



**367**

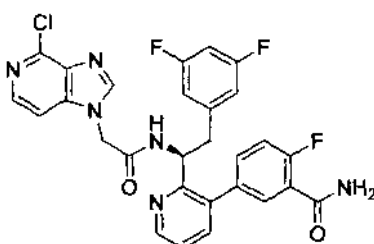
25

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(2-metil-1H-indol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**367**):

El compuesto 367 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando el compuesto 54B y ácido 3-(2-(2-metil-1H-indol-1-il)acético para proporcionar 20 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 525,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,60 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 7,88 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,65 -7,55 (m, 2H), 7,53 -7,33 (m, 3H), 7,28 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 7,06 -6,94 (m, 2H), 6,66 (t,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 6,25 (s, 3H), 5,46 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 2,93 (cd,  $J$  = 13,0, 7,3 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H).

35

#### Ejemplo 368

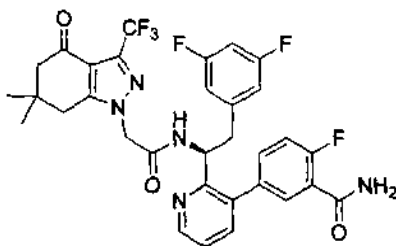


**368**

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(4-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**368**):

5 El compuesto 368 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 332 sustituyendo 2-cloropiridin-4-ol por 4-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridina para proporcionar 6 mg del compuesto del título: EM (*m/z*) 565,60 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,65 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,65-7,49 (m, 1H), 7,50-7,35 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (dd, *J* = 10,8, 8,5 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 10,4, 8,0 Hz, 1H), 6,28 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,33-5,16 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,03 (m, 2H).

### 10 Ejemplo 369

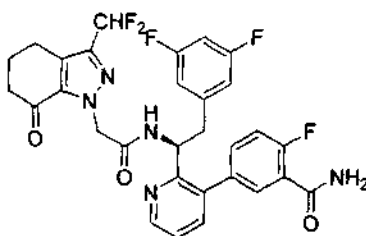


**369**

15 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(6,6-dimetil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**369**):

20 El compuesto 369 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 56 utilizando el compuesto 56A y 6,6-dimetil-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-indazol-4(5H)-ona para proporcionar 4 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 644,36 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,46-7,30 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,35 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 5,34 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,18-2,93 (m, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,37 (s, 2H), 1,06 (d, *J* = 2,9 Hz, 6H).

### Ejemplo 370



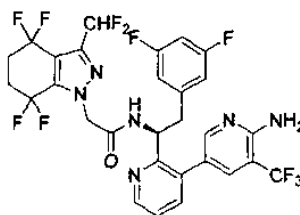
**370**

25 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3-(difluorometil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**370**):

30 El compuesto 370 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando el compuesto 54B y el compuesto 285C para proporcionar 11 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 598,36 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,74 (dd, *J* = 5,0, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 7,45-7,26 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 10,7, 8,6 Hz, 1H), 6,98-6,51 (m, 2H), 6,31 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 5,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,25-5,09 (m, 2H), 3,06 (dd, *J* = 11,7, 10,1 Hz, 2H), 2,87 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,61-2,38 (m, 2H), 2,23-2,03 (m, 2H).

35

### Ejemplo 371

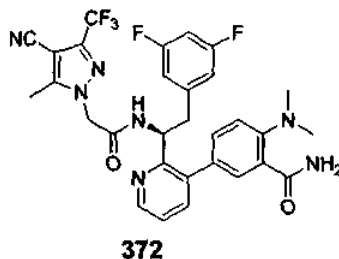


**371**

Síntesis de (S)-N-(1-(6'-amino-5'-(trifluorometil)-3,3'-bipiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**371**):

- 5 El compuesto 371 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 287E utilizando el compuesto 287D y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina para proporcionar 15 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 679,35 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,74 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,63-7,50 (m, 2H), 7,42 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,03-6,56 (m, 2H), 6,37 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 5,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,16-4,94 (m, 2H), 3,12 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,75-2,30 (m, 4H).

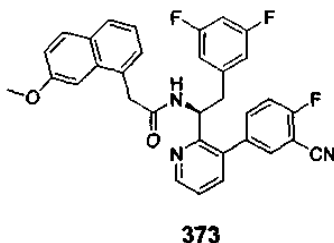
#### 10 Ejemplo 372



- 15 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(4-ciano-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-(dimetilamino)benzamida (**372**):

- 20 El compuesto 372 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 363 utilizando el compuesto 275 para proporcionar el compuesto 376 y 12 mg del compuesto del título como un producto secundario. EM (*m/z*) 612,31 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>cn) δ 8,76 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,79-6,60 (m, 1H), 6,28 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 5,53 (m, 1H), 5,07-4,83 (m, 2H), 3,18 (s, 6H), 3,02 (ddd, *J* = 22,0, 13,0, 7,7 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H).

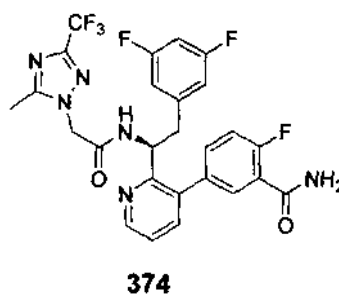
#### Ejemplo 373



- 25 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(3-ciano-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(7-metoxinaftalen-1-il)acetamida (**373**):

- 30 El compuesto 373 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 55 utilizando el compuesto 55D y ácido 2-(7-metoxinaftalen-1-il)acético para proporcionar (S)-N-(1-(3-bromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(7-metoxinaftalen-1-il)acetamida y después acoplamiento Suzuki con ácido 3-ciano-4-fluorofenilborónico para proporcionar 6 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 552,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,64 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 17,6, 8,5 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 7,8, 4,9 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,70 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 5,35-5,16 (m, 1H), 3,98 (c, *J* = 15,5 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,09-2,87 (m, 2H).

#### Ejemplo 374

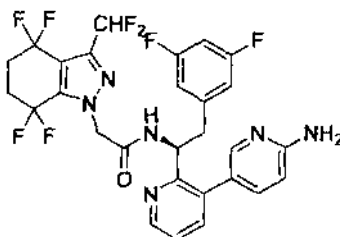


40

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)acetamido)etil)piridin-3-yl)-2-fluorobenzamida (**374**):

5 El compuesto **374** se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 56 utilizando el compuesto **56A** y 5-metil-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol para proporcionar 40 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 563,32  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,72 (dd,  $J = 4,9, 1,5$  Hz, 1H), 7,67 (dd,  $J = 7,8, 1,6$  Hz, 1H), 7,47 (dd,  $J = 7,8, 4,9$  Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (dd,  $J = 10,7, 8,6$  Hz, 1H), 6,78 -6,49 (m, 1H), 6,34 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 5,36 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,02 (d,  $J = 17,1$  Hz, 2H), 3,09 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,39 (s, 3H).

#### 10 Ejemplo 375

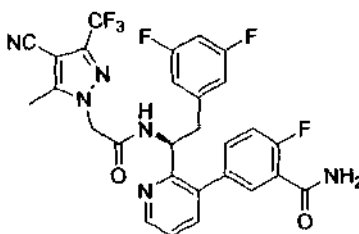


**375**

15 Síntesis de (S)-N-(1-(6'-amino-3,3'-bipiridin-2-yl)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)acetamida (**375**):

20 El compuesto **375** se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 287E utilizando **287D** y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)piridin-2-amina para proporcionar 11 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 611,34  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,74 (dd,  $J = 4,7, 1,6$  Hz, 1H), 7,64 -7,50 (m, 3H), 7,39 (dd,  $J = 7,8, 4,8$  Hz, 1H), 7,03 -6,88 (m, 1H), 6,81 -6,61 (m, 2H), 6,42 (d,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 5,27 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,14 -4,99 (m, 2H), 3,12 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 2,70 -2,34 (m, 4H).

#### Ejemplo 376

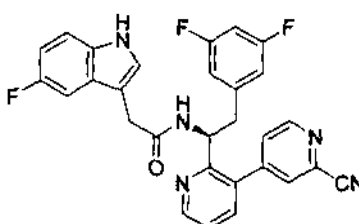


**376**

25 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(4-ciano-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-yl)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-yl)-2-fluorobenzamida (**376**):

30 El compuesto **376** se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 363 utilizando el compuesto **275** para proporcionar 7 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 587,28  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,71 (dd,  $J = 4,9, 1,6$  Hz, 1H), 7,65 (dd,  $J = 7,8, 1,6$  Hz, 1H), 7,45 (dd,  $J = 7,8, 4,9$  Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (dd,  $J = 10,7, 8,6$  Hz, 1H), 6,67 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 6,33 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 5,35 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,08 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 2,36 (s, 3H).

#### 35 Ejemplo 377

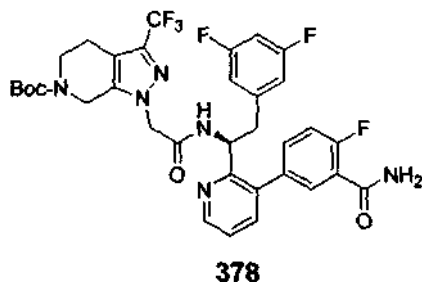


**377**

Síntesis de (S)-N-(1-(2'-ciano-3,4'-bipiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**377**):

El compuesto 377 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 55 utilizando el compuesto 55E y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo para proporcionar 5 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 512,1  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cdcl_3$ )  $\delta$  8,83 (d,  $J=5,0$  Hz, 1H), 8,62 (d,  $J=4,2$  Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (d,  $J=7,1$  Hz, 1H), 7,91 -7,79 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,22 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,84 (dd,  $J=9,4, 2,3$  Hz, 1H), 6,69 (t,  $J=8,7$  Hz, 1H), 6,11 (m, 2H), 5,36 -5,12 (m, 1H), 3,70 (c,  $J=16,3$  Hz, 2H), 3,06 (dd,  $J=13,5, 6,3$  Hz, 1H), 2,94 (dd,  $J=13,4, 9,9$  Hz, 1H).

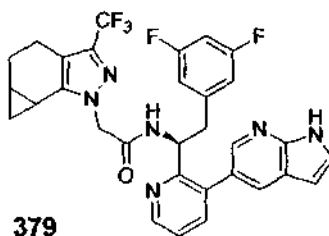
#### 10 Ejemplo 378



15 Síntesis de 1-(2-(1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilamino)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-6(7H)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (**378**):

El compuesto 378 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 56 utilizando **56A** y 3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo para proporcionar 6 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 703,14  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,69 (d,  $J=4,8$  Hz, 1H), 7,64 -7,50 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,25 -7,15 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,30 (d,  $J=6,3$  Hz, 2H), 5,33 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,18 -2,93 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

#### Ejemplo 379

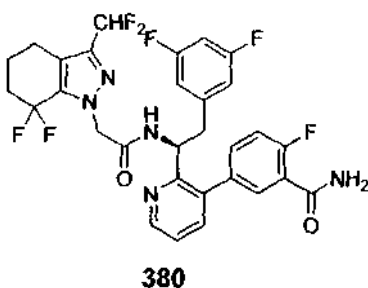


25 Síntesis de N-((S)-1-(3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(trifluorometil)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[g]indazol-1(4H)-il)acetamida (**379**):

30 El compuesto 379 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 61F utilizando el compuesto 342B y el compuesto 61 E para proporcionar 19 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 593,42  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,86 -8,64 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,63 (d,  $J=3,5$  Hz, 1H), 7,54 -7,38 (m, 1H), 6,81 -6,58 (m, 2H), 6,30 (m, 2H), 5,33 (m, 1H), 4,93 (m, 2H), 3,23 -2,96 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,88 -1,47 (m, 3H), 1,09 -0,76 (m, 1H), 0,66 (m, 1H).

35

#### Ejemplo 380

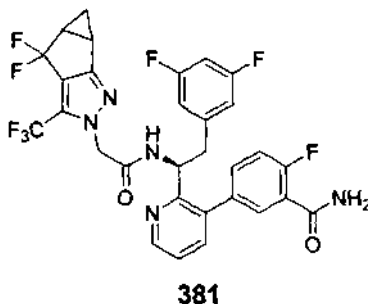


40

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3-(difluorometil)-7,7-difluoro-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**380**):

5 El compuesto 380 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando el compuesto 54B y el compuesto 285E para proporcionar 40 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 620,40 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,71 (dd, *J* = 5,0, 1,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 7,44 -7,28 (m, 2H), 7,22 (dd, *J* = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 6,94 -6,53 (m, 2H), 6,32 (m, 2H), 5,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,01 (m, 2H), 3,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,35 -2,04 (m, 2H), 2,05 -1,80 (m, 2H).

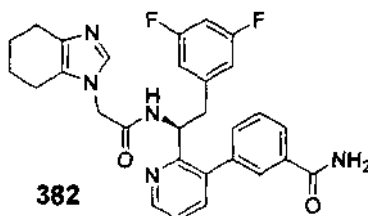
#### 10 Ejemplo 381



15 Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(4,4-difluoro-3-(trifluorometil)-4,4a,5,5a-tetrahydro-2H-ciclopropra[4.5]ciclopenta[1,2-c]pirazol-2-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**381**):

20 El compuesto 381 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 304 utilizando el compuesto 346B para proporcionar 41 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 636,38 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,71 (dd, *J* = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,74 -7,60 (m, 1H), 7,49 -7,29 (m, 3H), 7,27 -7,15 (m, 1H), 6,67 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,72 -2,41 (m, 2H), 1,41 (dd, *J* = 14,1, 7,6 Hz, 1H), 1,06 (m, 1H).

#### Ejemplo 382

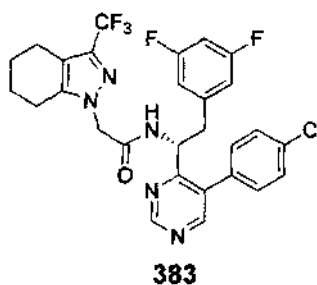


25 Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**382**):

30 El compuesto 382 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 56 utilizando el compuesto 286 y ácido 3-carbamoiifenilborónico para proporcionar 8 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 516,2 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 9,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,67 (m, 2H), 7,98 -7,71 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,46 -7,21 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,51 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,13 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 5,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,78 (m, 2H), 3,15 -2,86 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,73 (m, 4H).

35

#### Ejemplo 383

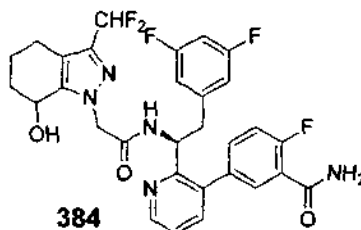


40

Síntesis (R)-N-(1-(5-(4-clorofenil)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**383**):

5 El compuesto 383 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 279G sustituyendo ácido 2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético por ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético para proporcionar 20 mg del compuesto del título: EM (*m/z*) 576,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 9,17 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,60 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 5,53 (dd, *J* = 15,1, 7,5 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 2,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,68 -2,42 (m, 4H), 1,80 (dd, *J* = 26,2, 5,4 Hz, 4H).

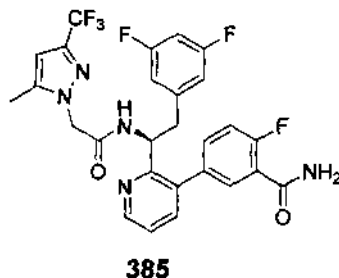
10 **Ejemplo 384**



15 Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3-(difluorometil)-7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**384**):

20 El compuesto 384 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 325 utilizando el compuesto 370 para proporcionar 15 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 600,20 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,71 (td, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,81 -6,47 (m, 2H), 6,31 (dd, *J* = 9,5, 7,3 Hz, 2H), 5,47 -5,20 (m, 1H), 5,07 -4,86 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 3,12 -2,95 (m, 2H), 2,82 -2,26 (m, 2H), 1,99 -1,55 (m, 4H).

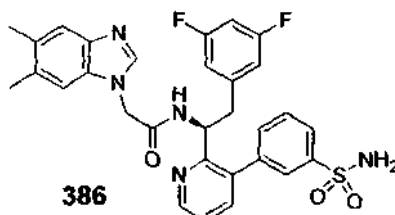
**Ejemplo 385**



25 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**385**):

30 El compuesto 385 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 56 utilizando el compuesto 56A y 5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol para proporcionar 33 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 599,90 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,71 (dd, *J* = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,54 -7,43 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (dd, *J* = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 6,67 (tt, *J* = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,43 -6,18 (m, 3H), 5,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H).

35 **Ejemplo 386**

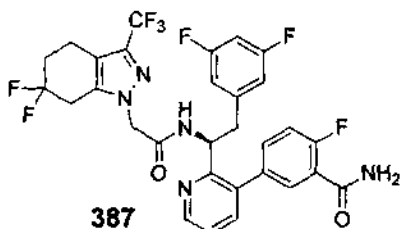


40 Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(3-sulfamoylfenil)piridin-2-il)etil)-2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamida (**386**):



5 El compuesto 386 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 353 sustituyendo ácido 3-(N-ciclopropilsulfamoil)fenilborónico por ácido 3-sulfamoilfenilborónico para proporcionar 10 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 616,2  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  9,23 (s, 1H), 8,77 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,76 -7,51 (m, 4H), 7,49 -7,38 (m, 2H), 7,29 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,66 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 6,36 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 5,37 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,45 (d,  $J = 3,0$  Hz, 6H).

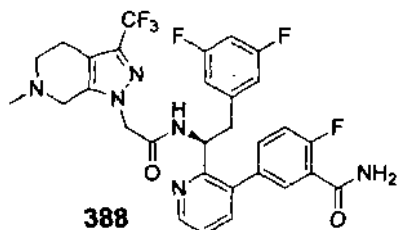
### Ejemplo 387



10 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(6,6-difluoro-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**387**):

15 El compuesto 387 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 150 utilizando el compuesto 322 para proporcionar 2 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 638,06  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,70 (dd,  $J = 4,9, 1,6$  Hz, 1H), 7,74 -7,61 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,72 -6,56 (m, 1H), 6,34 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 5,36 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,15 -2,96 (m, 4H), 2,75 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 2,20 (tt,  $J = 13,4, 6,5$  Hz, 2H).

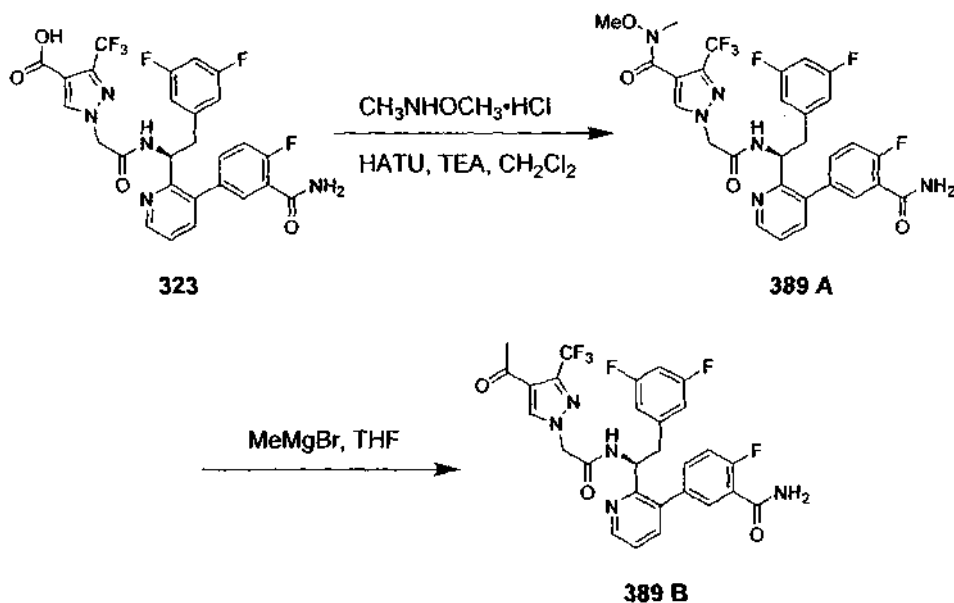
### 20 Ejemplo 388



25 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(6-metil-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**388**):

30 El compuesto 388 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 324 utilizando el compuesto 352 para proporcionar 22 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 617,37  $[M+H]^+$ . RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cd_3od$ )  $\delta$  8,71 (dd,  $J = 4,8, 1,3$  Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,49 -7,33 (m, 1H), 7,30 -6,98 (m, 2H), 6,77 -6,52 (m, 1H), 6,31 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 5,31 (m, 1H), 5,00 -4,89 (m, 2H), 4,48 (s a, 2H), 3,58 (s a, 2H), 3,23 -2,93 (m, 7H).

## Ejemplo 389



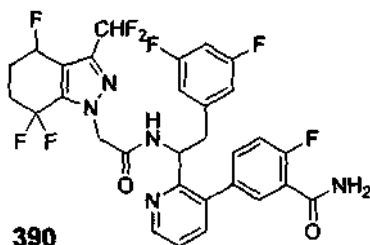
- 5 Síntesis de (S)-1-(2-(1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilamino)-2-oxoetil)-N-metoxi-N-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida (**389A**):

A una mezcla del compuesto 323 (222 mg, 0,38 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (73 mg, 0,75 mmol) se le añadieron trietilamina (159  $\mu$ l, 1,1 mmol) y HATU (217 mg, 0,57 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y una solución acuosa de LiCl al 5 %. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y a esto se le añadieron hexanos. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y después se secó a alto vacío para proporcionar 220 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 635,36  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 15 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(4-acetil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**389B**):

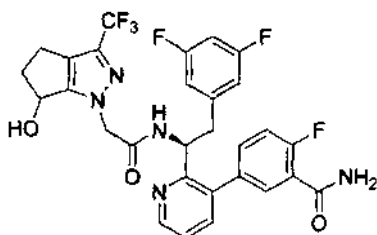
El compuesto 389A (120 mg, 0,19 mmol) se disolvió en 5 ml de THF y a esto se le añadió MeMgBr (3,0 M en éter dietílico, 0,67 ml, 2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se inactivó con hielo y HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con TFA al 0,1 %) para proporcionar 25 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 590,09  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cdCl}_3$ )  $\delta$  10,00 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 8,91-8,67 (m, 1H), 8,10-7,96 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,61 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 7,31 (dd,  $J = 11, 2, 8,6$  Hz, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,61 (m, 2H), 6,21 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 5,47 (dd,  $J = 16,0, 7,4$  Hz, 1H), 4,91 (c,  $J = 16,2$  Hz, 2H), 3,20 (dd,  $J = 13,6, 7,1$  Hz, 1H), 3,03 (dd,  $J = 13,5, 9,0$  Hz, 1H), 2,45 (s, 3H).

## Ejemplo 390



- 30 Síntesis de 5-(2-(1-(2-(3-(difluorometil)-4,7,7-trifluoro-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**390**):

El compuesto 390 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 150 utilizando el compuesto 334 para proporcionar 17 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 638,19  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,71 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 1H), 7,39-7,26 (m, 2H), 7,21 (dd,  $J = 10,7, 8,6$  Hz, 1H), 6,98-6,55 (m, 2H), 6,31 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 5,72 (d, 1H), 5,35 (t,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 5,13-4,97 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,68-2,05 (m, 4H).

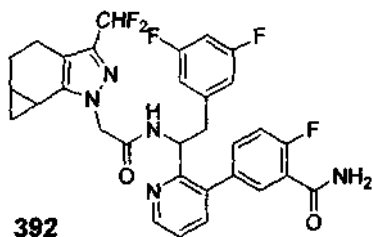
**Ejemplo 391****391**

- 5 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(6-hidroxi-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**391**):

10 El compuesto 391 se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 325 utilizando el compuesto 281C para proporcionar 15 mg del compuesto del título: EM (*m/z*) 604,36 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,71 (dt, *J* = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (td, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,33 (s a, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,66 (td, *J* = 9,3, 7,0 Hz, 1H), 6,30 (dd, *J* = 8,3, 6,3 Hz, 2H), 5,36 (dd, *J* = 15,6, 8,1 Hz, 1H), 5,07 (dt, *J* = 7,2, 3,5 Hz, 1H), 4,95 -4,76 (m, 2H), 3,15 -2,98 (m, 2H), 2,97 -2,70 (m, 2H), 2,68 -2,46 (m, 1H), 2,36 (m, 1H).

**Ejemplo 392**

15

**392**

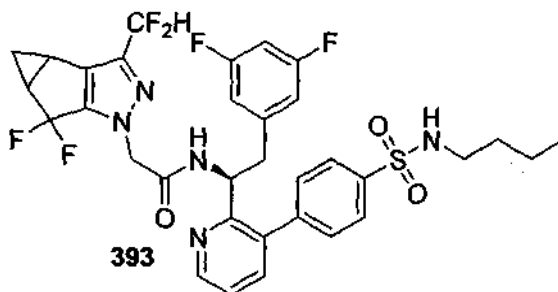
20

Síntesis de 5-(2-(1-(2-(3-(difluorometil)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[g]indazol-1(4H)-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**392**):

25 El compuesto 392 se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando el compuesto 54B y ácido 2-(3-(difluorometil)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[g]indazol-1(4H)-il)acético (compuesto 299C) para proporcionar 22 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 596,43 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,82 -8,57 (m, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,9, 3,8 Hz, 1H), 7,54 -7,41 (m, 2H), 7,34 (s a, 1H), 7,30 -7,13 (m, 1H), 6,83 -6,42 (m, 2H), 6,33 (m, 2H), 5,37 (dd, *J* = 13,4, 7,6 Hz, 1H), 4,97 -4,73 (m, 2H), 3,14 -2,98 (m, 2H), 2,70 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 2,24 -1,93 (m, 2H), 1,94 -1,48 (m, 3H), 0,93 (m, 1H), 0,64 (m, 1H).

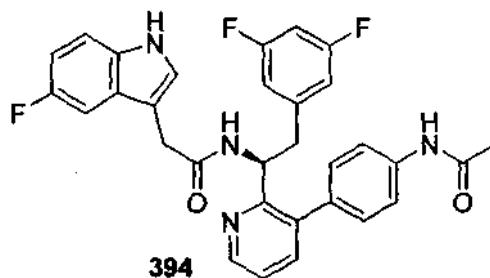
**Ejemplo 393**

30

**393**

Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-(N-butilsulfamoil)fenil)-piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**393**):

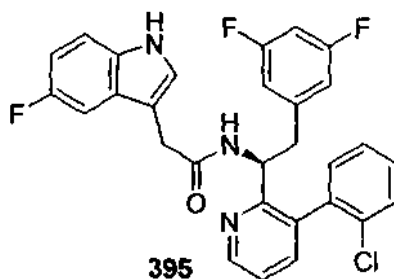
- 35 Se prepararon 2,5 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y ácido 4-(N-butilsulfamoil)fenilborónico. EM (*m/z*) 692 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 394**

5 Síntesis de ((S)-N-(1-(3-(4-acetamidofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**394**):

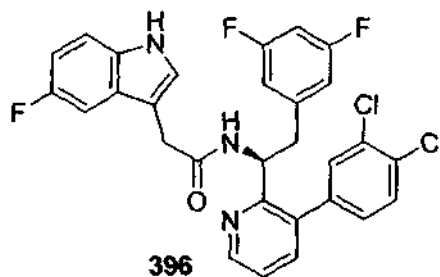
Se prepararon 37,1 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 4-(acetamidofenil)borónico y **55E**. EM (*m/z*) 543 [M+H]<sup>+</sup>.

10

**Ejemplo 395**

15 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(2-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**395**):

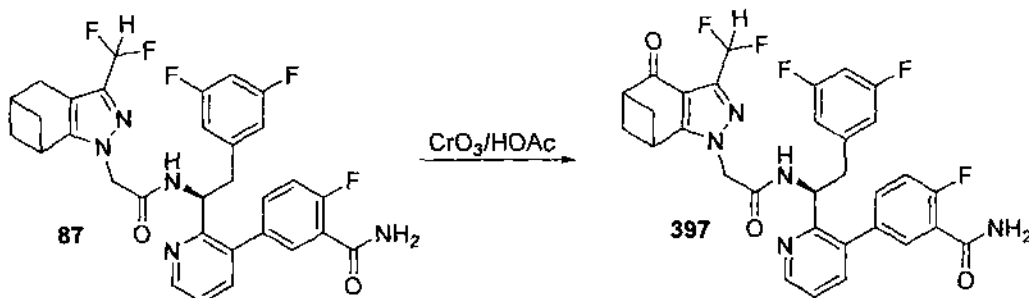
Se prepararon 37,1 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 2-clorofenilborónico y **55E**. EM (*m/z*) 520 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 396**

25 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(3,4-diclorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**396**):

Se prepararon 15,4 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 3,4-dicloro-fenilborónico y **55E**. EM (*m/z*) 554 [M+H]<sup>+</sup>.

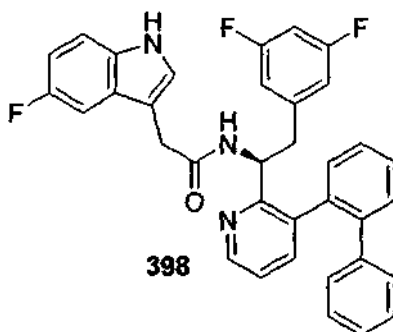
## Ejemplo 397



- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-3-difluorometil-4-oxo-5,7-(metano)indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**397**):

A una solución del compuesto 87 (20,7 mg, 0,029 mmol) en ácido acético (1 ml) se añadió  $\text{CrO}_3$  (8,7 mg, 0,087 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 días y después se filtró. El filtrado se purificó por RP HPLC usando una columna C18 con un gradiente de TFA al 0,1 %-acetonitrilo/0,1 %/ $\text{H}_2\text{O}$  para dar 10,3 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ) 610  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

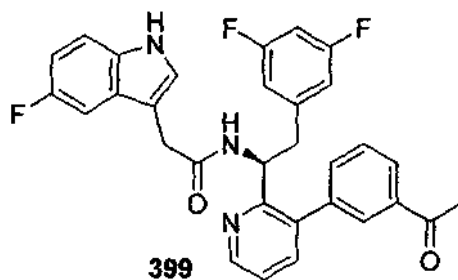
## Ejemplo 398



- 15 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(bifenil-2-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**398**):

Se prepararon 36,3 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 2-fenil-fenilborónico y **55E**. EM ( $m/z$ ) 562  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 399

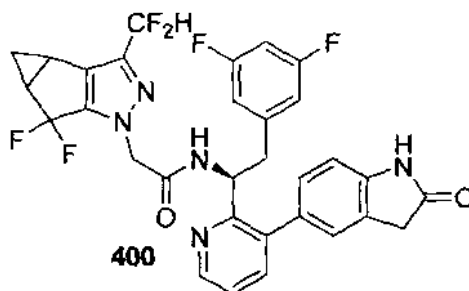


- 25 Síntesis de ((S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(6'-fluoro-5'-metil-3,3'-bipiridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**399**):

Se prepararon 31,9 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 3-acetilfenilborónico y **55E**. EM ( $m/z$ ) 519  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

## Ejemplo 400

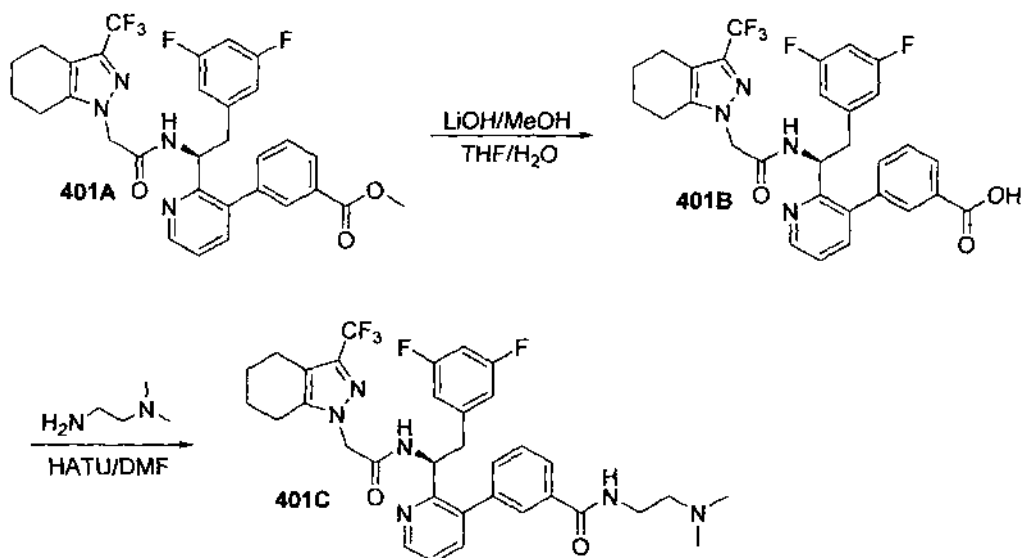


- 5 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(oxindol-5-il)-piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclo-penta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**400**):

Se prepararon 4,8 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y pinacol éster del ácido oxindol-5-borónico. EM (*m/z*) 612 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 401



- 15 Síntesis de 3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzoato de (S)-metilo (**401A**):

Se prepararon 480 mg del compuesto del título por un método análogo al **57B** usando ácido 3-carbometoxi-fenilborónico y **57A**. EM (*m/z*) 599 [M+H]<sup>+</sup>.

20

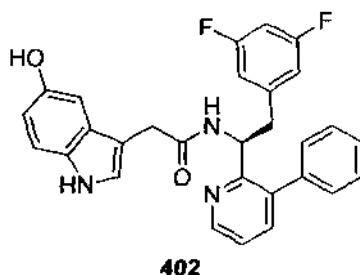
Síntesis de ácido (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzoico (**401B**):

25 Se disolvió **401A** (480 mg, 0,803 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (2 ml). Se añadió LiOH ac. 2,5 N y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La reacción se acidificó a pH=6 con KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20 mM. La mezcla se extrajo 3x con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se secó a presión reducida para dar 348 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 585 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida (**401C**):

35 Se disolvió **401B** (30 mg, 0,051 mmol) en 1 ml de DMF. Se añadió N,N-dimetilaminoetilamina (16,8 µl, 0,153 mmol), seguido de HATU (21 mg, 0,056 mmol). Se agitó la reacción durante 1 h temperatura ambiente. Se filtró la reacción y se purificó el filtrado por RP HPLC usando una columna C18 con un gradiente de 0,1 %/H<sub>2</sub>O, TFA al 0,1 %-acetonitrilo para dar 24,1 mg del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,71 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,68 (t, 1H), 6,26 (d, 2H), 5,52 (t, 1H), 3,66 (d, 2H), 3,01 (dd, 2H), 2,89 (d, 5H), 2,55 (s, 2H), 2,42 (d, 2H), 1,76 (s, 4H). EM (*m/z*) 655 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 402

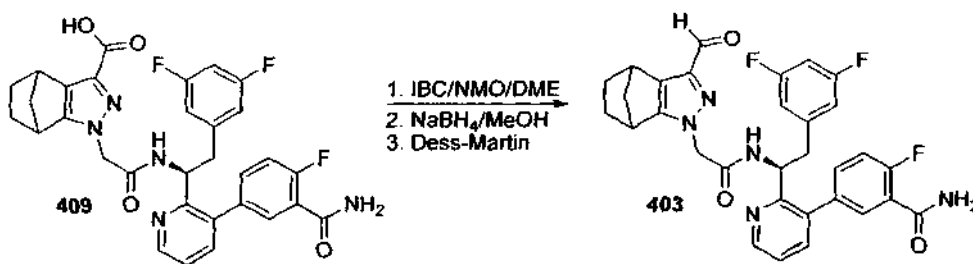


402

5 Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-fenilpiridin-2-il)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**402**):

Se prepararon 44 mg del compuesto del título por un método análogo al **113** usando ácido fenilborónico. RMN <sup>1</sup>H (d-DMSO, 400 MHz) δ 10,47 (1H, s), 8,615 (1H, dd), 8,40 (1H, d), 7,53 (1H, dd), 7,35 (3H, m), 7,15 (2H, m), 7,05 (1H, d), 6,91 (2H, mm), 6,76 (1H, d), 6,53 (1H, dd), 6,31 (2H, d), 5,22 (2H, c), 4,34 (1H, a), 3,39 (1H, s), 2,87 (2H, d). EM (m/z) 484 [M+H]<sup>+</sup>.

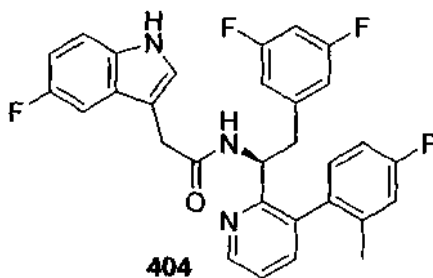
## Ejemplo 403



15 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4,5,6,7-tetrahydro-3-formil-4,7-(metano)indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**403**):

A una solución a 0 °C del compuesto 409 (200 mg, 0,34 mmol) en DME (680 µl) se le añadió N-metilmorfolina (37 µl, 0,34 mmol) e isobutilcloroformato (45 µl, 0,34 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, después se filtró para retirar el precipitado. Se lavó el precipitado 3x con DME (2 ml en total). A los filtrados combinados se le añadió NaBH<sub>4</sub> (19,3 mg, 0,51 mmol) en H<sub>2</sub>O. La reacción se agitó 5 min a temperatura ambiente. Se añadieron 5,8 mg más de NaBH<sub>4</sub> para conducir la reacción a la finalización. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se extrajo la fase acuosa 2x con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en SiO<sub>2</sub> usando MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar 108 mg de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4,5,6,7-tetrahydro-3-hidroximetil-4,7-(metano)indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida. Este material se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se trató con peryodinato de Dess-Martin (85,8 mg, 0,20 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se volvió a disolver en EtOAc y se extrajo 2x con H<sub>2</sub>O y 1x con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificaron 7 mg del material en bruto por RP HPLC usando una columna C18 con un gradiente de 0,1 %/H<sub>2</sub>O, TFA al 0,1 %-acetonitrilo para dar 3,2 mg del compuesto del título. EM (m/z) 574 [M+H]<sup>+</sup>. Los 100 mg restantes se usaron en bruto.

## Ejemplo 404



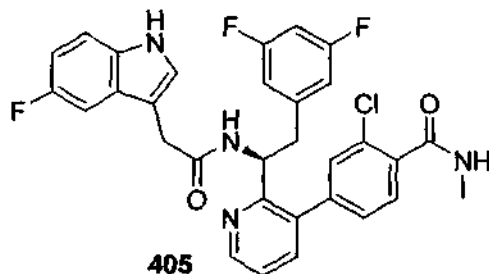
404

40 Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**404**):

Se prepararon 2 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido (4-fluoro-2-metilfenil)-borónico (15,3 mg, 0,10 mmol) y **55E** (40,7 mg, 0,83 mmol). EM ( $m/z$ ) 518 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 405

5



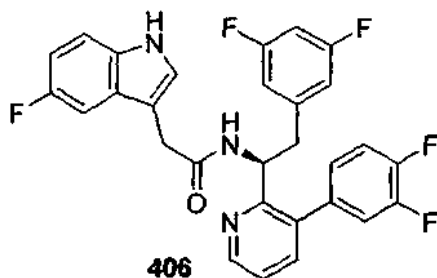
Síntesis de (S)-2-cloro-4-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)acetamido)etil)piridin-3-yl)-N-metilbenzamida (**405**):

10

Se prepararon 8 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 3-cloro-4-(metilcarbamoyl)fenilborónico y **55E**. EM ( $m/z$ ) 578 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 406

15



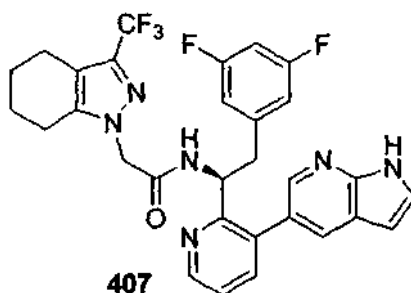
Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(3,4-difluorofenil)piridin-2-yl)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)acetamida (**406**):

20

Se prepararon 28,1 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 3,4-difluorofenilborónico y **55E**. EM ( $m/z$ ) 522 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 407

25



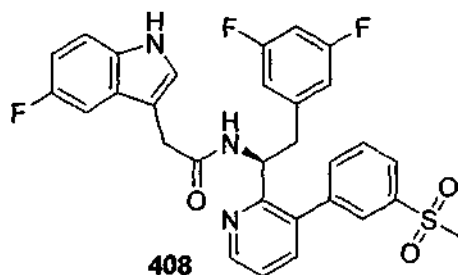
Síntesis de (S)-N-(1-(3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-yl)piridin-2-yl)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-yl)acetamida (**407**):

30

Se prepararon 1,4 mg del compuesto del título por un método análogo al **57B** usando **57A** y ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilborónico. EM ( $m/z$ ) 583 [M+H]<sup>+</sup>.



## Ejemplo 408

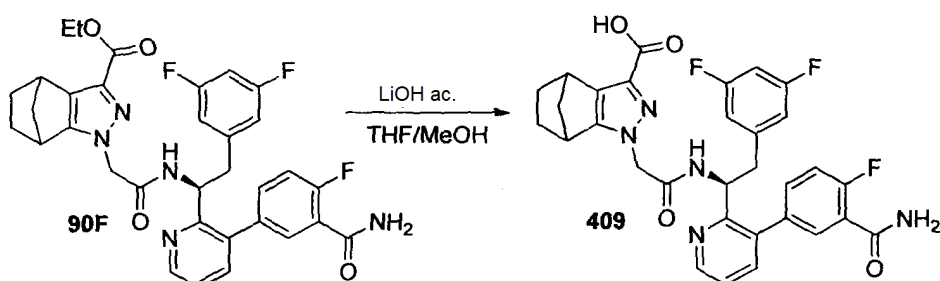


- 5 Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**408**):

Se prepararon 24 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 3-(metilsulfonil)borónico y **55E**. EM (*m/z*) 564 [M+H]<sup>+</sup>

10

## Ejemplo 409

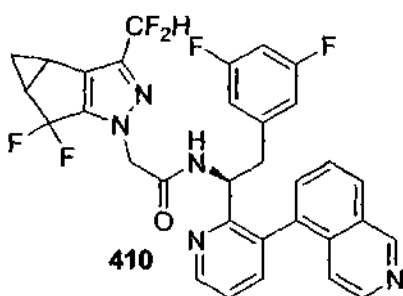


- 15 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4,5,6,7-tetrahydro-3-carboxi-4,7-(metano)indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**409**):

Se prepararon 209 mg del compuesto del título por un método análogo al **74C** usando el compuesto **90F**. EM (*m/z*) 590 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## Ejemplo 410

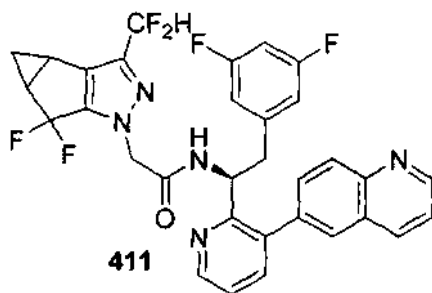


- 25 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(quinole-5-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**410**):

Se prepararon 19,8 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y ácido quinolin-5-borónico. EM (*m/z*) 608 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo 411

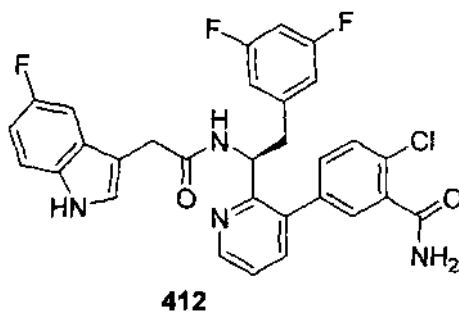


- 5 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(quinolin-6-yl)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**411**):

Se prepararon 6,1 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y ácido quinolin-6-borónico. EM (*m/z*) 608 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 412

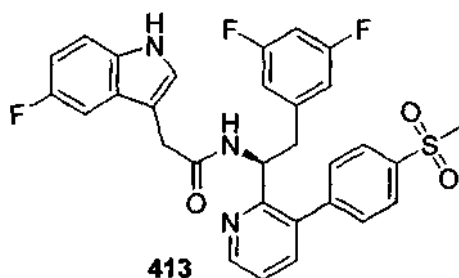


- 15 Síntesis de (S)-2-cloro-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**412**):

Se prepararon 37 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 4-cloro-3-carbamoylfenilborónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10,87 (s, 1H), 8,79 -8,55 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,56 (dd, 2H), 7,46 -7,31 (m, 3H), 7,28 -7,00 (m, 4H), 6,96 -6,74 (m, 3H), 6,51 (d, 2H), 5,14 (c, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,98 (d, 2H). EM (*m/z*) 563 [M+H]<sup>+</sup>.

20

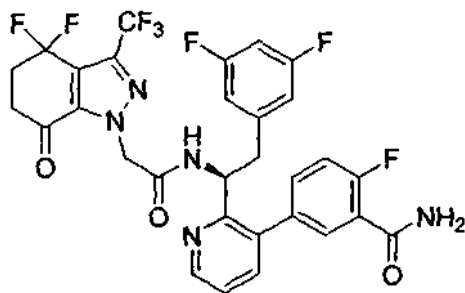
## Ejemplo 413



25

- Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**413**):

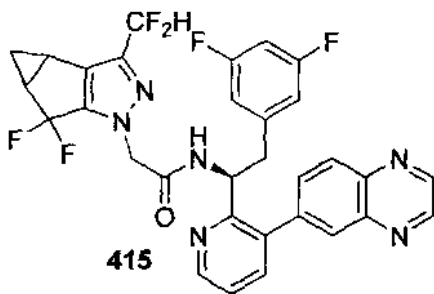
- 30 Se prepararon 16,1 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 4-(metilsulfonil)borónico y **55E**. EM (*m/z*) 564 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 414**

- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3-(difluorometil)-4,4-difluoro-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**414**):

Se prepararon 6 mg del compuesto del título por un método análogo al **397** usando el compuesto 102D. EM (*m/z*) 652,4 [M+H]<sup>+</sup>.

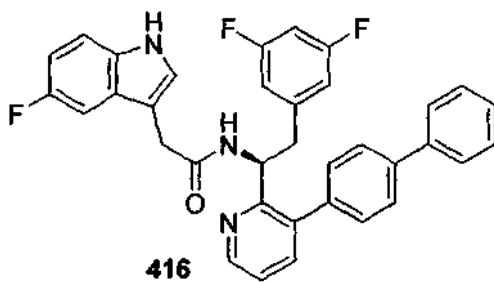
10

**Ejemplo 415**

- 15 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(quinoxalin-6-il)-piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**415**):

Se prepararon 5,1 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinoxalina. EM (*m/z*) 609 [M+H]<sup>+</sup>.

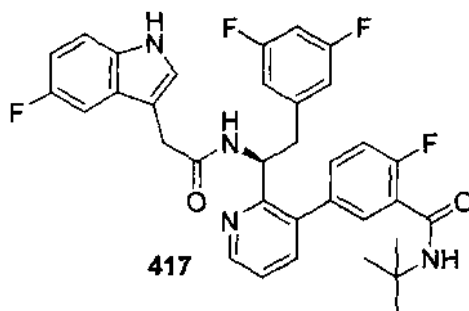
20

**Ejemplo 416**

- 25 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(bifenil-4-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**416**):

Se prepararon 27 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 4-fenil-fenilborónico y **55E**. EM (*m/z*) 562 [M+H]<sup>+</sup>

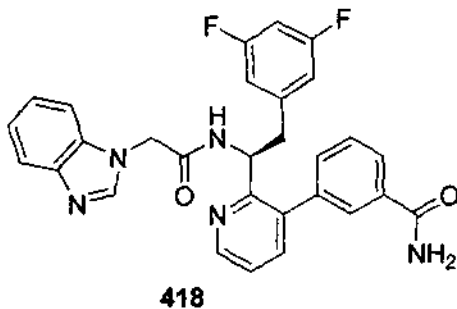
30

**Ejemplo 417**

5 Síntesis de (S)-N-*tert*-butil-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**417**):

Se prepararon 34,9 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 3-(*tert*-butilcarbamoil)-4-fluorofenilborónico y **55E**. EM (*m/z*) 603 [M+H]<sup>+</sup>.

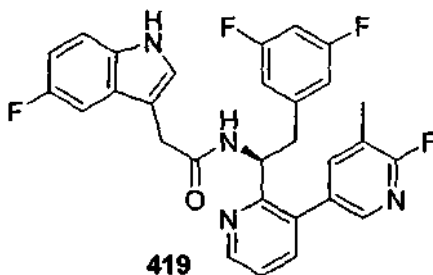
10

**Ejemplo 418**

15 Síntesis de (S)-3-(2-(1-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)benzamida (**418**):

Se prepararon 30 mg del compuesto del título por un método análogo al **50D** usando ácido benzoimidazol-1-acético y **50C**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 9,28 (d, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,73 (dd, 1H), 8,03-7,81 (m, 2H), 7,80 -7,59 (m, 3H), 7,53 -7,29 (m, 6H), 6,94 (t, 1H), 6,57 (d, 2H), 5,24 -5,07 (m, 3H), 3,05 (ddd, 2H). EM (*m/z*) 512 [M+H]<sup>+</sup>.

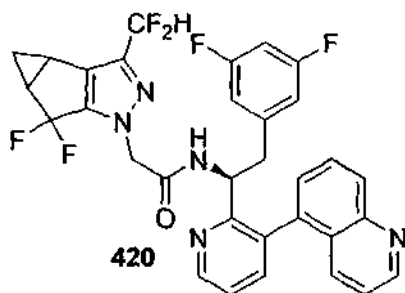
20

**Ejemplo 419**

25 Síntesis de ((S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(6'-fluoro-5'-metil-3,3'-bipiridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**419**):

Se prepararon 26,7 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 2-fluoro-3-metilpiridin-5-borónico y **55E**. EM (*m/z*) 519 [M+H]<sup>+</sup>.

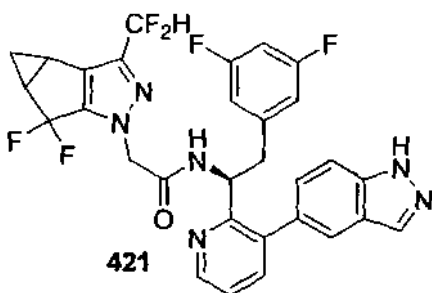
30

**Ejemplo 420**

5 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(isoquinole-5-il)-piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**420**):

Se prepararon 17,4 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y ácido isoquinolin-5-borónico. EM (*m/z*) 608 [M+H]<sup>+</sup>

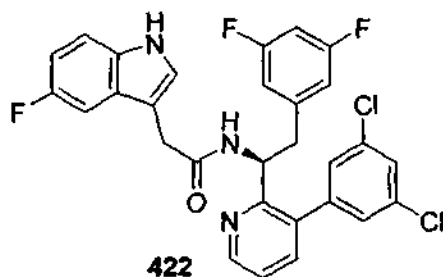
10

**Ejemplo 421**

15 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(indazol-5-il)-piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**421**):

Se prepararon 3 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y ácido indazol-5-borónico. EM (*m/z*) 597 [M+H]<sup>+</sup>

20

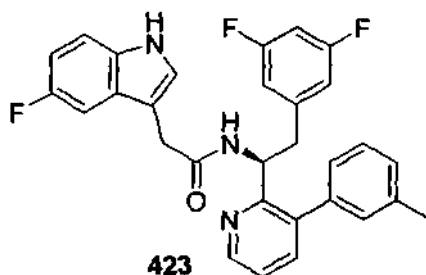
**Ejemplo 422**

25 Síntesis de ((S)-N-(1-(3-(3,5-diclorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**422**):

Se prepararon 25,2 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 3,5-dicloro-fenilborónico y **55E**. EM (*m/z*) 554 [M+H]<sup>+</sup>

30

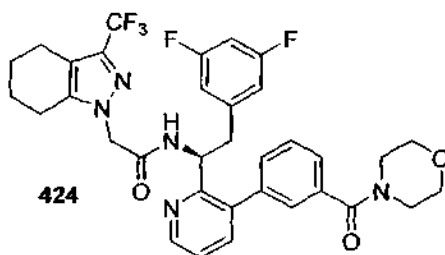
## Ejemplo 423



- 5 Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-p-tolilpiridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**423**):

Se prepararon 34 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 4-metil-fenilborónico y **55E**. EM ( $m/z$ ) 500  $[M+H]^+$ .

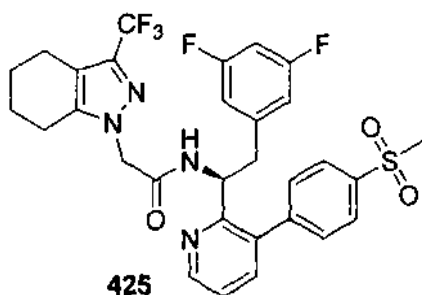
## 10 Ejemplo 424



- 15 Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(3-(morfolin-4-carbonil)fenil)piridin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamida (**424**):

Se prepararon 20,9 mg del compuesto del título por un método análogo al **401C** usando **401B** y morfolina. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,71 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,68 (t, 1H), 6,26 (d, 2H), 5,52 (t, 1H), 3,66 (d, 2H), 3,01 (dd, 2H), 2,89 (d, 5H), 2,55 (s, 2H), 2,42 (d, 2H), 1,76 (s, 4H). EM ( $m/z$ ) 654  $[M+H]^+$ .

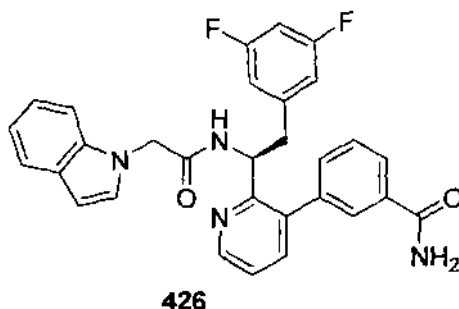
## Ejemplo 435



- 25 Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamida (**425**):

Se prepararon 11,9 mg del compuesto del título por un método análogo al compuesto 57B usando **57A** y ácido 4-metil-sulfonilfenilborónico. EM ( $m/z$ ) 619  $[M+H]^+$ .

## Ejemplo 426

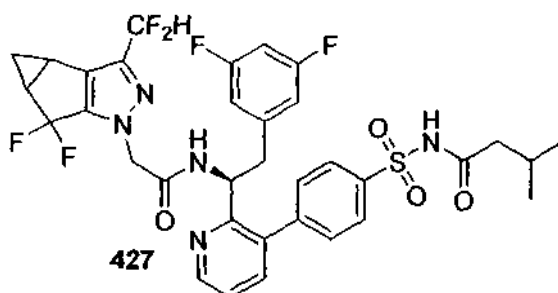


5 Síntesis de (S)-3-(2-(1-(2-(1H-indol-1-yl)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-yl)benzamida (**426**):

Se prepararon 35 mg del compuesto del título por un método análogo al **50D** usando ácido indol-1-acético. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 10,82 (s, 1H), 8,66 (dd, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,49 -7,35 (m, 4H), 7,26 (dd, 1H), 7,05 -6,98 (m, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,74 -6,61 (m, 1H), 6,49 (d, 2H), 5,17 (dd, 3H), 4,70 -4,65 (m, 1H), 3,44 (c, 2H), 2,95 (d, 2H). EM (*m/z*) 529 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 427

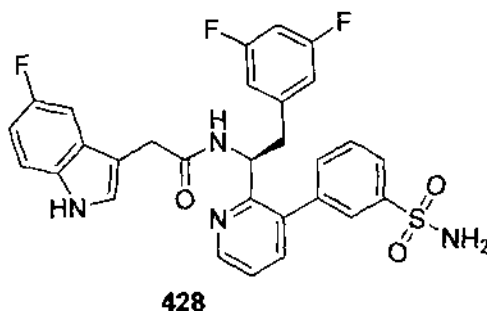


15 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-(N-(3-metilbutanoil)sulfamoil)fenil)-piridin-2-yl)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**427**):

Se prepararon 11,6 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y ácido 4-(N-(3-metilbutanoil)sulfamoil)fenilborónico. EM (*m/z*) 720 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## Ejemplo 428

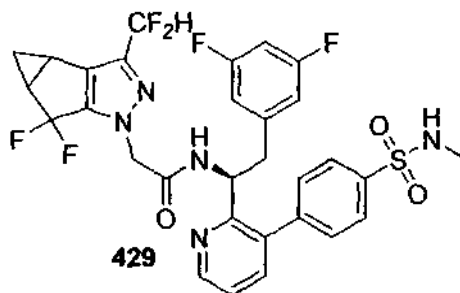


25 Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(3-sulfamoilfenil)piridin-2-yl)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)acetamida (**428**):

Se prepararon 43 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzenosulfonamida. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D6-DMSO) δ 10,87 (s, 9H), 8,69 (dd, *J* = 9,5, 4,9 Hz, 19H), 7,82 (d, *J* = 7,7 Hz, 10H), 7,68 (s, 11H), 7,61 -7,16 (m, 69H), 7,13 -7,02 (m, 19H), 6,93 -6,78 (m, 22H), 6,52 (d, *J* = 6,4 Hz, 31H), 5,13 (dd, *J* = 14,9, 7,9 Hz, 13H), 3,50 -3,33 (m, 20H), 3,10 -2,86 (m, 21H), 2,05 (s, 6H), 1,26 -0,77 (m, 19H). EM (*m/z*) 565 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo 429

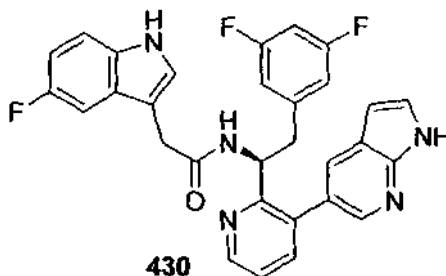


5 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**429**):

Se prepararon 17,3 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y pinacol éster del ácido 4-(N-metilsulfamoil)fenilborónico. EM ( $m/z$ ) 650  $[M+H]^+$ .

10

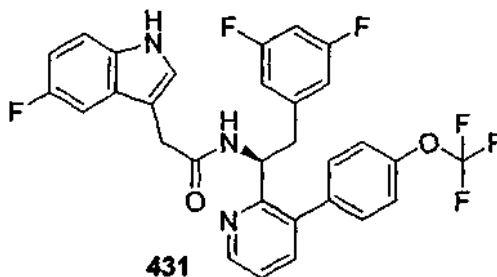
## Ejemplo 430



15 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**430**):

Se prepararon 26,7 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina y **55E**. EM ( $m/z$ ) 526  $[M+H]^+$ .

## 20 Ejemplo 431



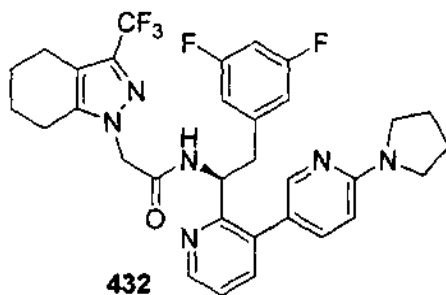
25 Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**431**):

Se prepararon 38 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 3-trifluorometoxifenilborónico y **55E**. EM ( $m/z$ ) 570  $[M+H]^+$ .

30



## Ejemplo 432

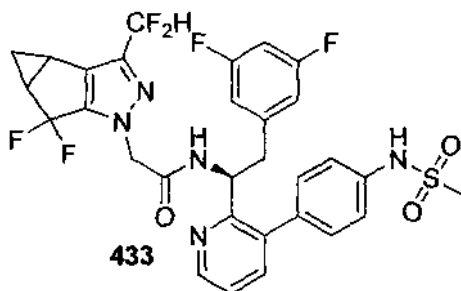


5 Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(6'-(pirrolidin-1-il)-3,3'-bipiridin-2-il)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**432**):

Se prepararon 16,3 mg del compuesto del título por un método análogo al compuesto 57B usando **57A** y ácido 6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ilborónico. EM (*m/z*) 611 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 433

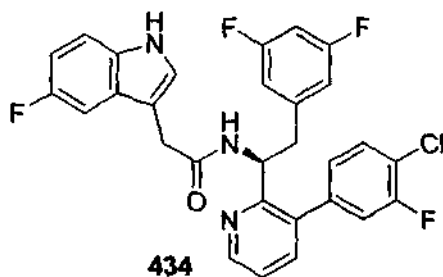


15 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-(metilsulfonamido)fenil)-piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**433**):

Se prepararon 20,6 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y ácido N-4-metanosulfonamidafenilborónico. EM (*m/z*) 650 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## Ejemplo 434



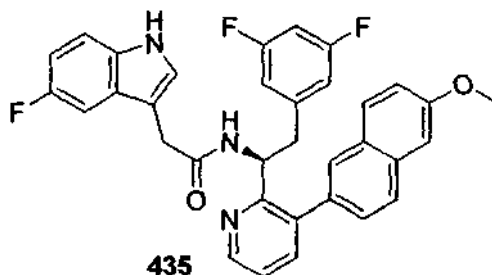
25

Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**434**):

Se prepararon 1,5 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 3-fluoro-4-clorofenilborónico y **55E**. EM (*m/z*) 538 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo 435

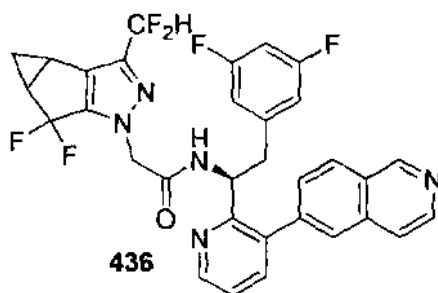


- 5 Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(6-metoxinaftalen-2-il)piridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**435**):

Se prepararon 37,1 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido 6-metoxi-2-naftalenoborónico y **55E**. EM (*m/z*) 566 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 436

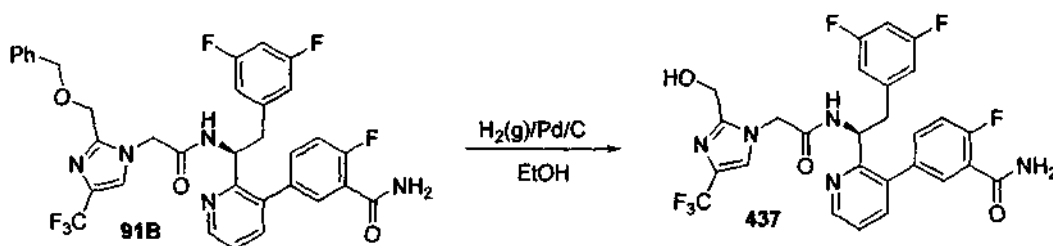


- 15 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(isoquinolin-6-il)-piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**436**):

Se prepararon 15,1 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y ácido isoquinolin-6-ilborónico. EM (*m/z*) 608 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## Ejemplo 437

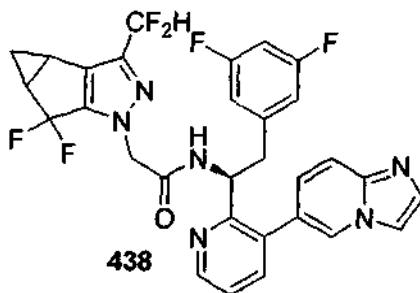


- 25 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**437**):

Se disolvieron 21,8 mg de **91B** en 1 ml de EtOH. Se añadieron 10 mg de Pd al 10 %/C. Se agitaron a TA en 1 atm de H<sub>2</sub> durante 72 h. Se filtró la reacción y el filtrado se purificó por RP HPLC usando una columna C18 con un gradiente de 0,1 %/H<sub>2</sub>O, TFA al 0,1 %-acetonitrilo para dar 10,8 mg del compuesto del título. EM (*m/z*) 578 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo 428

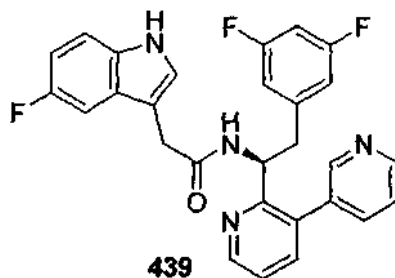


- 5 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**438**):

Se prepararon 4,3 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-borónico. EM (*m/z*) 597 [M+H]<sup>+</sup>.

10

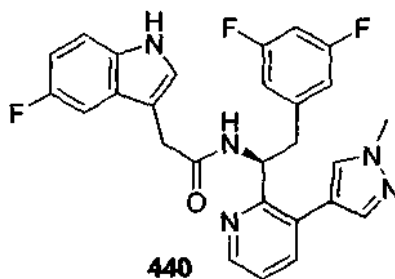
## Ejemplo 439



- 15 Síntesis de (S)-N-(1-(3,3'-bipiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**439**):

Se prepararon 20,8 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido (piridin-3-il)borónico y **55E**. EM (*m/z*) 487 [M+H]<sup>+</sup>

## 20 Ejemplo 440

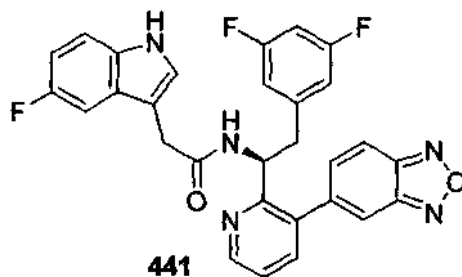


- 25 Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**440**):

Se prepararon 8,9 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y **55E**. EM (*m/z*) 490 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo 441

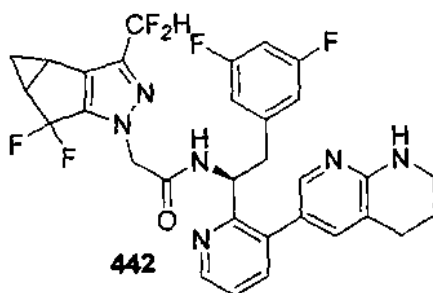


- 5 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(benzo[c][1.2.5]oxadiazol-5-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il) acetamida (**441**):

Se prepararon 16 mg del compuesto del título por un método análogo al **55F** usando ácido benzo[c][1.2.5]oxadiazol-5-ilborónico y **55E**. EM (*m/z*) 528 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 442

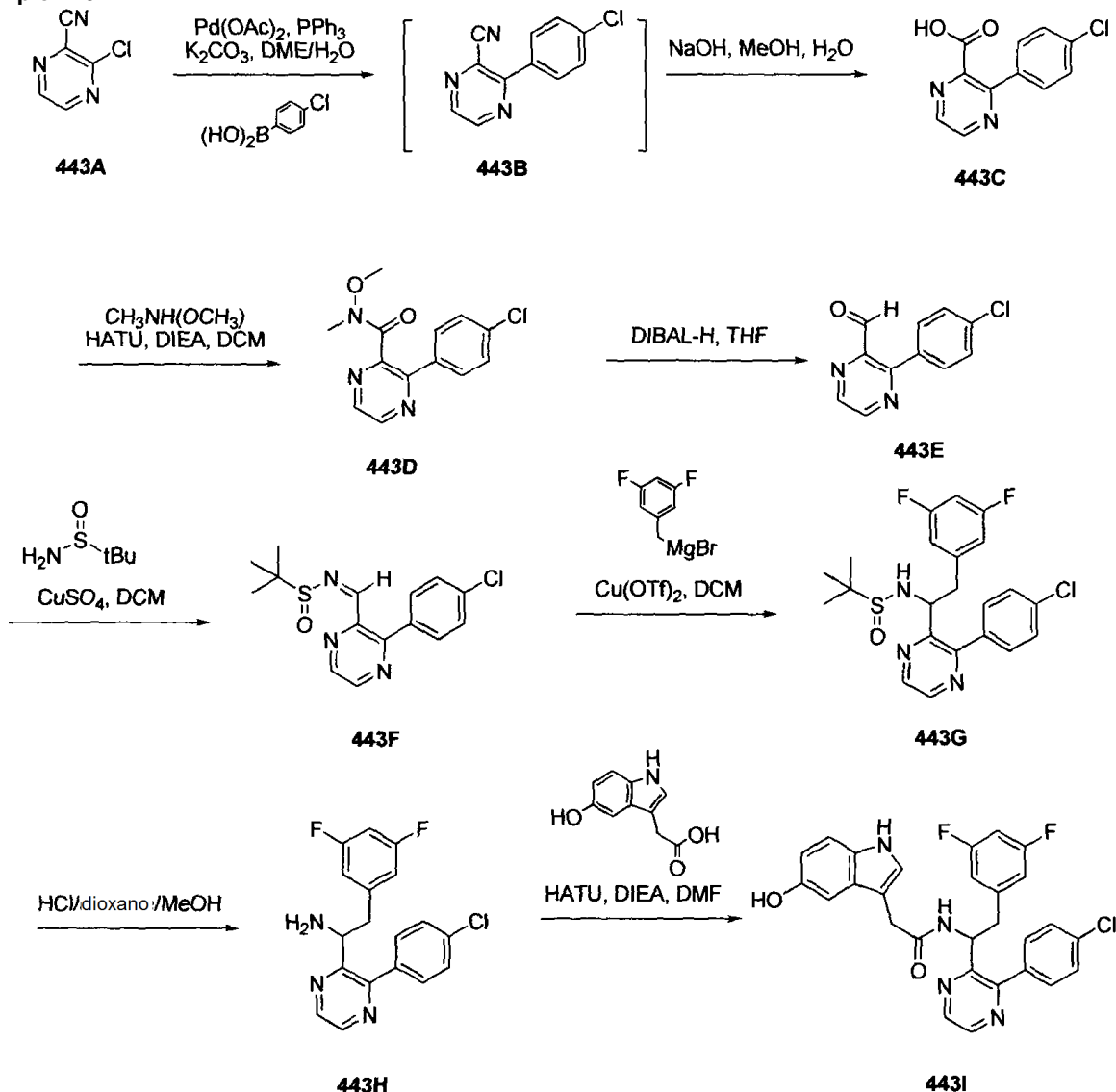


- 15 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,6-dihidro-4,5-(metano)-6,6-difluoro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamida (**442**):

Se prepararon 1,2 mg del compuesto del título por un método análogo al **68B** usando **68A** y pinacol éster del ácido (8-pivaloil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-3-il)borónico. EM (*m/z*) 613 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## Ejemplo 443

Síntesis de ácido 3-(4-clorofenil)pirazin-2-carboxílico (**443C**):

5 A una solución de 3-cloropirazin-2-carbonitrilo (1,39 g, 10 mmol) en una mezcla de DME (30 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml) se le añadieron ácido 4-clorofenilborónico (1,56 g, 10 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,13 g, 30 mmol),  $\text{Pd(OAc)}_2$  (112 mg, 0,5 mmol) y trifetilfosfina (unido a polímero, 3,0 mmol). El tubo de reacción se cerró herméticamente y se calentó a  $95^\circ\text{C}$  durante una noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo y se filtró a través de una fase de celite. El filtrado se concentró a sequedad y se disolvió en 50 ml de  $\text{MeOH}$  y 80 ml de  $\text{NaOH}$  4 N. La reacción se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante una noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se acidificó con  $\text{HCl}$  concentrado a  $\text{pH} = 1$ . Después de la retirada del volátil, el material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Síntesis de 3-(4-clorofenil)-N-metoxi-N-metilpirazin-2-carboxamida (**443D**):

El ejemplo 443D se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 13G utilizando el material en bruto de **443C** y clorhidrato de N,O-dimetil hidroxiamina para proporcionar 3-(4-clorofenil)-N-metoxi-N-metilpirazin-2-carboxamida: EM ( $m/z$ ): 278,2 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cdCl}_3$ )  $\delta$  8,69 (s, 1H), 8,55 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,44 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,28 (s, 3H).

Síntesis de 3-(4-clorofenil)pirazin-2-carbaldehído (**443E**):

25 A una solución de 3-(4-clorofenil)-N-metoxi-N-metilpirazin-2-carboxamida (670 mg, 2,4 mmol) en  $\text{THF}$  (5 ml) se le añadió DIBAL-H (1,0 M/tolueno, 4,8 mmol) a  $-10^\circ\text{C}$ . Después de agitarse a  $-10^\circ\text{C}$  durante 10 min, la reacción se vertió en acetato de etilo y una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturada. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se

filtró y se concentró. Después de la retirada del volátil, el material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM ( $m/z$ ): 219,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-((3-(4-clorofenil)pirazin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**443F**):

5 A una solución de 3-(4-clorofenil)pirazin-2-carbaldehído (material en bruto a partir de la reacción anterior) en DCM (5 ml) se le añadió (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (320 mg, 2,64 mmol) y CuSO<sub>4</sub> (766 mg, 4,8 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 3 h, la reacción se filtró a través de una fase de celite y se lavó con DCM. El orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Después de la retirada del volátil, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc / hexanos para proporcionar 0,48 g del producto del título. EM ( $m/z$ ): 321,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-(1-(3-(4-clorofenil)pirazin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**443G**):

15 A una solución de N-((3-(4-clorofenil)pirazin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (480 mg, 1,5 mmol) y Cu(OTf) (27 mg, 0,075 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió bromuro de (3,5-difluorobencil)magnesio (0,5 M en éter, 3,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se vertió en acetato de etilo y una solución de NH<sub>4</sub>Cl saturada. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Después de la retirada del volátil, el material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM ( $m/z$ ): 449,8 [M+H]<sup>+</sup>.

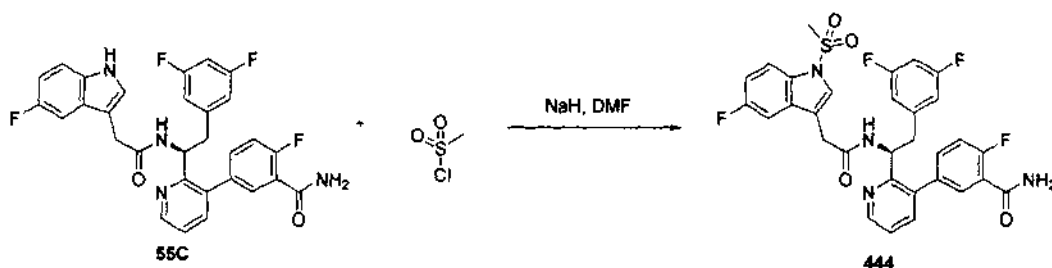
Síntesis de 1-(3-(4-clorofenil)pirazin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanamina (**443H**):

25 A una solución de N-(1-(3-(4-clorofenil)pirazin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (material en bruto a partir de la anterior reacción) en MeOH (5 ml) se le añadió 2 ml de HCl 4 N en dioxano a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche, el volátil se retiró al vacío y el material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM ( $m/z$ ): 346,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de N-(1-(3-(4-clorofenil)pirazin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamida (**443I**):

30 El ejemplo 443I se preparó (10,3 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 13G utilizando **443H** y ácido 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acético para proporcionar (S)-5-(2-(1-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida: EM ( $m/z$ ): 520,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 10,47 (s, 1H), 8,74 -8,63 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 7,40 (s, 4H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 15,6 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 5,25 (c, J = 7,5 Hz, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,04 (dd, J = 12,9, 6,9 Hz, 1H), 3,01 -2,87 (m, 1H).

#### Ejemplo 444

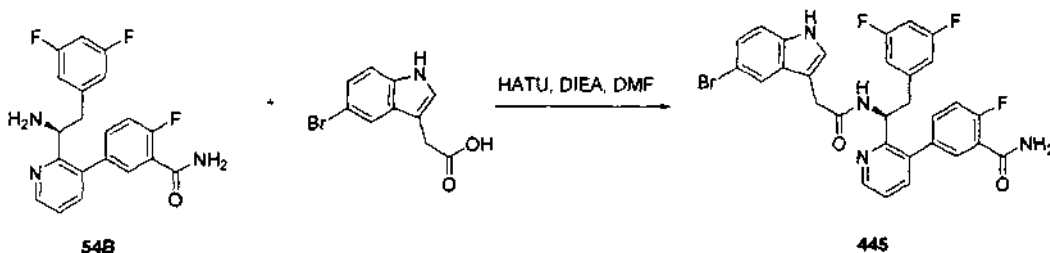


Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-fluoro-1-(metilsulfonyl)-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**444**):

45 A una solución de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (10 mg, 0,02 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (1,6 mg, 0,04 mmol) y cloruro de metilsulfonylo (23 mg, 0,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua para proporcionar 1,0 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ): 625,1 [M+H]<sup>+</sup>; tiempo de retención de HPLC 3,74 min (2-98 % acetonitrilo: agua con 0,05 % ácido trifluoroacético).

50

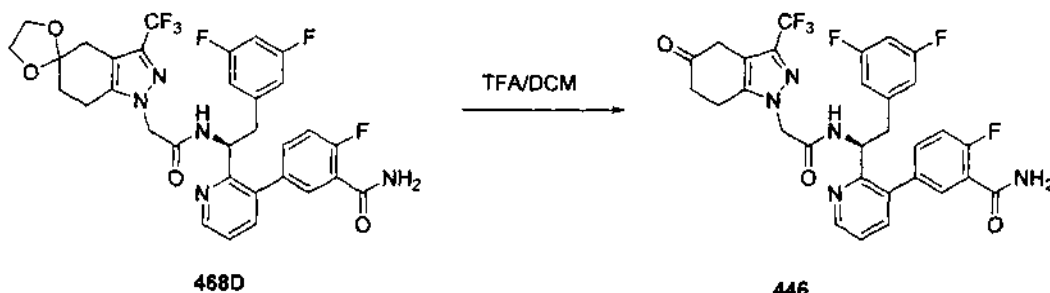
## Ejemplo 445



- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**445**):

El ejemplo 445 se preparó (5,7 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 13G utilizando **54B** y ácido 2-(5-bromo-1H-indol-3-il)acético para proporcionar (S)-5-(2-(1-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida: EM ( $m/z$ ): 607,2 [M+H]<sup>+</sup>; tiempo de retención de HPLC 3,62 min (2-98 % acetonitrilo: agua con 0,05 % ácido trifluoroacético). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 8,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,90 (t, J = 29,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 17,6, 9,9 Hz, 2H), 7,34-7,21 (m, 1H), 7,21-7,06 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,11 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,33 (c, J = 7,9 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 22,0, 14,7 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 13,6, 7,7 Hz, 1H), 2,96-2,82 (m, 1H).

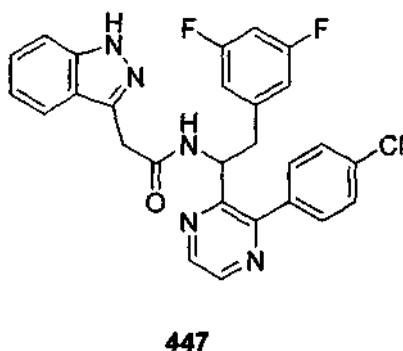
## Ejemplo 446



- 20 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**446**):

Una solución de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3'-(trifluorometil)-6',7'-dihidroespiro[[1.3]dioxolano-2,5'-indazol]-1'(4'H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (320 mg, 0,48 mmol) en 3 ml de DCM y 1 ml TFA se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El volátil se retiró al vacío y después el residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua para proporcionar 11,8 mg del compuesto del título.: EM ( $m/z$ ): 616,7 [M+H]<sup>+</sup>; tiempo de retención de HPLC 0,94 min (2-98 % acetonitrilo: agua con 0,05 % ácido trifluoroacético). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,76-8,67 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,57-7,46 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,68 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 5,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,93-4,76 (m, 2H), 3,29 (dt, J = 3,2, 1,6 Hz, 1H), 3,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 46,2 Hz, 2H), 2,77-2,62 (m, 2H), 2,60-2,42 (m, 2H), 1,98 (dt, J = 31,8, 11,5 Hz, 2H).

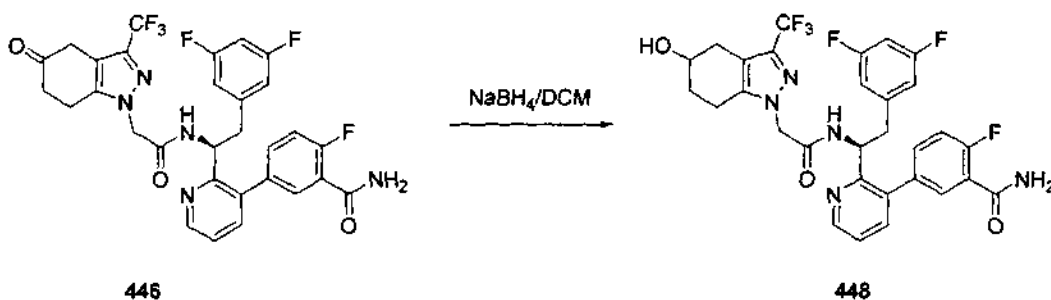
## Ejemplo 447



Síntesis de N-(1-(3-(4-clorofenil)pirazin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(1H-indazol-3-il)acetamida (**447**):

El ejemplo 447 se preparó (5,4 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 13G utilizando **443H** y ácido 2-(1H-indazol-3-il)acético para proporcionar N-(1-(3-(4-clorofenil)pirazin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(1H-indazol-3-il)acetamida: EM (*m/z*): 505,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 9,06 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,50 -7,36 (m, 5H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (dt, J = 14,9, 7,8 Hz, 3H), 6,51 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 5,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,83 -3,68 (m, 2H), 3,15 -2,93 (m, 2H).

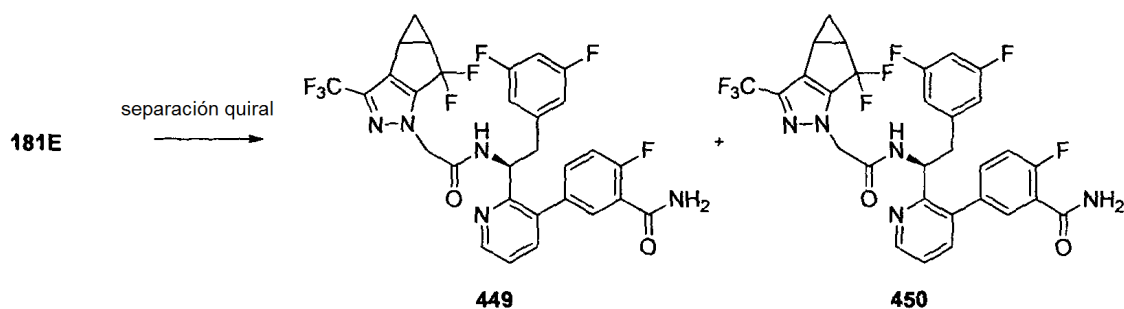
#### Ejemplo 448



Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-hidroxi-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**448**):

A una solución de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (24 mg, 0,04 mmol) en 1 ml de DCM se le añadió NaBH<sub>4</sub> (200 mg, 5,3 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se vertió en acetato de etilo y se lavó con una solución de NH<sub>4</sub>Cl saturada y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua para proporcionar 10,8 mg del compuesto del título.: EM (*m/z*): 618,3 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H de mezcla de diastereómeros (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 9,31 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,99 -7,88 (m, 1H), 7,80 -7,58 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,34 -7,22 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,61 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,21 (s, 2H), 5,57 -5,40 (m, 1H), 4,89 -4,61 (m, 2H), 3,15 (dd, J = 13,5, 7,0 Hz, 1H), 3,10 -2,95 (m, 1H), 2,88 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,55 (dd, J = 38,9, 32,9 Hz, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,91 (m, 1H).

#### Ejemplo 449 y 450

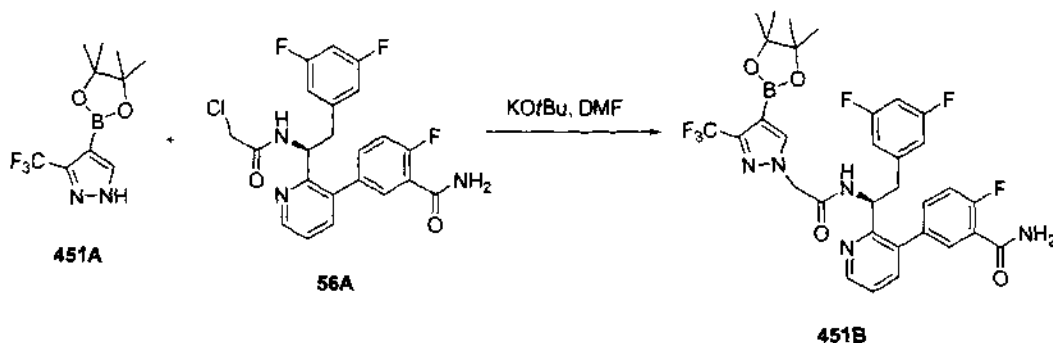


Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**449**) y 5-(2-((1S)-1-(2-(5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**450**):

Los dos diastereómeros de **181E** se separaron por HPLC quiral (Chiralpak AD-H, Heptano: IPA 70:30) para proporcionar **449** (18 mg, pico que eluyó rápido) y **450** (18 mg, pico que eluyó lento). EM (*m/z*): 636,4 [M+H]<sup>+</sup>.



## Ejemplo 451

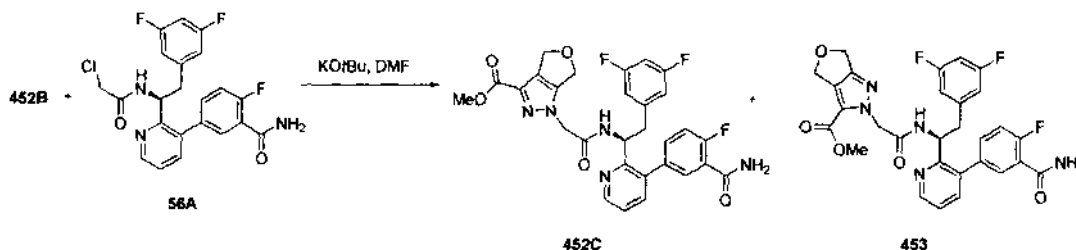
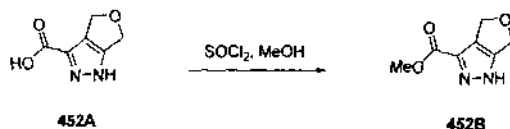


- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**451B**):

El ejemplo 451B se preparó (6,6 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 58D utilizando **56A** y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol para proporcionar (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida: EM (*m/z*): 674,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 8,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 -7,22 (m, 1H), 7,21-7,11 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,53 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,42 (dd, J = 14,3, 8,4 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,95 -2,72 (m, 2H), 1,35 -1,20 (m, 12H).

15

## Ejemplo 452 y 453



- 20 Síntesis de metilo 4,6-dihidro-1H-furo[3,4-c]pirazol-3-carboxilato (**452B**):

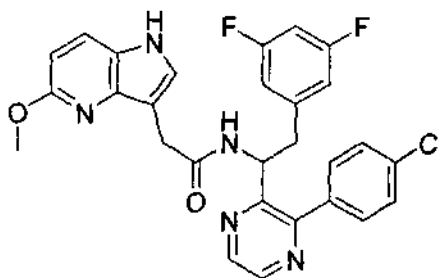
El ejemplo 452B se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 55C utilizando ácido 4,6-dihidro-1H-furo[3,4-c]pirazol-3-carboxílico para proporcionar el compuesto del título: EM (*m/z*): 169,1 [M+H]<sup>+</sup>.

- 25 Síntesis de 1-(2-((1-(3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)amino)-2-oxoetil)-4,6-dihidro-1H-furo[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de (S)-metilo (**452C**) y 2-(2-((1-(3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)amino)-2-oxoetil)-4,6-dihidro-2H-furo[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de (S)-metilo (**453**):

El ejemplo 452C (2,4 mg) y 453 (2,7 mg) se prepararon de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 58D utilizando **56A** y 4,6-dihidro-1H-furo[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de metilo para proporcionar 1-(2-((1-(3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)amino)-2-oxoetil)-4,6-dihidro-1H-furo[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de metilo: EM (*m/z*): 580,4 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 9,58 (s, 1H), 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,79 -7,62 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,33 -7,22 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,18 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,46 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,92 -4,69 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,07 -2,80 (m, 1H), 3,07 -2,81 (m, 1H) y 2-(2-((1-(3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)amino)-2-oxoetil)-4,6-dihidro-2H-furo[3,4-c]pirazol-3-carboxilato de (S)-metilo: EM (*m/z*): 580,7 [M+H]<sup>+</sup>.

35

## Ejemplo 454

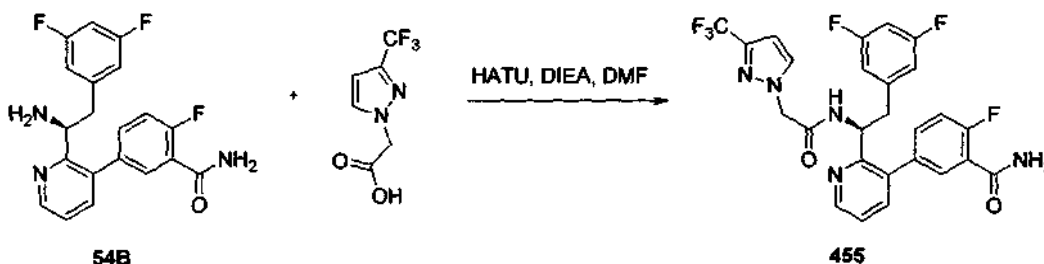


454

- 5 Síntesis de N-(1-(3-(4-clorofenil)pirazin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acetamida (454):

El ejemplo 454 se preparó (4,2 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 13G utilizando 443H y ácido 2-(5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acético para proporcionar N-(1-(3-(4-clorofenil)pirazin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acetamida: EM ( $m/z$ ): 535,1  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$ (400 MHz, dmsó)  $\delta$  11,08 (s, 1H), 8,68 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 8,62 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 -7,39 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 6,91 (t,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 6,59 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,38 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 5,32 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,58 -3,31 (m, 2H), 2,97 (m, 2H).

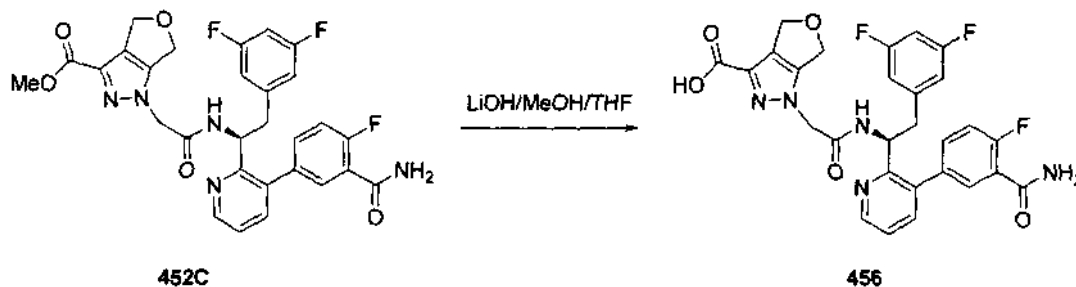
## 15 Ejemplo 455



- 20 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (455):

El ejemplo 455 se preparó (55 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 13G utilizando 54B y ácido 2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético para proporcionar (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida: EM ( $m/z$ ): 548,1  $[M+H]^+$ ; tiempo de retención de HPLC 3,56 min (2-98 % acetonitrilo: agua con 0,05 % ácido trifluoroacético). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $cdCl_3$ )  $\delta$  9,53 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 8,79 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,98 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,93 -7,70 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,60 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 7,62 -7,23 (m, 2H), 6,95 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 6,61 (dd,  $J = 19,8, 11,5$  Hz, 3H), 6,20 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 5,48 (c,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,00 -4,84 (m, 2H), 3,18 (dd,  $J = 13,5, 6,8$  Hz, 1H), 3,02 (dd,  $J = 13,6, 9,0$  Hz, 1H).

## 30 Ejemplo 456

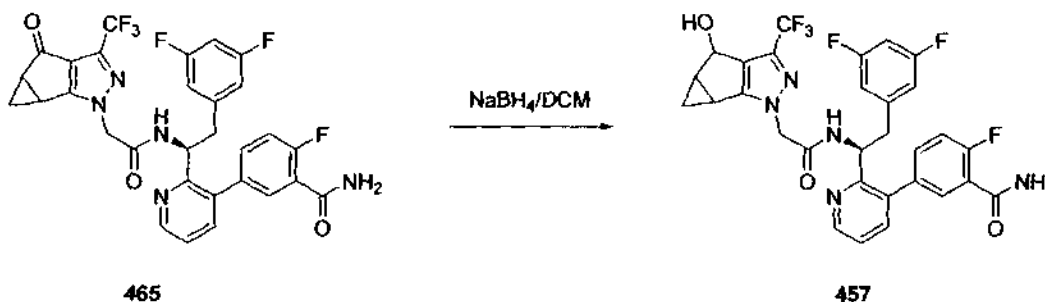


- 35 Síntesis de ácido (S)-1-(2-(1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilamino)-2-oxoetil)-4,6-dihidro-1H-furo[3,4-c]pirazol-3-carboxílico (456):

El ácido carboxílico 456 se preparó (4,6 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 60G utilizando 452C como material de partida para proporcionar ácido

(S)-1-(2-(1-(3-(3-carbamoyl-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilamino)-2-oxoetil)-4,6-dihidro-1H-furo[3,4-c]pirazol-3-carboxílico: EM (*m/z*): 566,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 8,83 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 21,3, 15,7 Hz, 1H), 7,60 -7,58 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,16 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 5,45 (s, 1H), 5,25 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,13 (d, J = 46,3 Hz, 1H), 3,05 (m, 1H).

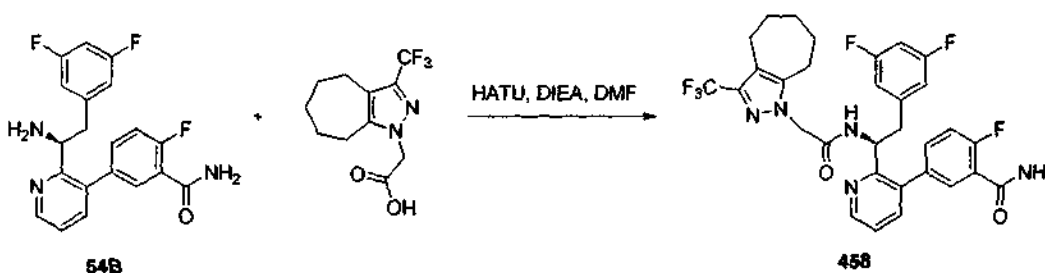
5

**Ejemplo 457**

10 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-hidroxi-3-(trifluorometil)-4,4a,5,5a-tetrahidro-1H-ciclopropa[4.5]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**457**):

El ejemplo 457 se preparó (2,6 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 448 utilizando **465** como material de partida: EM (*m/z*): 616,1 [M+H]<sup>+</sup>.

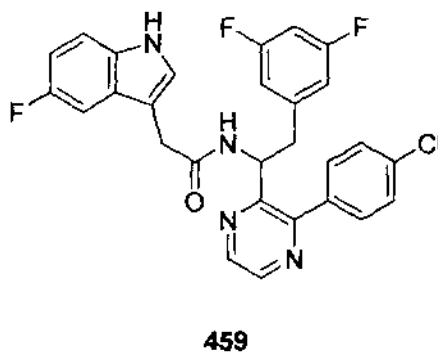
15

**Ejemplo 458**

20 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidrociclohepta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**458**):

El ejemplo 458 se preparó (22 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 13G utilizando **54B** y ácido 2-(3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidrociclohepta[c]pirazol-1(4H)-il)acético para proporcionar (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidrociclohepta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida: EM (*m/z*): 616,6 [M+H]<sup>+</sup>; tiempo de retención de HPLC 1,31 min (2-98 % acetonitrilo: agua con 0,05 % ácido trifluoroacético). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 9,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,79 -8,70 (m, 1H), 7,96 -7,90 (m, 1H), 7,90 -7,32 (m, 3H), 7,33 -7,22 (m, 1H), 6,96 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,19 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,47 (dd, J = 16,0, 7,5 Hz, 1H), 4,92 -4,70 (m, 2H), 3,15 (dd, J = 13,5, 6,9 Hz, 1H), 3,06 -2,91 (m, 1H), 2,91 -2,86 (m, 1H), 2,69 -2,40 (m, 4H), 1,80 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 1,71 -1,43 (m, 4H), 1,39 (dd, J = 13,0, 6,7 Hz, 1H).

30

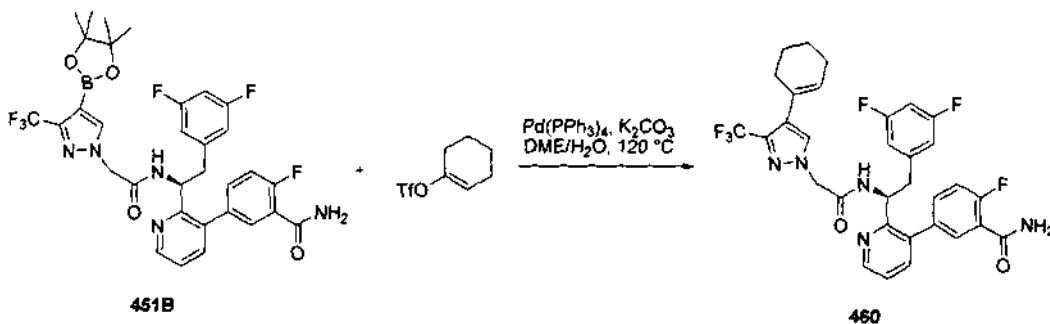
**Ejemplo 459**

35

Síntesis de N-(1-(3-(4-clorofenil)pirazin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**459**):

El ejemplo 459 se preparó (11,3 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 13G utilizando **443H** y ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acético para proporcionar N-(1-(3-(4-clorofenil)pirazin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida: EM (*m/z*): 522,2 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 10,89 (s, 1H), 8,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,43 (s, 4H), 7,26 (dd, J = 8,9,4,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,88 (dt, J = 17,2, 9,0 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,13 -2,90 (m, 2H).

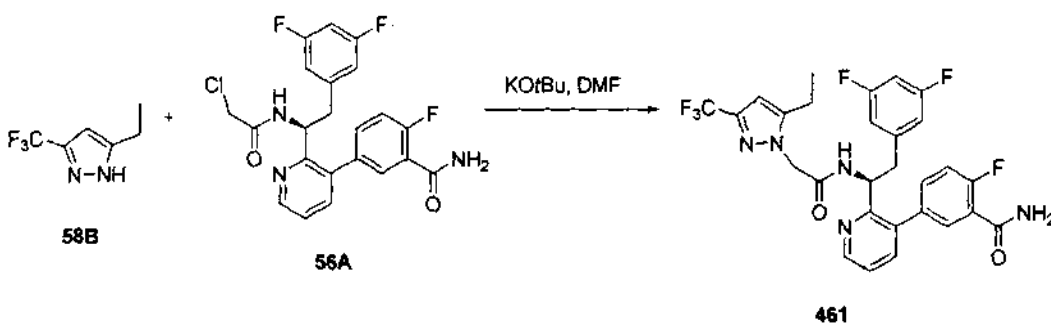
#### 10 Ejemplo 460



Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(4-ciclohexenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**460**):

El ejemplo 460 se preparó (4,9 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 55F utilizando **451B** y trifluorometanosulfonato de ciclohexenilo para proporcionar (S)-5-(2-(1-(2-(4-ciclohexenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida: EM (*m/z*): 628,3 [M+H]<sup>+</sup>; tiempo de retención de HPLC 1,26 min (2-98 % acetonitrilo: agua con 0,05 % ácido trifluoroacético). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 9,25 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,51 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,41 -7,22 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,66 -6,63 (m, 1H), 6,59 (d, J = 22,3 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 5,88 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,88 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,16 (m, 4H), 1,73 -1,58 (m, 4H).

#### 25 Ejemplo 461

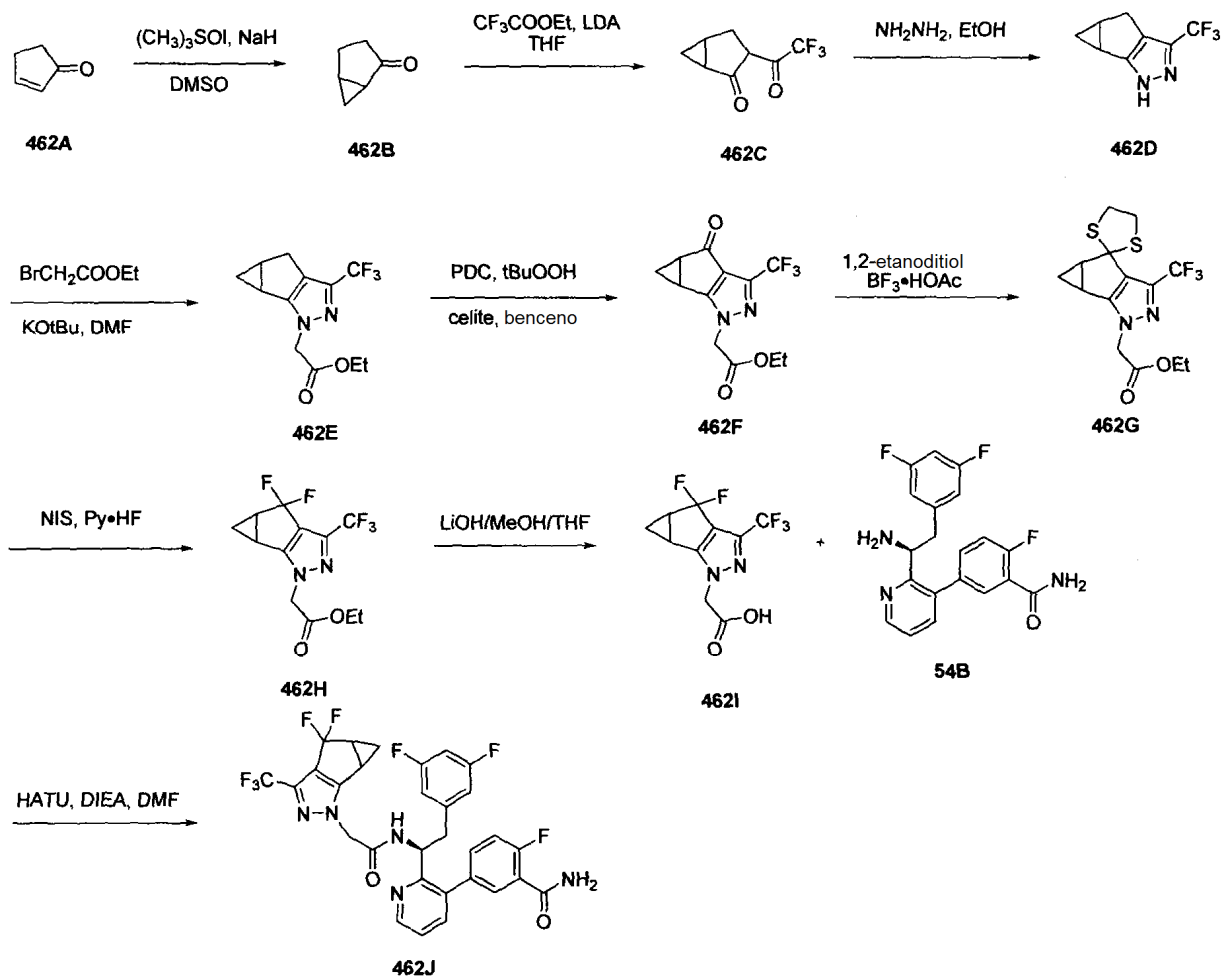


Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**461**):

El ejemplo 461 se preparó (24 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 58D utilizando **56A** y **58B** para proporcionar (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazoM-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida: EM (*m/z*): 576,2 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 9,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,84 -7,57 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 -7,21 (m, 1H), 6,95 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,67 -6,38 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,19 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,48 (dd, J = 16,2, 7,6 Hz, 1H), 4,82 (c, J = 16,7 Hz, 2H), 3,23 -3,02 (m, 1H), 3,02 -2,78 (m, 1H), 2,50 (dd, J = 14,9, 7,5 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

40

## Ejemplo 462

5 Síntesis de biciclo[3.1.0]hexan-2-ona (**462B**):

A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (12,1 g, 55 mmol) en DMSO (50 ml) se le añadió NaH (2,2 g, 55 mmol) en un baño de agua enfriada con hielo. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después se añadió ciclopent-2-enona (4,1 g, 50 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se vertió en éter. El orgánico se lavó con LiCl al 5 % y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc / hexanos para proporcionar 2,5 g del producto del título. Fr = 0,15 (9:1 de hexanos: EtOAc).

15 Síntesis de 3-(2,2,2-trifluoroacetyl)biciclo[3.1.0]hexan-2-ona (**462C**):

El ejemplo 462C se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 60B utilizando biciclo[3.1.0]hexan-2-ona y trifluoroacetato de etilo para proporcionar 3-(2,2,2-trifluoroacetyl)biciclo[3.1.0]hexan-2-ona en forma de un aceite de color rojo: EM ( $m/z$ ):196,0 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

20 Síntesis de 3-(trifluorometil)-4,4a,5,5a-tetrahidro-1H-ciclopropa[4.5]ciclopenta[1,2-c]pirazol (**462D**):

El ejemplo 462D se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 58B utilizando 3-(2,2,2-trifluoroacetyl)biciclo[3.1.0]hexan-2-ona e hidrato de hidrazina para proporcionar el compuesto del título: EM ( $m/z$ ):189,1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

25 Síntesis de 2-(3-(trifluorometil)-4,4a,5,5a-tetrahidro-1H-ciclopropa[4.5]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (**462E**):

El ejemplo 462E se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 58D utilizando **462D** y 2-bromoacetato de etilo para proporcionar el compuesto del título: EM ( $m/z$ ):275,1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

Síntesis de 2-(4-oxo-3-(trifluorometil)-4,4a,5,5a-tetrahidro-1H-ciclopropa[4.5]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (**462F**):

5 El ejemplo 462F se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 60D utilizando **462E** para proporcionar el compuesto del título: EM (*m/z*):275,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 2-(3-(trifluorometil)-5,5a-dihidroespiro[ciclopropa[4.5]ciclopenta[1,2-c]pirazol-4,2'-[1.3]ditiolan]-1(4aH)-il)acetato de etilo (**462G**):

10 El ejemplo 462G se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 60E utilizando **462F** para proporcionar el compuesto del título: EM (*m/z*):364,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 2-(4,4-difluoro-3-(trifluorometil)-4,4a,5,5a-tetrahidro-1H-ciclopropa[4.5]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il) acetato de etilo (**462H**):

15 El ejemplo 462H se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 60F utilizando **462G** para proporcionar el compuesto del título: EM (*m/z*):311,2 [M+H]<sup>+</sup>.

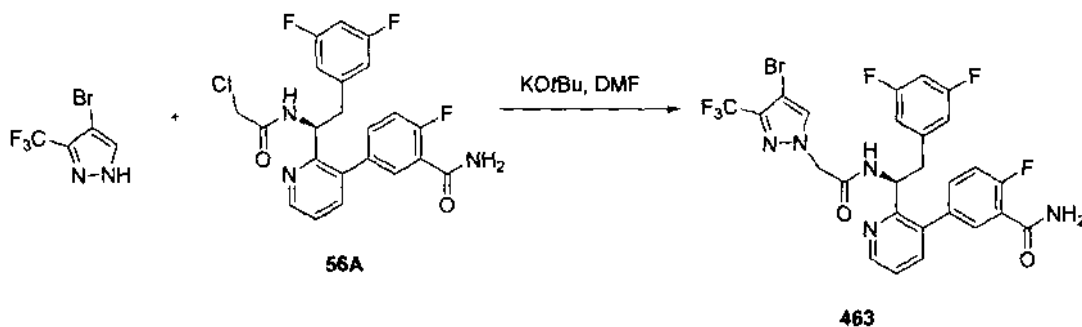
20 Síntesis de ácido 2-(4,4-difluoro-3-(trifluorometil)-4,4a,5,5a-tetrahidro-1H-ciclopropa[4.5]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il) acético (**462I**):

El ejemplo 462I se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 60G utilizando **462H** para proporcionar el compuesto del título: EM (*m/z*):283,0 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(4,4-difluoro-3-(trifluorometil)-4,4a,5,5a-tetrahidro-1H-ciclopropa[4.5]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**462J**):

30 El ejemplo 462J se preparó (7,9 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 13G utilizando **462I** y **54B** para proporcionar el compuesto del título: EM (*m/z*):636,4 [M+H]<sup>+</sup>.RMN <sup>1</sup>H de la mezcla de diastereómeros (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 10,07 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 9,93 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 45,4, 39,5 Hz, 4H), 7,60 (m, 2H), 7,32 (t, J = 9,8 Hz, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,80 -6,60 (m, 4H), 6,15 (dd, J = 50,7, 43,2 Hz, 4H), 5,49 (dd, J = 15,6, 7,5 Hz, 2H), 4,95 -4,72 (m, 4H), 3,31 -3,13 (m, 2H), 3,13 -2,94 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 1,37 (dd, J = 14,2, 7,3 Hz, 2H), 1,25 (s, 2H).

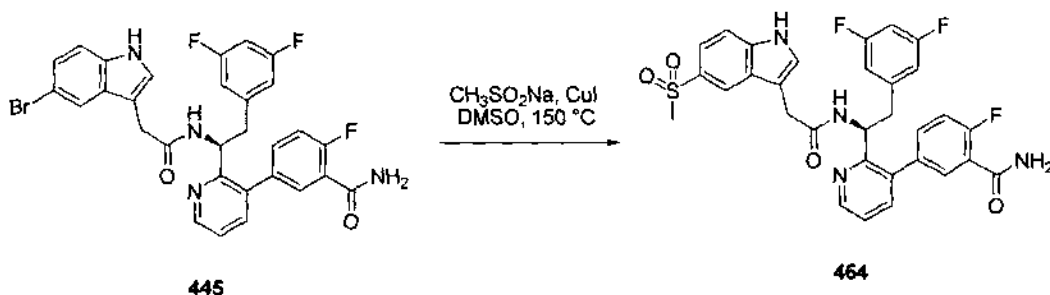
### 35 Ejemplo 463



40 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(4-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**463**):

45 El ejemplo 463 se preparó (5,2 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 58D utilizando **56A** y 4-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol para proporcionar (S)-5-(2-(1-(2-(4-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida: EM (*m/z*): 626,6 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 8,58 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39 -7,13 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,55 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 5,84 (s, 1H), 5,43 (dd, J = 14,6, 7,9 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 2,88 (dd, J = 16,9, 9,0 Hz, 2H).

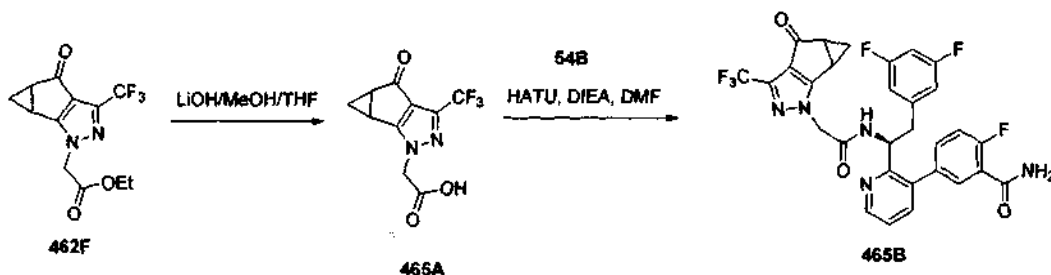
## Ejemplo 464



- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-(metilsulfonil)-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**464**):

Una solución de (S)-5-(2-(1-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (30 mg, 0,04 mmol), Cul (33 mg, 0,17 mmol) y metanosulfonato sódico (17 mg, 0,17 mmol) en DMSO  
 10 (1,5 ml) se sometió a calentamiento por microondas a 150 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua para proporcionar 2,7 mg del compuesto del título.: EM (*m/z*): 607,3 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 9,00 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,04 -7,89 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 27,6, 8,5 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,38 -7,23 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,28 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,22 -3,05 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,99-2,96 (m, 1H).

## Ejemplo 465



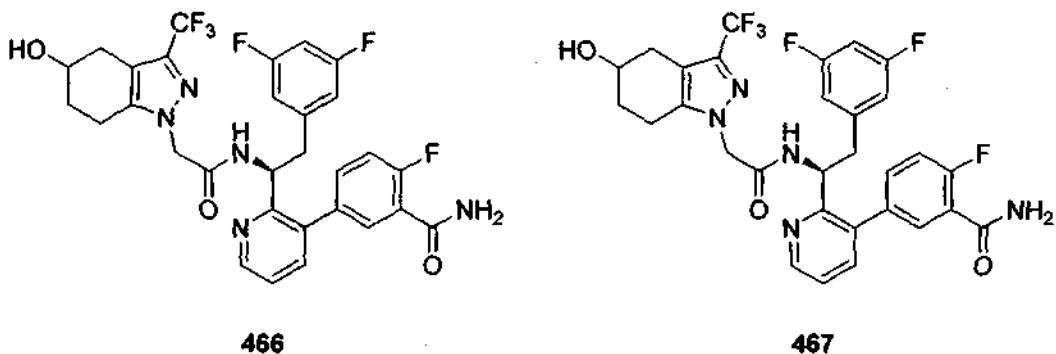
- 20 Síntesis de ácido 2-(4-oxo-3-(trifluorometil)-4,4a,5,5a-tetrahydro-1H-ciclopropa[4.5]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (**465A**):

El ejemplo 465A se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 60G utilizando **462F** para proporcionar el compuesto del título: EM (*m/z*):259,0 [M-H]<sup>-</sup>.

Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-oxo-3-(trifluorometil)-4,4a,5,5a-tetrahydro-1H-ciclopropa[4.5]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**465B**):

- 30 El ejemplo 465B se preparó (18,7 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 13G utilizando **465A** y **54B** para proporcionar el compuesto del título: EM (*m/z*):614,4 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H de la mezcla de diastereómeros (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 10,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 10,06 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 8,11 -8,00 (m, 2H), 7,90 -7,77 (m, 4H), 7,63 (m, 2H), 7,32 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 6,94 -6,67 (m, 4H), 6,63 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 6,24 (m, 4H), 5,51 (dd, J = 14,8, 7,2 Hz, 2H), 5,01 -4,79 (m, 4H), 3,32 -3,15 (m, 2H), 3,15 -2,97 (m, 2H), 2,75 -2,69 (m, 2H), 2,61 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 1,85 -1,57 (m, 4H).

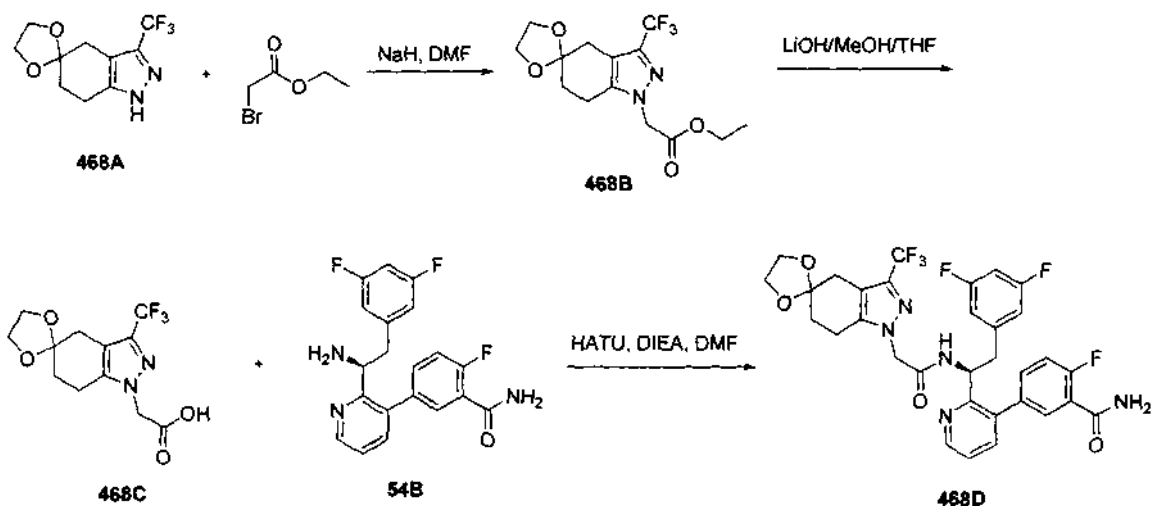
## Ejemplo 466 y 467



- 5 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-hidroxi-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**466**) y (**467**):

El compuesto 448 se sintetizó como una mezcla de dos diastereómeros. La separación de 448 por HPLC quiral (Chiralpak IA, Heptano:Etanol 80:20) proporcionó **466** (5 mg, pico que eluyó rápido, EM (*m/z*): 636,4 [M+H]<sup>+</sup>) y **467** (7 mg, pico que eluyó lento, EM (*m/z*): 636,4 [M+H]<sup>+</sup>).

## Ejemplo 468



- 15 Síntesis de 2-(3'-(trifluorometil)-6',7'-dihidroespiro[[1.3]dioxolano-2,5'-indazol]-1'(4'H)-il)acetato de etilo (**468B**):

A una solución de 3'-(trifluorometil)-1',4',6',7'-tetrahidroespiro[[1.3]dioxolano-2,5'-indazol] (5,0 g, 20 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió NaH (528 mg, 22 mmol) y 2-bromoacetato de etilo (4,0 g, 24 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h y después se vertió en acetato de etilo y se lavó con una solución de NH<sub>4</sub>Cl saturada y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. EM (*m/z*): 335,2 [M+H]<sup>+</sup>; tiempo de retención de HPLC 2,56 min (2-98 % acetonitrilo: agua con 0,05 % ácido trifluoroacético).

- 25 Síntesis de ácido 2-(3'-(trifluorometil)-6',7'-dihidroespiro[[1.3]dioxolano-2,5'-indazol]-1'(4'H)-il)acético (**468C**):

El ácido carboxílico **468C** se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 60G utilizando 2-(3'-(trifluorometil)-6',7'-dihidroespiro[[1.3]dioxolano-2,5'-indazol]-1'(4'H)-il)acetato de etilo para proporcionar ácido 2-(3'-(trifluorometil)-6',7'-dihidroespiro[[1.3]dioxolano-2,5'-indazol]-1'(4'H)-il)acético: EM (*m/z*): 306,8 [M+H]<sup>+</sup>; tiempo de retención de HPLC 2,20 min (2-98 % acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %).

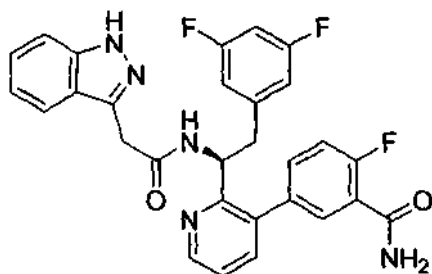
- 30 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3'-(trifluorometil)-6',7'-dihidroespiro[[1.3]dioxolano-2,5'-indazol]-1'(4'H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**468D**):

El ejemplo **468D** se preparó (5,7 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 13G utilizando **54B** y ácido 2-(3'-(trifluorometil)-6',7'-dihidroespiro[[1.3]dioxolano-2,5'-indazol]-1'(4'H)-il)acético para proporcionar el compuesto del título: EM (*m/z*): 660,3 [M+H]<sup>+</sup>; tiempo de retención de HPLC 1,06 min (2-98 % acetonitrilo: agua con 0,05 % ácido trifluoroacético). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,68 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,46



-7,33 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 24,0,13,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 5,41 -5,31 (m, 1H), 4,85 -4,76 (m, 2H), 3,99 (s, 4H), 3,35 -3,25 (m, 2H), 3,05 (dt, J = 19,7, 13,0 Hz, 2H), 2,82 -2,68 (m, 2H), 2,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,92 (dd, J = 14,2, 7,5 Hz, 3H).

### 5 Ejemplo 469

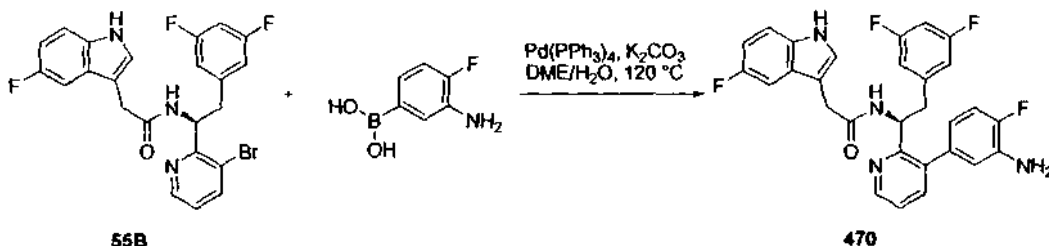


469

Síntesis de 5-(2-(1-(2-(1H-indazol-3-yl)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**469**):

10 El ejemplo 469 se preparó (21,5 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 13G utilizando **54B** y ácido 2-(1H-indazol-3-yl)acético para proporcionar el compuesto del título: EM (*m/z*): 530,5 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 8,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 18,7, 9,7 Hz, 3H), 7,48 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,45 -7,35 (m, 4H), 7,25 (dd, J = 15,4, 8,1 Hz, 2H), 6,93 (dd, J = 14,6, 7,5 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 5,15 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,78 -3,64 (m, 2H), 3,02 (m, 2H).

### Ejemplo 470

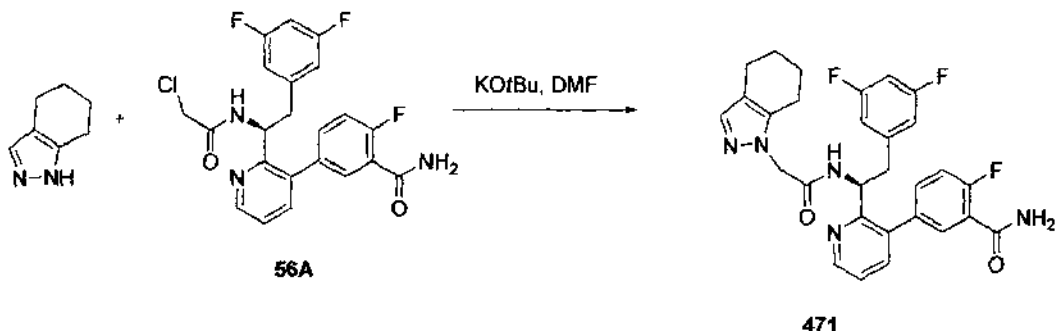


20 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(3-amino-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**470**):

25 A una solución de (S)-N-(1-(3-bromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (900 mg, 1,8 mmol) en una mezcla de DME (6 ml) y H<sub>2</sub>O (3 ml) se le añadió ácido 3-amino-4-fluorofenilborónico (370 mg, 2,4 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (552 mg, 4,0 mmol) y *tetraquis* trifenilfosfinapaladio (115 mg, 0,1 mmol). El tubo de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo y se lavó con una solución de NH<sub>4</sub>Cl saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc / hexanos para proporcionar 630 mg del producto del título. EM (*m/z*): 519,1 [M+H]<sup>+</sup>; tiempo de retención de HPLC 3,85 min (2-98 % acetonitrilo: agua con 0,05 % ácido trifluoroacético). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdCl<sub>3</sub>) δ 8,40 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33 -7,07 (m, 4H), 7,05 -6,86 (m, 2H), 6,48 (dd, J = 36,6, 27,7 Hz, 3H), 6,37 (s, 1H), 6,12 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,62 (c, J = 7,6 Hz, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,86 (m, 1H).

35

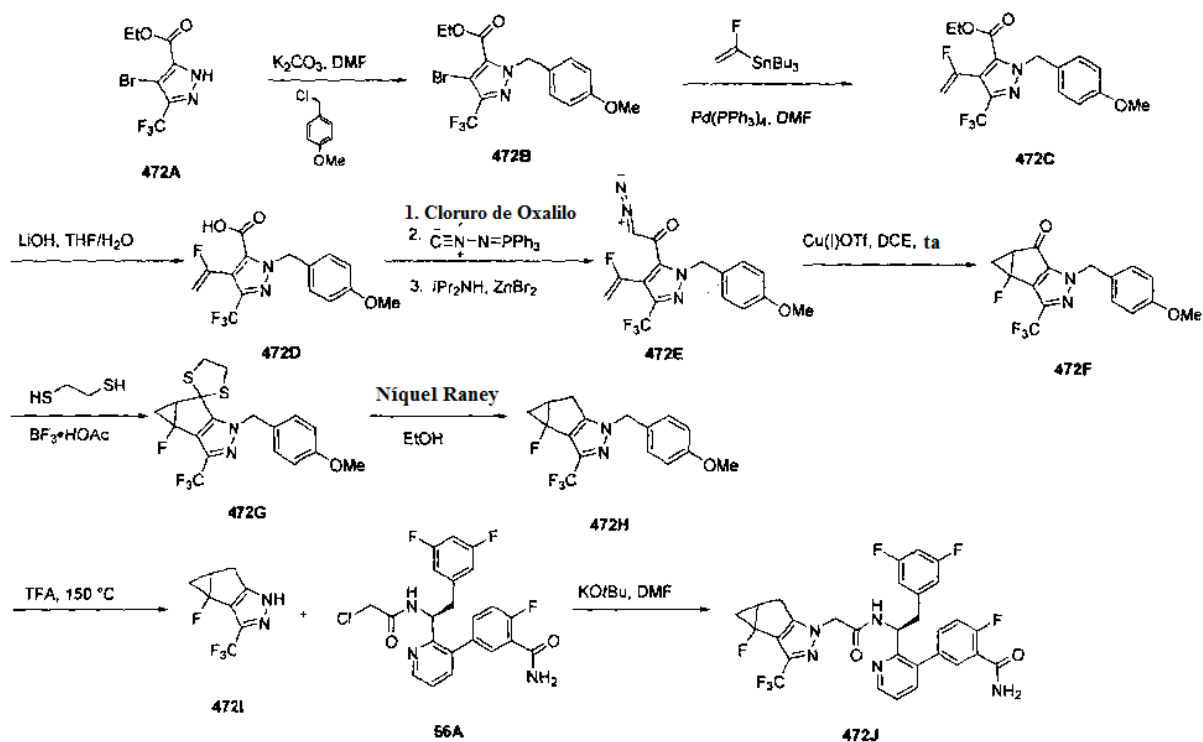
## Ejemplo 471



- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**471**):

El ejemplo 471 se preparó (21 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 58D utilizando **56A** y 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol para proporcionar el compuesto del título: EM (*m/z*): 534,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) 9,51 (s, 1H), 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 28,6, 21,9 Hz, 1H), 7,59 -7,53 (m, 1H), 7,53 -7,19 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,22 (dd, J = 13,2, 6,5 Hz, 2H), 5,46 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,98 (ddd, J = 41,3, 20,7, 13,7 Hz, 2H), 3,18 (dd, J = 12,9, 6,9 Hz, 1H), 3,11 -2,95 (m, 1H), 2,71 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 14,9 Hz, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,77 (m, 2H).

## 15 Ejemplo 472



- 20 Síntesis de 4-bromo-1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (**472B**):

A una solución de 4-bromo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (2,0 g, 7,0 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 g, 8,4 mmol) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (1,2 g, 7,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se vertió en acetato de etilo y se lavó con una solución de NH<sub>4</sub>Cl saturada y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc / hexanos para proporcionar 2,5 g del producto del título. EM (*m/z*): 406,6 [M+H]<sup>+</sup>; tiempo de retención de HPLC 1,60 min (2-98 % acetonitrilo: agua con 0,05 % ácido trifluoroacético).

Síntesis de 4-(1-fluorovinil)-1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (**472C**):

5 A una solución de 4-bromo-1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (460 mg, 1,13 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió tributil(1-fluorovinil)estannano (492 mg, 1,4 mmol) y *tetraquis* trifenilfosfinapaladio (130 mg, 0,12 mmol). La reacción se desgasificó con argón y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de una fase de celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de LiCl al 5 % y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc / hexanos para proporcionar 400 mg del producto del título. EM (*m/z*): 373,3 [M+H]<sup>+</sup>; tiempo de retención de HPLC 1,61 min (2-98 % acetonitrilo: agua con 0,05 % ácido trifluoroacético).

Síntesis de ácido 4-(1-fluorovinil)-1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**472D**):

15 El ácido carboxílico 472D se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 60G utilizando ácido 4-(1-fluorovinil)-1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo para proporcionar ácido 4-(1-fluorovinil)-1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico: EM (*m/z*): 342,8 [M-H]<sup>-</sup>; tiempo de retención de HPLC 1,30 min (2-98 % acetonitrilo: agua con 0,05 % ácido trifluoroacético).

Síntesis de 2-diazo-1-(4-(1-fluorovinil)-1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)etanona (**472E**):

20 A una solución de ácido 4-(1-fluorovinil)-1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (34 mg, 0,1 mmol) en dicloroetano (1 ml) se le añadió DMF (0,01 ml) y cloruro de oxalilo (25 mg, 0,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de la retirada de los volátiles al vacío, el residuo se disolvió en 1 ml dicloroetano. Esta solución se añadió a una suspensión de isocianoiminotrifenilfosforano (45 mg, 0,15 mmol) en 1 ml dicloroetano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió agua (0,5 ml). La mezcla se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc / hexanos para proporcionar 30 mg de cloruro de (E)-2-(4-(1-fluorovinil)-1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-2-oxoacetohidrazonoilo : EM (*m/z*): 405,3 [M+H]<sup>+</sup>; tiempo de retención de HPLC 1,40 min (2-98 % acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,05 %). El producto de la etapa previa se disolvió en 1 ml dicloroetano. A esta solución se le añadió diisopropilamina (10 mg, 0,096 mmol) y ZnBr<sub>2</sub> (3,3 mg, 0,015 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de la retirada del volátil al vacío al vacío, el residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua para proporcionar 10 mg del compuesto del título.: EM (*m/z*): 369,0 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Síntesis de 3b-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-4,4a-dihidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-5(3bH)-ona (**472F**):

40 A una solución de 2-diazo-1-(4-(1-fluorovinil)-1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)etanona (10 mg, 0,028 mmol) en dicloroetano (1 ml) se le añadió Cu(OTf) (10 mg, 0,034 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la retirada del volátil al vacío, el residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua para proporcionar 5 mg del compuesto del título.: EM (*m/z*): 341,0 [M+H]<sup>+</sup>.

45 Síntesis de 3b-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1,3b,4,4a-tetrahidroespiro[ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-5,2'-[1.3]ditiolano] (**472G**):

El ejemplo 472G se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 60E utilizando **472F** para proporcionar el compuesto del título: EM (*m/z*): 417,1 [M+H]<sup>+</sup>.

50 Síntesis de 3b-fluoro-1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol (**472H**):

55 A una solución de **472G** (40 mg, 0,096 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió níquel Raney (suspensión de 1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. El sólido insoluble se retiró por filtración a través de un lecho de celite. Después de la retirada del volátil al vacío, el residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título: EM (*m/z*): 327,0 [M+H]<sup>+</sup>.

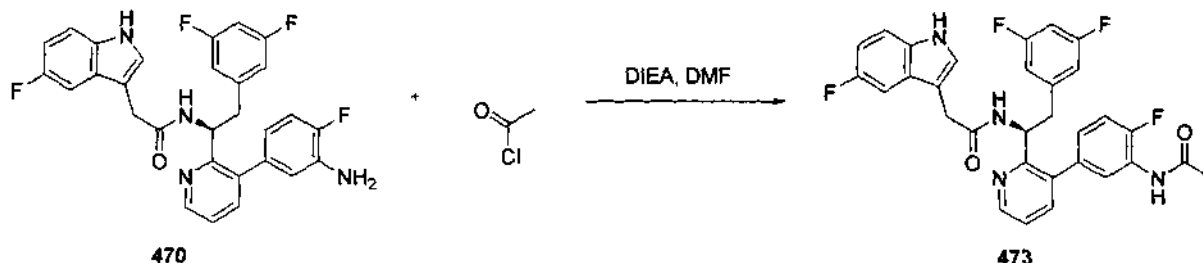
Síntesis de 3b-fluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol (**472I**):

60 La solución de **472H** (20 mg, 0,06 mmol) en TFA (1 ml) se sometió calentamiento por microondas a 150 °C durante 10 min. Después de la retirada del volátil al vacío, el material en bruto resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: EM (*m/z*): 207,1 [M+H]<sup>+</sup>.

65 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3b-fluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**472J**):

El ejemplo 472J se preparó (1,0 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 13G utilizando **472I** y **54B** para proporcionar el compuesto del título: EM ( $m/z$ ):618,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H de la mezcla de diastereómeros (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 9,45 (m, 1H), 9,30 (m, 1H), 8,74 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 7,93 (s, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,59 (s, 2H), 7,24 (m, 4H), 6,89 (s, 2H), 6,61 (s, 2H), 6,33 (s, 2H), 6,19 (s, 4H), 5,48 (s, 2H), 4,82-4,56 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,47 (m, 6H), 1,77 (m, 2H), 0,84 (m, 2H).

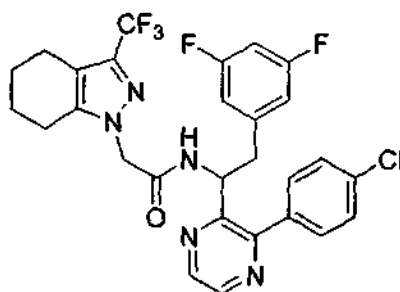
#### Ejemplo 473



Síntesis de (S)-N-(1-(3-(3-acetamido-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**473**):

A una solución de (S)-N-(1-(3-(3-amino-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (10 mg, 0,02 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió cloruro de acetilo (2,4 mg, 0,03 mmol) y DIEA (3,9 mg, 0,03 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua para proporcionar 6,7 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ): 561,0 [M+H]<sup>+</sup>; tiempo de retención de HPLC 3,64 min (2-98 % acetonitrilo: agua con 0,05 % ácido trifluoroacético). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 8,58 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 31,7 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,27 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 21,1,9,4 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,28 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,49-5,41 (m, 1H), 3,63 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,18 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H)

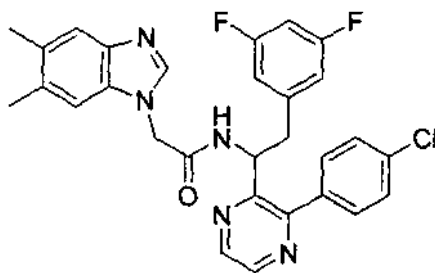
#### Ejemplo 474



Síntesis de N-(1-(3-(4-clorofenil)pirazin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**474**):

El ejemplo 474 se preparó (10,7 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 13G utilizando **443H** y ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético para proporcionar el producto del título: EM ( $m/z$ ): 576,2 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 9,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 24,0, 8,4 Hz, 4H), 6,98 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 5,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,00 (dd, J = 36,7, 29,6 Hz, 2H), 2,46 (m, 4H), 2,33 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,63 (s, 4H).

## Ejemplo 475

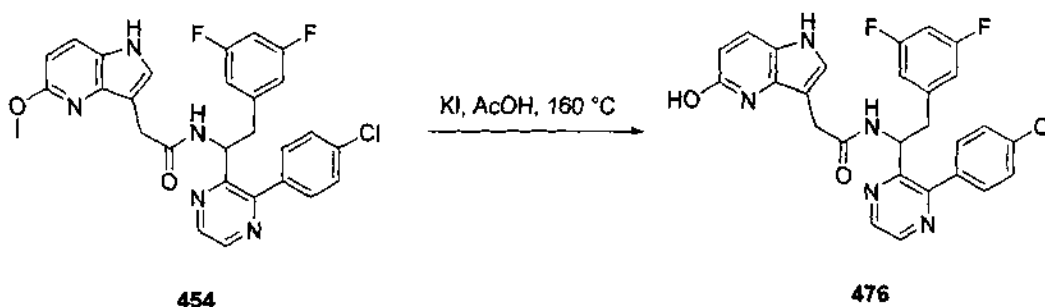


475

- 5 Síntesis de N-(1-(3-(4-clorofenil)pirazin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamida (475):

El ejemplo 475 se preparó (8,3 mg) de acuerdo con el método presentado para la síntesis del ejemplo 13G utilizando 443H y ácido 2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético para proporcionar el producto del título: EM ( $m/z$ ): 532,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó)  $\delta$  9,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 21, 2, 8,3 Hz, 4H), 7,22 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,53 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 5,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,17-3,11 (m, 1H), 3,13-2,87 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

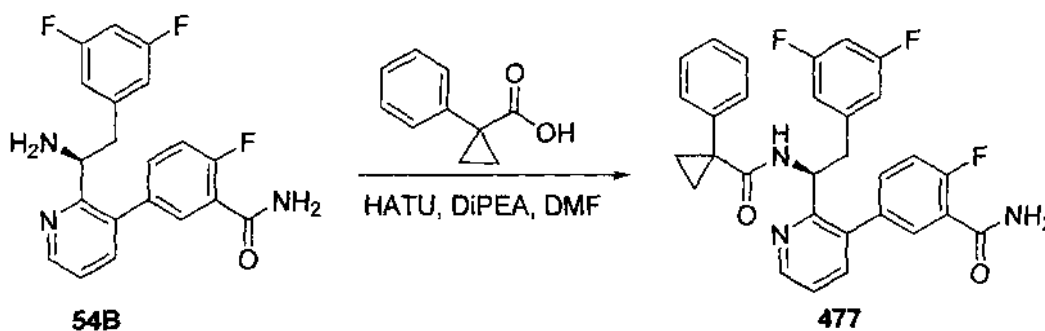
## Ejemplo 476



- 20 Síntesis de N-(1-(3-(4-clorofenil)pirazin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-hidroxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acetamida (476):

Una solución de N-(1-(3-(4-clorofenil)pirazin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-metoxi-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-il)acetamida (4,2 mg, 0,008 mmol) y KI (20 mg, 0,12 mmol) en 1 ml de ácido acético en un tubo cerrado herméticamente se sometió a calentamiento por microondas a 160 °C durante 10 min. Después de la retirada del volátil al vacío, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua para proporcionar 3,3 mg del compuesto del título. EM ( $m/z$ ): 520,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó)  $\delta$  11,38 (s, 1H), 8,82-8,70 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,5 Hz, 4H), 7,13 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,21-2,91 (m, 2H).

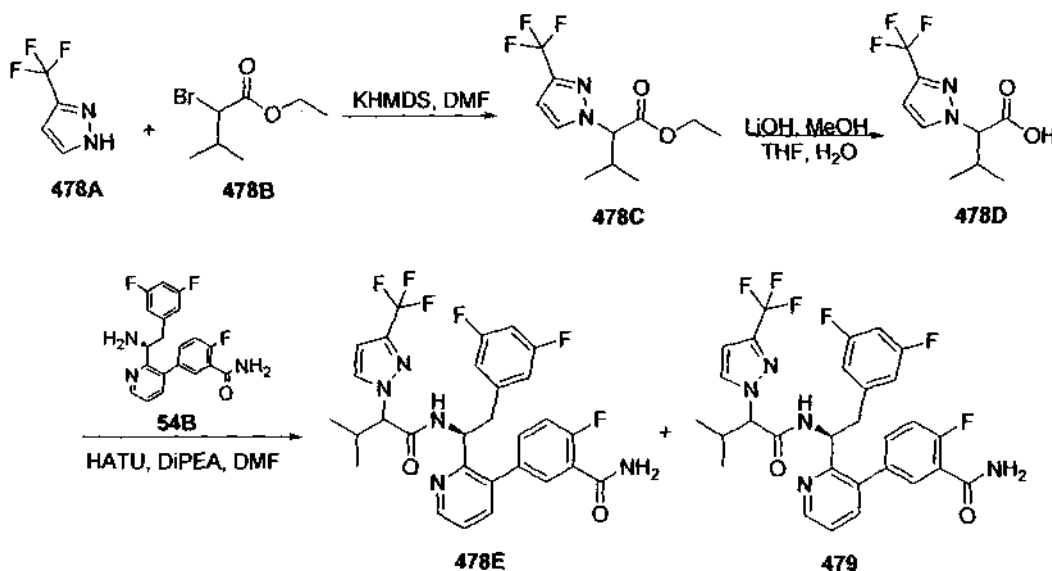
## Ejemplo 477



Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(1-fenilciclopropanocarboxamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**477**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **34E** sustituyendo **34D** por ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico y (S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-metoxifenil)piridin-2-il)etanamina por **54B** para proporcionar el compuesto deseado (18,5 mg, 30 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 8,45 (dd, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,34 (ddd, 5H), 7,23 (dd, 2H), 6,92 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,40 (d, 2H), 5,20 (dd, 1H), 2,80 (ddd, 2H), 1,17 (d, 2H), 0,91 (t, 2H); EM (*m/z*) 516,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplos 478 y 479



Síntesis de 3-metil-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)butanoato de etilo (**478C**):

Un vial de 2 dram se cargó con 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (500 mg, 3,8 mmol), DMF (5 ml), y KHMDS (1,1 g, 5,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos y después se añadió 2-bromo-3-metilbutanoato de etilo (0,8 ml, 5,3 mmol). Se agitó a TA hasta que se completó por CL/EM o TLC. Se diluyó la reacción con H<sub>2</sub>O y se extrajo 2X con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera después se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto deseado (450 mg, 46 %): EM (*m/z*) 265,2 [M+H]<sup>+</sup>.

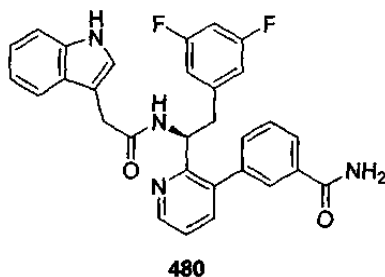
Síntesis de ácido 3-metil-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)butanoico (**478D**):

Un vial de 40 ml se cargó con 3-metil-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)butanoato de etilo (450 mg, 1,7 mmol), MeOH (2 ml), THF (5 ml), H<sub>2</sub>O (2 ml) y LiOH (500 mg, 21 mmol). Se agitó a TA hasta que se completó por CL/EM. Se diluyó la reacción con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc. La fase de agua se acidificó con HCl 1 N y se extrajo 2X con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se usó el material en bruto en la siguiente reacción: EM (*m/z*) 237,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-metil-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)butanamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**478E** y **479**):

Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo ácido 2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acético por ácido 3-metil-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)butanoico para proporcionar los compuestos deseados (**478E**, el primer pico de HPLC, 2,2 mg, 3 %; **479**, el segundo pico de HPLC, 2,6 mg, 3 %): **478E** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 8,63 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,31 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,50 (d, 2H), 5,11 (d, 1H), 2,90 (d, 2H), 2,72-2,60 (m, 2H), 1,44 (d, 6H). EM (*m/z*) 590,6 [M+H]<sup>+</sup>. **479** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 9,21 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45-7,28 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,64 (s, 3H), 5,16 (s, 1H), 4,69 (d, 1H), 2,99 (d, 3H), 0,50 (t, 6H); EM (*m/z*) 591,1 [M+H]<sup>+</sup>.

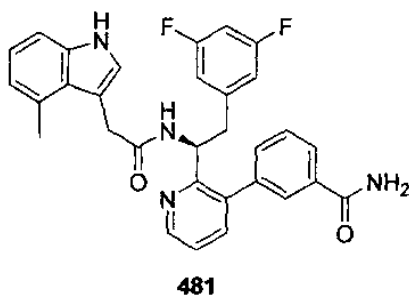
**Ejemplo 480**



5 Síntesis de (S)-3-(2-(1-(2-(1H-indol-3-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)benzamida (**480**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50D** utilizando **50C** y ácido 2-(1H-indol-3-il)acético para proporcionar 5,1 mg el compuesto deseado con un rendimiento del 12 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 10,75 (s, 1H), 8,71 -8,56 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,50 -7,35 (m, 4H), 7,26 (dd, 2H), 7,04 -6,95 (m, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,50 (d, 2H), 5,18 (dd, 1H), 3,45 (c, 2H), 2,95 (d, 2H); EM (*m/z*) 511,3 [M+H]<sup>+</sup>.

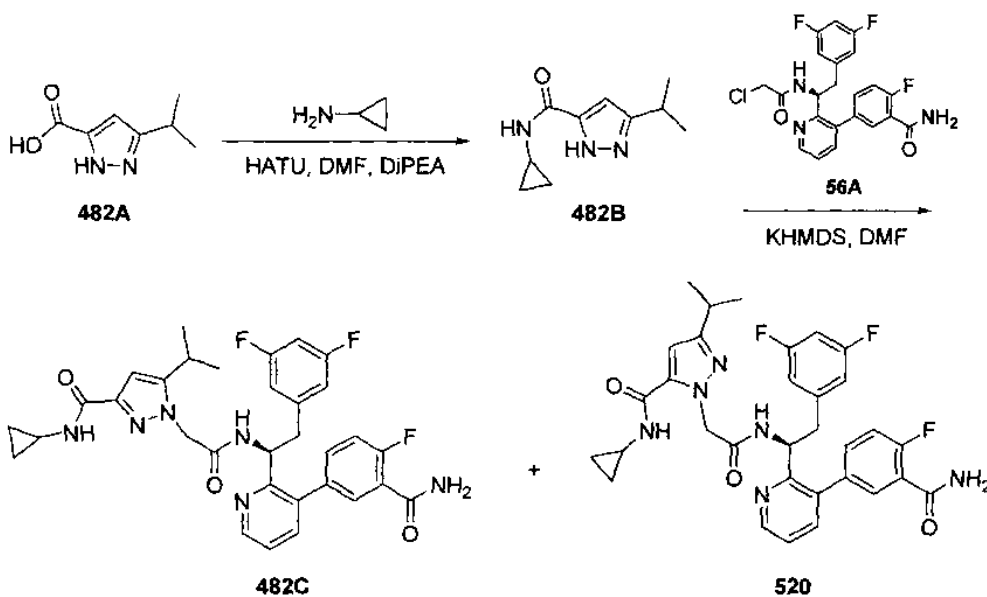
**Ejemplo 481**



15 Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-metil-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**481**):

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50D** utilizando **50C** y ácido 2-(4-metil-1H-indol-3-il)acético para proporcionar 17,6 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 38 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 10,73 (s, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,42 (ddd, 4H), 7,08 (d, 1H), 6,89 (ddd, 3H), 6,56 (d, 1H), 6,46 (d, 2H), 5,21 (dd, 2H), 3,68 -3,53 (m, 2H), 2,93 (d, 2H), 2,28 (s, 3H); EM (*m/z*) 525,3 [M+H]<sup>+</sup>.

25 **Ejemplos 482 y 420**



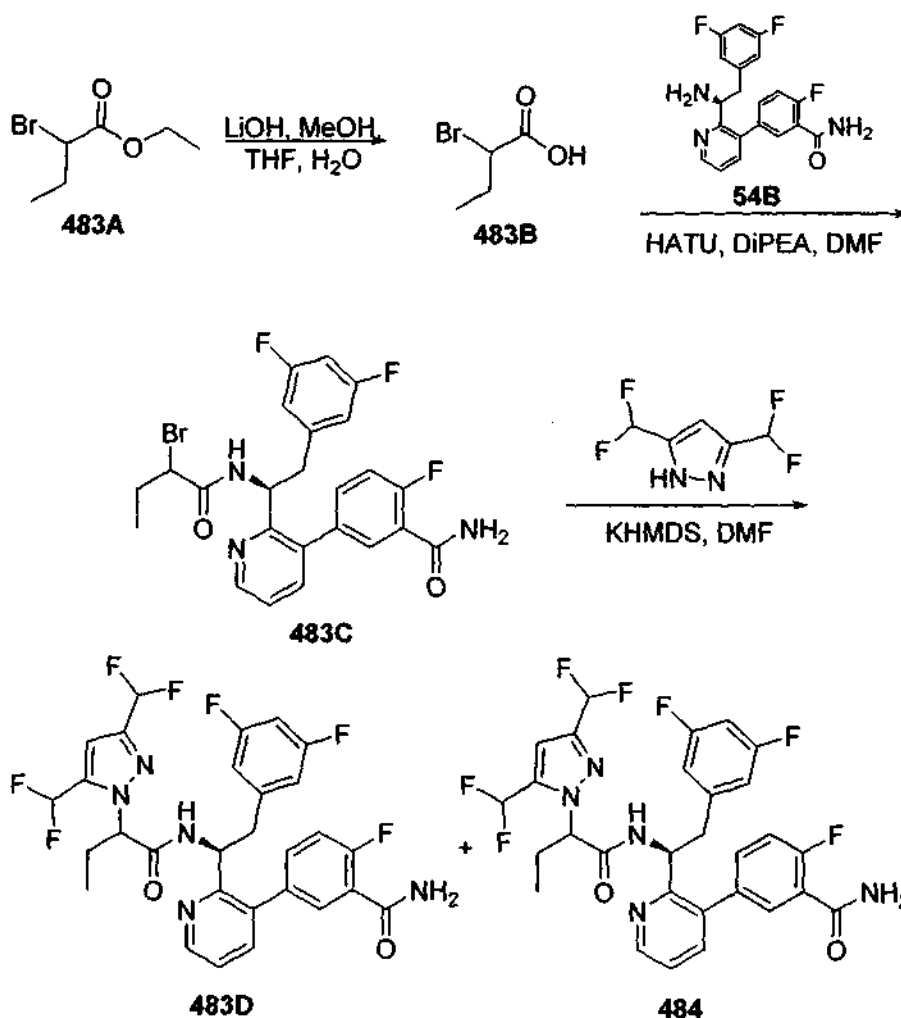
Síntesis de N-ciclopropil-3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida (**482B**):

Un MFR se cargó con ácido 3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico (500 mg, 3,2 mmol), DMF (10 ml), HATU (1,2 g, 3,2 mmol), ciclopropanamina (0,45 ml, 6,4 mmol) y DiPEA (2,2 ml, 13 mmol). Se agitó a TA hasta que se completó por CL/EM o TLC. Se diluyó la reacción con H<sub>2</sub>O y se extrajo 2X con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y se usaron como tal en la siguiente reacción. EM (*m/z*) 193,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-1-(2-(1-(3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilamino)-2-oxoetil)-N-ciclopropil-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxamida (**482C**) y (S)-1-(2-(1-(3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilamino)-2-oxoetil)-N-ciclopropil-3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida (**520**):

Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **56B** sustituyendo 1H-benzo[g]indol por N-ciclopropil-3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida para proporcionar los compuestos deseados (**482C** (como una mezcla 1:1 de **482C** y **520**), 3 mg, 7 %; **520**, 8 mg, 20 %): **482C** EM (*m/z*) 605,5 [M+H]<sup>+</sup>. **520** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 8,65 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,43-7,34 (m, 3H), 7,31-7,22 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,44 (d, 2H), 5,13 (d, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,95 (d, 2H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,67 (s, 1H), 1,11 (d, 5H), 0,60 (d, 2H), 0,46 (s, 2H); EM (*m/z*) 605,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplos 483 y 484



Síntesis de ácido 2-bromobutanoico (**483B**):

Un vial de 40 ml se cargó con 2-bromobutanoato de etilo (0,7 ml, 5,1 mmol), MeOH (2 ml), THF (5 ml), H<sub>2</sub>O (2 ml) y LiOH (1 g, 42 mmol). Se agitó a TA durante 1 hora. Se diluyó la reacción con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc. La fase de agua se acidificó con HCl 1 N y se extrajo 2X con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se usó el material en bruto en la siguiente reacción.



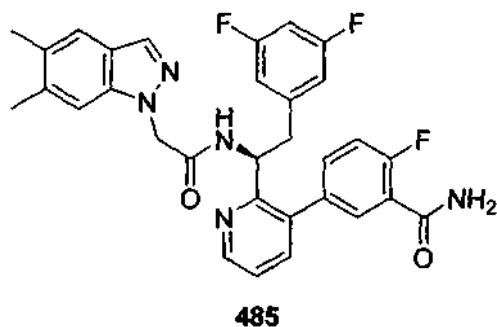
Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-bromobutanamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**483C**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 54 sustituyendo ácido 2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-bromobutanoico para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 522,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)butanamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**483D** y **484**):

Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **56B** sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol y **56A** por 5-(2-((1S)-1-(2-bromobutanamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida para proporcionar los compuestos deseados (**483D**, el primer pico de HPLC, 3,7 mg, 6 %; **484**, el segundo pico de HPLC, 21 mg, 36 %): **483D** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 8,81 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,35 -7,26 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,54 (d, 2H), 5,10 (d, 1H), 5,03 -4,94 (m, 1H), 2,96 (d, 2H), 1,96 (s, 2H), 0,64 (t, 3H); EM (*m/z*) 608,8[M+H]<sup>+</sup>. **484** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 8,83 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,47 -7,38 (m, 3H), 7,31 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,90 -6,80 (m, 2H), 6,49 (d, 2H), 5,08 (d, 1H), 5,03 -4,93 (m, 1H), 2,96 (t, 2H), 2,10 -1,90 (m, 2H), 0,68 (t, 3H); EM (*m/z*) 608,8 [M+H]<sup>+</sup>.

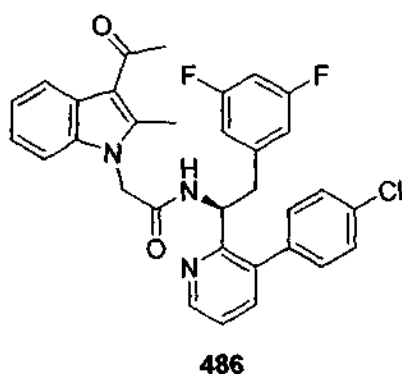
#### Ejemplo 485



Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5,6-dimetil-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**485**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 56 sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 5,6-dimetil-1H-indazol para proporcionar el compuesto deseado (13,6 mg, 38 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 8,82 (d, 1H), 8,71 -8,65 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 -7,55 (m, 3H), 7,41 (dd, 4H), 7,30 -7,20 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,52 (d, 2H), 5,14 (dd, 1H), 4,95 (s, 2H), 2,99 (d, 2H), 2,25 (d, 6H); EM (*m/z*) 558,4 [M+H]<sup>+</sup>.

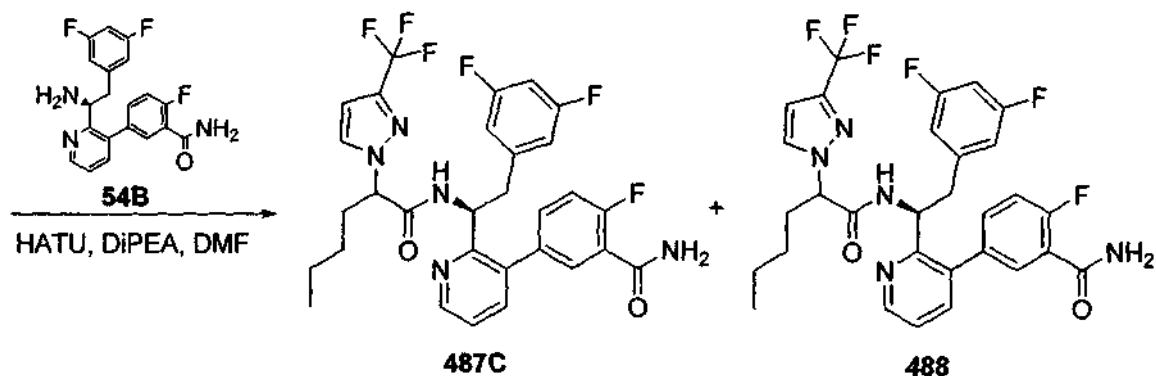
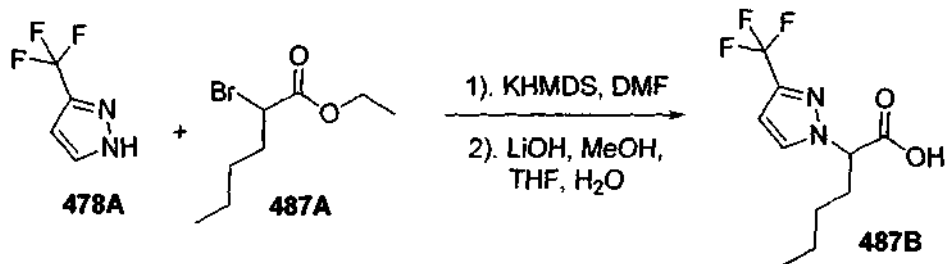
#### Ejemplo 486



Síntesis de (S)-2-(3-acetil-2-metil-1H-indol-1-il)-N-(1-(3-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)acetamida (**486**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **36F** utilizando **36E** y ácido 2-(3-acetil-2-metil-1H-indol-1-il)acético para proporcionar 19,5 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 29 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 9,12 (d, 1H), 8,69 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,58 -7,54 (m, 1H), 7,40 (dd, 3H), 7,24 (t, 3H), 7,15 -7,05 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,50 (d, 2H), 5,15 (dd, 1H), 4,89 (d, 2H), 3,04 -2,90 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); EM (*m/z*) 558,5 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplos 487 y 488



## 5 Síntesis de 2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)hexanoato de etilo:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo 2-bromo-3-metilbutanoato de etilo por 2-bromohexanoato de etilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 279,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Síntesis de ácido 2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)hexanoico (487B):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo 2-bromo-3-metilbutanoato de etilo por 2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)hexanoato de etilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 251,0 [M+H]<sup>+</sup>.

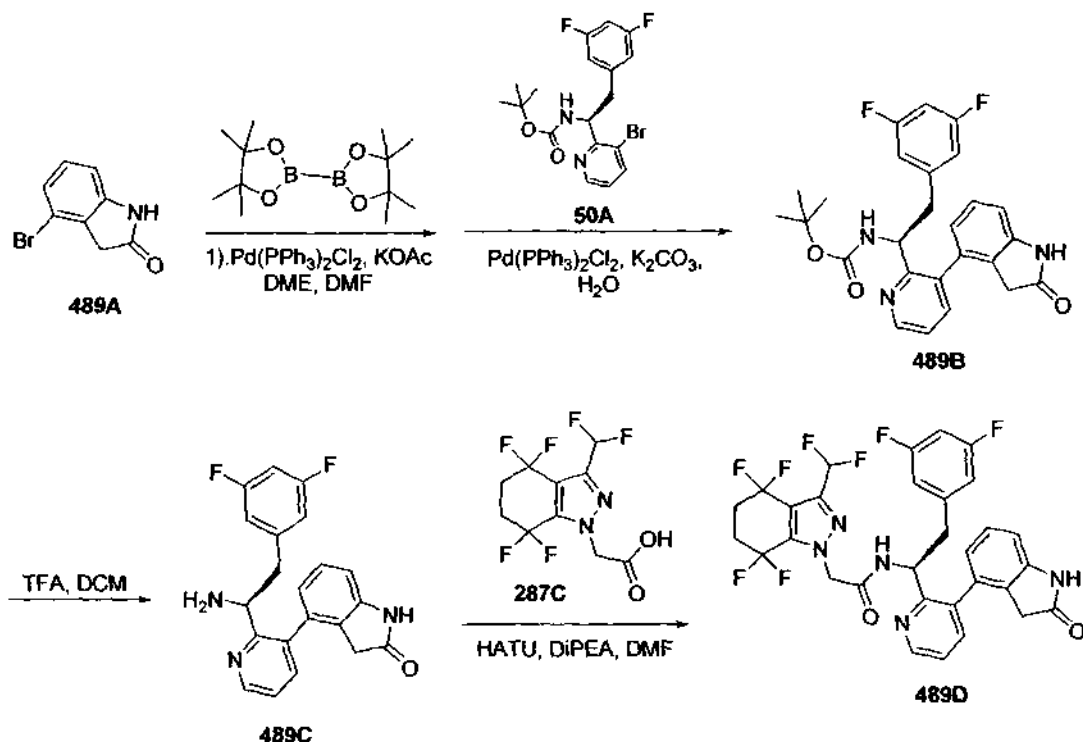
15

## Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)hexanamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (487C y 488):

20 Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el método presentado en la síntesis de 54G sustituyendo ácido 2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)hexanoico ácido para proporcionar los compuestos deseados (487C, el primer pico de HPLC, 6,5 mg, 8 %; 488, el segundo pico de HPLC, 6,1 mg, 8 %): 487C RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 9,11 (d, 1H), 8,65 -8,59 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,35 -7,27 (m, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,68 (d, 2H), 6,63 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,00 (t, 1H), 3,00 (d, 2H), 1,78 -1,67 (m, 2H), 1,15 (dd, 2H), 0,84 (s, 2H), 0,73 (t, 3H); EM (*m/z*) 605,0 [M+H]<sup>+</sup>. 488 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 9,02 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 -7,57 (m, 3H), 7,47 -7,36 (m, 3H), 7,35 -7,27 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,45 (d, 2H), 5,14 -4,97 (m, 2H), 2,98 (d, 2H), 1,85 (d, 2H), 1,17 (s, 2H), 0,98 (d, 2H), 0,73 (t, 3H); EM (*m/z*) 604,9 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo 489

5 Síntesis de 2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(2-oxoindolin-4-il)piridin-2-il)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (**489B**):

Un vial de microondas se cargó con 4-bromoindolin-2-ona (100 mg, 0,5 mmol), DME:DMF 4:1 (1,5 ml), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (179 mg, 0,8 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 mg, 0,02 mmol) y KOAc (92 mg, 1 mmol). Se calentó a la mezcla en un microondas a 150 °C durante 15 minutos. Después, se añadió **50A** (200 mg, 0,5 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 2 M (0,5 ml) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 mg, 0,02 mmol). Se calentó la mezcla en un microondas a 150 °C durante 20 minutos. Se dejó enfriar la reacción, después se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo 2X con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron, se pasó a través de un lecho de gel de sílice y se concentraron para dar el compuesto deseado, que se usó tal cual en la siguiente reacción: EM (*m/z*) 466,3 [M+H]<sup>+</sup>.

15

Síntesis de (S)-4-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)indolin-2-ona (**489C**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50C** sustituyendo **50B** por 2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(2-oxoindolin-4-il)piridin-2-il)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 366,4 [M+H]<sup>+</sup>.

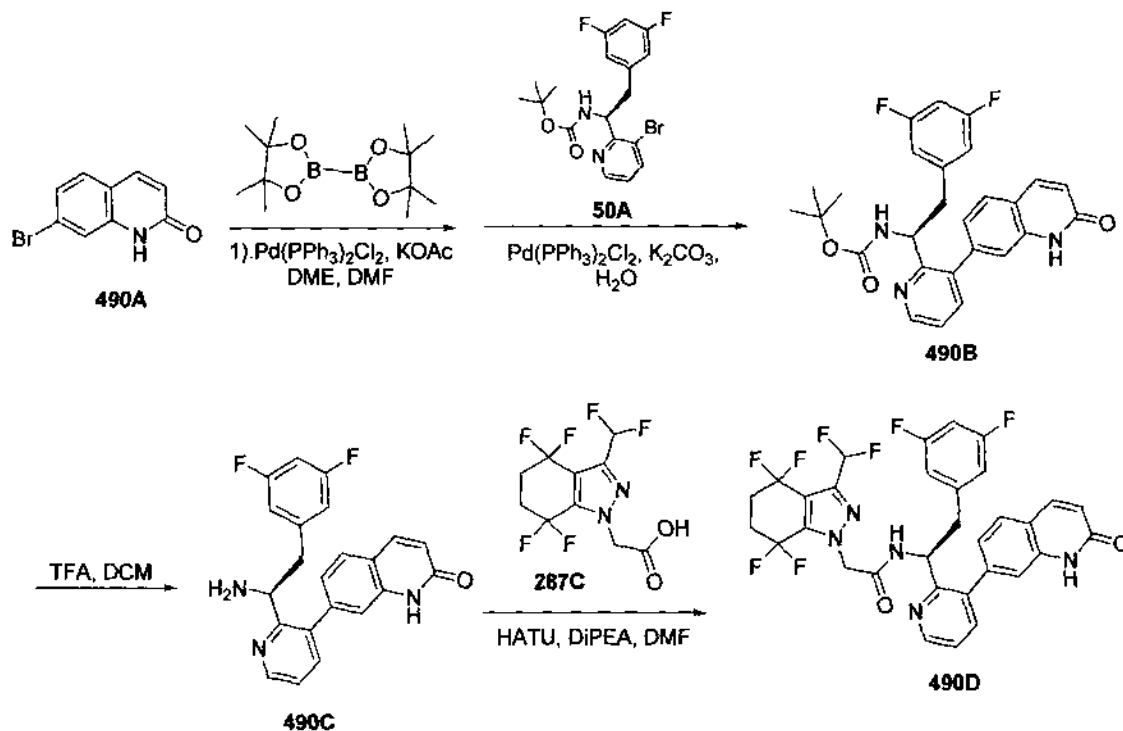
20

Síntesis de (S)-2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(2-oxoindolin-4-il)piridin-2-il)etil)acetamida (**489D**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **61F** sustituyendo **61C** por **287C** y **61E** por **489C** para proporcionar el compuesto deseado (17 mg): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,05 (d, 3H), 3,17-3,04 (m, 2H), 2,98 (dd, 1H), 2,51 (s, 4H); EM (*m/z*) 650,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo 490



- 5 Síntesis de 2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)piridin-2-il)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (**490B**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **489B** sustituyendo **489A** por 7-bromoquinolin-2(1H)-ona para proporcionar el compuesto deseado: EM ( $m/z$ ) 478,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

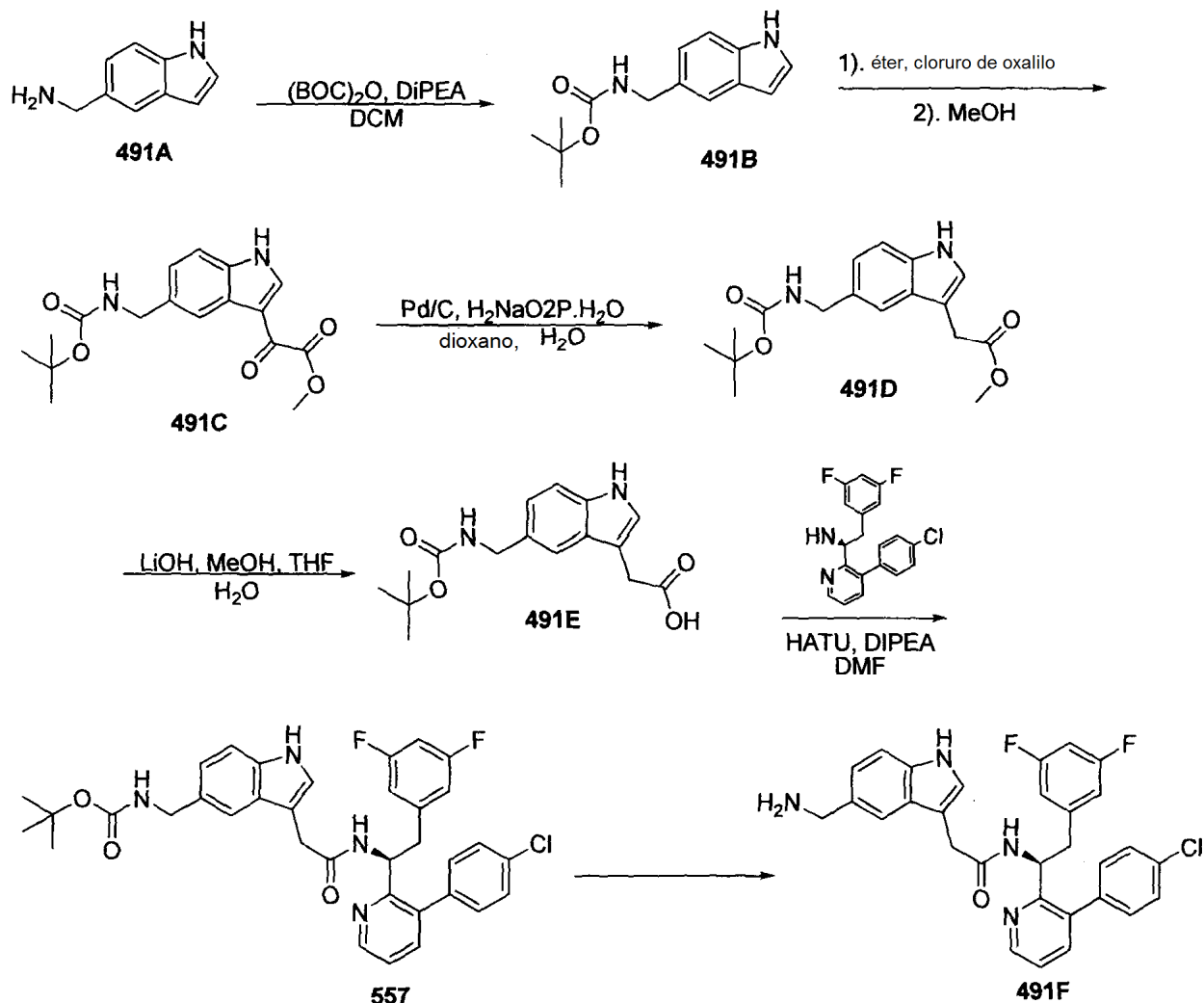
- 10 Síntesis de (S)-7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)quinolin-2(1H)-ona (**490C**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50C** sustituyendo **50B** por 2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)piridin-2-il)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo para proporcionar el compuesto deseado: EM ( $m/z$ ) 378,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 15 Síntesis de (S)-2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)piridin-2-il)etil)acetamida (**490D**):

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **61F** sustituyendo **61C** por **287C** y **61E** por **490C** para proporcionar el compuesto deseado (17 mg): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cd}_3\text{od}$ )  $\delta$  8,74 -8,66 (m, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,67 -7,56 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,65 (dd, 2H), 6,20 (d, 2H), 5,49 (t, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,00 (d, 2H), 2,62 -2,42 (m, 4H); EM ( $m/z$ ) 662,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplos 491 y 557

5 Síntesis de (1H-indol-5-il)metilcarbamato de *tert*-butilo (491B):

Un matraz de fondo redondo se cargó con (1H-indol-5-il)metanamina (2 g, 14 mmol), (BOC)<sub>2</sub>O (3 g, 14 mmol), DCM (100 ml) y DiPEA (2,4 ml, 14 mmol). La reacción se agitó hasta que se completó por CL/EM. La reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo 2X con DCM y 1X con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se usó el material en bruto en la siguiente reacción. EM (*m/z*) 246,9 [M+H]<sup>+</sup>

Síntesis de 2-(5-((*tert*-butoxicarbonylamino)metil)-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (491C):

Un matraz de fondo redondo se cargó con éter (20 ml) y (1H-indol-5-il)metilcarbamato de *tert*-butilo (3 g, 12 mmol), seguido de adición lenta de cloruro de oxalilo (1 ml, 11 mmol). La reacción se agitó hasta que cambió de color y después se filtró. El sólido se disolvió en MeOH (5 ml) y después se retiró el precipitado añadiendo éter. La mezcla se filtró y se secó al vacío para obtener 1,4 g del compuesto deseado en forma de la sal HCl que se usó sin purificación adicional. El rendimiento fue del 36 %.

20 Síntesis de 2-(5-((*tert*-butoxicarbonylamino)metil)-1H-indol-3-il)acetato de metilo (491D):

Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-(5-((*tert*-butoxicarbonylamino)metil)-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (1,4 g, 4 mmol), dioxano (100 ml), Pd/C (0,5 g), H<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>P·H<sub>2</sub>O (1 g, 9 mmol) y H<sub>2</sub>O (40 ml). La mezcla resultante se agitó a 120 °C hasta que se completó, como se indica por CL/EM. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró sobre un lecho de celite, aclarando con acetato de etilo. Las fases se repartieron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto deseado en forma de un aceite (660 mg, 52 %): EM (*m/z*) 318,8 [M+H]<sup>+</sup>

Síntesis de ácido 2-(5-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)-1H-indol-3-il)acético (**491E**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo 2-(5-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)-1H-indol-3-il)acetato de metilo por 2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)hexanoato de etilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 305,1 [M+H]<sup>+</sup>.

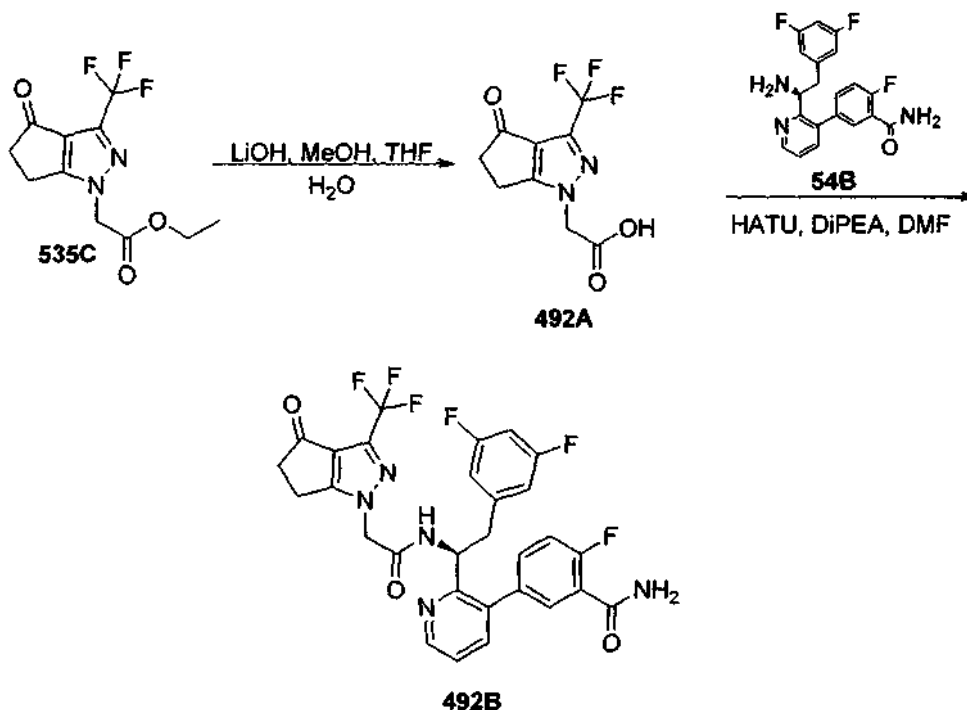
Síntesis de (3-(2-(1-(3-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilamino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)metilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (**557**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **36F** utilizando **36E** y ácido 2-(5-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)-1H-indol-3-il)acético para proporcionar 20 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 29 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 10,72 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (dd, 3H), 7,28-7,11 (m, 5H), 7,01 (s, 1H), 6,97-6,87 (m, 2H), 6,37 (d, 2H), 5,15 (d, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 1,34 (s, 9H); EM (*m/z*) 631,5 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-2-(5-(aminometil)-1H-indol-3-il)-N-(1-(3-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)acetamida (**491F**):

Un matraz de fondo redondo se cargó con (3-(2-(1-(3-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilamino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)metilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (18 mg, 0,3 mmol) y TFA:DCM 1:1 (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó por CL/EM, después se concentró 2X a partir de DCM y después se disolvió en ACN/H<sub>2</sub>O y se secó mediante liofilización para obtener el compuesto deseado (15 mg, 99 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 10,94 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 4H), 7,19 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,40 (d, 2H), 5,14 (dd, 1H), 3,99 (d, 2H), 3,48 (dd, 2H), 2,99-2,87 (m, 2H); EM (*m/z*) 531,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 492



Síntesis de ácido 2-(4-oxo-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acético (**492A**):

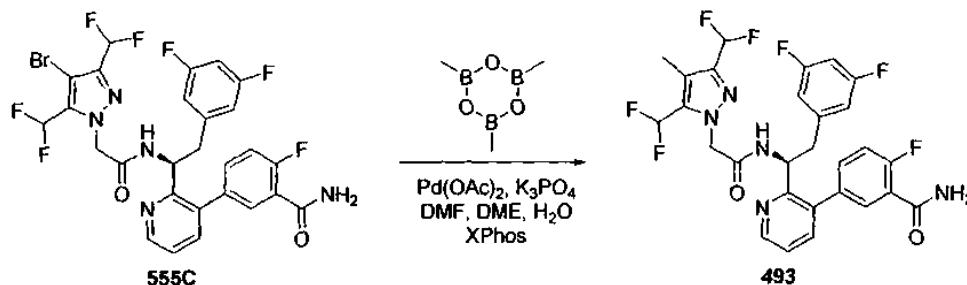
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 491 sustituyendo **491D** por 2-(4-oxo-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetato de etilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 249,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-oxo-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**492B**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** utilizando **54B** y ácido 2-(4-oxo-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acético para proporcionar 15,3 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 19 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{cd}_3\text{od}$ ) δ 8,70 (d, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41

(dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 -7,16 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,33 (d, 2H), 5,36 (t, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,08 (dd, 4H), 2,96 (d, 2H); EM ( $m/z$ ) 602,5 [M+H]<sup>+</sup>.

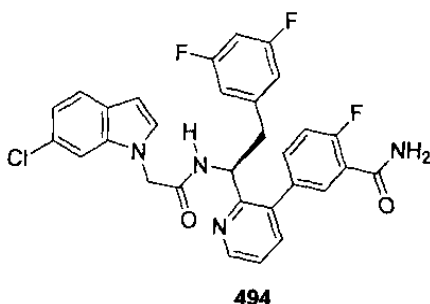
### Ejemplo 493



Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-4-metil-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**493**):

10 Un vial de 40 ml se cargó con **555C** (100 mg, 0,15 mmol), DMF (1 ml), DME (4 ml), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0,1 ml), Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mg, 0,01 mmol), XPhos (14 mg, 0,02 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 2 N (0,6 ml). Se calentó la mezcla en agitación durante una noche a 86 °C. Se dejó enfriar la reacción, después se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo 2X con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron por HPLC para dar 8 mg del compuesto deseado. El rendimiento fue del 9 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,73 -8,67 (m, 1H), 7,65 -7,56 (m, 1H), 7,49 -7,37 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,26 -7,16 (m, 1H), 7,09 -6,68 (m, 2H), 6,65 (t, 1H), 6,30 (d, 2H), 5,36 -5,28 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,12 -2,96 (m, 2H), 2,21 (s, 3H); EM ( $m/z$ ) 594,3 [M+H]<sup>+</sup>.

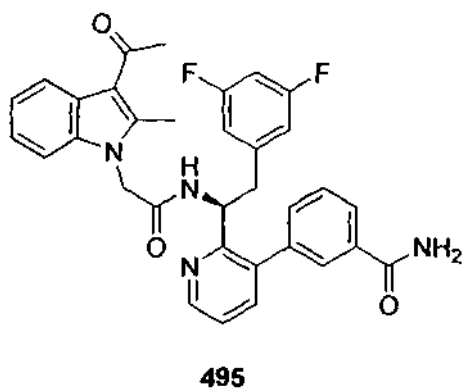
### Ejemplo 494



25 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(6-cloro-1H-indol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**494**):

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 56 sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 6-cloro-1H-indol para proporcionar el compuesto deseado (3 mg, 8 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 8,98 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,55 (d, 2H), 6,36 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,00 (d, 2H); EM ( $m/z$ ) 563,8 [M+H]<sup>+</sup>.

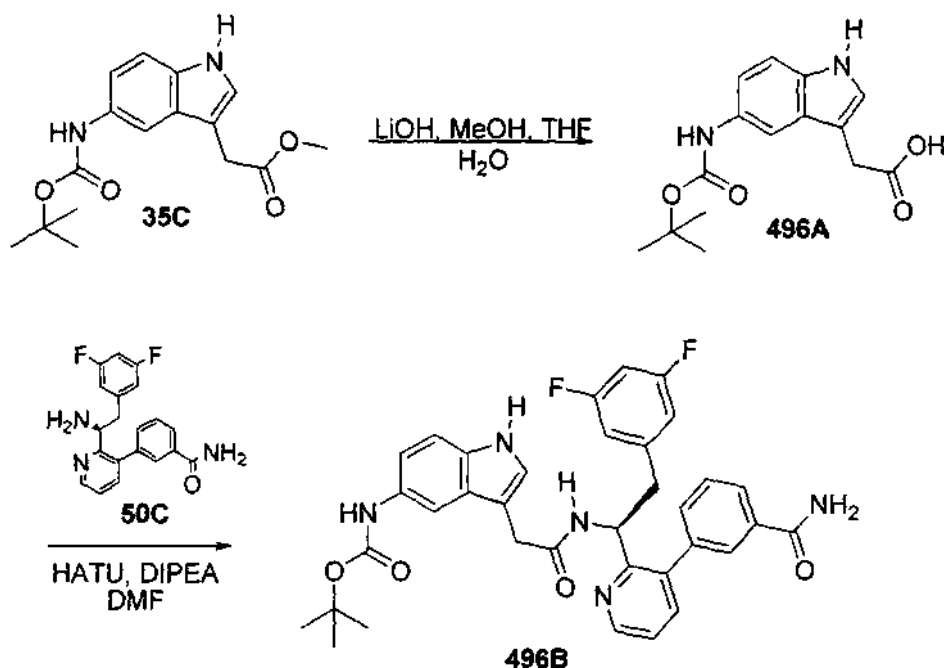
### Ejemplo 495



Síntesis de (S)-3-(2-(1-(2-(3-acetil-2-metil-1H-indol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)benzamida (**495**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50D** utilizando **50C** y ácido 2-(3-acetil-2-metil-1H-indol-1-il)acético para proporcionar 20 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 32 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 9,10 (d, 1H), 8,75 -8,65 (m, 1H), 7,90 (dd, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,49-7,35 (m, 4H), 7,22 (d, 1H), 7,15-7,02 (m, 2H), 6,94 (t, 1H), 6,58 (d, 2H), 5,17 (d, 1H), 4,86 (d, 2H), 3,01 (d, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,46 (s, 2H); EM (*m/z*) 567,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 496



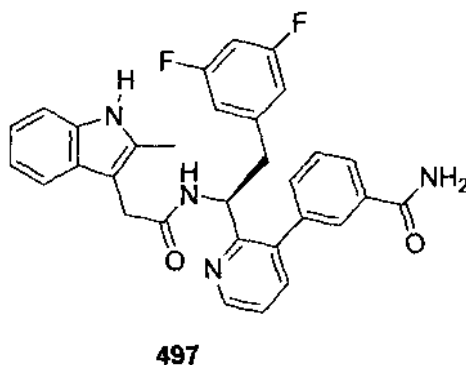
Síntesis de ácido 2-(5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1H-indol-3-il)acético (**496A**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 54 sustituyendo **54E** por **35C** para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 291,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 3-(2-(1-(3-(3-carbamoilfenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilamino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (**496B**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50D** utilizando **50C** y ácido 2-(5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1H-indol-3-il)acético para proporcionar 11 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 16 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 10,65 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,37 (t, 3H), 7,14 (d, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,37 (d, 2H), 5,22 (d, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,94 (d, 2H), 1,42 (s, 9H); EM (*m/z*) 626,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 497



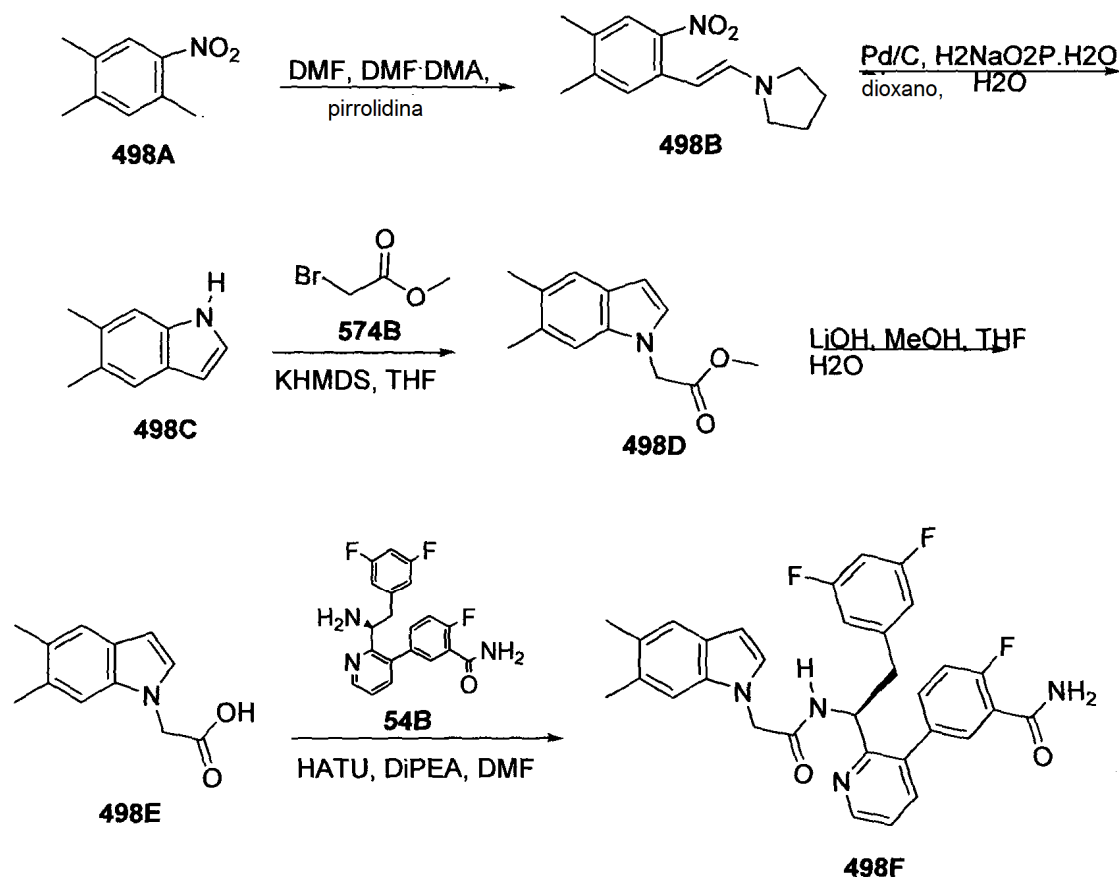
30



Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(2-metil-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**497**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50D** utilizando **50C** y ácido 2-(2-metil-1H-indol-3-il)acético para proporcionar 22 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 37 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 10,63 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,39 (dd, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,98 -6,84 (m, 2H), 6,76 (t, 1H), 6,50 (d, 2H), 5,14 (dd, 1H), 3,39 (c, 2H), 2,93 (d, 2H), 2,18 (s, 3H); EM (*m/z*) 525,4 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 498



Síntesis de 1-(4,5-dimetil-2-nitroestiril)pirrolidina (**498B**):

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 536 sustituyendo **536C** por 1,2,4-trimetil-5-nitrobenceno para proporcionar el compuesto deseado.

Síntesis de 5,6-dimetil-1H-indol (**498C**):

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 536 sustituyendo **536D** por 1-(4,5-dimetil-2-nitroestiril)pirrolidina para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 146,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 2-(5,6-dimetil-1H-indol-1-il)acetato de metilo (**498D**):

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo **478B** por 2-bromoacetato de metilo y **478A** por 5,6-dimetil-1H-indol para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 218,2 [M+H]<sup>+</sup>.

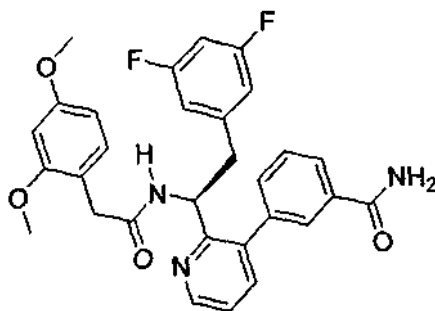
Síntesis de ácido 2-(5,6-dimetil-1H-indol-1-il)acético (**498E**):

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo **478C** de 2-(5,6-dimetil-1H-indol-1-il)acetato de metilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 204,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5,6-dimetil-1H-indol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**498F**):

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo **54F** por ácido 2-(5,6- dimetil-1H-indol-1-il)acético para proporcionar el compuesto deseado (5 mg, 9 %): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, dmsO)  $\delta$  8,83 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,69 -7,56 (m, 3H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (dd, 2H), 7,30 -7,22 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,58 (d, 2H), 6,17 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,00 (d, 2H), 2,19 (d, 6H); EM ( $m/z$ ) 557,6 [M+H] $^+$ .

10 **Ejemplo 499**

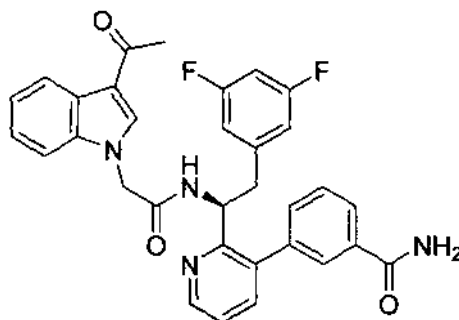


**499**

Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(2,4-dimetoxifenil)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**499**):

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50D** utilizando **50C** y ácido 2-(2,4-dimetoxifenil)acético para proporcionar 21 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 40 %: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, dmsO)  $\delta$  8,65 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 -7,59 (m, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,45 -7,35 (m, 3H), 6,91 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,46 (d, 2H), 6,42 (d, 1H), 6,33 (dd, 1H), 5,23 -5,13 (m, 1H), 3,68 (s, 3H),  
20 3,59 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 2,92 (d, 2H); EM ( $m/z$ ) 532,2[M+H] $^+$ .

**Ejemplo 500**

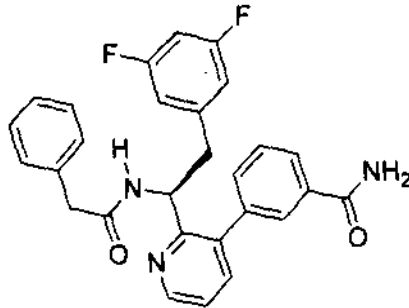


**500**

25 Síntesis de (S)-3-(2-(1-(2-(3-acetil-1H-indol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)benzamida (**500**):

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50D** utilizando **50C** y ácido 2-(3-acetil-1H-indol-1-il)acético para proporcionar 22,6 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 37 %: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, dmsO)  $\delta$  9,11 (d, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,49 -7,34 (m, 4H), 7,11 (td, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,60 (d, 2H), 5,18 (dd, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,09 -2,96 (m, 2H), 2,35 (s, 3H); EM ( $m/z$ ) 553,34 [M+H] $^+$ .

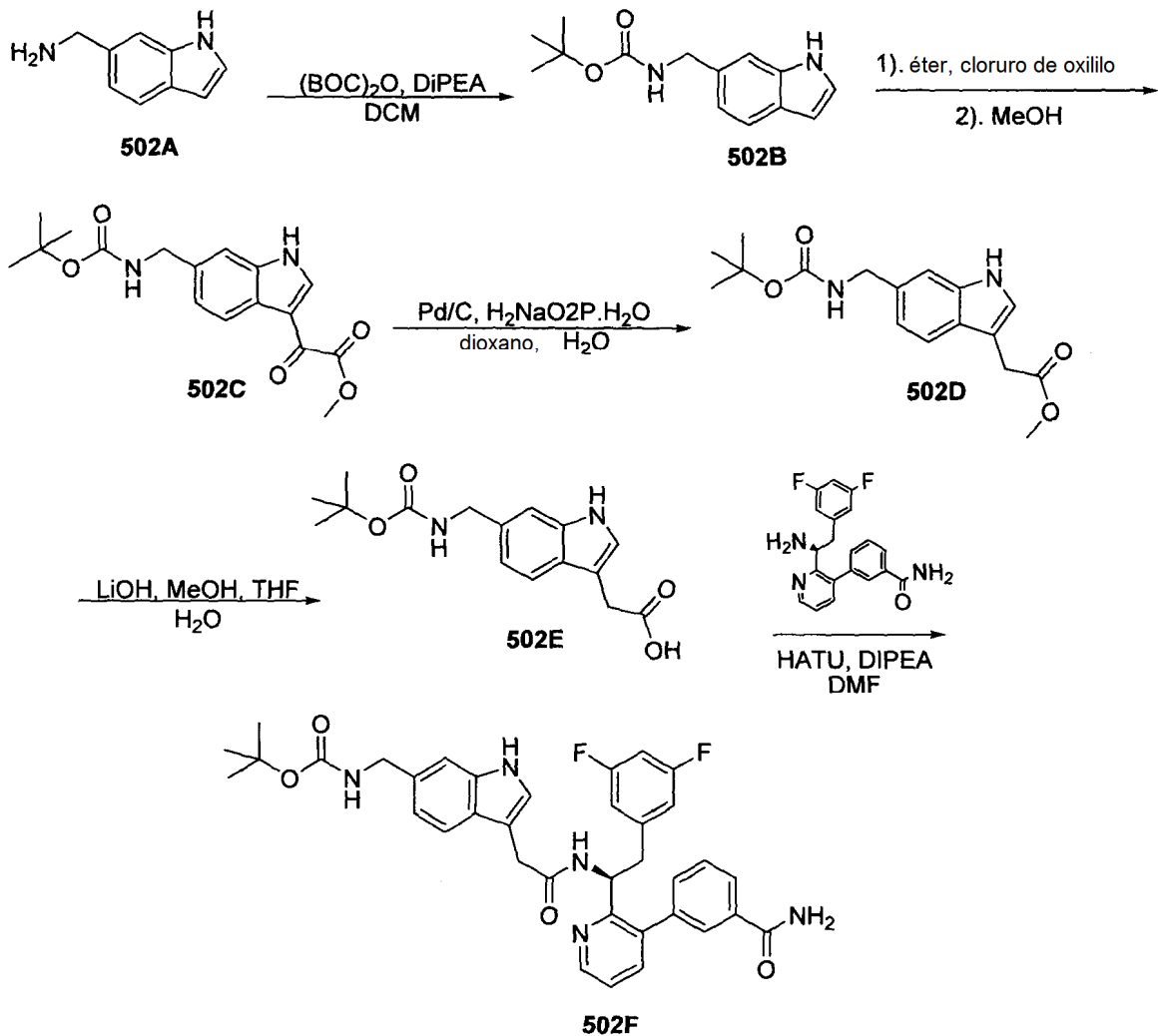
## Ejemplo 501

**501**

5 Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-fenilacetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**501**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50D** utilizando **50C** y ácido 2-fenilacético para proporcionar 21 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 40 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 8,72 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43 (ddd, 4H), 7,18 -7,10 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,51 (d, 2H), 5,15 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,28 (d, 1H), 2,96 (d, 2H); EM (m/z) 472,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 502



15

Síntesis de (1H-indol-6-il)metilcarbamato de *terc*-butilo etilo (**502B**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 491 sustituyendo **491A** de etilo (1H-indol-6-il)metanamina para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 246,7 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 2-(6-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (**502C**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 491 sustituyendo **491B** por (1H-indol-6-il)metilcarbamato de *terc*-butilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 333,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 2-(6-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-1H-indol-3-il)acetato de metilo (**502D**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 491 sustituyendo **491C** por 2-(6-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 319,0 [M+H]<sup>+</sup>.

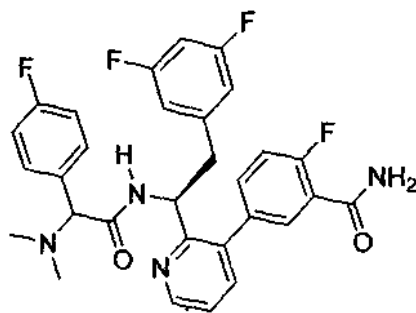
Síntesis de ácido 2-(6-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-1H-indol-3-il)acético (**502E**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 491 sustituyendo **491D** por 2-(6-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-1H-indol-3-il)acetato de etil metilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 304,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (3-(2-(1-(3-(3-carbamoilfenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilamino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-il)metilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (**502F**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50D** utilizando **50C** y ácido 2-(6-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-1H-indol-3-il)acético para proporcionar 30 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 44 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 10,69 (s, 1H), 8,66-8,62 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,48-7,35 (m, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,47 (d, 2H), 5,19 (d, 1H), 4,12 (d, 2H), 3,44 (d, 2H), 2,94 (d, 2H), 1,36 (s, 9H); EM (*m/z*) 640,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 503

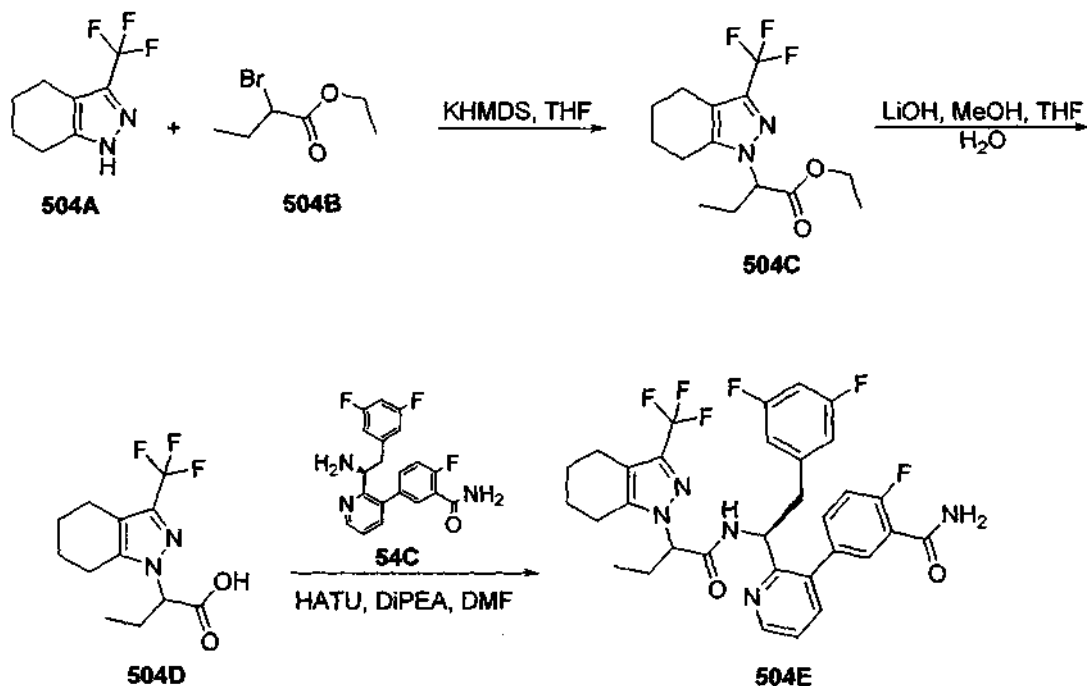


**503**

Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**503**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo **54F** por ácido 2-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)acético para proporcionar el compuesto deseado (el primer pico de HPLC, 3 mg, 4 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 10,07-9,97 (m, 1H), 9,51-9,44 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,38-7,21 (m, 6H), 6,98 (s, 1H), 6,68 (d, 2H), 5,26 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,07 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); EM (*m/z*) 551,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 504

5 Síntesis de 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)butanoato de etilo (**504C**):

Un MFR se cargó con 3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol (1 g, 5 mmol), KHMDS (1,3 g, 7 mmol) y THF (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. después se añadió 2-bromobutanoato de etilo (0,7 mg, 5 mmol). La mezcla se agitó hasta que se completó por CL/EM, después se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo 2X con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el compuesto deseado que se usó en bruto en la siguiente reacción; EM (*m/z*) 305,3 [M+H]<sup>+</sup>.

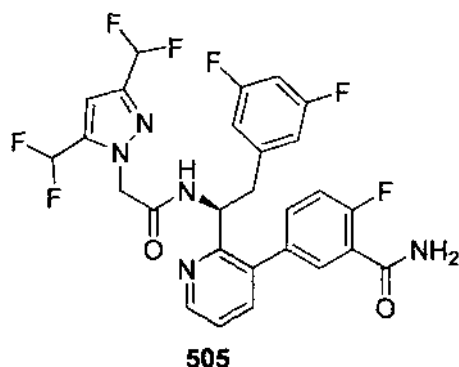
Síntesis de ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)butanoico (**504D**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 54 sustituyendo **54E** por 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)butanoato de etilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 277,3 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)butanamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**504E**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo **54F** por ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)butanoico para proporcionar el compuesto deseado (24 mg, 28 %): EM (*m/z*) 631,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 505

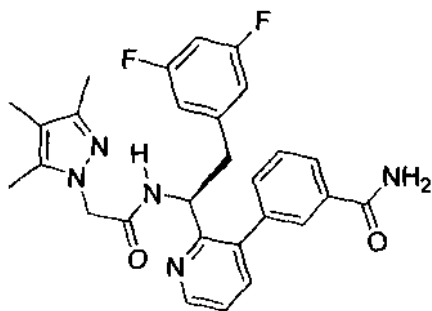


30

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**505**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **56B** sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 3,5- bis(difluorometil)-1H-pirazol para proporcionar el compuesto deseado (25 mg, 62 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 9,01 (d, 1H), 8,68 (dd, 1H), 7,68 -7,57 (m, 3H), 7,41 (dd, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,33 -7,24 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,51 (d, 2H), 5,21-5,10 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,98 (dd, 2H); EM (*m/z*) 579,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 506

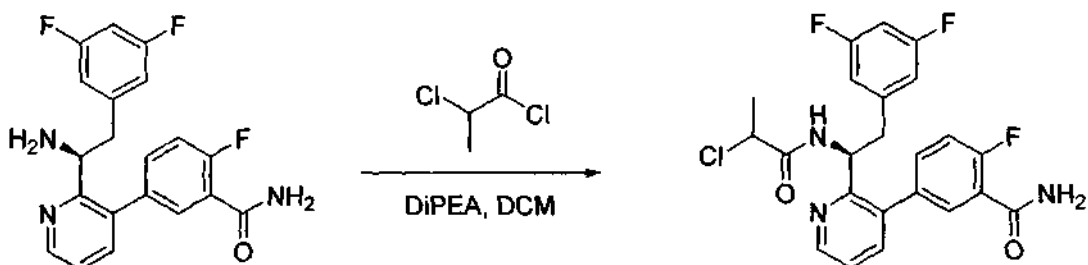


**506**

Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**506**):

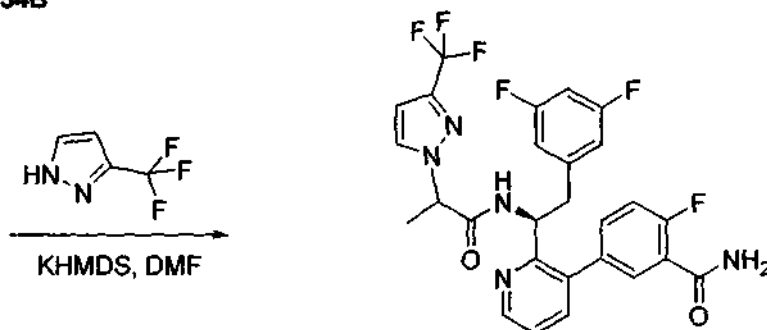
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50D** utilizando **50C** y ácido 2-(3,4,5-trimetil-1H-pirazol-1-il)acético para proporcionar 21 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 40 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,67 (dd, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,45 -7,38 (m, 3H), 6,91 (t, 1H), 6,48 (d, 2H), 5,18 (dd, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,04 -2,88 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,78 (s, 3H); EM (*m/z*) 504,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 507



**54B**

**507A**



**507B**

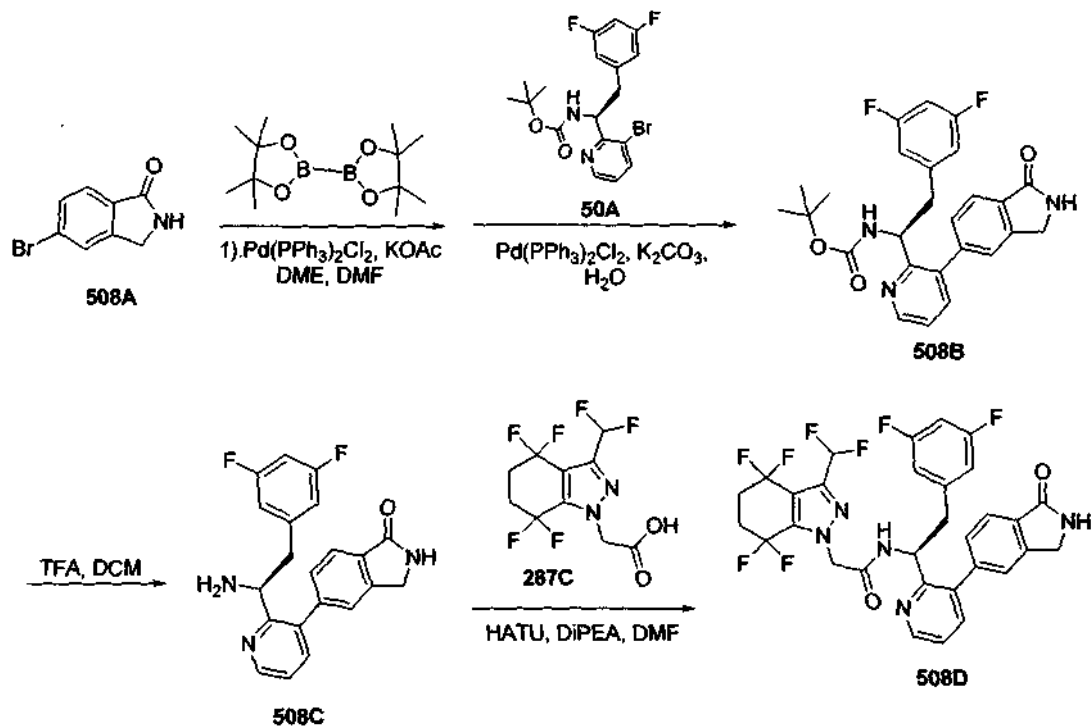
Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-cloropropanamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**507A**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 56 sustituyendo cloruro de 2-cloroacetilo por cloruro de 2-cloropropanoilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 462,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)propanamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**507B**):

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **56B** sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 3-(trifluorometil)-1H-pirazol y **56A** por **507A** para proporcionar el compuesto deseado (27 mg, 80 %): EM (*m/z*) 562,3 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 508



10

Síntesis de 2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(1-oxoisoindolin-5-il)piridin-2-il)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (**508B**):

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **489B** sustituyendo **489A** por 5-bromoisoindolin-1-ona para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 466,2 [M+H]<sup>+</sup>.

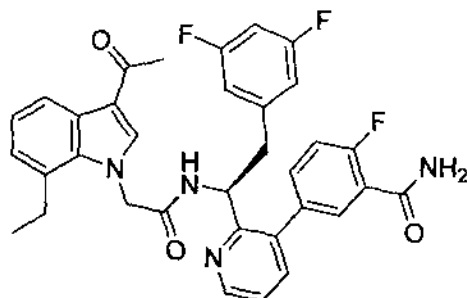
Síntesis de (S)-5-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)isoindolin-1-ona (**508C**):

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50C** sustituyendo **50B** por 2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(1-oxoisoindolin-5-il)piridin-2-il)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 366,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Síntesis de (S)-2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(1-oxoisoindolin-5-il)piridin-2-il)etil)acetamida (**508D**):

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **61F** sustituyendo **61C** por **287C** y **61E** por **508C** para proporcionar el compuesto deseado (34 mg): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, *cd*<sub>3</sub>od) δ 8,78 -8,68 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,75 -6,63 (m, 1H), 6,26 (d, 2H), 5,43 -5,32 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,42 (c, 2H), 3,16 -2,93 (m, 3H), 2,66 -2,39 (m, 4H); EM (*m/z*) 650,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 509



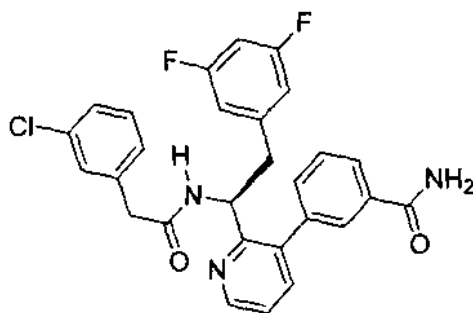
509

- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3-acetil-7-etil-1H-indol-1-yl)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-yl)-2-fluorobenzamida (**509**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** utilizando **54B** y ácido 2-(3-acetil-7-etil-1H-indol-1-yl)acético para proporcionar 15 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 18 %:  
 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 9,10 (d, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,52 -7,48 (m, 1H), 7,41 (dd, 2H), 7,32 -7,24 (m, 1H), 7,07 -6,92 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,63 (d, 2H), 5,14 (dd, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,02 (d, 2H), 2,52 (dd, 3H), 2,33 (s, 3H); EM (*m/z*) 599,7 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 510

15



510

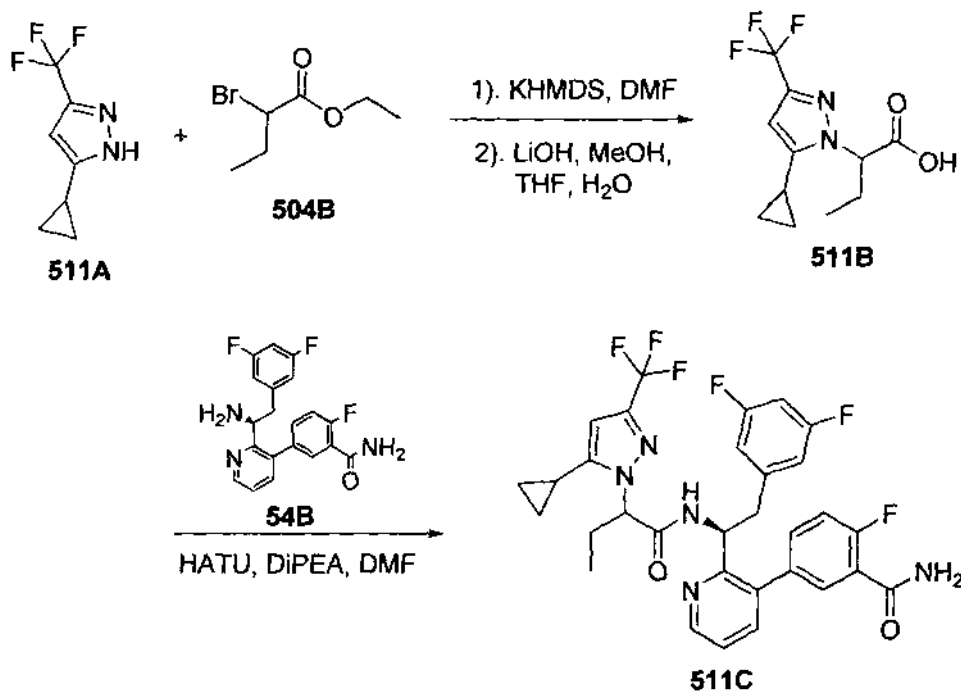
Síntesis de (S)-3-(2-(1-(2-(3-clorofenil)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-yl)benzamida (**510**):

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50D** utilizando **50C** y ácido 2-(3-clorofenil)acético para proporcionar 18 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 40 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 8,79 (d, 1H), 8,67 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,44 (ddd, 4H), 7,19 (d, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,50 (d, 2H), 5,15 (dd, 1H), 3,37 (dd, 2H), 2,96 (d, 2H); EM (*m/z*) 506,6 [M+H]<sup>+</sup>.

25



## Ejemplo 511



- 5 Síntesis de 2-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)butanoato de etilo:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo **478B** por **504B** para proporcionar el compuesto deseado: EM ( *m/z*) 291,1 [M+H]<sup>+</sup>.

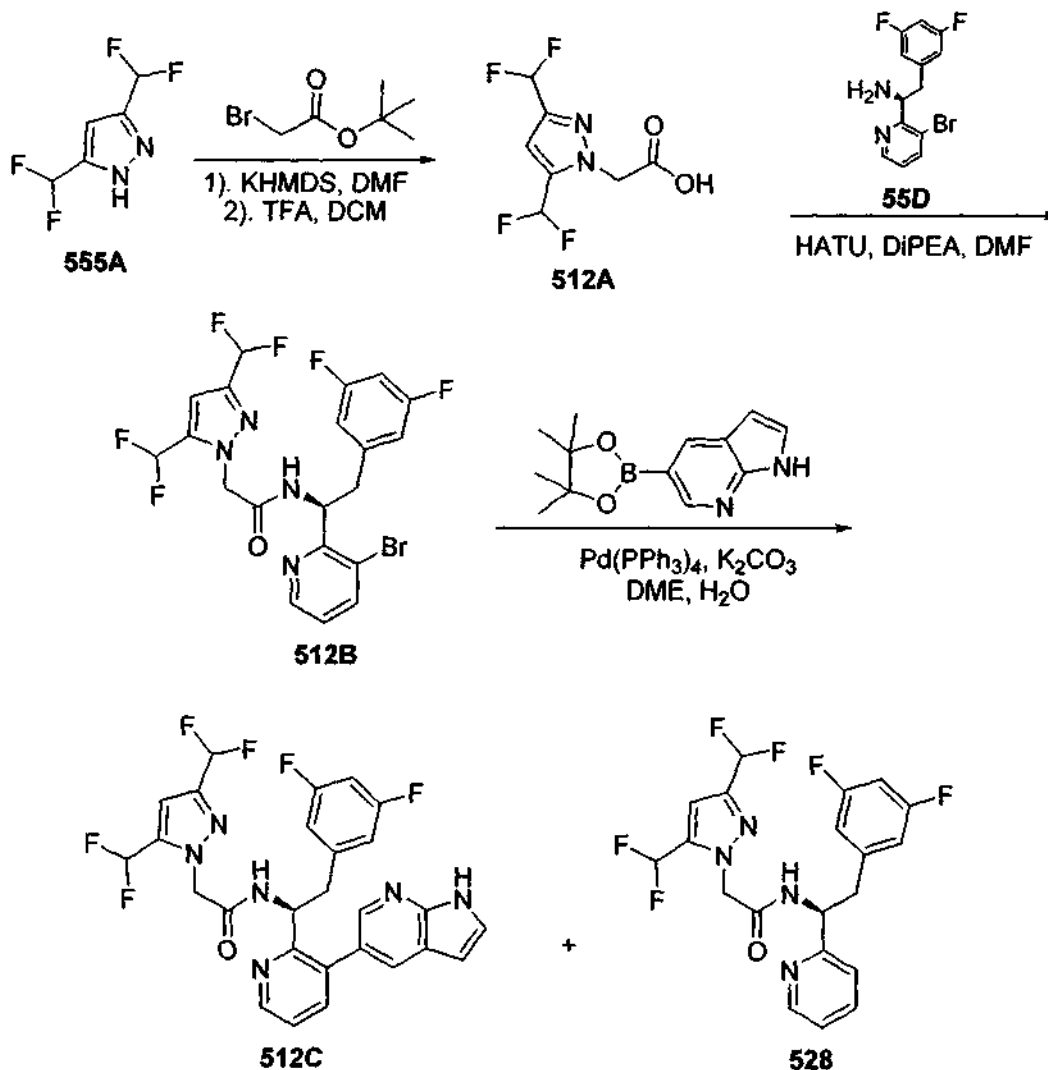
- 10 Síntesis de ácido 2-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)butanoico (**511B**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo **478C** por 2-(5- ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)butanoato de etilo para proporcionar el compuesto deseado: EM ( *m/z*) 263,1 [M+H]<sup>+</sup>.

- 15 Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazoM-il)butanamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**511C**):

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo ácido 2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)butanoico para proporcionar el compuesto deseado (32 mg, 39 %): EM ( *m/z*) 616,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplos 512 y 528

5 Síntesis de 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetato de *tert*-butilo:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo 2-bromo-3-metilbutanoato de etilo por 2-bromoacetato de *tert*-butilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 285,0 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Síntesis de ácido 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético (**512A**):

Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetato de *tert*-butilo (1,3 g, 4,6 mmol) y TFA:DCM 1:1 (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó por CL/EM, después se concentró 2X a partir de DCM. La mezcla en bruto se usó tal cual en siguiente reacción. EM (*m/z*) 227,0 [M+H]<sup>+</sup>.

15

Síntesis de (S)-2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-(1-(3-bromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)acetamida (**512B**):

20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo ácido 2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acético y **54B** por **55D** para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 521,9 [M+H]<sup>+</sup>.

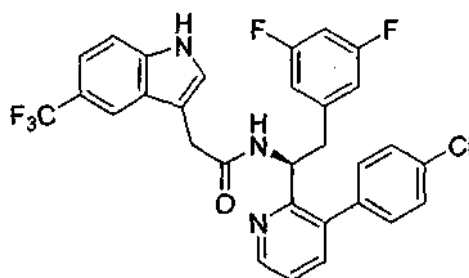
25

Síntesis de (S)-N-(1-(3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamida (**512C**) y (S)-2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(piridin-2-il)etil)acetamida (**528**):

5 Un vial de microondas se cargó con **512B** (100 mg, 0,2 mmol), DMF (0,5 ml), DME (1,5 ml), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (51 mg, 0,2 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11 mg, 0,01 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39 mg, 0,3 mmol) disuelto en agua (0,3 ml). La mezcla se sometió a microondas a 150 °C durante 30 minutos. Se dejó enfriar la reacción, después se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo 2X con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera después se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por HPLC para dar los compuestos deseados (**512C**, 5 mg, 5 %) y (**528**, 5 mg, 6 %): **512C** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 11,76 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,41 (d, 3H), 5,19 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,05 (d, 1H), 2,97 (d, 1H); EM (*m/z*) 559,1 [M+H]<sup>+</sup>; **528** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,89 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,07-6,92 (m, 2H), 6,84 (dd, 4H), 5,13 (d, 1H), 4,97 (c, 2H), 3,17 (dd, 1H), 3,07-2,95 (m, 1H); EM (*m/z*) 443,0 [M+H]<sup>+</sup>.

15

### Ejemplo 513



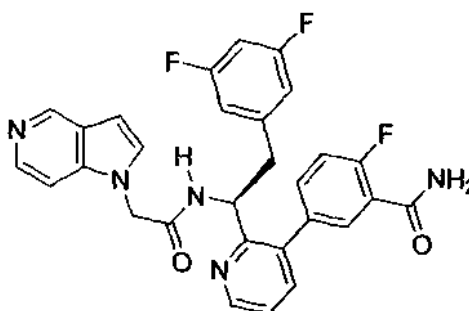
**513**

20 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acetamida (**513**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **36F** utilizando **36E** y **54F** para proporcionar 17,8 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 30 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 11,25 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (dd, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,38 (d, 2H), 5,14 (c, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,91 (t, 2H); EM (*m/z*) 570,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25

### Ejemplo 514



**514**

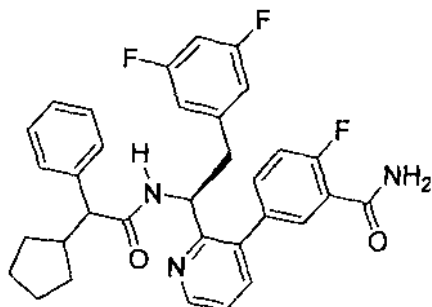
30

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**514**):

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 56 sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 1H-pirrol[3,2-c]piridina para proporcionar el compuesto deseado (23 mg, 62 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 9,21 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,62 (dd, 3H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,55 (d, 2H), 5,15 (dd, 1H), 5,07 (d, 2H), 3,10-2,96 (m, 2H); EM (*m/z*) 530,5 [M+H]<sup>+</sup>.

40

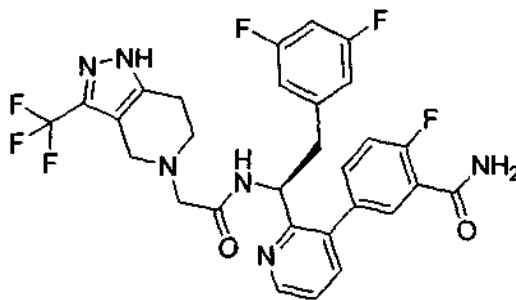
## Ejemplo 515

**515**

5 Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-ciclopentil-2-fenilacetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**515**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo **54F** por ácido 2-ciclopentil-2-fenilacético para proporcionar el compuesto deseado (el segundo pico de HPLC, 12 mg, 16 %):  
 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 10,16 -10,05 (m, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,79 -7,65 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48 -7,35 (m, 2H), 7,35 -7,28 (m, 2H), 7,18 (t, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,35 (d, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 2,91 (d, 3H), 2,58 (s, 4H), 2,33 (s, 4H); EM (*m/z*) 558,6 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 516

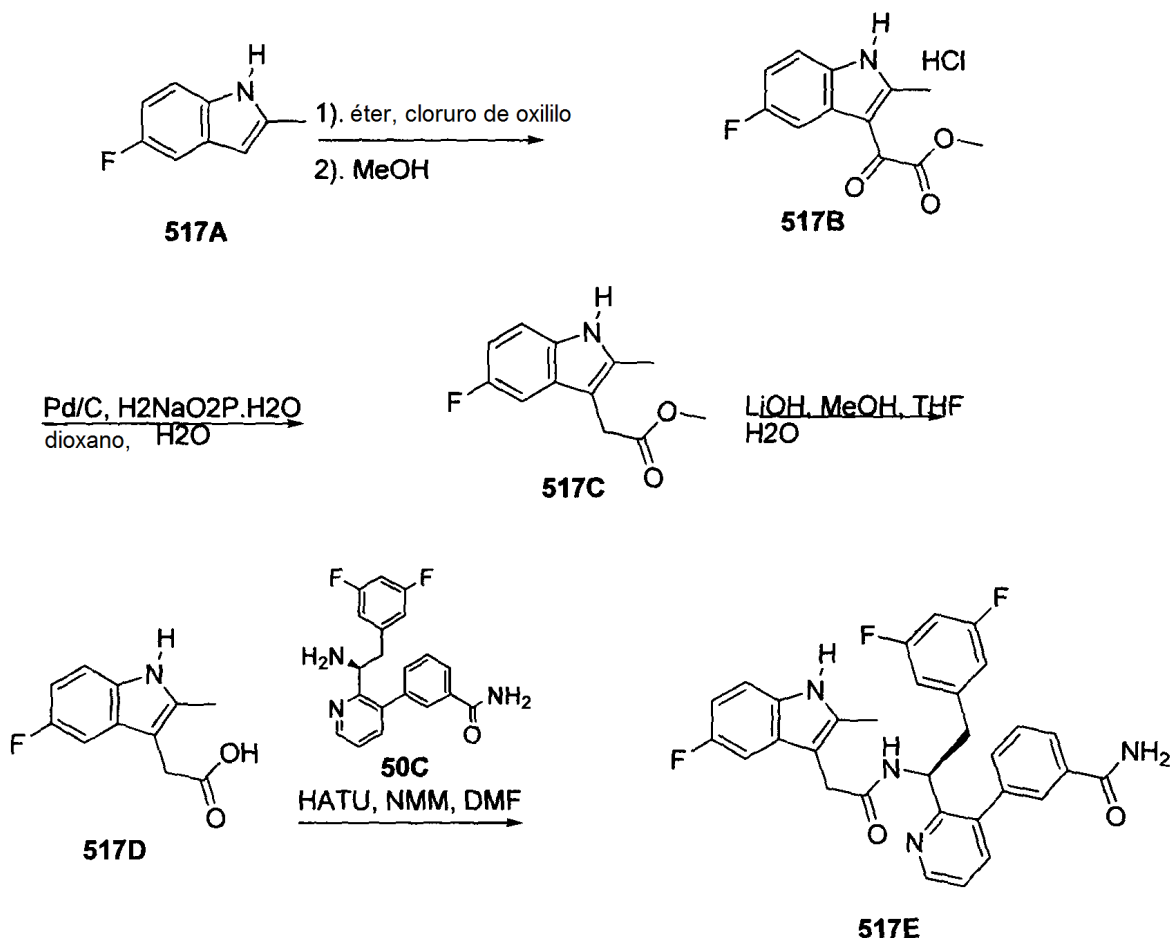
**516**

15 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-pirazol[4,3-c]piridin-5(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**516**):

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **56B** sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[4,3-c]piridina para proporcionar el compuesto deseado (1 mg, 2 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,71 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,55 -7,49 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,21 (d, 2H), 6,72-6,62 (m, 1H), 6,35 (s, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,48 (d, 2H), 3,17 -3,00 (m, 4H), 2,99 -2,89 (m, 2H); EM (*m/z*) 603,3 [M+H]<sup>+</sup>.

25

## Ejemplo 517



5 Síntesis de clorhidrato de 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (**517B**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 54 sustituyendo **54C** por 5-fluoro-2- metil-1H-indol para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 236,3 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Síntesis de 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo (**517C**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 54 sustituyendo **54D** por clorhidrato de 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 222,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Síntesis de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)acético (**517D**):

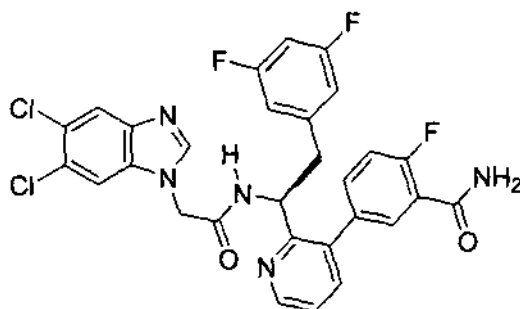
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 54 sustituyendo **54E** por 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 208,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**517E**):

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50D** utilizando **50C** y ácido 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)acético para proporcionar 17 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 27 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 10,75 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,39 (dd, 2H), 7,10 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,76 -6,65 (m, 1H), 6,47 (d, 2H), 5,13 (t, 1H), 3,43 -3,30 (m, 2H), 2,93 (d, 2H), 2,18 (s, 3H); EM (*m/z*) 543,8 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo 518

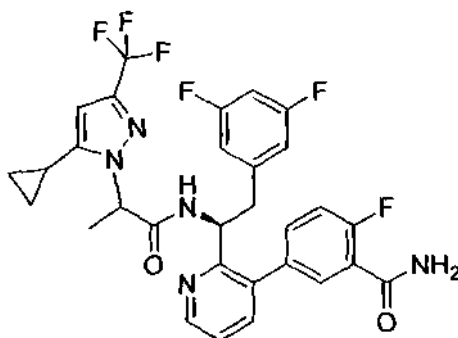


518

5 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (518):

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 56 sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol para proporcionar el compuesto deseado (19 mg, 45 %): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, dmsó)  $\delta$  9,13 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,61 (dd, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 -7,35 (m, 2H), 7,31 -7,23 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,55 (d, 2H), 5,20 -5,10 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,02 (d, 2H); EM ( $m/z$ ) 599,3 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

## 15 Ejemplo 519



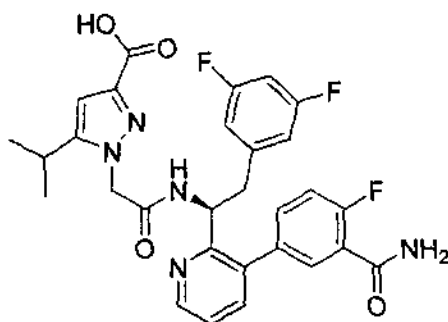
519

20 Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)propanamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (519):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de 56B sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 5-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol y 56A por 507A para proporcionar el compuesto deseado (23 mg, 64 %): EM ( $m/z$ ) 602,3 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

25

## Ejemplo 521

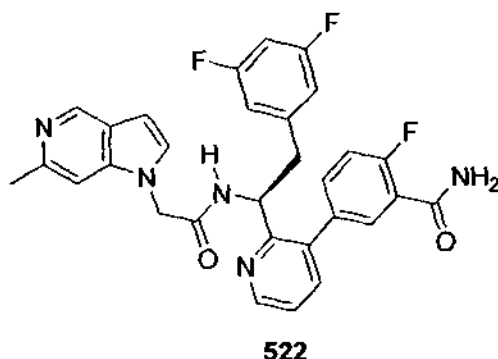


521

Síntesis de ácido (S)-1-(2-(1-(3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilamino)-2-oxoetil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico (**521**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **56B** sustituyendo 1H-benzo[g]indol por ácido 5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxílico para proporcionar el compuesto deseado (2 mg, 5 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 8,71 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,69 -7,56 (m, 3H), 7,48 -7,36 (m, 3H), 7,34 -7,26 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,50 (d, 3H), 5,16 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,03 -2,88 (m, 4H), 1,18 (d, 6H); EM (*m/z*) 566,4 [M+H]<sup>+</sup>.

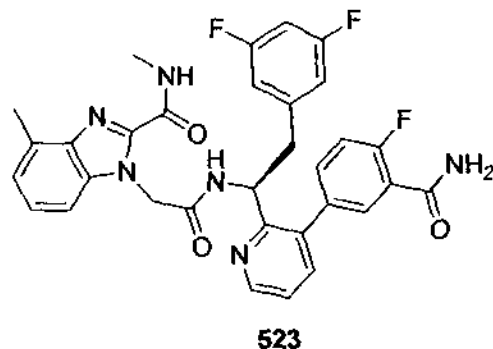
#### Ejemplo 522



Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(6-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**522**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 56 sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 6-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina para proporcionar el compuesto deseado (9 mg, 24 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 9,09 (d, 2H), 8,71 (d, 1H), 7,62 (dd, 4H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 -7,25 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,57 (d, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,98 (d, 2H), 3,02 (d, 2H), 2,63 (s, 3H); EM (*m/z*) 544,5 [M+H]<sup>+</sup>.

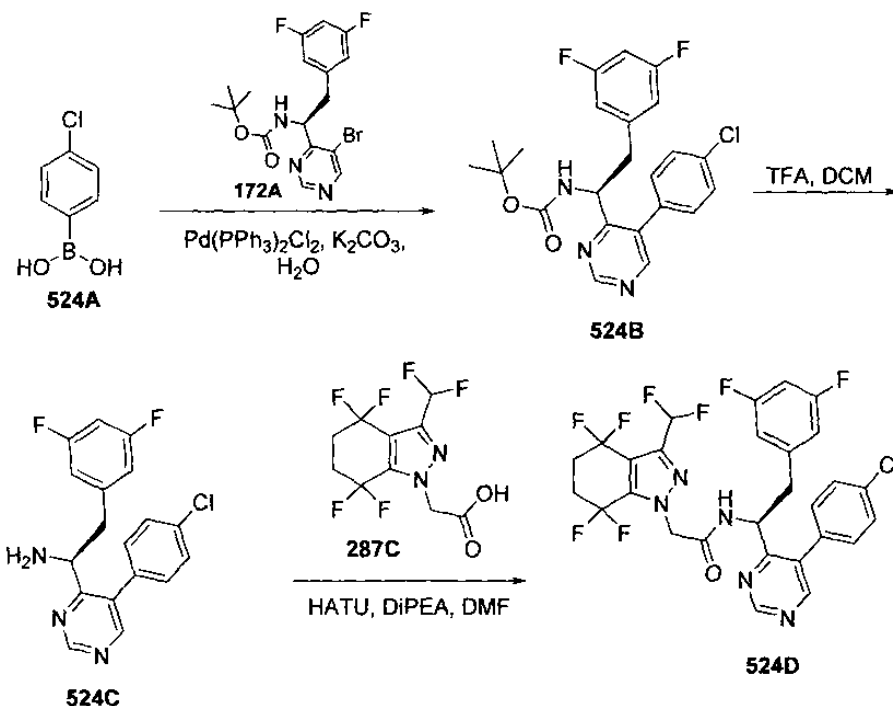
#### Ejemplo 523



Síntesis de (S)-1-(2-(1-(3-(3-carbamoil-4-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilamino)-2-oxoetil)-N,4-dimetil-1H-benzo [d] imidazol-2-carboxamida (**523**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo **54F** por ácido 2-(4-metil-2-(metilcarbamoil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético para proporcionar el compuesto deseado (24 mg, 37 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 9,29 (d, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,69 -7,60 (m, 3H), 7,54 -7,48 (m, 1H), 7,48 -7,35 (m, 4H), 7,33 -7,24 (m, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,60 (d, 2H), 5,21 -5,07 (m, 4H), 4,01 (c, 2H), 3,02 (dd, 2H), 2,58 (d, 3H); EM (*m/z*) 601,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 524

5 Síntesis de 1-(5-(4-clorofenil)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (**524B**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **489B** partiendo de la etapa 2 y sustituyendo **489A** por ácido 4-clorofenilborónico y **50A** por **172A** para proporcionar el compuesto deseado: MS(*m/z*) 446,5 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Síntesis de (S)-1-(5-(4-clorofenil)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanamina (**524C**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50C** sustituyendo **50B** por 1-(5-(4-clorofenil)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 346,3 [M+H]<sup>+</sup>.

15

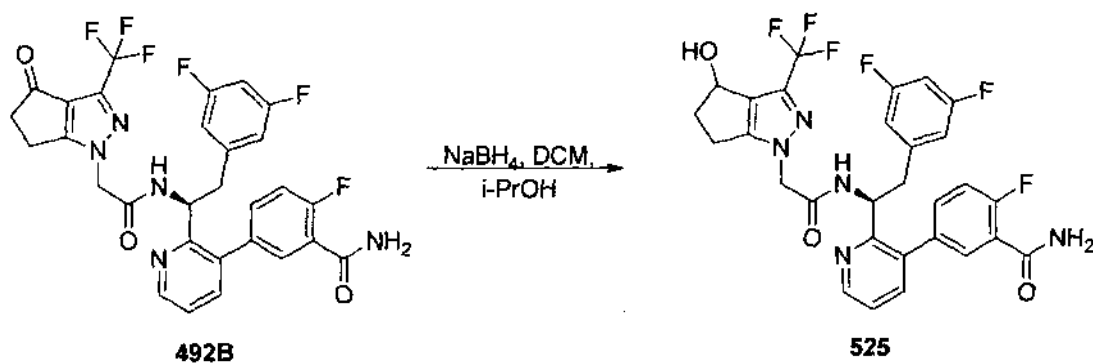
Síntesis de (S)-N-(1-(5-(4-clorofenil)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**524D**):

20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **61F** sustituyendo **61C** por **287C** y **61E** por **524C** para proporcionar el compuesto deseado (25 mg): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 9,21 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,94-6,61 (m, 2H), 6,34 (d, 2H), 5,41 (c, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,03 (d, 2H), 2,62-2,40 (m, 4H); EM (*m/z*) 630,7 [M+H]<sup>+</sup>.

25

## Ejemplo 525

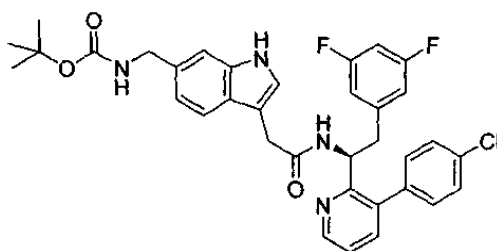




Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-hidroxi-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**525**):

Un matraz de fondo redondo se cargó con (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-oxo-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-ciclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (10 mg, 0,2 mmol), DCM (3 ml), i-PrOH (0,25 ml) y NaBH<sub>4</sub> (8 mg, 0,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó por CL/EM, después se detuvo con HCl 1 N y se concentró. La mezcla se disolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC para obtener el compuesto deseado (7,8 mg, 65 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,69 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,47 -7,38 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,83 (d, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,41 -2,30 (m, 1H); EM (m/z) 586,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 526

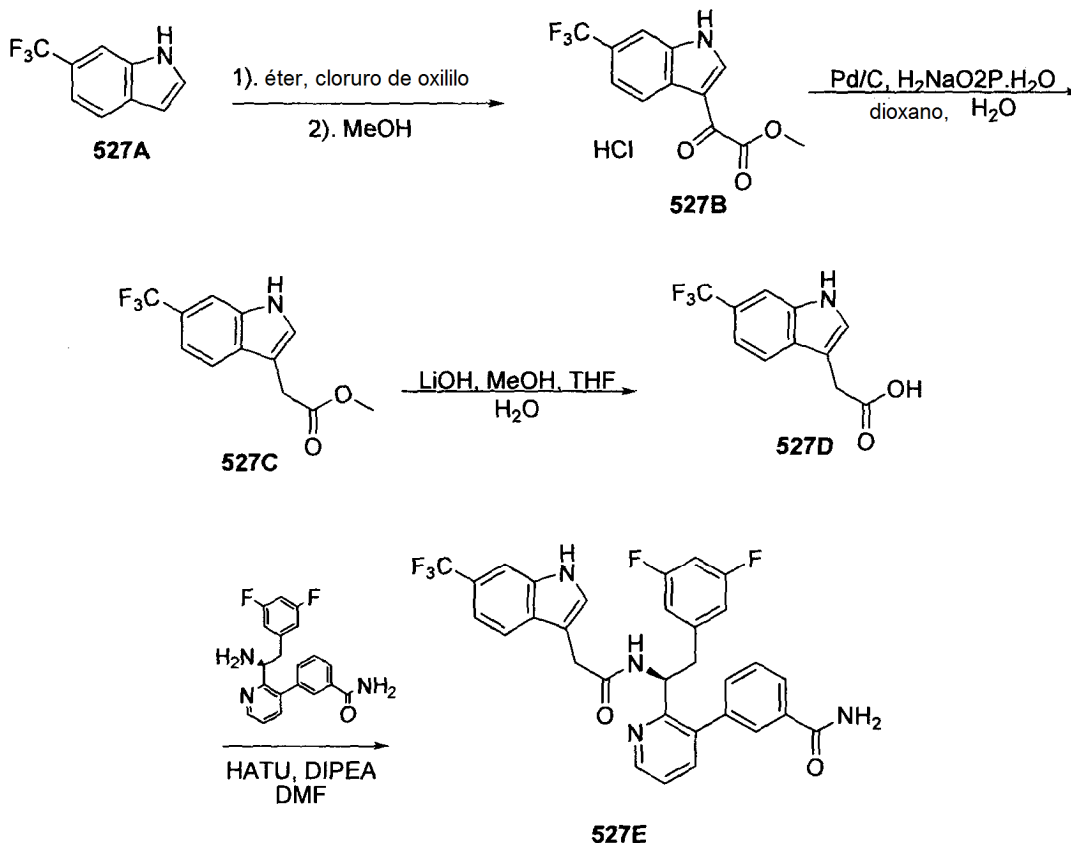


**526**

Síntesis de (3-(2-(1-(3-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilamino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-il)metilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (**526**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **36F** utilizando **36E** y ácido 2-(6-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-1H-indol-3-il)acético para proporcionar 24 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 33 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 10,70 (s, 1H), 8,65 -8,61 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,41 -7,32 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (dd, 3H), 7,13 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,42 (d, 2H), 5,19 -5,08 (m, 1H), 4,12 (d, 2H), 3,44 (d, 2H), 2,95 -2,88 (m, 2H), 1,36 (s, 9H); EM (m/z) 631,7 [M+H]<sup>+</sup>.

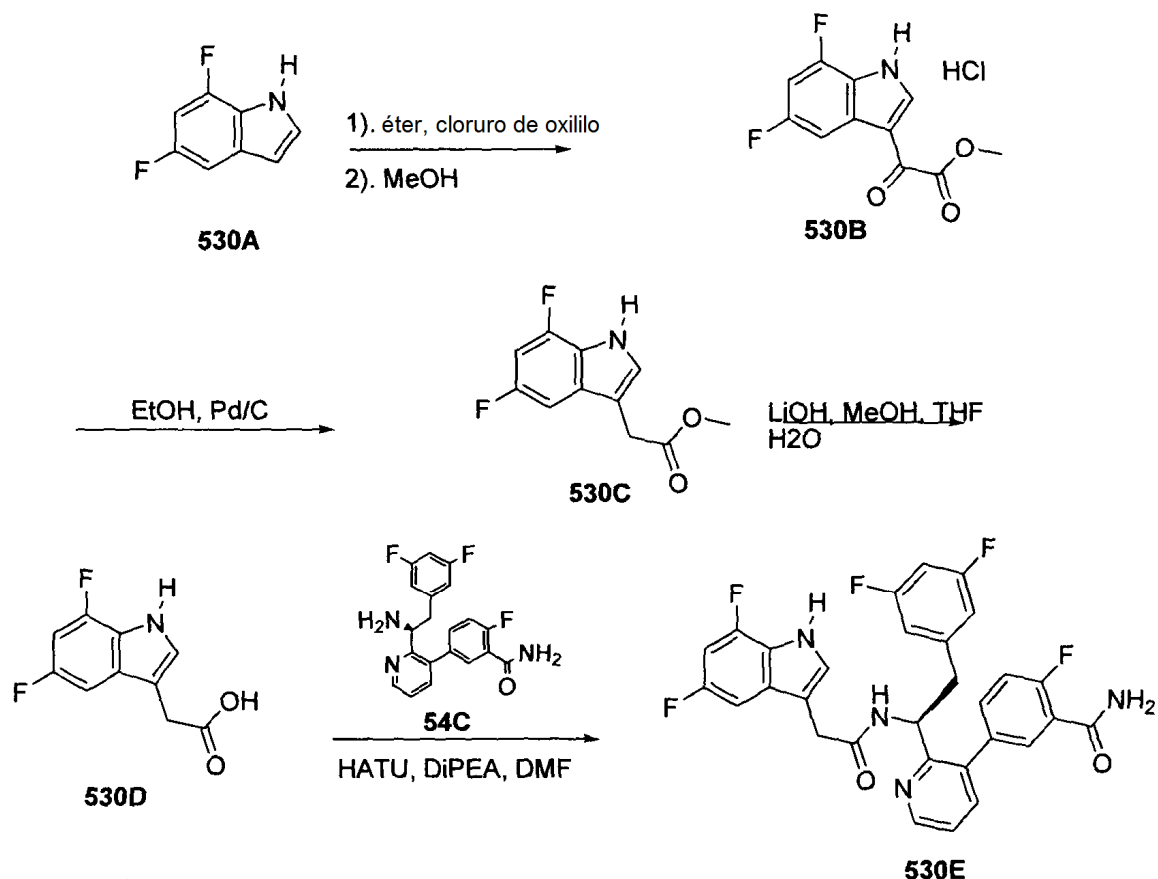
#### Ejemplo 527



**527E**



## Ejemplo 530



## 5 Síntesis de clorhidrato de 2-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (530B):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 54 sustituyendo **54C** por 5,7-difluoro-1H-indol para proporcionar el compuesto deseado: EM ( $m/z$ ) 240,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 10 Síntesis de 2-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)acetato de metilo (530C):

Un matraz se cargó con clorhidrato de 2-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (750 mg, 2,7 mmol), EtOH (150 ml), EtOAc (49 ml) y AcOH (1 ml). La mezcla se pasó a través de un hidrogenador de flujo equipado con un cartucho de Pd al 10 %/C (0,8 ml/min, 40 bar, 100 °C). La mezcla se recogió en un matraz cargado con NaHCO<sub>3</sub>. Una vez finalizada, la mezcla se filtró y se concentró. La mezcla se disolvió en DCM y el material de partida restante se retiró por precipitación mediante la adición de hexano. La fase orgánica después se concentró para dar el compuesto deseado (150 mg, 25 %): EM ( $m/z$ ) 226,1 [M+H]<sup>+</sup>.

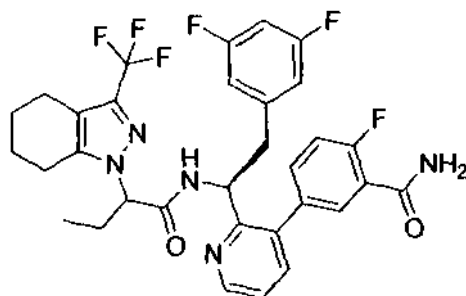
## 20 Síntesis de ácido 2-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)acético (530D):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 54 sustituyendo **54E** por 2-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)acetato de metilo para proporcionar el compuesto deseado: EM ( $m/z$ ) 212,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 25 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (530E):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo **54F** por ácido 2-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)acético para proporcionar el compuesto deseado (33 mg, 41 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó)  $\delta$  11,37 (s, 1H), 8,73 -8,60 (m, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,33 -7,21 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,84 (t, 2H), 6,50 (d, 2H), 5,13 (dd, 1H), 3,51 -3,35 (m, 2H), 2,96 (d, 2H); EM ( $m/z$ ) 565,6 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 531



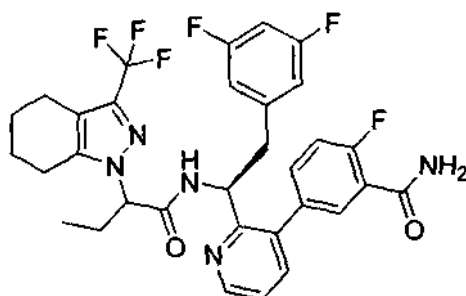
531

- 5 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)butanamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**531**):

10 El compuesto del título se separó a partir de la mezcla diastereomérica de **504E** por semi-HPLC preparativa quiral equipada con una columna AZ-H de Chiralcel AZ-H ejecutando una mezcla 70:30 de Hep:IPA para obtener el compuesto deseado (tr 7,8 minutos, 4,9 mg): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,87 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 -7,32 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,65 (d, 2H), 5,08 (d, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,00 (d, 2H), 2,39 (s, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,53 -1,42 (m, 2H), 0,68 (t, 3H); EM (*m/z*) 630,9 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 532

15

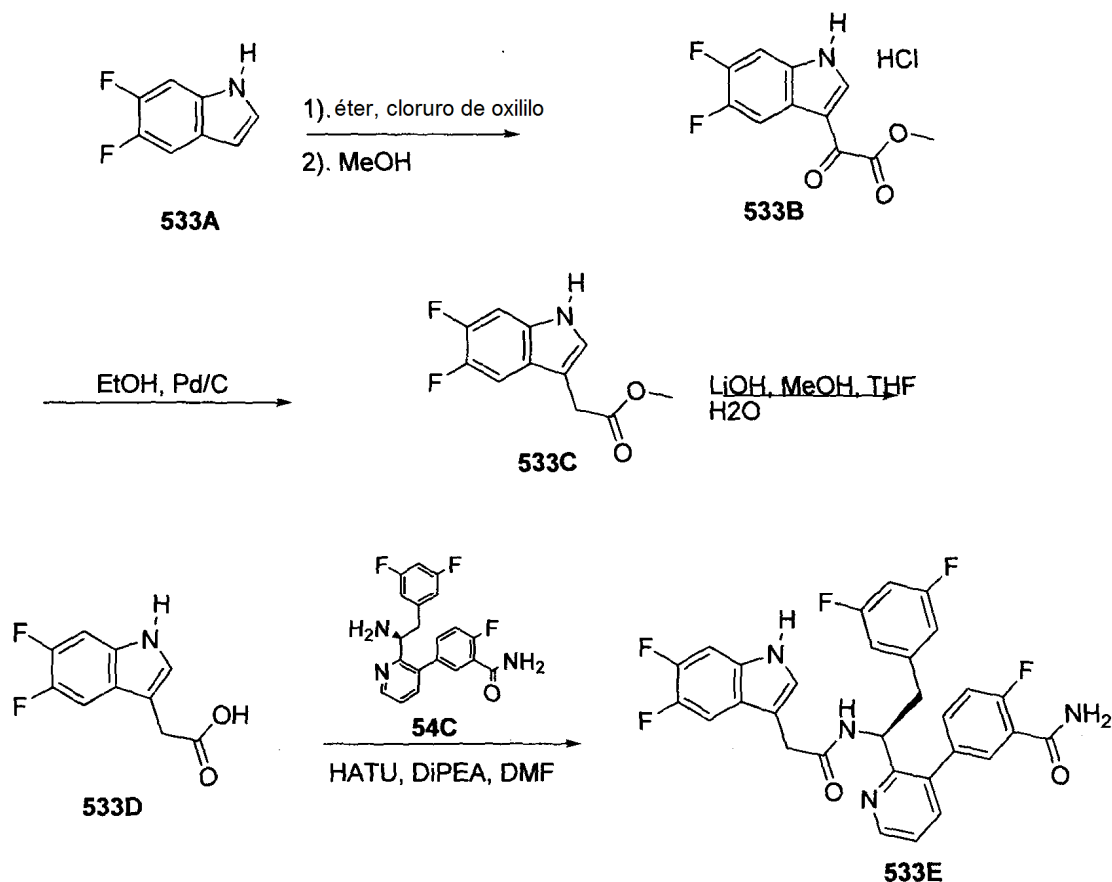


532

- 20 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)butanamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**532**):

25 El compuesto del título se separó a partir de la mezcla diastereomérica de **504E** por semi-HPLC preparativa quiral equipada columna AZ-H de Chiralcel ejecutando una mezcla 70:30 de Hep:IPA para obtener el compuesto deseado (tr 10,1 minutos, 4,9 mg): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,77 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 -7,43 (m, 1H), 7,41 -7,37 (m, 1H), 7,37 -7,29 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,56 (d, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 2,96 (d, 2H), 2,62 -2,44 (m, 2H), 2,41 (s, 2H), 2,29 (s, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,60 (s, 3H), 0,63 (t, 3H); EM (*m/z*) 630,9 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 533



## 5 Síntesis de clorhidrato de 2-(5,6-difluoro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (533B):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 54 sustituyendo **54C** por 5,6-difluoro-1H-indol para proporcionar el compuesto deseado: EM ( $m/z$ ) 240,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 10 Síntesis de 2-(5,6-difluoro-1H-indol-3-il)acetato de metilo (533C):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 530 sustituyendo **530B** por clorhidrato de 2-(5,6-difluoro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo para proporcionar el compuesto deseado: EM ( $m/z$ ) 226,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## 15 Síntesis de ácido 2-(5,6-difluoro-1H-indol-3-il)acético (533D):

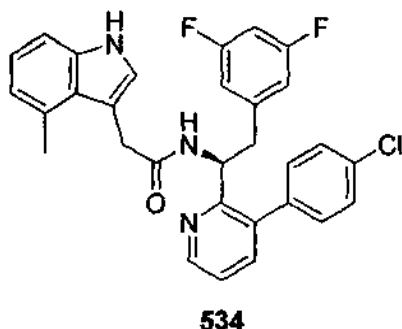
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 54 sustituyendo **54E** por 2-(5,6-difluoro-1H-indol-3-il)acetato de metilo para proporcionar el compuesto deseado: EM ( $m/z$ ) 212,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 20 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(5,6-difluoro-1H-indol-3-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (533E):

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo **54F** por ácido 2-(5,6-difluoro-1H-indol-3-il)acético para proporcionar el compuesto deseado (35 mg, 44 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso)  $\delta$  10,92 (s, 1H), 8,71-8,62 (m, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,35-7,19 (m, 3H), 7,08 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,50 (d, 2H), 5,13 (dd, 1H), 3,49-3,34 (m, 2H), 3,02-2,91 (m, 2H); EM ( $m/z$ ) 565,8 [M+H]<sup>+</sup>.

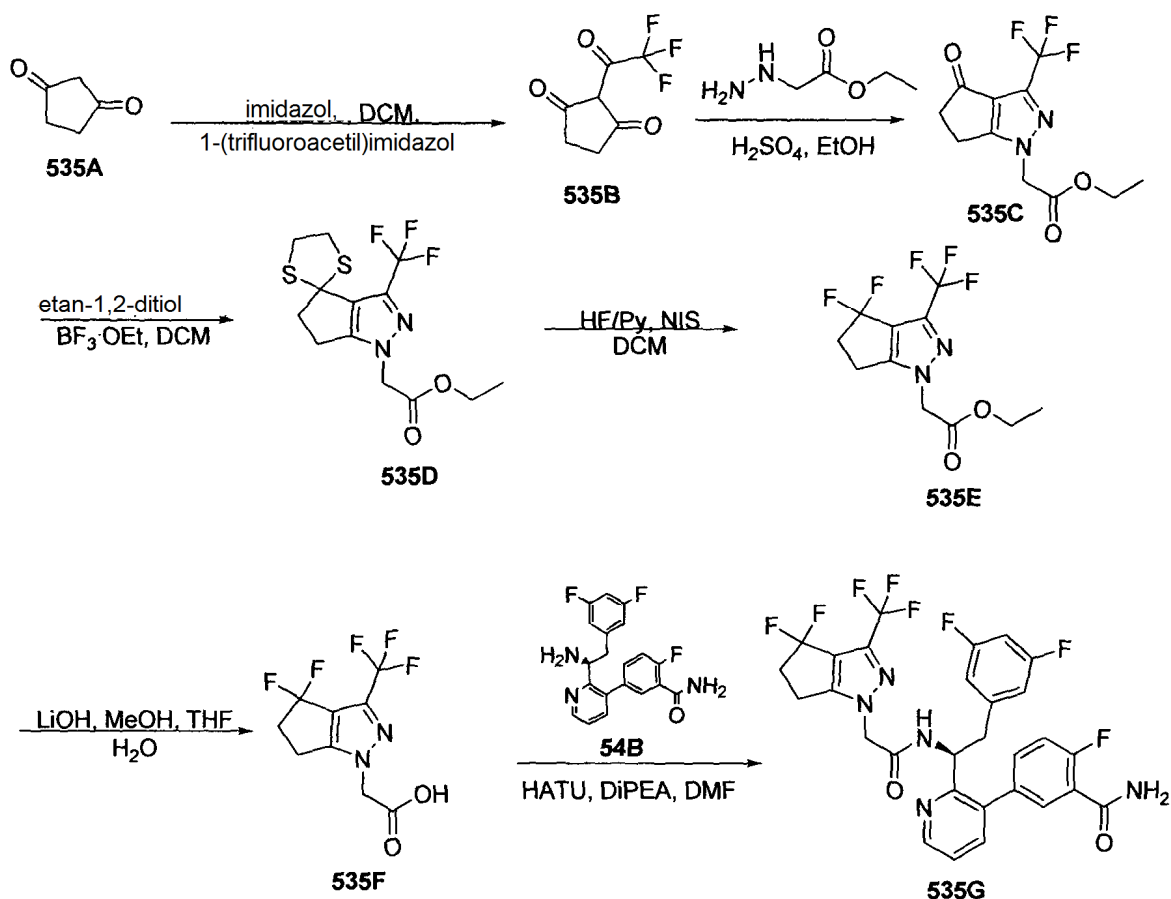
30

## Ejemplo 534

5 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(4-metil-1H-indol-3-il)acetamida (**534**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **36F** utilizando **36E** y ácido 2-(4-metil-1H-indol-3-il)acético para proporcionar 17 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 28 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 10,74 (s, 1H), 8,59 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,95 (dd, 2H), 6,88 -6,81 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,41 (d, 2H), 5,17 (dd, 1H), 3,69 -3,56 (m, 2H), 2,92 (dd, 2H), 2,30 (s, 3H); EM (*m/z*) 516,8 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 535



15

Síntesis de 2-(2,2,2-trifluoroacetyl)ciclopentano-1,3-diona (**535B**):

Un matraz de fondo redondo se cargó con ciclopentano-1,3-diona (2 g, 20 mmol), imidazol (1,4 g, 20 mmol), DCM (60 ml) y 1-(trifluoroacetyl)imidazol (3,35 g, 20 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas y se inactivó con HCl 1 M. La mezcla resultante se extrajo 2X con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se usó sin purificación adicional para dar el compuesto deseado (2,8 g, 70 %): EM (*m/z*) 195,0 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Síntesis de 2-(4-oxo-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetato de etilo (**535C**):

5 Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-(2,2,2-trifluoroacetil)ciclopentano-1,3-diona (2,8 g, 14 mmol), 2-hidrazinilacetato de etilo (1,9 g, 12 mmol), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,3 ml) y EtOH (15 ml). La mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> ac. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto deseado (2,6 g, 67 %): EM (*m/z*) 277,1 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Síntesis de 2-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-1H-espiro[ciclopenta[c]pirazol-4,2'-[1.3]ditiolano]-1-il)acetato de etilo (**535D**):

15 Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-(4-oxo-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetato de etilo (300 mg, 1 mmol), DCM (2 ml), etano-1,2-ditiol (0,1 ml, 1,2 mmol), eterato de trifluoruro de boro (0,13 ml, 1,1 mmol) y AcOH (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo 2X con DCM. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se usaron sin purificación adicional para dar el compuesto deseado (320 mg, 91 %): EM (*m/z*) 353,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 2-(4,4-difluoro-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetato de etilo (**535E**):

20 Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-1H-espiro[ciclopenta[c]pirazol-4,2'-[1.3]ditiolano]-1-il)acetato de etilo (100 mg, 0,3 mmol), DCM (1 ml) y HF/Py (1 ml). La mezcla resultante se enfrió a -45 °C y después se añadió una mezcla de NIS (158 mg, 0,7 mmol) y DCM (1 ml) a la reacción. La mezcla se agitó dejando calentar lentamente a -30 °C durante 3 horas. La reacción se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> ac. y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto deseado (35 mg, 42 %): EM (*m/z*) 299,1 [M+H]<sup>+</sup>.

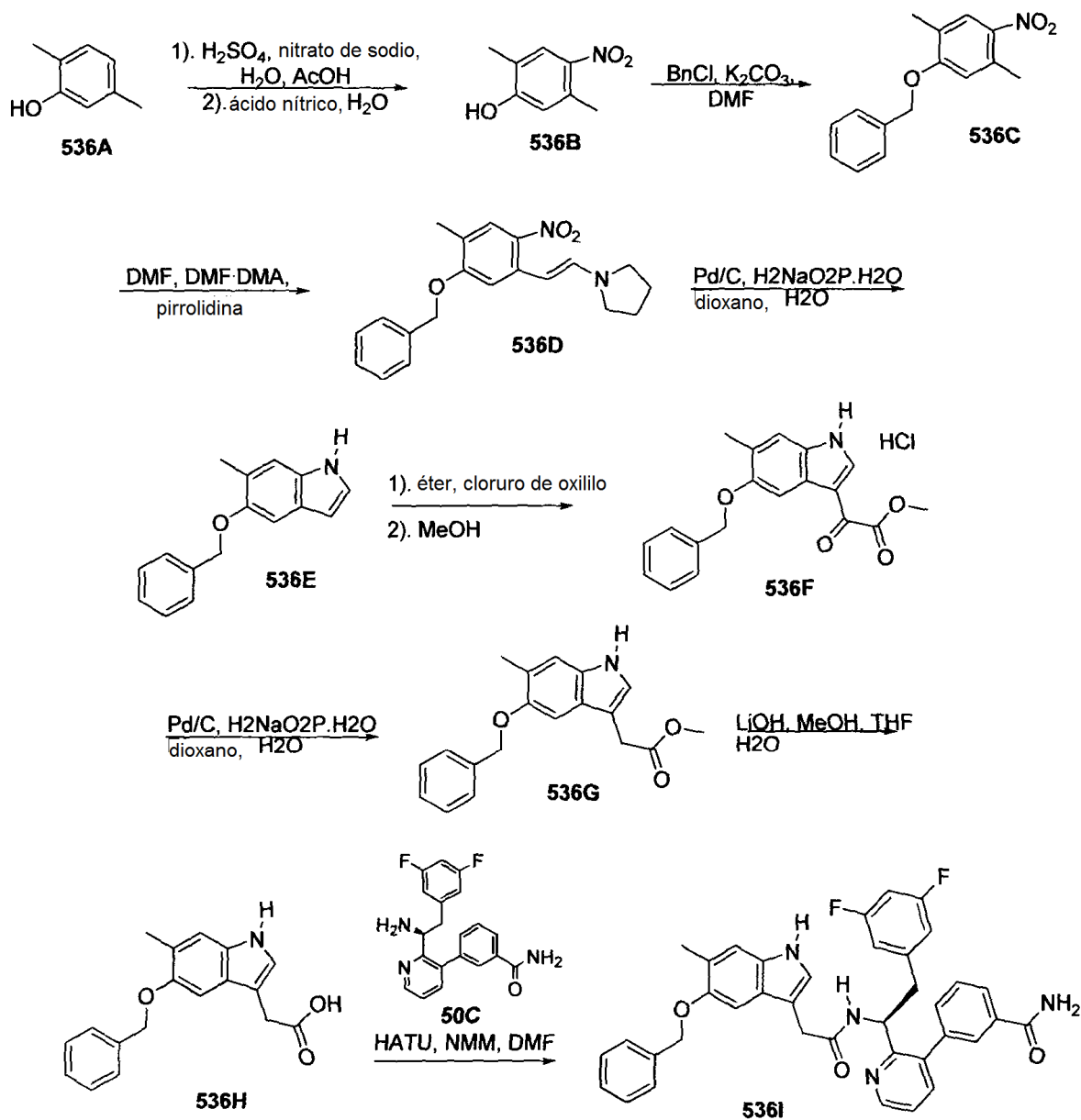
Síntesis de ácido 2-(4,4-difluoro-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acético (**535F**):

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 491 sustituyendo **491D** por 2-(4,4-difluoro-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetato de etilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 271,0 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(4,4-difluoro-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**535G**):

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** utilizando **54B** y ácido 2-(4,4-difluoro-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acético para proporcionar 20 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 24 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,69 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,32 (d, 2H), 5,39-5,31 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,05 (ddd, 5H), 2,87 (s, 2H); EM (*m/z*) 624,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 536

5 Síntesis de 2,5-dimetil-4-nitrofenol (**536B**):

Un matraz de fondo redondo se cargó con 2,5-dimetilfenol (2 g, 16,4 mmol),  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0,7 ml), AcOH (5 ml) y la reacción se enfrió a 0 °C. A la reacción en agitación enfriada, se le añadió lentamente nitrato sódico (1,15 g, 14 mmol) disuelto en  $\text{H}_2\text{O}$  (3,3 ml) manteniendo la temperatura entre 8-10 °C. Después de 10 minutos, se añadió hielo y el sólido se retiró por filtración. El sólido se secó al aire durante 30 minutos, después del cual se añadió lentamente a un MFR con una solución de ácido nítrico al 70 % (1,65 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml) calentada a 50 °C. La reacción se dejó en agitación durante una noche. Se añadió agua y la solución se filtró. La torta se aclaró con agua, después se disolvió en EtOAc, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró. La mezcla se disolvió en DCM seguido de hexano para precipitar el sólido, se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto deseado (1,5 g, 56 %): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cdcl}_3$ )  $\delta$  7,92 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Síntesis de 1-(benziloxi)-2,5-dimetil-4-nitrobenzo (**536C**):

Un matraz de fondo redondo se cargó con 2,5-dimetil-4-nitrofenol (1,5 g, 9 mmol), DMF (11 ml),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,3 g, 9,1 mmol) y BnCl (1,5 ml, 12 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 horas. La reacción se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo 2X con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto deseado (1,5 mg, 65 %): EM ( $m/z$ ) 258,0 [M+H] $^+$ .



Un matraz de fondo redondo se cargó con 1-(benciloxi)-2,5-dimetil-4-nitrobenceno (1,5 g, 5,8 mmol), DMF(5 ml), DMF DMA (1,2 ml, 9 mmol) y pirrolidina (0,73 ml, 9 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró a 1/3 del volumen y después se diluyó con DCM, después el compuesto deseado precipitó mediante la adición de hexano. El sólido se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto deseado (1,4 g, 71 %).

5

Síntesis de 5-(benciloxi)-6-metil-1H-indol de metilo (**536E**):

Un matraz de fondo redondo se cargó con 1-(5-(benciloxi)-4-metil-2-nitroestiril)pirrolidina (1,1 g, 3,4 mmol), dioxano (38 ml), Pd/C (400 mg), H<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>P·H<sub>2</sub>O (800 mg, 7,5 mmol) y H<sub>2</sub>O (3,8 ml). La mezcla resultante se agitó a 65 °C hasta que se completó, como se indica por CL/EM. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró sobre un lecho de celite, aclarando con acetato de etilo. Las fases se repartieron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco (540 mg, 67 %): EM (*m/z*) 238,0 [M+H]<sup>+</sup>.

10

15 Síntesis de clorhidrato de 2-(5-(benciloxi)-6-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (**536F**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 54 sustituyendo **54C** por 5-(benciloxi)-6-metil-1H-indol para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 323,9 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Síntesis de 2-(5-(benciloxi)-6-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo (**536G**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo **54** sustituyendo **54D** por clorhidrato de 2-(5-(benciloxi)-6-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 310,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25

Síntesis de ácido 2-(5-(benciloxi)-6-metil-1H-indol-3-il)acético (**536H**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo **54** sustituyendo **54E** por 2-(5-(benciloxi)-6-metil-1H-indol-3-il)acetato de metilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 296,0 [M+H]<sup>+</sup>.

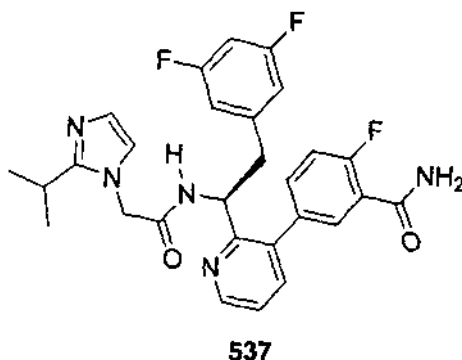
30

Síntesis de (S)-3-(2-(1-(2-(5-(benciloxi)-6-metil-1H-indol-3-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)benzamida (**536I**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50D** utilizando **50C** y ácido 2-(5-(benciloxi)-6-metil-1H-indol-3-il)acético para proporcionar 35 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 40 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 10,51 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (t, 3H), 7,40-7,33 (m, 5H), 7,29 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,39 (d, 2H), 5,23 (d, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,92 (d, 2H), 2,22 (s, 3H); EM (*m/z*) 631,4 [M+H]<sup>+</sup>.

40

### Ejemplo 537

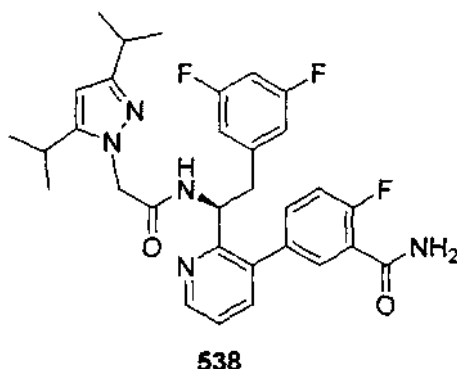


45 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**537**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 56 sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 2-isopropil-1H-imidazol para proporcionar el compuesto deseado (14 mg, 38 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 9,16 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,65 (dd, 3H), 7,53 (d, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,37-7,28 (m, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,64 (d, 2H), 5,16 (d, 1H), 4,87 (c, 2H), 3,04 (dt, 2H), 2,86-2,74 (m, 1H), 1,07 (dd, 6H); EM (*m/z*) 522,7 [M+H]<sup>+</sup>.

50

## Ejemplo 538



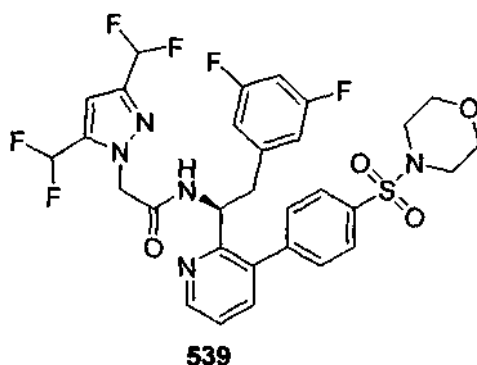
- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3,5-diisopropil-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**538**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **56B** sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 3,5-diisopropil-1H-pirazol para proporcionar el compuesto deseado (8 mg, 20 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,63 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,63 (dd, 3H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (dd, 2H), 7,36 -7,26 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,53 (d, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,96 (dd, 2H), 2,77 -2,68 (m, 1H), 2,67 -2,53 (m, 1H), 1,10 (d, 6H), 0,98 (d, 6H); EM (*m/z*) 564,4 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 539

15

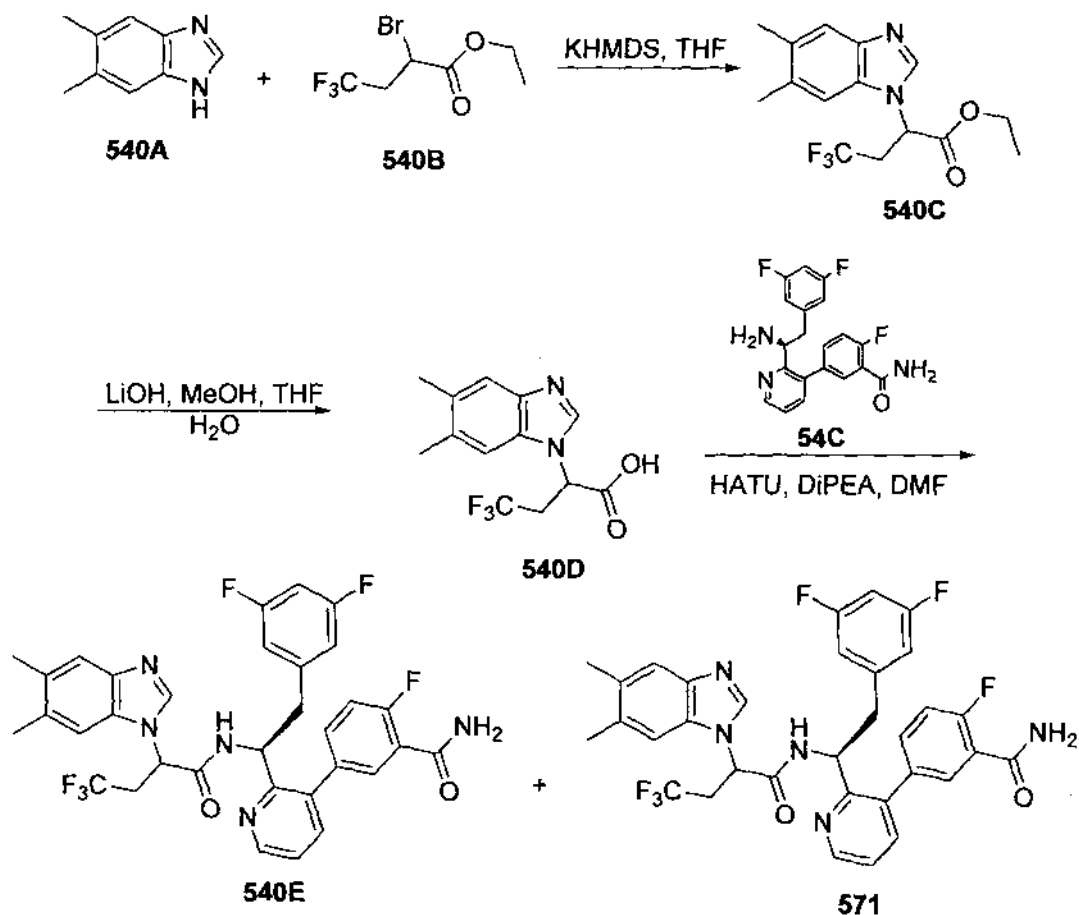


- 20 Síntesis de (S)-2-(3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-(morfolinsulfonil)fenil)piridin-2-il)etil)acetamida (**539**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **512C** sustituyendo 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina por ácido 4-(morfolinsulfonil)fenilborónico para proporcionar el compuesto deseado (21 mg, 17 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 9,09 (d, 1H), 8,72 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,49 -7,35 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,08 -6,80 (m, 4H), 6,34 (d, 2H), 5,14 (dd, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,66 -3,57 (m, 4H), 2,95 (d, 2H), 2,88 (d, 4H); EM (*m/z*) 668,2 [M+H]<sup>+</sup>.

25

## Ejemplos 540 y 571

5 Síntesis de 2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4,4,4-trifluorobutanoato de etilo (**540C**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo **478A** por **540A** y **478B** por **540B** para proporcionar el compuesto deseado: EM ( $m/z$ ) 315,5 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Síntesis de ácido 2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4,4,4-trifluorobutanoico (**540D**):

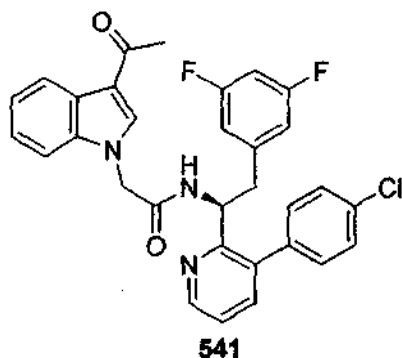
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo **478C** por 2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4,4,4-trifluorobutanoato de etilo para proporcionar el compuesto deseado: EM ( $m/z$ ) 287,3 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4,4,4-trifluorobutanamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**540E** y **571**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo ácido 2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4,4,4-trifluorobutanoico para proporcionar los compuestos deseados (**540E**, el primer pico de HPLC, 7 mg, 8%; **571**, el segundo pico de HPLC, 12 mg, 14%): **540E** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,80 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,59-8,50 (m, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,28 (d, 2H), 5,83-5,73 (m, 1H), 5,03 (d, 1H), 3,42-3,31 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); EM ( $m/z$ ) 640,4 [M+H]<sup>+</sup>; **571** EM ( $m/z$ ) 640,4 [M+H]<sup>+</sup>.

25

## Ejemplo 541

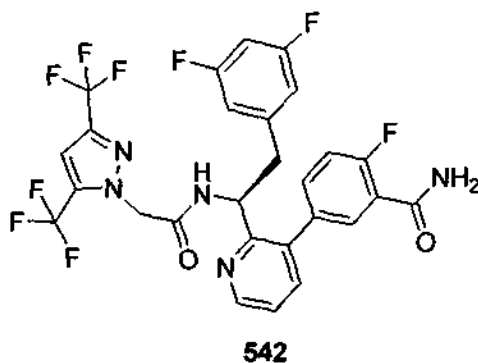


5 Síntesis de (S)-2-(3-acetil-1H-indol-1-yl)-N-(1-(3-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)acetamida (**541**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **36F** utilizando **36E** y ácido 2-(3-acetil-1H-indol-1-yl)acético para proporcionar 16,2 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 25 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 9,13 (d, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,40 (dd, 3H), 7,21 (d, 2H), 7,17-7,05 (m, 3H), 6,99 (t, 1H), 6,50 (d, 2H), 5,21-5,10 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,99 (d, 2H), 2,36 (s, 3H); EM (*m/z*) 544,7 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 542

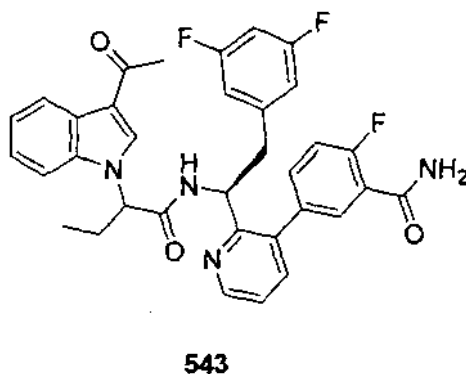


15 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**542**):

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 56 sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 3,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol y calentando a 95 °C para proporcionar el compuesto deseado (4 mg, 10 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 9,05 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,63 (dd, 3H), 7,47 (d, 2H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,57 (d, 2H), 5,14 (d, 1H), 5,09-4,95 (m, 2H), 3,08-2,90 (m, 2H); EM (*m/z*) 616,5 [M+H]<sup>+</sup>.

25

## Ejemplo 543

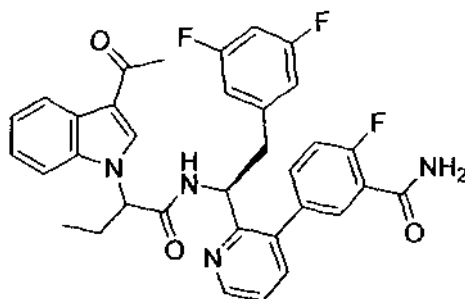


30

Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3-acetil-1H-indol-1-il)butanamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**543**):

5 El compuesto del título se separó a partir de la mezcla diastereomérica de **554** por semi-HPLC preparativa quiral equipada con una columna IA de Chiralpak ejecutando una mezcla 70:30 de Hep:IPA para obtener el compuesto deseado (TA 6,4 minutos, 11 mg): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 9,21 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,51 (dd, 3H), 7,33 (dd, 2H), 7,16 (dt, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,65 (d, 2H), 5,14 (d, 1H), 5,04 (t, 1H), 3,04 (d, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,04-1,89 (m, 2H), 0,65 (t, 3H); EM (*m/z*) 599,6 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 544**

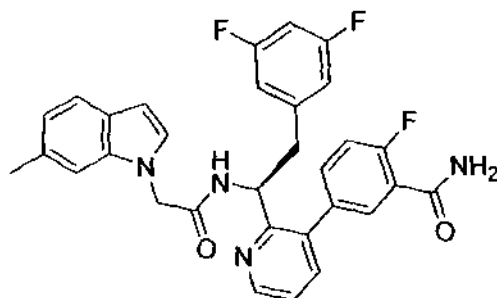


**544**

15 Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3-acetil-1H-indol-1-il)butanamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**544**):

20 El compuesto del título se separó a partir de la mezcla diastereomérica de **554** por semi-HPLC preparativa quiral equipada con una columna IA de Chiralpak ejecutando una mezcla 70:30 de Hep:IPA para obtener el compuesto deseado (TA 9,5 minutos, 12 mg): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 9,24 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,64 (d, 3H), 7,56-7,37 (m, 4H), 7,32 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,56 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 2,99 (d, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,01 (s, 2H), 0,75 (t, 3H); EM (*m/z*) 599,6 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 545**



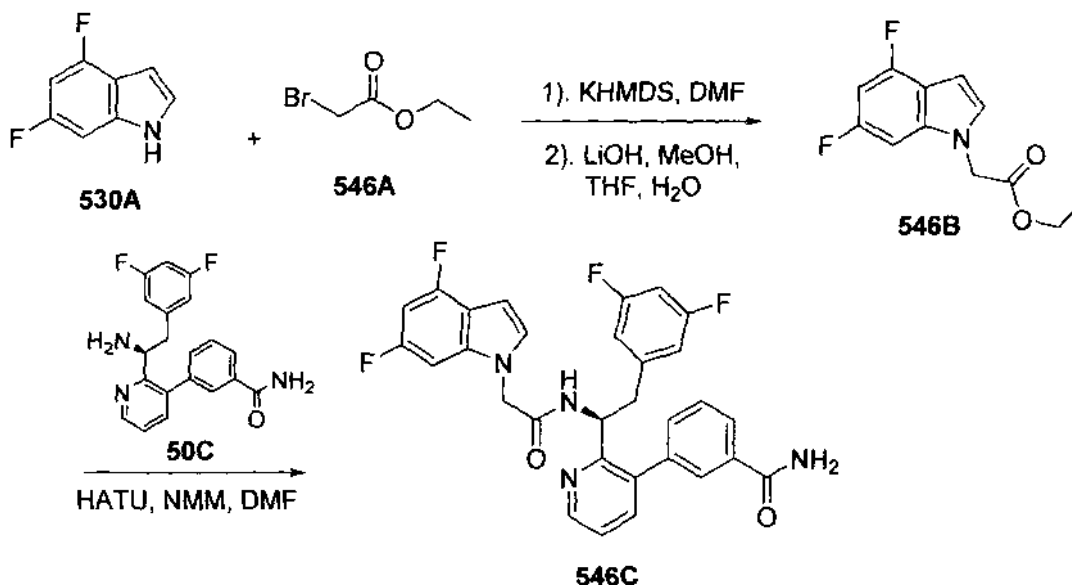
**545**

25 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(6-metil-1H-indol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**545**):

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **56B** sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 6-metil-1H-indol para proporcionar el compuesto deseado (7 mg, 18 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,89 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,67-7,56 (m, 3H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (dd, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,60 (d, 2H), 6,25 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,01 (d, 2H), 2,29 (s, 3H); EM (*m/z*) 543,4 [M+H]<sup>+</sup>.

35

## Ejemplo 546



## 5 Síntesis de 2-(4,6-difluoro-1H-indol-1-il)acetato de etilo:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo **478B** por 2-bromoacetato de etilo y **478A** por 4,6-difluoro-1H-indol para proporcionar el compuesto deseado.

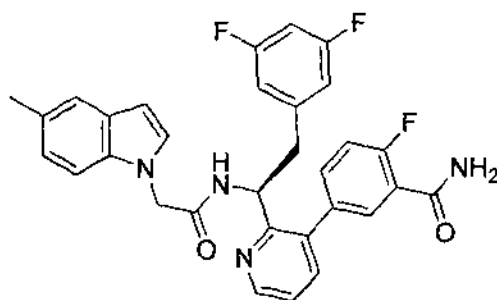
10 Síntesis de ácido 2-(4,6-difluoro-1H-indol-1-il)acético (**546B**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo **478C** por 2-(4,6-difluoro-1H-indol-1-il)acetato de etilo para proporcionar el compuesto deseado: EM ( $m/z$ ) 212,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Síntesis de (S)-3-(2-(1-(2-(4,6-difluoro-1H-indol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)benzamida (**546C**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50C** sustituyendo ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(4,6-difluoro-1H-indol-1-il)acético para proporcionar el compuesto deseado (23 mg, 36%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO)  $\delta$  8,96 (d, 1H), 8,72-8,66 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,49-7,36 (m, 4H), 7,17 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 6,53 (d, 2H), 6,39 (d, 1H), 5,17 (dd, 1H), 4,77 (s, 2H), 2,99 (d, 2H). EM ( $m/z$ ) 547,6 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 547

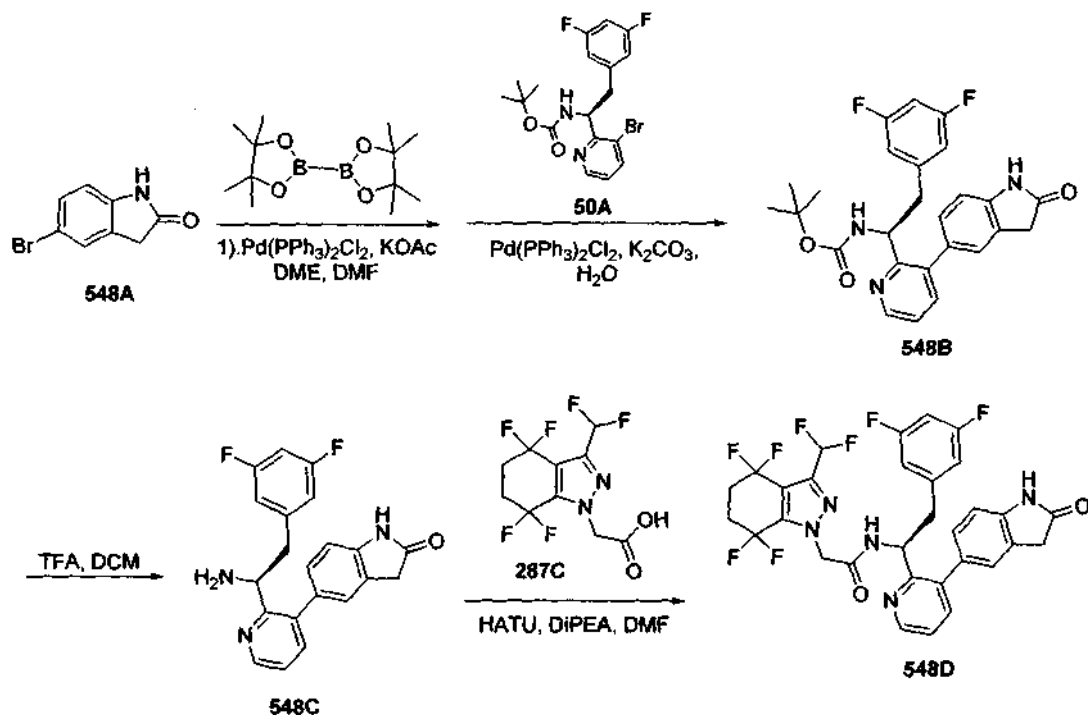


25 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-metil-1H-indol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**547**):

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **56B** sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 5-metil-1H-indol para proporcionar el compuesto deseado (7 mg, 18%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO)  $\delta$  8,89 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,60 (dd, 3H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (dd, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,61 (d, 2H), 6,21 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,01 (d, 2H), 2,30 (s, 3H); EM

(*m/z*) 543,4 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 548



5

Síntesis de 2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(2-oxoindolin-5-il)piridin-2-il)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (**548B**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **489B** sustituyendo **489A** por 5-bromoindolin-2-ona para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 466,3 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Síntesis de (S)-5-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)indolin-2-ona (**548C**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50C** sustituyendo **50B** por 2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(2-oxoindolin-5-il)piridin-2-il)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 366,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15

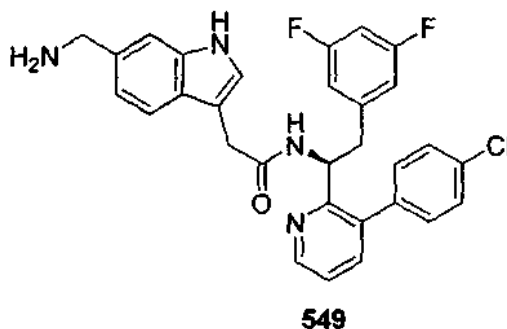
Síntesis de (S)-2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(2-oxoindolin-5-il)piridin-2-il)etil)acetamida (**548D**):

20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **61F** sustituyendo **61C** por **287C** y **61E** por **548C** para proporcionar el compuesto deseado (13 mg): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,64 (d, 1H), 7,63 -7,5 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,74 -6,63 (m, 1H), 6,28 (d, 2H), 5,55 -5,44 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,49 (c, 3H), 3,02 (dd, 2H), 2,64 -2,42 (m, 4H); EM (*m/z*) 650,4 [M+H]<sup>+</sup>.

25

### Ejemplo 549



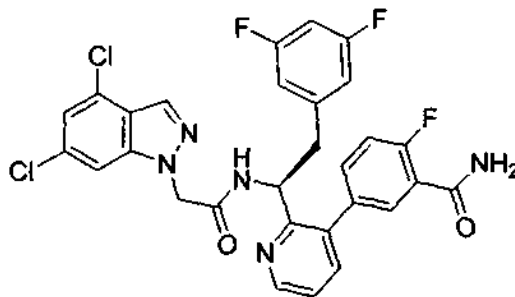
**549**

30

Síntesis de (S)-2-(6-(aminometil)-1H-indol-3-il)-N-(1-(3-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)acetamida (**549**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **557** utilizando (3-(2-(1-(3-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilamino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-il)metilcarbamato de (S)-*tert*-butilo para proporcionar 18 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 99 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 10,97 (s, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,46 -7,30 (m, 5H), 7,21 (d, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,94 (t, 2H), 6,44 (d, 2H), 5,13 (dd, 2H), 4,04 (d, 3H), 3,56 -3,40 (m, 3H), 3,00 -2,86 (m, 2H); EM (*m/z*) 531,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 550

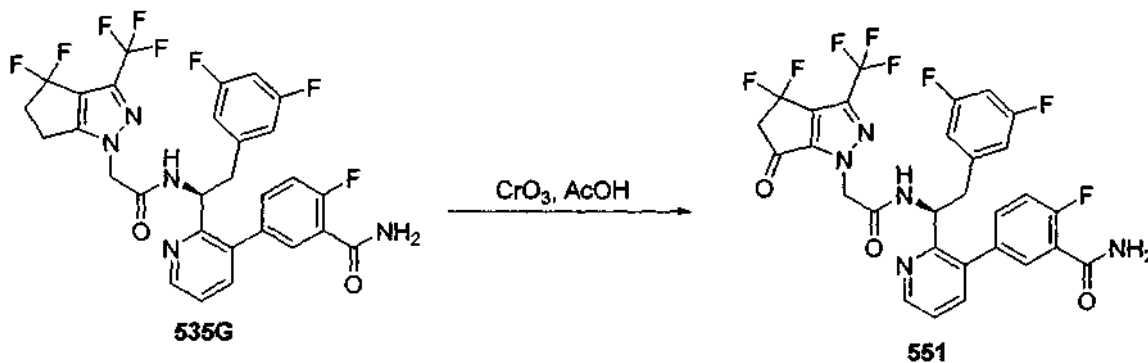


**550**

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(4,6-dicloro-1H-indazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**550**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **56B** sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 4,6- dicloro-1H-indazol para proporcionar el compuesto deseado (4 mg, 10 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 9,11 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,67 -7,56 (m, 4H), 7,46 -7,37 (m, 3H), 7,34 -7,24 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,51 (d, 2H), 5,22 -5,05 (m, 3H), 3,00 (d, 2H); EM (*m/z*) 598,6 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 551

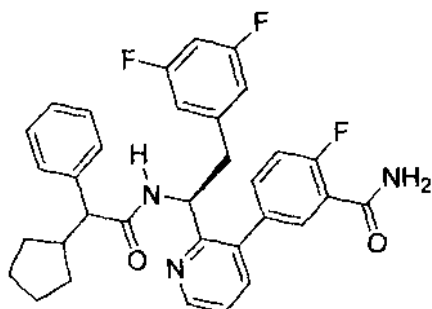


Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(4,4-difluoro-6-oxo-3-(trifluorometil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**551**):

Un matraz de fondo redondo se cargó con (S)-5-(2-(1-(2-(4,4-difluoro-3-(trifluorometil)-5,6 dihidrociclopenta [c]pirazol-1(4H)-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (9 mg, 0,14 mmol), AcOH(2 ml) y CrO<sub>3</sub> (22 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 días. La reacción se concentró después se diluyó con DMF, H<sub>2</sub>O y TFA, se filtró y se purificó por HPLC para dar el compuesto deseado (2 mg, 24 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,70 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,39 (dd, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,23 -7,15 (m, 1H), 6,64 (t, 1H), 6,29 (d, 2H), 5,38 -5,31 (m, 1H) 5,10 (s, 2H), 3,61 (td, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,14 -3,03 (m, 3H); EM (*m/z*) 638,2 [M+H]<sup>+</sup>.



## Ejemplo 552

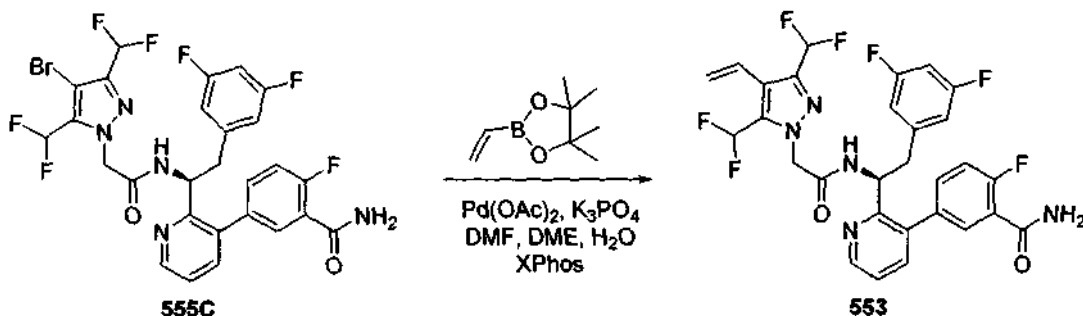


552

- 5 Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-ciclopentil-2-fenilacetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**552**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de 54G sustituyendo **54F** por ácido 2-ciclopentil-2-fenilacético para proporcionar el compuesto deseado (el primer pico de HPLC, 13 mg, 18 %):  
 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,72 -8,62 (m, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,35 -7,25 (m, 1H), 7,15 (ddd, 5H), 6,77 (t, 1H), 6,43 (d, 2H), 4,97 (dd, 1H), 3,28 (d, 1H), 2,89 (dd, 2H), 2,37 (s, 1H), 1,56 -1,19 (m, 6H), 1,01 (s, 1H), 0,83 (d, 1H); EM (*m/z*) 558,6 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 553



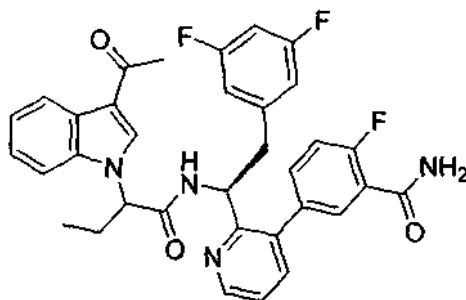
15

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3,5-bis(difluorometil)-4-vinil-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**553**):

- 20 Un vial de 40 ml se cargó con **555C** (100 mg, 0,15 mmol), DMF (1 ml), DME (4 ml), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,1 ml), Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mg, 0,01 mmol), XPhos (14 mg, 0,02 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 2 N (0,3 ml). La mezcla en agitación se calentó durante una noche a 86 °C. Se dejó enfriar la reacción, después se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo 2X con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron por HPLC para dar 54 mg del compuesto deseado. El  
 25 rendimiento fue del 60 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>sod</sub>) δ 8,69 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,42 -7,35 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,24 -7,17 (m, 1H), 7,08 -6,74 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 6,70 -6,59 (m, 2H), 6,30 (d, 2H), 5,49 (dd, 2H), 5,38 -5,29 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,12 -2,98 (m, 2H), 1,21 (t, 2H); EM (*m/z*) 605,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 554

30

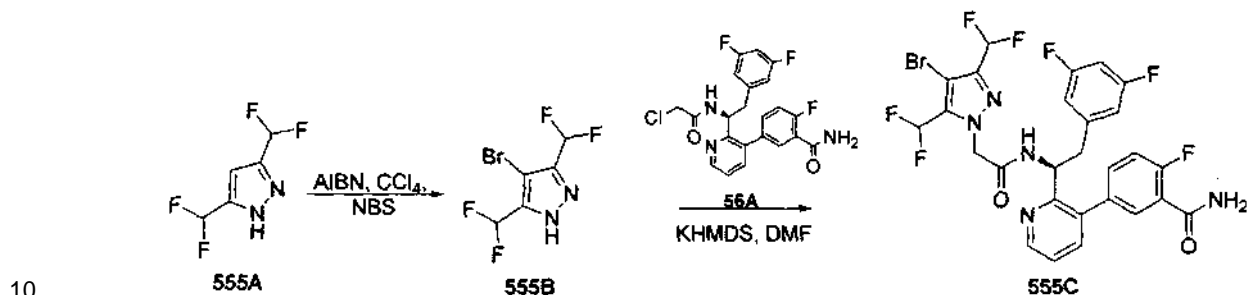


554

Síntesis de 5-(2-((1S)-1-(2-(3-acetil-1H-indol-1-il)butanamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (554):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo **54F** por ácido 2-(3-acetil-1H-indol-1-il)butanoico para proporcionar el compuesto deseado (47 mg, 56 %): EM ( $m/z$ ) 599,6  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 555



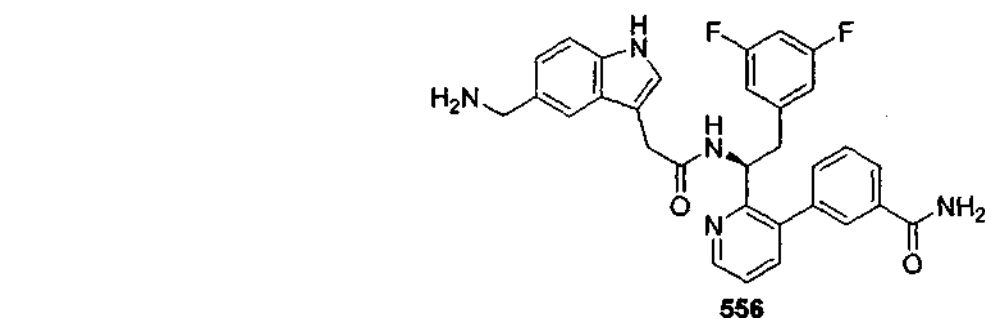
Síntesis de 4-bromo-3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol (555B):

Un matraz de fondo redondo se cargó con 3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol (5,3 g, 31 mmol) y  $CCl_4$  (50 ml), NBS (8,1 g, 47 mmol) y finalmente AIBN (5 mg). La mezcla se agitó a 90 °C durante una noche. Después de enfriarse la mezcla se filtró y se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 3,3 g del compuesto deseado con un rendimiento del 43 %. EM ( $m/z$ ) 247,0  $[M+H]^+$ .

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(4-bromo-3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (555C):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **56B** sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 4-bromo-3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol para proporcionar el compuesto deseado (780 mg, 68 %): RMN  $^1H$  (400 MHz, dmsó)  $\delta$  9,07 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,70-7,57 (m, 3H), 7,45-7,36 (m, 3H), 7,31 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,51 (d, 2H), 5,12 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,98 (d, 2H); EM ( $m/z$ ) 658,4  $[M+H]^+$ .

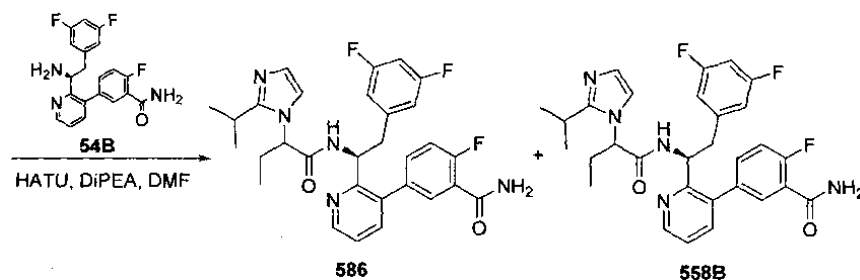
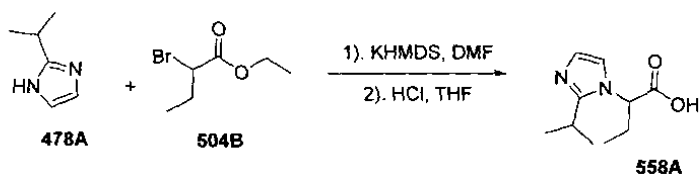
### Ejemplo 556



Síntesis de (S)-3-(2-(1-(2-(5-(aminometil)-1H-indol-3-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)benzamida (556):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **557** utilizando **529** para proporcionar 14 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 99 %: RMN  $^1H$  (400 MHz, dmsó)  $\delta$  10,92 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,96 (s, 3H), 7,87 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,48-7,35 (m, 5H), 7,32 (d, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,46 (d, 2H), 5,25-5,13 (m, 1H), 3,98 (d, 2H), 3,47 (d, 2H), 2,95 (d, 2H); EM ( $m/z$ ) 540,1  $[M+H]^+$ .

## Ejemplos 558 y 586



## 5 Síntesis de 2-(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)butanoato de etilo:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo **478** sustituyendo **478B** por **504B** para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 225,2 [M+H]<sup>+</sup>.

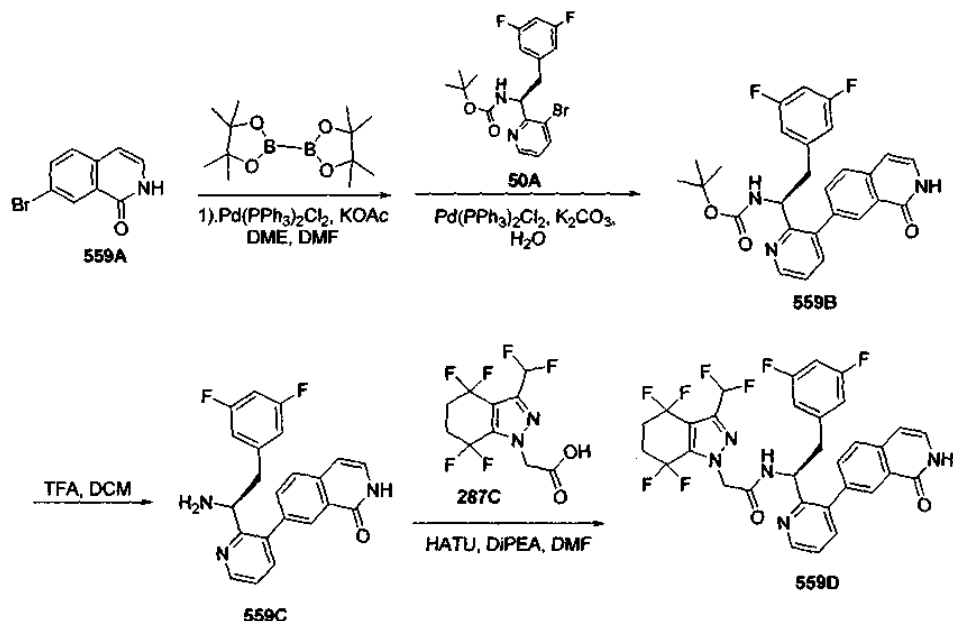
10 Síntesis de ácido 2-(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)butanoico (**558A**):

Un matraz se cargó con 2-(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)butanoato de etilo (1 g, 4,5 mmol), THF (5 ml) y HCl (2 ml). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se concentró para dar el compuesto deseado que se usó en bruto en la siguiente reacción: EM (*m/z*) 225,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)butanamido)etil)piridin-3-yl)-2-fluorobenzamida (**586** y **558B**):

Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo ácido 2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)butanoico para proporcionar los compuestos deseados (**586**, primer pico de HPLC, 4 mg, 5 %; **558B**, segundo pico de HPLC, 6 mg, 8 %): **586** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 9,27 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,66 (dd, 3H), 7,57 -7,53 (m, 2H), 7,42 (ddd, 4H), 6,91 (t, 1H), 6,58 (d, 2H), 5,12 (d, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,33 -3,19 (m, 1H), 3,10 -2,89 (m, 2H), 1,89 (dd, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,07 (d, 3H), 0,70 (t, 3H); EM (*m/z*) 550,6 [M+H]<sup>+</sup>. **558B** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 9,26 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,61 (ddd, 5H), 7,49 (d, 1H), 7,427,28 (m, 3H), 6,98 (t, 1H), 6,62 (d, 2H), 5,13 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 3,30 -3,17 (m, 1H), 3,02 (d, 2H), 1,89 (dd, 2H), 1,27 (d, 3H), 0,94 (d, 3H), 0,63 (t, 3H); EM (*m/z*) 550,6 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 559



- 5 Síntesis de 2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-7-il)piridin-2-il)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (**559B**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **489B** sustituyendo **489A** por 7-bromoisoquinolin-1(2H)-ona para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 478,3 [M+H]<sup>+</sup>.

10

(S)-7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona (**559C**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50C** sustituyendo **50B** por 2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-7-il)piridin-2-il)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 378,5 [M+H]<sup>+</sup>.

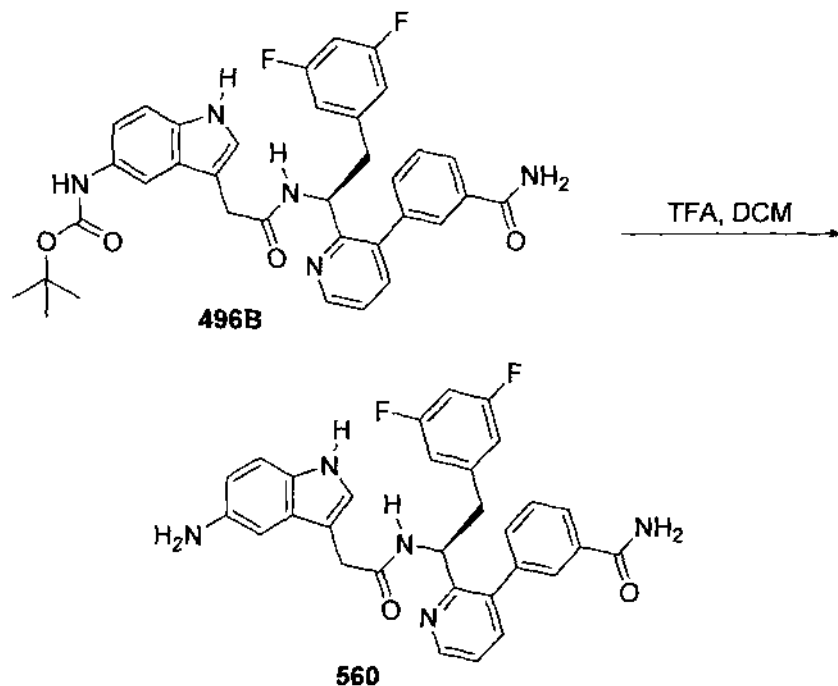
15

Síntesis de (S)-2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-7-il)piridin-2-il)etil)acetamida (**559D**):

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **61F** sustituyendo **61C** por **287C** y **61E** por **559C** para proporcionar el compuesto deseado (27 mg): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,72 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (ddd, 3H), 7,47 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,73-6,55 (m, 2H), 6,23 (d, 2H), 5,41 (t, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,04 (d, 2H), 2,64-2,36 (m, 4H); EM (*m/z*) 662,6 [M+H]<sup>+</sup>.

25

## Ejemplo 560

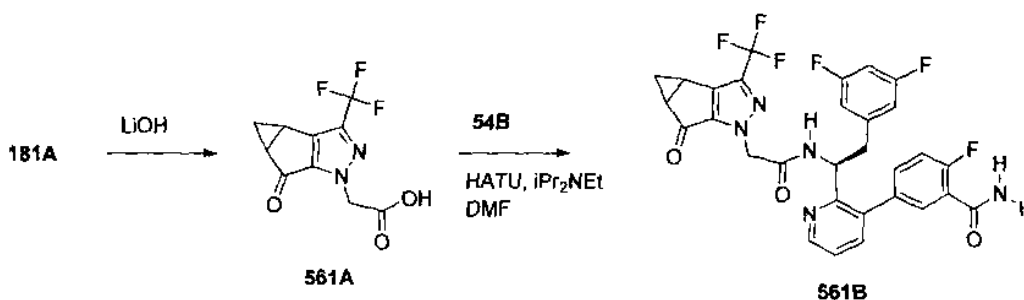


- 5 Síntesis de (S)-3-(2-(1-(2-(5-amino-1H-indol-3-yl)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)benzamida (**560**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **491F** utilizando **496B** para proporcionar 8 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 80 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 11,11 (s, 1H), 9,73 (s, 2H), 8,64 (dd, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (dt, 5H), 7,15 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,42 (d, 2H), 5,17 (d, 1H), 3,48 (dd, 3H), 2,95 (s, 2H); EM (*m/z*) 526,3 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 561



- 15 Síntesis de ácido 2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (**561A**):

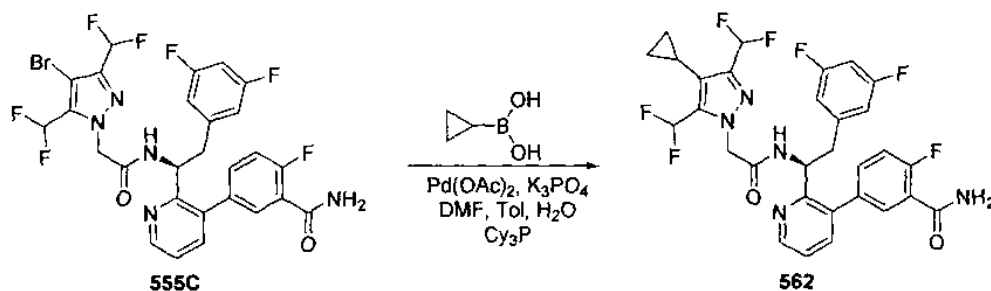
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **122F** en el ejemplo 122 utilizando **181A**.

20

Síntesis de 5-(2-(((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclo-propa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**561B**):

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis del ejemplo 54 utilizando **54B** y **561A**. EM (*m/z*) 559,4 [M+H]<sup>+</sup>. EM (*m/z*) 614,8 [M+H]<sup>+</sup>.

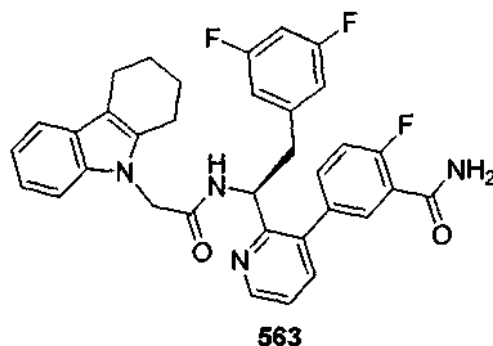
## Ejemplo 562



- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(4-ciclopropil-3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**562**):

Un vial de 40 ml se cargó con **555C** (100 mg, 0,15 mmol), DMF (0,5 ml), To (4 ml), ácido ciclopropilborónico (60 mg, 0,7 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mg, 0,01 mmol), Cy<sub>3</sub>P (8 mg, 0,02 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (50 mg, 0,3 mmol) disuelto en agua (0,2 ml). La mezcla en agitación se calentó durante una noche a 110 °C. Se dejó enfriar la reacción, después se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo 2X con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron por HPLC para dar 7 mg del compuesto deseado. El rendimiento fue del 8 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,68 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,39 (dd, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,25 -7,15 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,63 (d, 2H), 6,29 (d, 2H), 5,39 -5,27 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,05 (dd, 3H), 1,69 (s, 1H), 0,92 (d, 2H), 0,63 (d, 2H); EM (*m/z*) 620,2 [M+H]<sup>+</sup>.

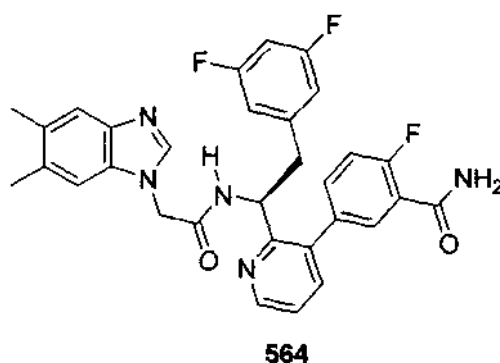
## Ejemplo 563



- 20 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**563**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo **54F** por ácido 2-(3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético para proporcionar el compuesto deseado (36 mg, 44 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 10,86 (s, 1H), 8,69 (d, 2H), 7,65 -7,51 (m, 5H), 7,39 (t, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,15 -7,07 (m, 2H), 6,93 -6,75 (m, 2H), 6,48 (d, 2H), 5,10 (d, 1H), 3,80 -3,50 (m, 6H), 3,43 (s, 2H), 2,96 (t, 3H); EM (*m/z*) 583,7 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 564

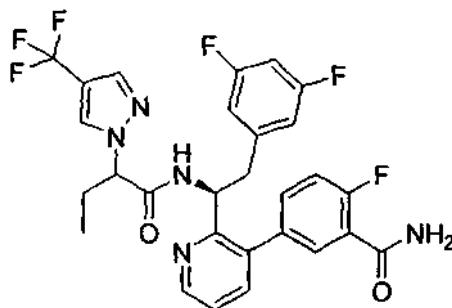


30

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**564**):

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo **54F** por ácido 2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético para proporcionar el compuesto deseado (15 mg, 25 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 9,28 (d, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,63 (d, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33-7,24 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,59 (d, 2H), 5,16 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,04 (d, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); EM (*m/z*) 558,7 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 565**

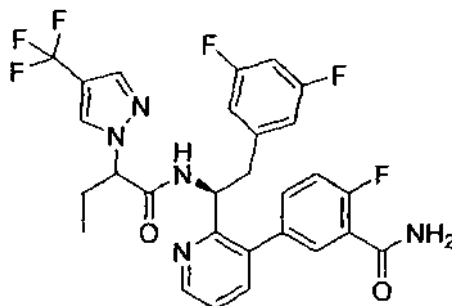


**565**

15 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)butanamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**565**):

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **483D** utilizando **483C** y 4-(trifluorometil)-1H-pirazol para proporcionar 16 mg (el primer pico de HPLC) del compuesto deseado con un rendimiento del 29 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 9,03 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,62 (d, 2H), 5,13 (d, 1H), 4,92 (t, 1H), 2,98 (d, 2H), 1,86-1,74 (m, 2H), 0,57 (t, 3H); EM (*m/z*) 576,6 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 566**



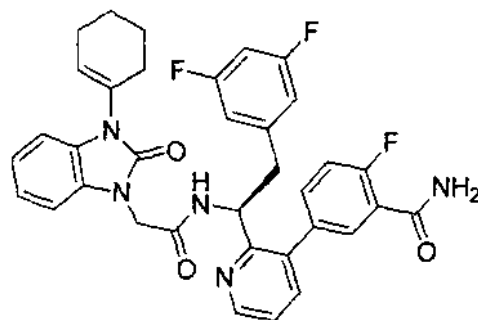
**566**

25 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)butanamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**566**):

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **483D** utilizando **483C** y 4-(trifluorometil)-1H-pirazol para proporcionar 22 mg (el segundo pico de HPLC) del compuesto deseado con un rendimiento del 40 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 8,99 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,47-7,37 (m, 3H), 7,36-7,27 (m, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,46 (d, 2H), 5,10 (d, 1H), 4,93 (t, 1H), 2,97 (d, 2H), 1,94-1,82 (m, 2H), 0,67 (t, 3H); EM (*m/z*) 576,6 [M+H]<sup>+</sup>.

35

## Ejemplo 567

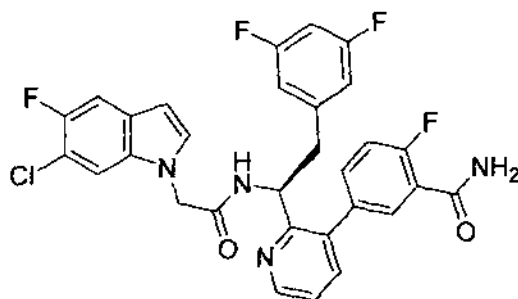
**567**

- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(3-ciclohexenil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**567**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo **54F** por ácido 2-(3-ciclohexenil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético para proporcionar el compuesto deseado (29 mg, 57 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 9,01 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,69 -7,57 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 7,42 (dd, 2H), 7,33 -7,23 (m, 1H), 7,02 -6,93 (m, 3H), 6,89 (dt, 1H), 6,60 (t, 3H), 5,80 (s, 1H), 5,16 (dd, 1H), 4,37 (dd, 2H), 3,02 (d, 2H), 2,20 (d, 4H), 1,70 (d, 2H), 1,61 (d, 2H); EM (*m/z*) 626,7 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 568

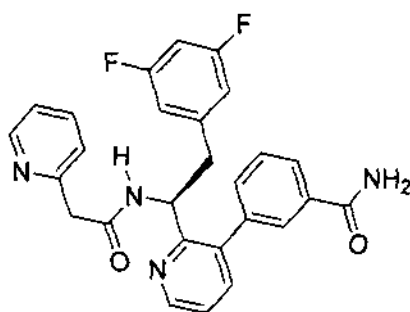
15

**568**

Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(6-cloro-5-fluoro-1H-indol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**568**):

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **56B** sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 6-cloro-5-fluoro-1H-indol para proporcionar el compuesto deseado (7 mg, 17 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,97 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,70 -7,55 (m, 3H), 7,50 -7,38 (m, 4H), 7,34 (d, 1H), 7,27 (dd, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,55 (d, 2H), 6,36 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,00 (d, 2H); EM (*m/z*) 581,9 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 569

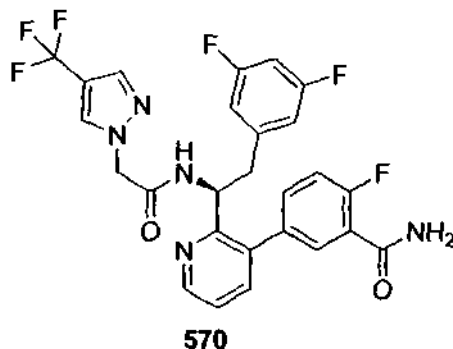
**569**



Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(piridin-2-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**569**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50D** utilizando **50C** y ácido 2-(piridin-2-il)acético para proporcionar 21 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 40 %: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, dmsó)  $\delta$  9,02 (d, 1H), 8,72-8,64 (m, 2H), 8,22 (t, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,70 (dd, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,53-7,38 (m, 4H), 6,89 (t, 1H), 6,48 (d, 2H), 5,19 (dd, 1H), 3,84 (c, 2H), 3,06-2,91 (m, 2H); EM ( $m/z$ ) 473,2 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

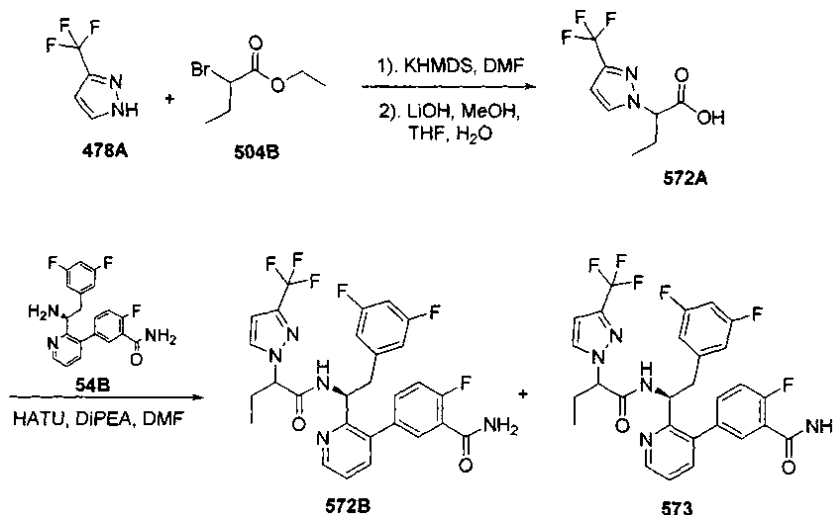
### Ejemplo 570



Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**570**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **56B** sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 4-(trifluorometil)-1H-pirazol para proporcionar el compuesto deseado (30 mg, 78 %): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, dmsó)  $\delta$  8,98 (d, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,35-7,24 (m, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,51 (d, 2H), 5,14 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,99 (d, 2H); EM ( $m/z$ ) 548,3 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

### Ejemplos 572 y 573



25 Síntesis de 2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)butanoato de etilo:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo **478B** por **504B** para proporcionar el compuesto deseado: EM ( $m/z$ ) 251,2 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

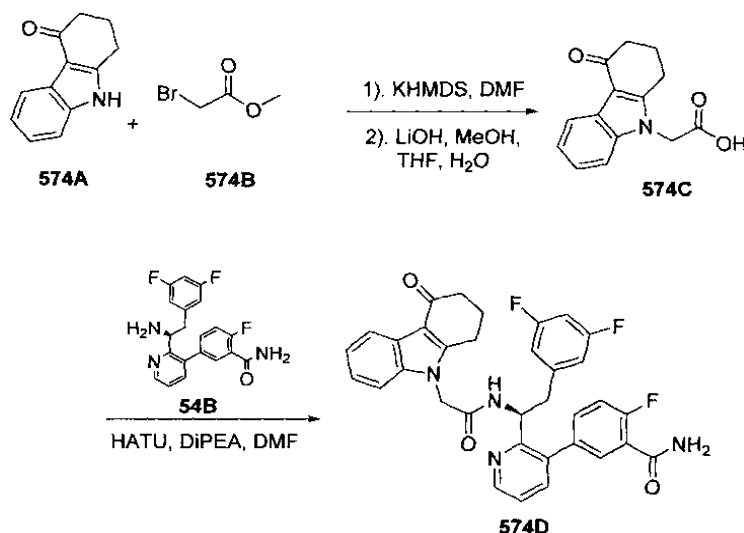
30 Síntesis de ácido 2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)butanoico (**572A**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo **478C** por 2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)butanoato de etilo para proporcionar el compuesto deseado: EM ( $m/z$ ) 223,0 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

35 Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)butanamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**572B** y **573**):

Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo ácido 2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)butanoico para proporcionar los compuestos deseados (**572B**, pico 1 de HPLC, 8 mg, 10 %; **573**, pico 2 de HPLC, 10,4 mg, 13 %): **572B** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 9,08 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,48-7,35 (m, 2H), 7,35-7,24 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,63 (d, 3H), 5,13 (dd, 1H), 4,94 (t, 1H), 2,99 (dd, 2H), 1,87-1,71 (m, 2H), 0,56 (t, 3H); EM (*m/z*) 577,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 9,03 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,35-7,26 (m, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,45 (d, 2H), 5,17-5,05 (m, 1H), 4,96 (t, 1H), 2,97 (d, 2H), 1,96-1,85 (m, 2H), 0,67 (t, 3H); EM (*m/z*) 577,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 574



Síntesis de 2-(4-oxo-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de metilo:

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo **478B** por 2-bromoacetato de metilo y **478A** por 2,3-dihidro-1H-carbazol-4(9H)-ona para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 258,4 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Síntesis de ácido 2-(4-oxo-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético (**574C**):

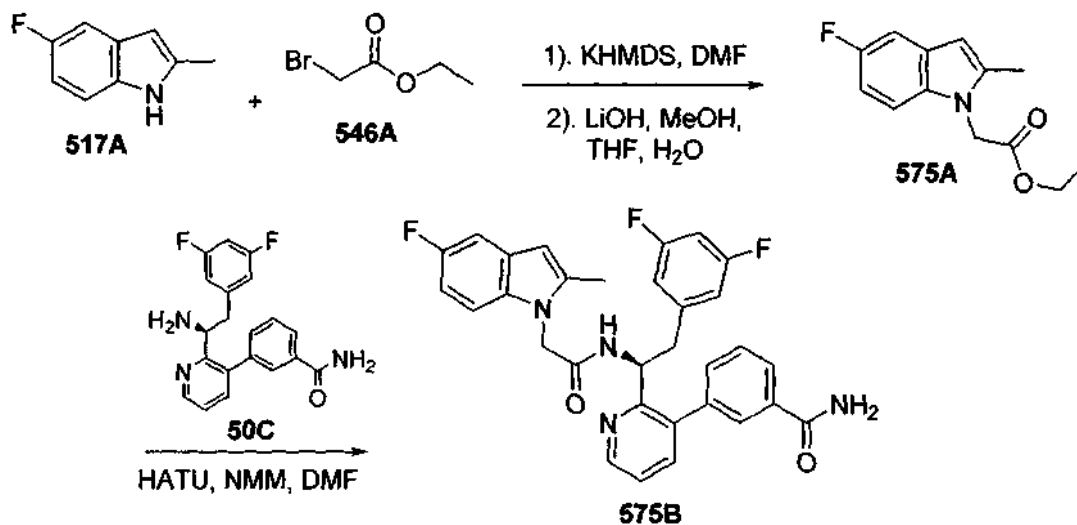
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo **478C** por 2-(4-oxo-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetato de metilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 244,3 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(4-oxo-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**574D**):

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo **54F** por ácido 2-(4-oxo-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-il)acético para proporcionar el compuesto deseado (18 mg, 28): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 9,12 (d, 1H), 8,70 (dd, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,69-7,58 (m, 3H), 7,53 (dd, 1H), 7,42 (dd, 2H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,16-7,04 (m, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,65 (d, 2H), 5,16 (dd, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,03 (d, 2H), 2,74 (d, 1H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,34 (d, 2H), 2,00 (s, 2H); EM (*m/z*) 597,7 [M+H]<sup>+</sup>.

35

## Ejemplo 575



- 5 Síntesis de 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de etilo:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo **478B** por 2-bromoacetato de etilo y **478A** por 5-fluoro-2-metil-1H-indol para proporcionar el compuesto deseado.

- 10 Síntesis de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acético (**575A**):

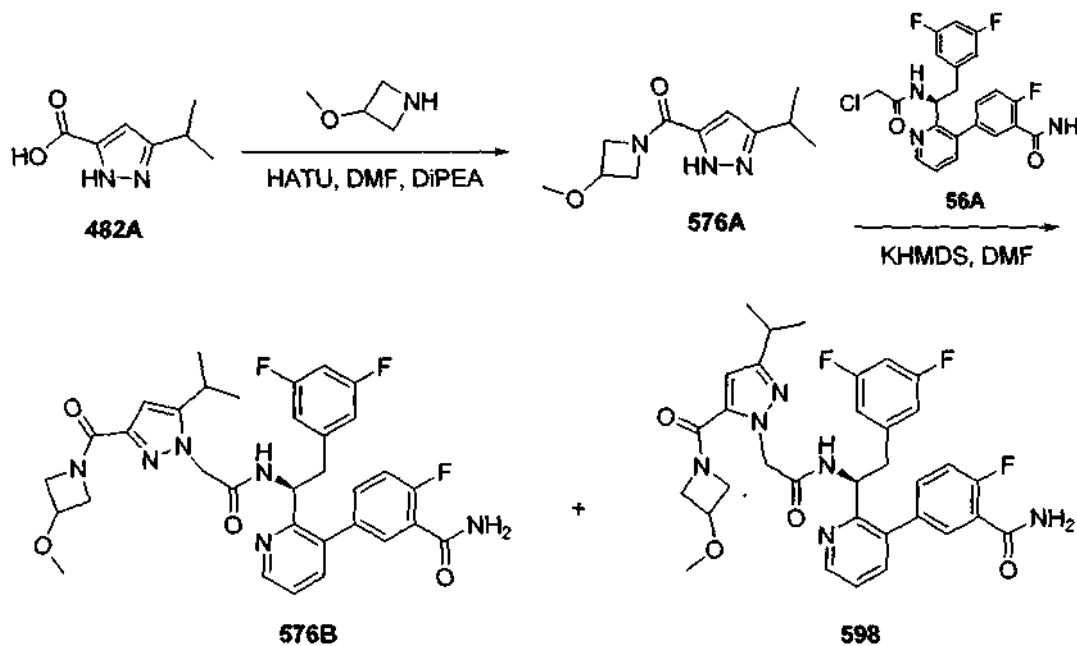
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo **478C** por 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de etilo para proporcionar el compuesto deseado: EM ( $m/z$ ) 208,3 [M+H]<sup>+</sup>.

- 15 Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**575B**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50C** sustituyendo ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acético para proporcionar el compuesto deseado (8 mg, 13 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó)  $\delta$  8,91 (d, 1H), 8,68 (dd, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,49-7,36 (m, 4H), 7,11-7,03 (m, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,16 (dd, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,13 (s, 3H); EM ( $m/z$ ) 543,5 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplos 576 y 598

25



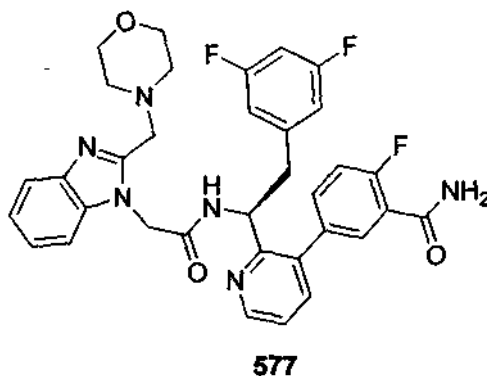
Síntesis de (3-isopropil-1H-pirazol-5-il)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona (**576A**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 482 sustituyendo ciclopropanamina por 3-metoxiazetidina para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 224,2 [M+H]<sup>+</sup>.

(S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-isopropil-3-(3-metoxiazetidín-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**576B**) y (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-isopropil-5-(3-metoxiazetidín-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**598**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **56B** sustituyendo 1H-benzo[g]indol por (3-isopropil-1H-pirazol-5-il)(3-metoxiazetidín-1-il)metanona para proporcionar los compuestos deseados (**576B**, 7 mg, 16 %; **598**, 9 mg, 20 %): **576B** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,65 (s, 1H), 8,62 -8,52 (m, 1H), 7,68 -7,55 (m, 3H), 7,39 (dd, 3H), 7,28 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,43 (d, 3H), 5,12 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,44 -4,35 (m, 1H), 4,16 (s, 4H), 3,18 (s, 3H), 2,95 (s, 2H), 2,85 -2,74 (m, 1H), 1,13 (d, 6H); EM (*m/z*) 635,5 [M+H]<sup>+</sup>. **598** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,79 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,73 -7,59 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,44 -7,36 (m, 2H), 7,36 -7,27 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,58 (d, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,12 (d, 4H), 3,18 (s, 3H), 2,99 (d, 2H), 2,70 -2,56 (m, 1H), 1,00 (t, 6H); EM (*m/z*) 635,5 [M+H]<sup>+</sup>.

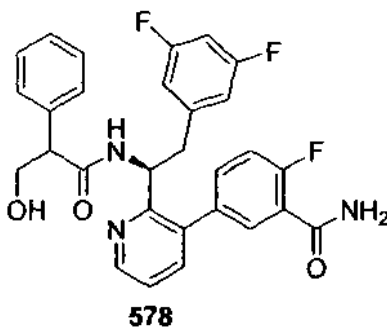
### Ejemplo 577



Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(2-(morfolinometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**577**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo **54F** por ácido 2-(2-(morfolinometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético para proporcionar el compuesto deseado (29 mg, 43 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 9,34 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,64 (d, 4H), 7,55 (d, 1H), 7,52 -7,36 (m, 3H), 7,31 -7,21 (m, 3H), 6,94 (t, 1H), 6,64 (d, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,69 (s, 4H), 3,05 (d, 6H); EM (*m/z*) 629,4 [M+H]<sup>+</sup>.

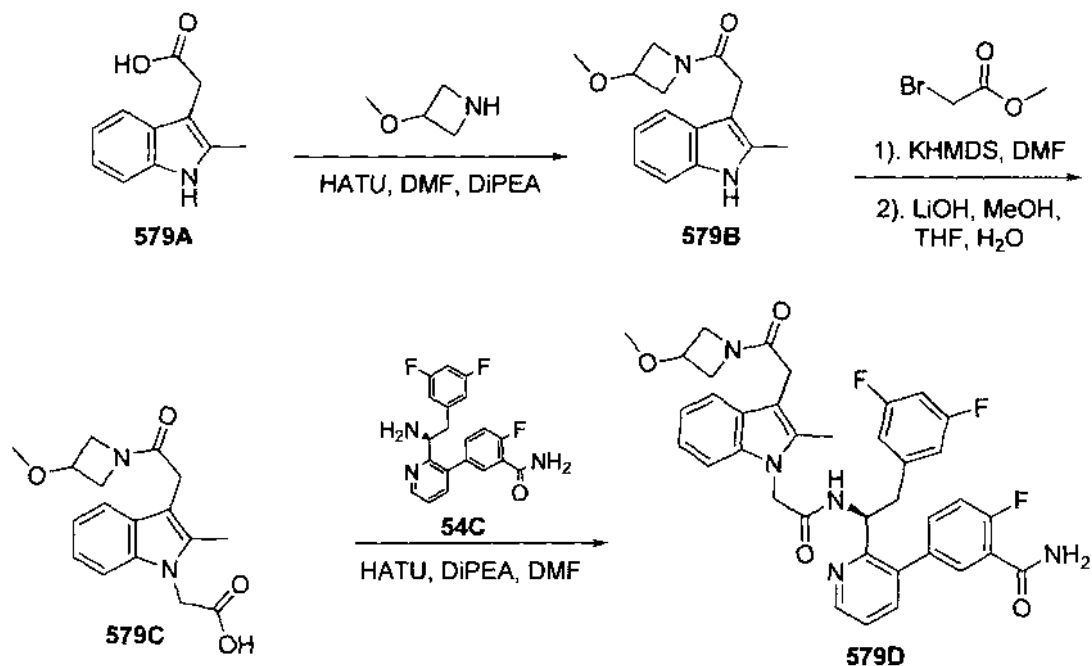
### Ejemplo 578



Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-hidroxi-2-fenilpropanamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**578**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo ácido 2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acético por ácido 43-hidroxi-2-fenilpropanoico para proporcionar el compuesto deseado (12 mg, 17 %): EM (*m/z*) 520,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 579



5 Síntesis de 1-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-(2-metil-1H-indol-3-il)etanona (**579B**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 482 sustituyendo **482A** por ácido 2-(2-metil-1H-indol-3-il)acético y ciclopropanamina por 3-metoxiazetidina para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 259,4 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Síntesis de 2-(3-(2-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-oxoetil)-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo **478B** por 2-bromoacetato de metilo y **478A** por 1-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-(2-metil-1H-indol-3-il)etanona para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 330,3 [M+H]<sup>+</sup>.

15

Síntesis de ácido 2-(3-(2-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-oxoetil)-2-metil-1H-indol-1-il)acético (**579C**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo **478C** por 2-(3-(2-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-oxoetil)-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de metilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 317,9 [M+H]<sup>+</sup>.

20

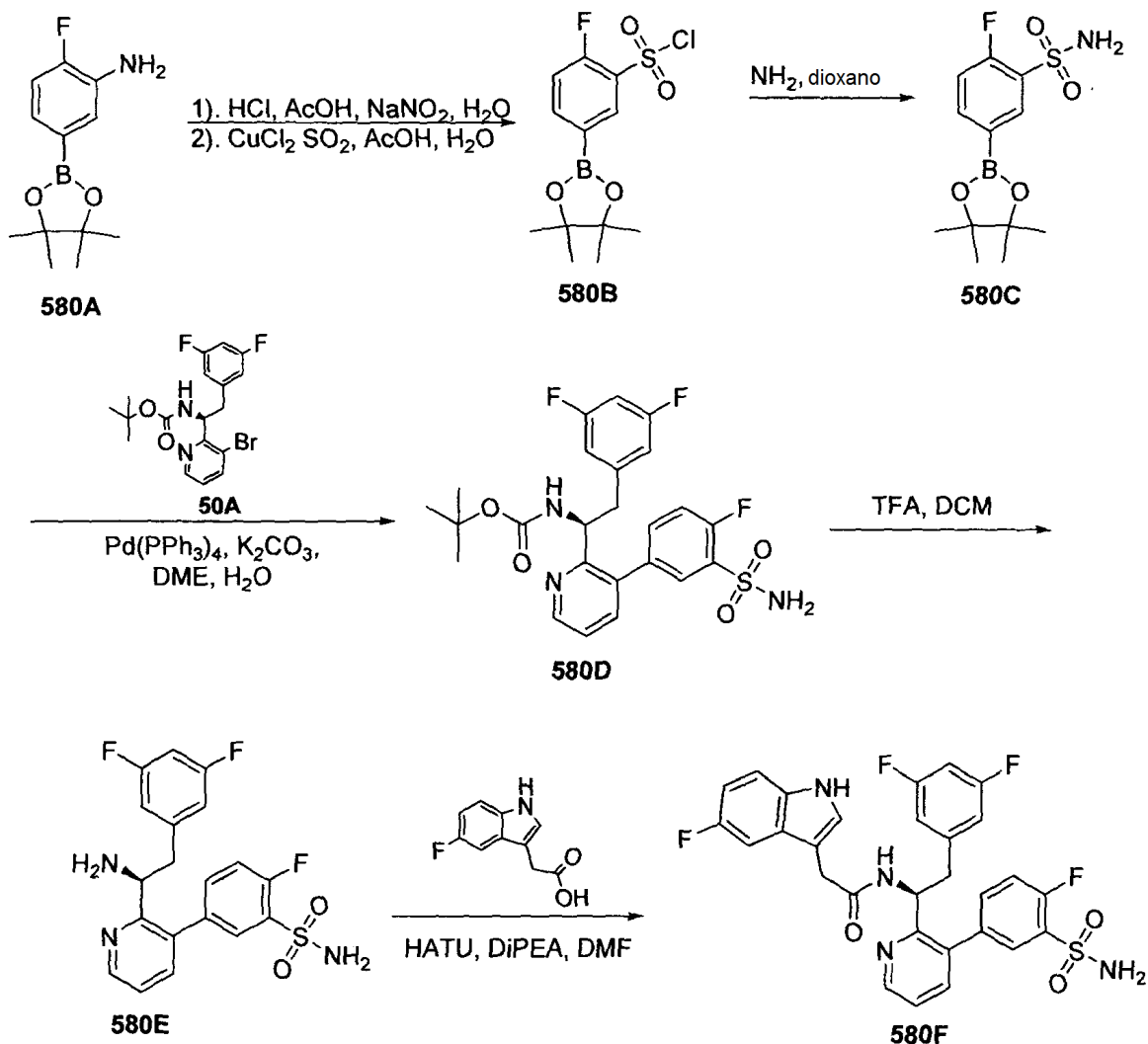
Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(2-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-oxoetil)-2-metil-1H-indol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida(**579D**):

25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo **54F** por ácido 2-(3-(2-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-oxoetil)-2-metil-1H-indol-1-il)acético para proporcionar el compuesto deseado (3 mg, 4 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 8,92 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,60 (s, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,00-6,84 (m, 3H), 6,60 (s, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,16 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,92 (d, 2H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,00 (d, 2H), 2,10 (d, 3H); EM (*m/z*) 670,5 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo 580

5 Síntesis de cloruro de 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzene-1-sulfonylo (**580B**):

Un matraz de fondo redondo se cargó con 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1 g, 4,2 mmol),  $\text{HCl}$  (1,5 ml),  $\text{AcOH}$  (4,4 ml) y la reacción se enfrió a 0 °C. A la solución en agitación enfriada se le añadió lentamente nitrato sódico (318 mg, 4,6 mmol) disuelto en  $\text{H}_2\text{O}$  (0,7 ml). Se retiró el baño de hielo y se agitó a TA durante 15 minutos y se enfrió a 0 °C. Se hizo una mezcla de  $\text{CuCl}_2$  (373 mg, 2,2 mmol) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0,44 ml) y se añadió a una mezcla enfriada (0 °C) de  $\text{SO}_2$  saturado en  $\text{AcOH}$  (3,7 ml). Después, se añadió la mezcla de Cu en la mezcla de anilina y se dejó calentar a TA durante 1 hora. Se añadió hielo/agua y la solución se filtró. La torta se secó al vacío para dar el compuesto deseado (1 g, 74 %).

15 Síntesis de 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida (**580C**):

Un matraz de fondo redondo se cargó con cloruro de 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzene-1-sulfonylo (1 g, 3 mmol) y amoníaco 4 N en dioxano (5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 horas. La reacción se concentró y se usó en bruto en la siguiente reacción.

20 Síntesis de 2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-fluoro-3-sulfamoilfenil)piridin-2-il)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (**580D**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 50 sustituyendo ácido 3-carbamoilfenilborónico por 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenosulfonamida para proporcionar el compuesto deseado: EM ( $m/z$ ) 508,1 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-5-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobencenosulfonamida (**580E**):

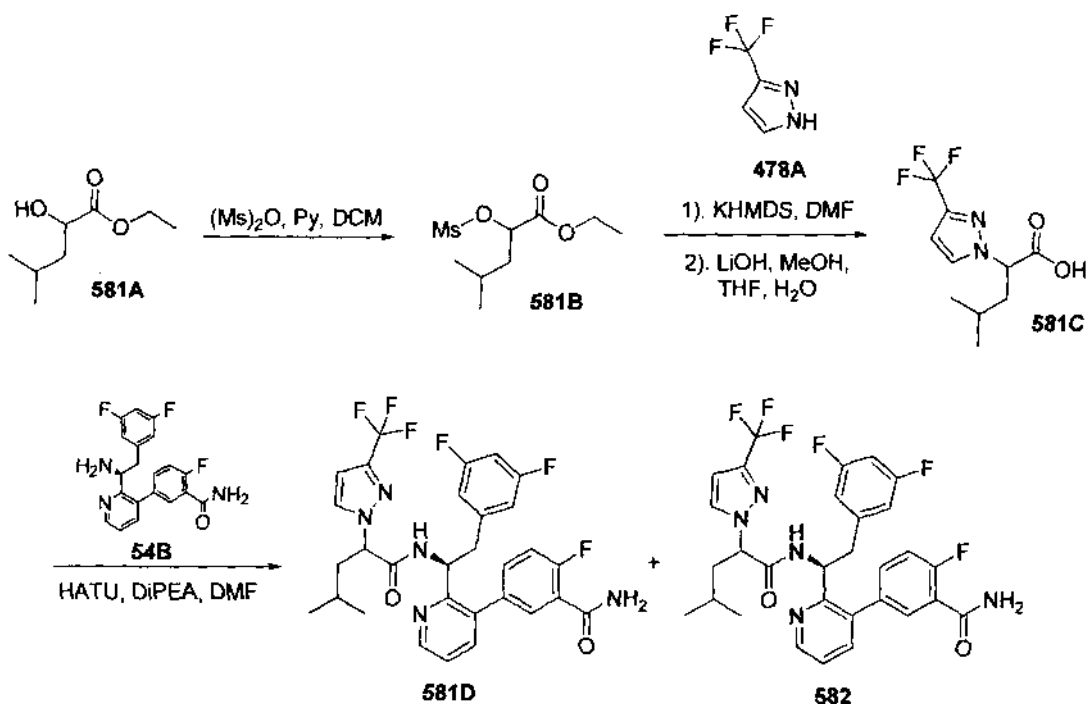
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 50 sustituyendo **50B** por 2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-fluoro-3-sulfamoilfenil)piridin-2-il)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 408,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(4-fluoro-3-sulfamoilfenil)piridin-2-il)etil)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetamida (**580F**):

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50D** sustituyendo **50C** por (S)-5-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobencenosulfonamida para proporcionar el compuesto deseado (14 mg): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,83 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,70-7,58 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,28 (dd, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,88 (dd, 2H), 6,63 (d, 2H), 5,15 (dd, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,99 (d, 2H); EM (*m/z*) 583,6 [M+H]<sup>+</sup>.

15

### Ejemplos 581 y 582



20 Síntesis de 4-metil-2-(metilsulfoniloxi)pentanoato de etilo (**581B**):

Un matraz se cargó con 2-hidroxi-4-metilpentanoato de etilo (5 g, 31 mmol), DCM (100 ml), piridina (3 ml, 37 mmol) y metanosulfónicoanhídrido (6,5 g, 37 mmol). La reacción se agitó hasta que se completó por TLC. La mezcla se filtró para retirar los sólidos. Las aguas madre se diluyeron con H<sub>2</sub>O y se extrajeron 2X con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto deseado (5 g, 67 %): EM (*m/z*) 238,9 [M+H]<sup>+</sup>.

25

Síntesis de 4-metil-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pentanoato de etilo:

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo **478B** por 4-metil-2-(metilsulfoniloxi)pentanoato de etilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 279,2 [M+H]<sup>+</sup>.

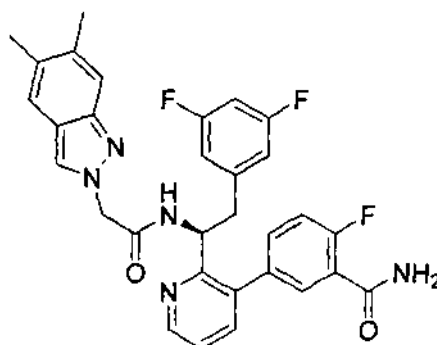
Síntesis de ácido 4-metil-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pentanoico (**581C**):

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo **478C** por 4-metil-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pentanoato de etilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 251,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(4-metil-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pentanamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**581D** y **582**):

Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo ácido 2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acético por ácido 4metil-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pentanoico para proporcionar los compuestos deseados (**581D**, pico 1 de HPLC, 8 mg, 10 %; **582**, pico 2 de HPLC, 12 mg, 15 %): **581D** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 9,19 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,60 (dd, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,69 (d, 2H), 6,62 (s, 1H), 5,19-5,02 (m, 2H), 3,00 (d, 2H), 1,62 (s, 1H), 1,55-1,42 (m, 1H), 0,92 (s, 1H), 0,73 (dd, 6H); EM (*m/z*) 605,0 [M+H]<sup>+</sup>. **582** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 9,03 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,46-7,38 (m, 3H), 7,38-7,26 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,44 (d, 2H), 5,12 (dd, 2H), 2,97 (d, 2H), 1,82 (s, 1H), 1,65 (d, 1H), 1,11 (s, 1H), 0,77 (d, 6H); EM (*m/z*) 605,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 583

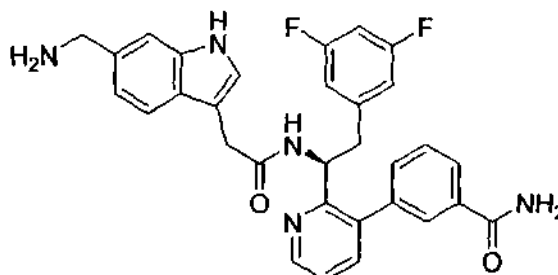


**583**

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5,6-dimetil-2H-indazol-2-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**583**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **56B** sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 5,6-dimetil-1H-indazol para proporcionar el compuesto deseado (5,4 mg, 15 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 8,96 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,66-7,54 (m, 3H), 7,39 (dd, 4H), 7,25 (t, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,49 (d, 2H), 5,14 (d, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,99 (d, 2H), 2,24 (d, 6H); EM (*m/z*) 558,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 584



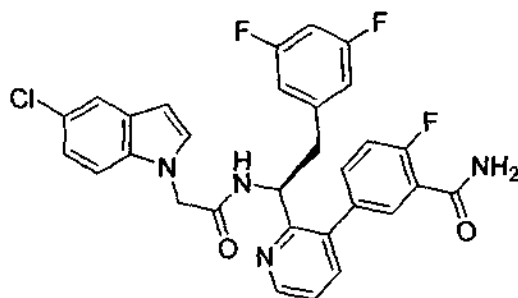
**584**

Síntesis de (S)-3-(2-(1-(2-(6-(aminometil)-1H-indol-3-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)benzamida (**584**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **557** utilizando (3-(2-(1-(3-(3-carbamoyl)fenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilamino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-il)metil-carbamato de (S)-*terc*-butilo para proporcionar 22 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 99 % RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmso) δ 10,96 (s, 1H), 8,70-8,65 (m, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,41 (ddd, 4H), 7,30 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,50 (d, 2H), 5,18 (dd, 2H), 4,03 (d, 2H), 3,47 (d, 2H), 2,95 (d, 2H); EM (*m/z*) 540,2 [M+H]<sup>+</sup>.



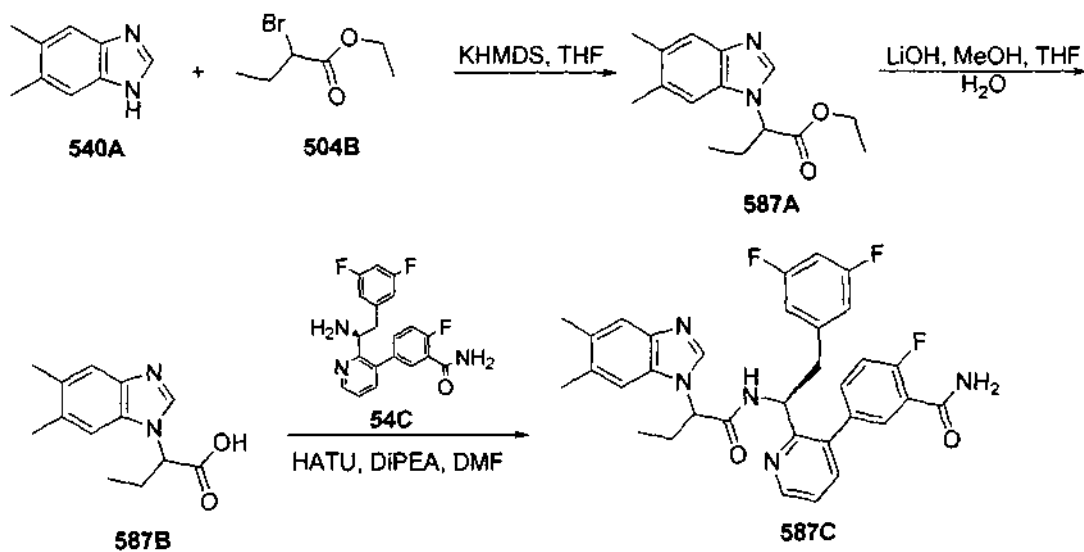
## Ejemplo 585

**585**

- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(1-(2-(5-cloro-1H-indol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**585**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **56B** sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 5-cloro-1H-indol para proporcionar el compuesto deseado (24 mg, 61 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 8,96 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 7,67-7,57 (m, 3H), 7,50 (s, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,61 (d, 2H), 6,32 (d, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,01 (d, 2H); EM (*m/z*) 563,9 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 587



15

Síntesis de 2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butanoato de etilo (**587A**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo **478** sustituyendo **478A** por **540A** y **478B** por **504B** para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 261,3 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Síntesis de ácido 2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butanoico (**587B**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo **478** sustituyendo **478C** por 2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butanoato de etilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 233,3 [M+H]<sup>+</sup>.

25

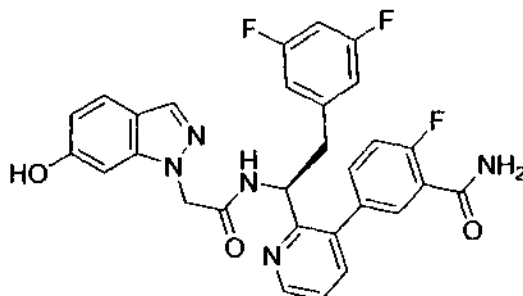
Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butanamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**587C**):

30

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo **54F** por ácido 2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butanoico para proporcionar el compuesto deseado (11 mg, 14 %): EM (*m/z*) 586,5 [M+H]<sup>+</sup>.

35

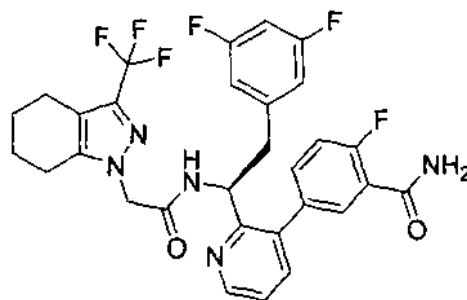
## Ejemplo 588

**588**

- 5 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(6-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**588**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 56 sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 1H-indazol-6-ol para proporcionar el compuesto deseado (10 mg, 16 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 8,70 -8,63 (m, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,63 -7,54 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,43 -7,37 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 6,85 (dd, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,49 (d, 2H), 5,22 (dd, 1H), 4,46 (d, 2H), 3,09 -2,91 (m, 3H); EM (*m/z*) 546,2 [M+H]<sup>+</sup>.

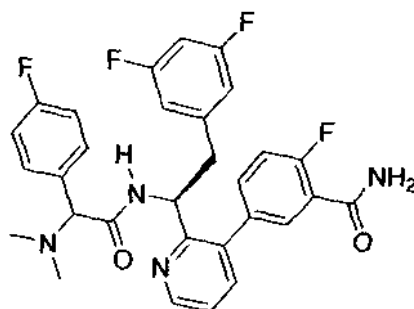
## Ejemplo 589

**589**

- 20 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**589**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** utilizando **54B** y ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético para proporcionar 40 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 50 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 8,92 (d, 1H), 8,67 (dd, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,41 (dd, 2H), 7,36 -7,25 (m, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,57 (d, 2H), 5,17 (dd, 1H), 4,70 (s, 3H), 3,07 -2,94 (m, 2H), 2,41 (s, 2H), 2,32 (d, 1H), 2,17 (d, 1H), 1,59 (d, 4H); EM (*m/z*) 603,3 [M+H]<sup>+</sup>.

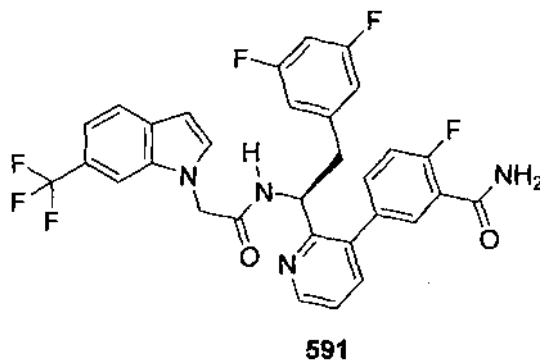
## Ejemplo 590

**590**

Síntesis de 5-(2-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**590**):

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo **54F** por ácido 2-(dimetilamino)-2-(4-fluorofenil)acético para proporcionar el compuesto deseado (el segundo pico de HPLC, 4 mg, 6%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 10,15 -10,06 (m, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,77 -7,66 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48 -7,36 (m, 2H), 7,36 -7,28 (m, 2H), 7,18 (t, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,35 (d, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 2,91 (d, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); EM (*m/z*) 551,3 [M+H]<sup>+</sup>.

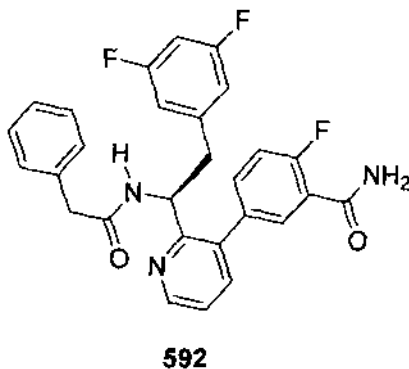
10 **Ejemplo 591**



15 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**591**):

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 56 sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 6-(trifluorometil)-1H-indol para proporcionar el compuesto deseado (15 mg, 36%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 9,02 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,58 (s, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,40 (t, 3H), 7,24 (t, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,54 (d, 2H), 6,49 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,00 (d, 2H); EM (*m/z*) 598,1 [M+H]<sup>+</sup>.

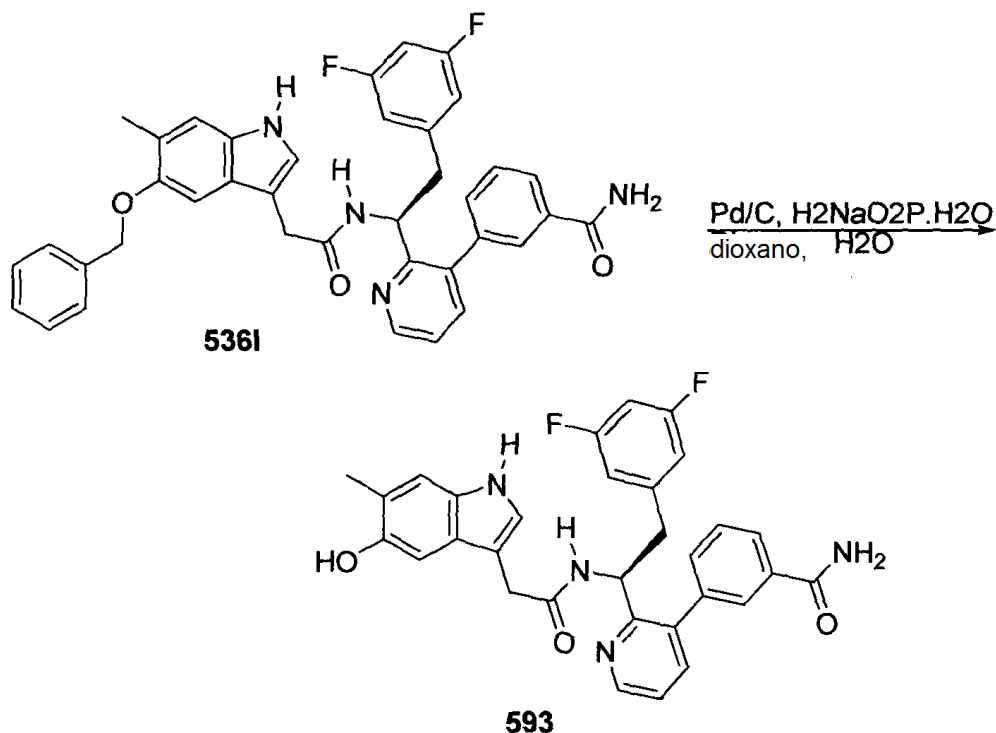
**Ejemplo 592**



25 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5,6-dimetil-1H-indol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**592**):

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo **54F** por ácido 2-fenilacético para proporcionar el compuesto deseado (23 mg, 44%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,73 (d, 1H), 8,66 (dd, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,39 (dd, 2H), 7,34 -7,24 (m, 1H), 7,14 (dc, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,56 (d, 2H), 5,10 (dd, 1H), 3,34 (dd, 2H), 2,98 (d, 2H); EM (*m/z*) 490,6 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 593

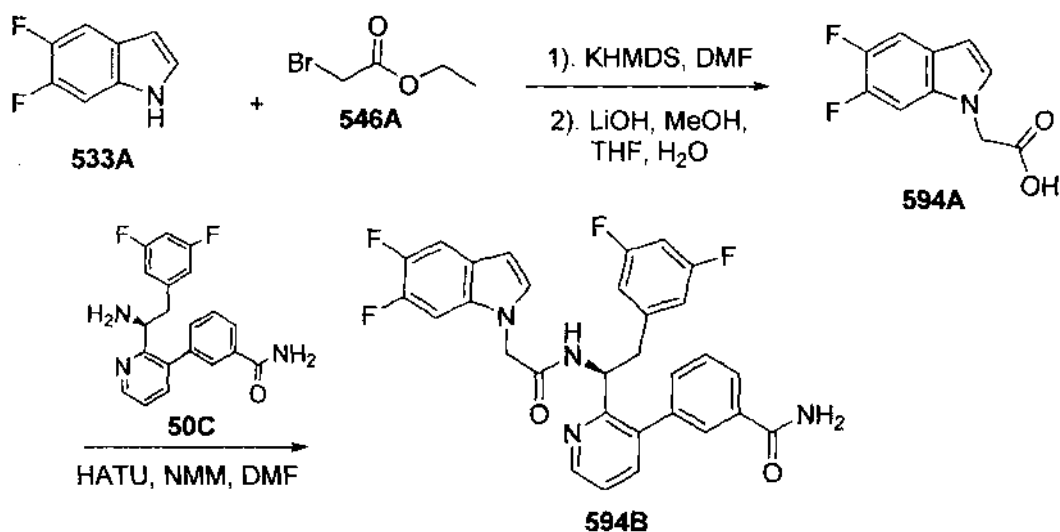


- 5 Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-hidroxi-6-metil-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**593**):

Un matraz de fondo redondo se cargó con **536I** (30 mg, 0,05 mmol), dioxano (5 ml), Pd/C (10 mg), H<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>P·H<sub>2</sub>O (60 mg, 0,6 mmol) y H<sub>2</sub>O (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 95 °C hasta que se completó, como se indica por CL/EM. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró sobre un lecho de celite, aclarando con acetato de etilo. Las fases se repartieron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC para dar el compuesto deseado (16 mg, 66 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 10,32 (s, 1H), 8,66-8,57 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,36 (dt, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,90-6,80 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,37 (d, 2H), 5,27-5,16 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,91 (d, 2H), 2,14 (s, 3H); EM (*m/z*) 541,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15

## Ejemplo 594



- 20 Síntesis de 2-(5,6-difluoro-1H-indol-1-il)acetato de etilo:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo **478B** por 2-bromoacetato de etilo y **478A** por 5,6-difluoro-1H-indol para proporcionar el compuesto deseado.

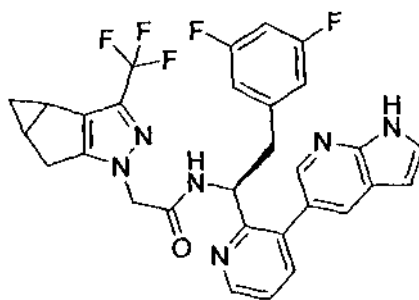
Síntesis de ácido 2-(5,6-difluoro-1H-indol-1-il)acético (**594A**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 478 sustituyendo **478C** por 2-(5,6-difluoro-1H-indol-1-il)acetato de etilo para proporcionar el compuesto deseado: EM (*m/z*) 212,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Síntesis de (S)-3-(2-(1-(2-(5,6-difluoro-1H-indol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)benzamida (**594B**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50D** sustituyendo ácido 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)acético por ácido 2-(5,6-difluoro-1H-indol-1-il)acético para proporcionar el compuesto deseado (27 mg, 44 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,92 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,52-7,35 (m, 5H), 7,19 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,52 (d, 2H), 6,34 (d, 1H), 5,18 (dd, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,05-2,94 (m, 2H); EM (*m/z*) 547,6 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 595

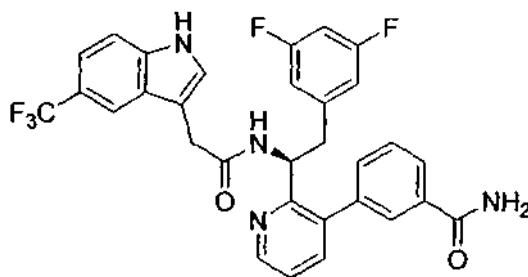


**595**

Síntesis de N-((S)-1-(3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3.4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**595**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **61F** sustituyendo **61C** por **122E** para proporcionar el compuesto deseado (18 mg, 17 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cd<sub>3</sub>od) δ 8,47 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,01 (d, 2H), 5,15-5,02 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, 2H), 2,82 (d, 3H), 2,55 (d, 1H), 2,41 (dd, 1H), 1,82 (s, 2H), 0,83 (d, 2H); EM (*m/z*) 579,4 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 596

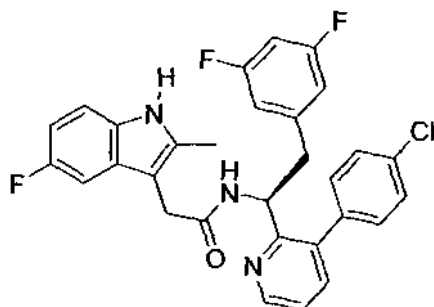


**596**

Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**596**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50D** utilizando **50C** y **54F** para proporcionar 23 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 35 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 11,24 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,48-7,34 (m, 4H), 7,28 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,43 (d, 2H), 5,19 (dd, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,94 (d, 2H); EM (*m/z*) 579,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 597

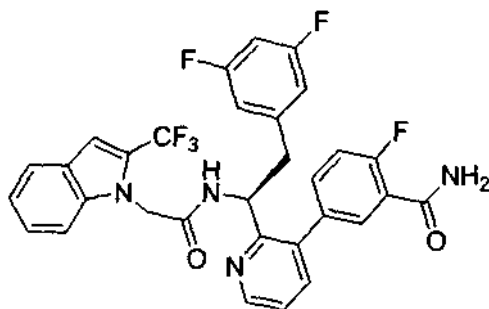


597

- 5 Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-clorofenil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida (597):

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de 36F utilizando 36E y 517D para proporcionar 13 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 21 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 10,76 (s, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,44 -7,32 (m, 3H), 7,23 (d, 2H), 7,11 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,71 (td, 1H), 6,42 (d, 2H), 5,11 (dd, 1H), 3,45 -3,29 (m, 2H), 3,00 -2,82 (m, 2H), 2,20 (s, 3H); EM (*m/z*) 534,6 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 599

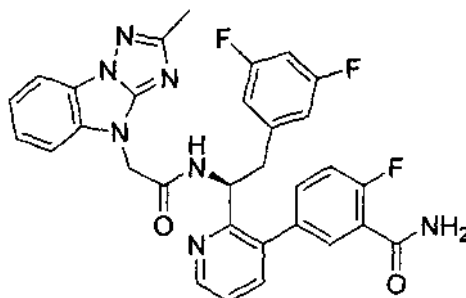


599

- 15 Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(2-(trifluorometil)-1H-indol-1-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (599):

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en el ejemplo 56 sustituyendo 1H-benzo[g]indol por 2-(trifluorometil)-1H-indol para proporcionar el compuesto deseado (14 mg, 34 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsó) δ 8,97 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,60 (dd, 4H), 7,49 -7,36 (m, 3H), 7,30 -7,18 (m, 3H), 7,10 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,58 (d, 2H), 5,13 (d, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,00 (d, 2H); EM (*m/z*) 597,5 [M+H]<sup>+</sup>.

## 25 Ejemplo 600

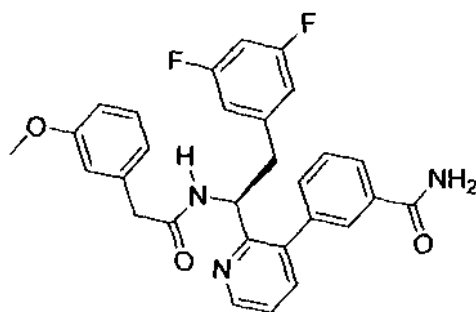


600

Síntesis de (S)-5-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(2-metil-4H-benzo[4.5]imidazo[1,2-b][1.2.4]triazol-4-il)acetamido)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**600**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **54G** sustituyendo **54F** por ácido 2-(2-metil-4H-benzoimidazo[1,2-b][1.2.4]triazol-4-il)acético para proporcionar el compuesto deseado (12 mg, 25 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 9,11 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,63 (dd, 4H), 7,49-7,35 (m, 3H), 7,29-7,18 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 6,58 (d, 2H), 5,15 (d, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,03 (d, 2H), 2,32 (s, 3H); EM (*m/z*) 584,6 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 601



**601**

Síntesis de (S)-3-(2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-(3-metoxifenil)acetamido)etil)piridin-3-il)benzamida (**601**):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado en la síntesis de **50D** utilizando **50C** y ácido 2-(3-metoxifenil)acético para proporcionar 18 mg del compuesto deseado con un rendimiento del 40 %: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dmsO) δ 8,71 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,44-7,37 (m, 3H), 7,06 (t, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,48 (d, 2H), 5,16 (d, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,32 (dd, 2H), 2,95 (d, 2H); EM (*m/z*) 502,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 602. Lo siguiente ilustra las formas de dosificación farmacéutica representativas, que contienen un compuesto de fórmula I ('Compuesto X'), para su uso terapéutico o profiláctico en seres humanos.

(i) Comprimido 1	mg/comprimido
Compuesto X=	100,0
Lactosa	77,5
Povidona	15,0
Croscarmelosa sódica	12,0
Celulosa microcristalina	92,5
Estearato de magnesio	<u>3,0</u>
	300,0

(ii) Comprimido 2	mg/comprimido
Compuesto X=	20,0
Celulosa microcristalina	410,0
Almidón	50,0
Glicolato de almidón sódico	15,0
Estearato de magnesio	<u>5,0</u>
	500,0
(iii) Cápsula	mg/cápsula
Compuesto X=	10,0
Dióxido de silicio coloidal	1,5
Lactosa	465,5
Almidón pregelatinizado	120,0
Estearato de magnesio	<u>3,0</u>
	600,0
(iv) Inyección 1 (1 mg/ml)	(mg/ml)
Compuesto X= (forma de ácido libre)	1,0
Fosfato sódico dibásico	12,0
Fosfato sódico monobásico	0,7
Cloruro sódico	4,5

## ES 2 553 449 T3

Solución de hidróxido sódico 1,0 N (ajuste del pH a 7,0-7,5) c.s.	
Agua para inyección	c.s. añadida 1 ml
<u>(v) Inyección 2 (10 mg/ml)</u>	<u>(mg/ml)</u>
Compuesto X= (forma de ácido libre)	10,0
Fosfato sódico monobásico	0,3
Fosfato sódico dibásico	1,1
Polietilenglicol 400 solución hidróxido sódico 1,0 N	200,0
(ajuste de pH a 7,0-7,5)	c.s.
Agua para inyección	c.s. añadida 1 ml
<u>(vi) Aerosol</u>	<u>mg/lata</u>
Compuesto X=	20,0
Ácido oléico	10,0
Tricloromonofluorometano	5.000,0
Diclorodifluorometano	10.000,0
Diclorotetrafluoroetano	5.000,0

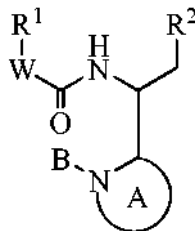
Las formulaciones anteriores pueden obtenerse por procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica.

- 5 La invención se ha descrito con referencia a diversas realizaciones y técnicas específicas y preferentes. Sin embargo, debe entenderse que pueden realizarse muchas variaciones y modificaciones mientras que permanezcan dentro del alcance de las reivindicaciones.



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:  
en la que:



I

5

A es un heteroarilo de 6 miembros que comprende uno o dos nitrógenos, en donde el heteroarilo de 6 miembros está sustituido con un grupo Z<sup>1</sup> y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2</sup>;

B está ausente; o B es -O<sup>-</sup> y el nitrógeno al que el grupo -O<sup>-</sup> está unido es N<sup>+</sup>;

10 W es -CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>-, -O-, -NR<sub>4</sub>- o -OCR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>-;

R<sup>1</sup> es arilo, heteroarilo o heterociclo, en donde cualquier arilo, heteroarilo o heterociclo de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3</sup>;

15 R<sup>2</sup> es un arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, en donde cualquier arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros de R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4</sup>; cada R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, y -NR<sub>c</sub>COR<sub>d</sub>, en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH; o R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);

20 R<sup>4</sup> se selecciona entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

25 R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros;

30 cada R<sub>c</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

35 cada R<sub>d</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

40 cada Z<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo y -OR<sub>n1</sub>, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1a</sup> o Z<sup>1b</sup> y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1a</sup>;

45 cada Z<sup>1a</sup> se selecciona independientemente entre carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n2</sub>, -OC(O)R<sub>p2</sub>, -OC(O)NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -SR<sub>n2</sub>, -S(O)R<sub>p2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -NR<sub>n2</sub>COR<sub>p2</sub>, -NR<sub>n2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p2</sub>, -NR<sub>n2</sub>CONR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -NR<sub>n2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p2</sub>, -NR<sub>n2</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p2</sub>, -NR<sub>n2</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n2</sub>, -C(O)OR<sub>n2</sub>, -C(O)NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub> y -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>n2</sub>COR<sub>p2</sub>, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>1a</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup>;

50 cada Z<sup>1b</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>1b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup>;

55 cada Z<sup>1c</sup> se selecciona independientemente entre carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n3</sub>, -OC(O)R<sub>p3</sub>, -OC(O)NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -SR<sub>n3</sub>, -S(O)R<sub>p3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -NR<sub>n3</sub>COR<sub>p3</sub>, -NR<sub>n3</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, -NR<sub>n3</sub>CONR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -NR<sub>n3</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, -NR<sub>n3</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p3</sub>, -NR<sub>n3</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n3</sub>, -C(O)OR<sub>n3</sub>, -C(O)NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

60 cada Z<sup>1d</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

65 cada R<sub>n1</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n1</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1a</sup> o Z<sup>1b</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>n1</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1a</sup>;

70 cada R<sub>n2</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>n2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup>;

75 cada R<sub>p2</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo

- (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>p2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>p2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup>;
- 5 R<sub>q2</sub> y R<sub>r2</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>q2</sub> o R<sub>r2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>q2</sub> o R<sub>r2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup>, o R<sub>q2</sub> y R<sub>r2</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en donde el heterociclo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup>;
- 10 cada R<sub>n3</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- 15 cada R<sub>p3</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros;
- 20 cada Z<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), halógeno, CN, OH y -Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 25 cada Z<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n4</sub>, -OC(O)R<sub>p4</sub>, -OC(O)NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -SR<sub>n4</sub>, -S(O)R<sub>p4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>n4</sub>COR<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>CONR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n4</sub>, -C(O)OR<sub>n4</sub>, -C(O)NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub> y -B(OR<sub>q4</sub>)(OR<sub>r4</sub>) en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup>;
- 30 cada Z<sup>3a</sup> se selecciona independientemente entre carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n5</sub>, -OC(O)R<sub>p5</sub>, -OC(O)NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -SR<sub>n5</sub>, -S(O)R<sub>p5</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p5</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -NR<sub>n5</sub>COR<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>CONR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -NR<sub>n5</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n5</sub>, -C(O)OR<sub>n5</sub>, y -C(O)NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>3a</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> o Z<sup>3d</sup>;
- 35 cada Z<sup>3b</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>3b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup>;
- 40 cada Z<sup>3c</sup> se selecciona independientemente entre carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n6</sub>, -OC(O)R<sub>p6</sub>, -OC(O)NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -SR<sub>n6</sub>, -S(O)R<sub>p6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -NR<sub>n6</sub>COR<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>CONR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -NR<sub>n6</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n6</sub>, -C(O)OR<sub>n6</sub>, -C(O)NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- 45 cada Z<sup>3d</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- cada R<sub>n4</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>n4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup>;
- 50 cada R<sub>p4</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, o heterociclo de R<sub>p4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>p4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup>;
- 55 R<sub>q4</sub> y R<sub>r4</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>q4</sub> o R<sub>r4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>q4</sub> o R<sub>r4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup>, o R<sub>q4</sub> y R<sub>r4</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en donde el heterociclo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup>;
- 60 cada R<sub>n5</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> o Z<sup>3d</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>n5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup>;
- 65 cada R<sub>p5</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>p5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> o Z<sup>3d</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>p5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup>;
- R<sub>q5</sub> y R<sub>r5</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y

heterociclo de  $R_{q5}$  o  $R_{r5}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{3c}$  o  $Z^{3d}$ , y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de  $R_{q5}$  o  $R_{r5}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{3c}$ , o  $R_{q5}$  y  $R_{r5}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en donde el heterociclo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{3c}$  o  $Z^{3d}$ ;

5 cada  $R_{n6}$  se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

10 cada  $R_{p6}$  se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

$R_{q6}$  y  $R_{r6}$  se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o  $R_{q6}$  y  $R_{r6}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros;

15 cada  $Z^4$  se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n8</sub>, -OC(O)R<sub>p8</sub>, -OC(O)NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, -SR<sub>n8</sub>, -S(O)R<sub>p8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, -NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, -NR<sub>n8</sub>COR<sub>p8</sub>, -NR<sub>n8</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p8</sub>, -NR<sub>n8</sub>CONR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, -NR<sub>n8</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p8</sub>, -NR<sub>n8</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p8</sub>, -NR<sub>n8</sub>S(O)<sub>2</sub>, NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n8</sub>, -C(O)OR<sub>n8</sub>, y -C(O)NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de  $Z^4$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$  o  $Z^{4d}$  y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de  $Z^4$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$ ;

20 cada  $Z^{4c}$  se selecciona independientemente entre de carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n9</sub>, -OC(O)R<sub>p9</sub>, -OC(O)NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, -SR<sub>n9</sub>, -S(O)R<sub>p9</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p9</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, -NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, -NR<sub>n9</sub>COR<sub>p9</sub>, -NR<sub>n9</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p9</sub>, -NR<sub>n9</sub>CONR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, -NR<sub>n9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p9</sub>, -NR<sub>n9</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p9</sub>, -NR<sub>n9</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n9</sub>, -C(O)OR<sub>n9</sub>, -C(O)NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

25 cada  $Z^{4d}$  se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

30 cada  $R_{n8}$  se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de  $R_{n8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$  o  $Z^{4d}$ , y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de  $R_{n8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$ ;

35 cada  $R_{p8}$  se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de  $R_{p8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$  o  $Z^{4d}$ , y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de  $R_{p8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$ ;

40  $R_{q8}$  y  $R_{r8}$  se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de  $R_{q8}$  o  $R_{r8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$  o  $Z^{4d}$ , y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de  $R_{q8}$  o  $R_{r8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$ , o  $R_{q8}$  y  $R_{r8}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en el que el heterociclo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$  o  $Z^{4d}$ ;

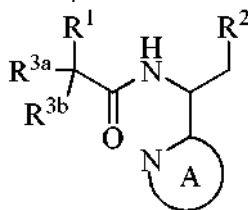
45 cada  $R_{n9}$  se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

45 cada  $R_{p9}$  se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); y

50  $R_{q9}$  y  $R_{r9}$  se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); o  $R_{q9}$  y  $R_{r9}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros;

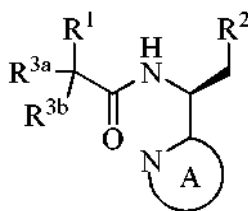
o una sal de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula Ibb:



Ibb

o una sal del mismo, preferentemente un compuesto de fórmula Icc:



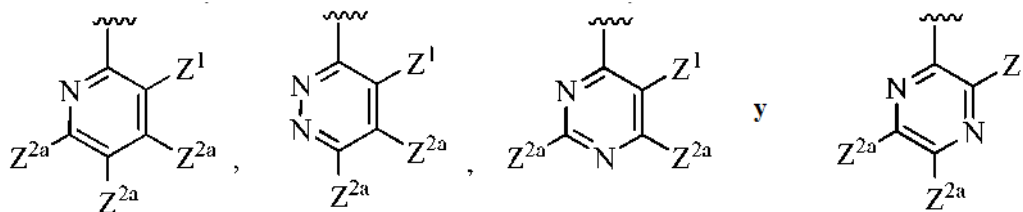
Icc

o una sal del mismo.

5 3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 en el que cada R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se seleccionan independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH; o R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), preferentemente en donde cada R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y heterociclil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y más preferentemente en donde cada R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> es H.

10 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que A es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en donde cualquier piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo de A está sustituido con un grupo Z<sup>1</sup> y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2</sup>.

15 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que A se selecciona entre:



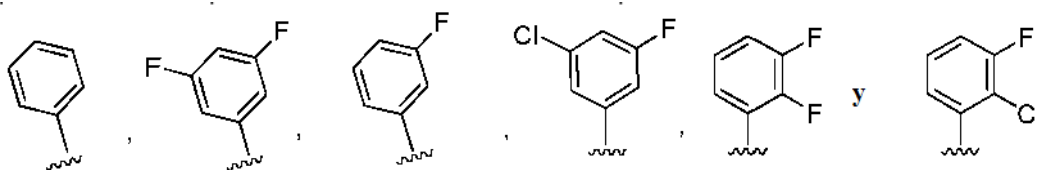
20 en las que cada Z<sup>2a</sup> se selecciona independientemente entre H y Z<sup>2</sup>, en las que opcionalmente cada Z<sup>2a</sup> es H.

25 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el que cada Z<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo o heterociclo de Z<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1a</sup> o Z<sup>1b</sup> y en donde cualquier alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1a</sup>; preferentemente en donde Z<sup>1</sup> se selecciona entre alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo, en donde cualquier arilo, heteroarilo o heterociclo de Z<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1a</sup> o Z<sup>1b</sup> y en donde cualquier alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1a</sup>; y más preferentemente en donde Z<sup>1</sup> se selecciona entre arilo, heteroarilo y heterociclo, en donde cualquier arilo, heteroarilo o heterociclo de Z<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1a</sup> o Z<sup>1b</sup>.

30 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el que cada Z<sup>1a</sup> se selecciona independientemente entre arilo, heteroarilo, heterociclo, carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), halógeno, -CN, -OR<sub>n2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -NR<sub>n2</sub>COR<sub>p2</sub>, -NR<sub>n2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p2</sub>, -NR<sub>n2</sub>CONR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -NR<sub>n2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p2</sub>, -C(O)R<sub>n2</sub> y -C(O)NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, en donde cualquier arilo, heteroarilo, heterociclo y carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) de Z<sup>1a</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup>; y cada Z<sup>1b</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>1b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup>.

35 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en el que R<sup>2</sup> es un arilo de 6 miembros en donde el arilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4</sup>.

40 9. El compuesto de una cualquier de las reivindicaciones 1-7 en el que R<sup>2</sup> se selecciona entre:



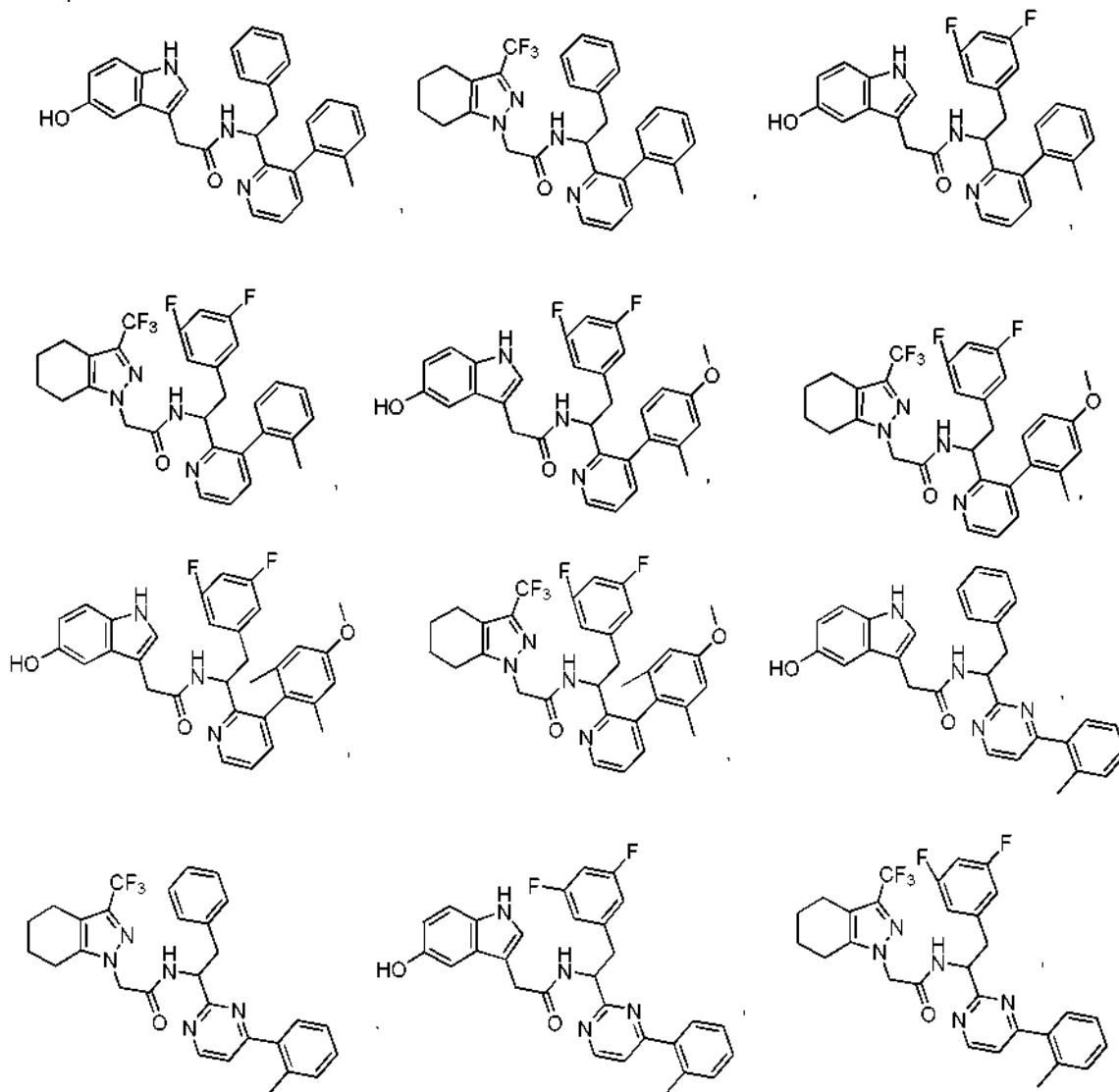
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en el que R<sup>1</sup> es heteroarilo o heterociclo, en donde cualquier heteroarilo o heterociclo de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3</sup>.

5 11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en el que R<sup>1</sup> es heteroarilo bicíclico, heteroarilo tricíclico, heterociclo bicíclico o heterociclo tricíclico, en donde cualquier heteroarilo bicíclico, heteroarilo tricíclico, heterociclo bicíclico o heterociclo tricíclico de R<sup>1</sup> contiene al menos un anillo parcialmente insaturado, y en donde cualquier heteroarilo bicíclico, heteroarilo tricíclico, heterociclo bicíclico o heterociclo tricíclico de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3</sup>.

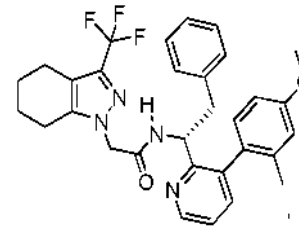
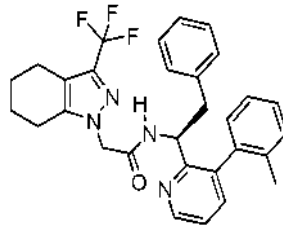
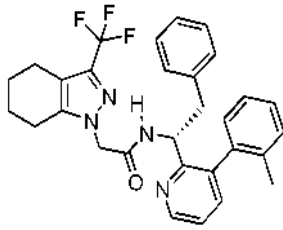
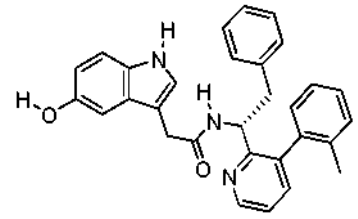
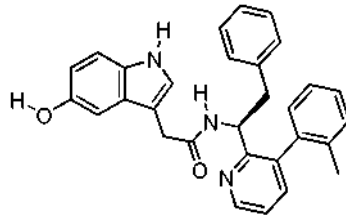
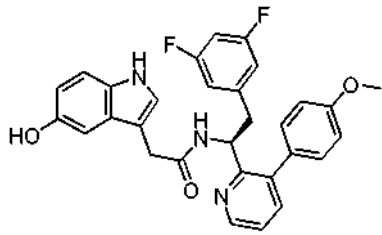
10 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en el que cada Z<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, halógeno, -CN, -OR<sub>n4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -C(O)R<sub>n4</sub>, -C(O)NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub> y -NR<sub>n4</sub>COR<sub>q4</sub> en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y arilo de Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup>; preferentemente en donde cada Z<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre metilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, benciloxi, flúor, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 2-hidroxiprop-2-ilo, difluorometilo y amino.

15

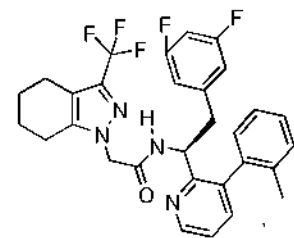
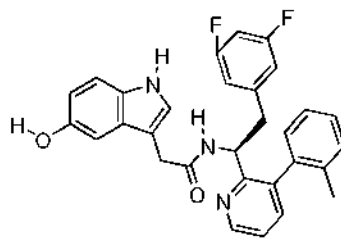
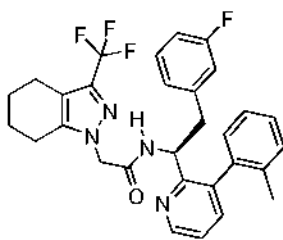
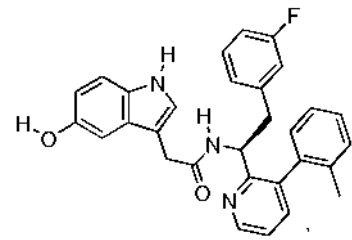
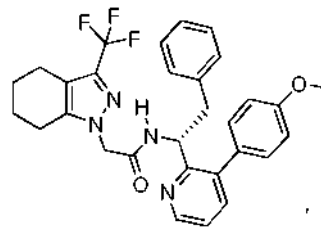
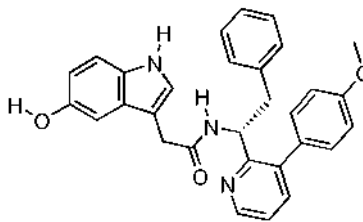
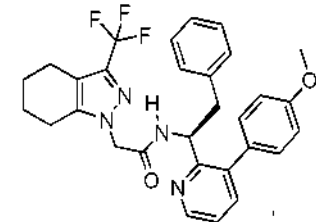
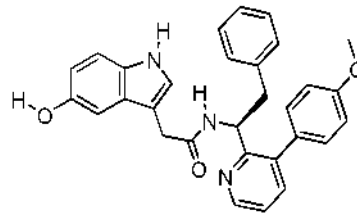
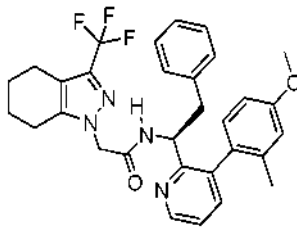
13. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:



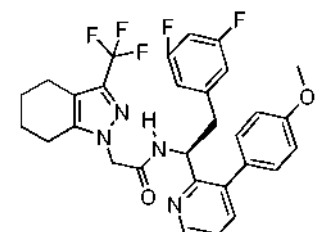
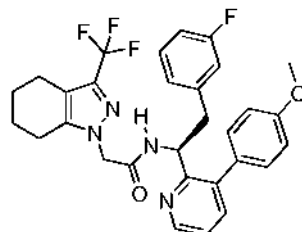
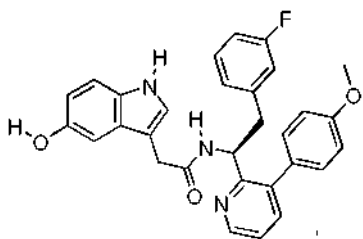
20

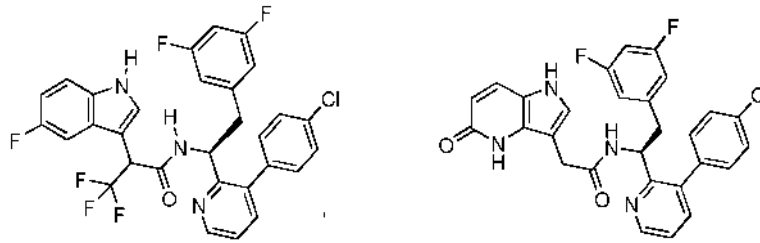
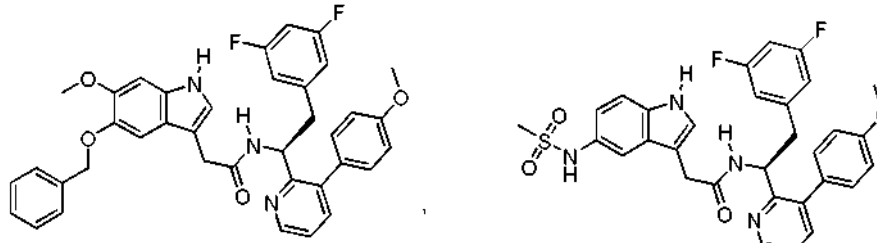
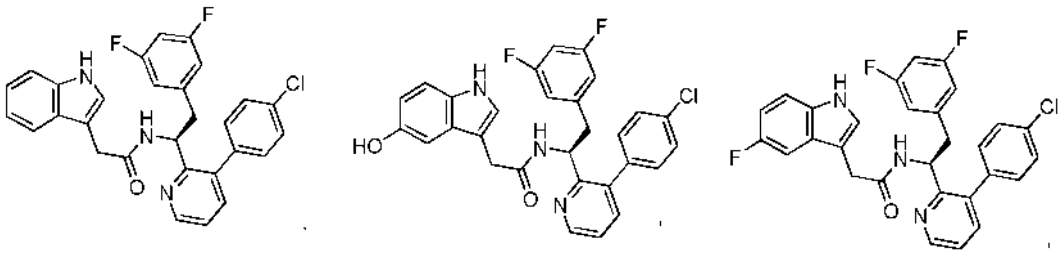


5

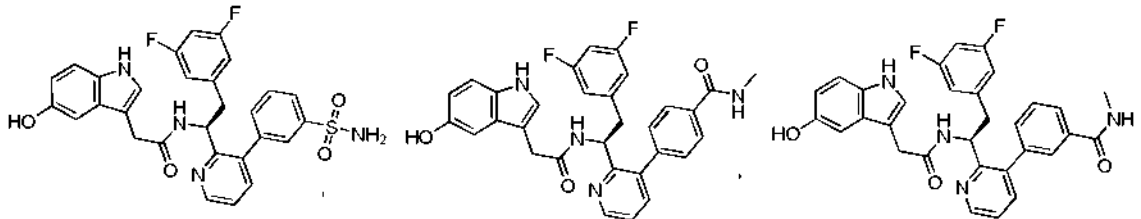
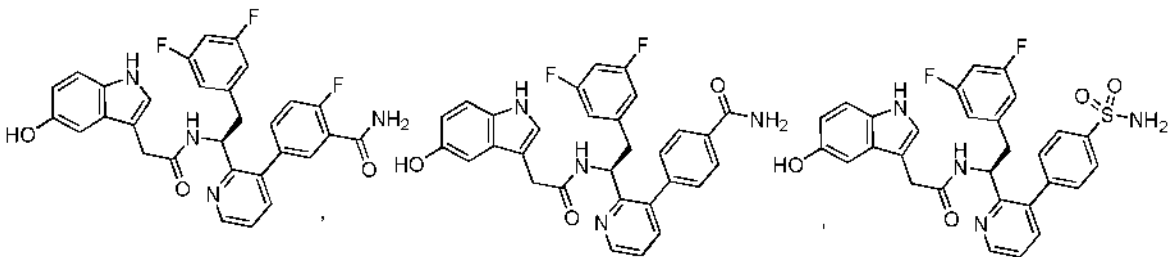
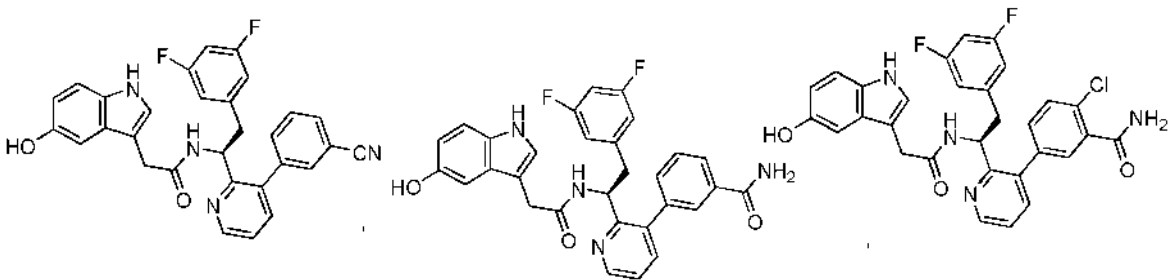


10

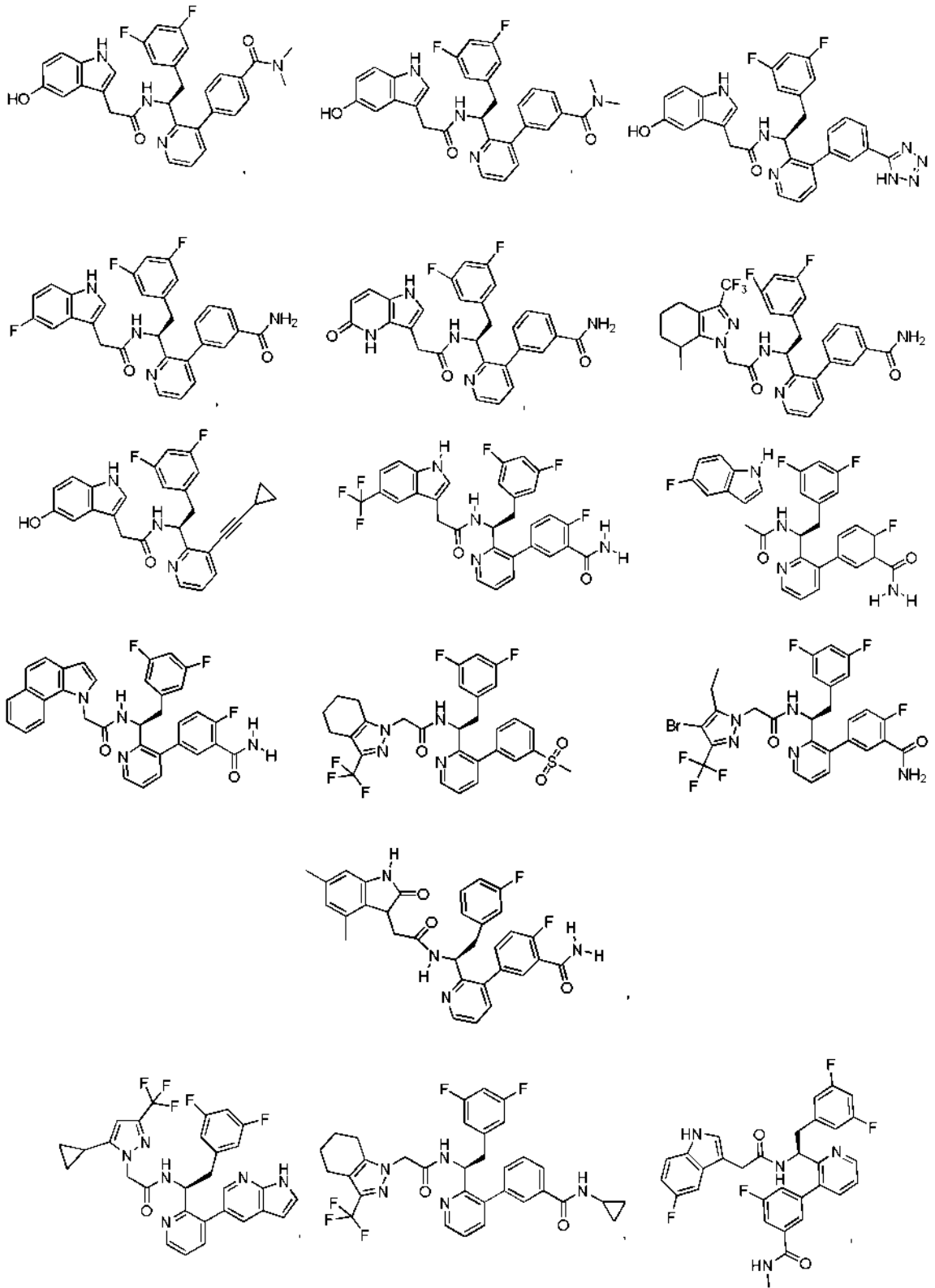




5

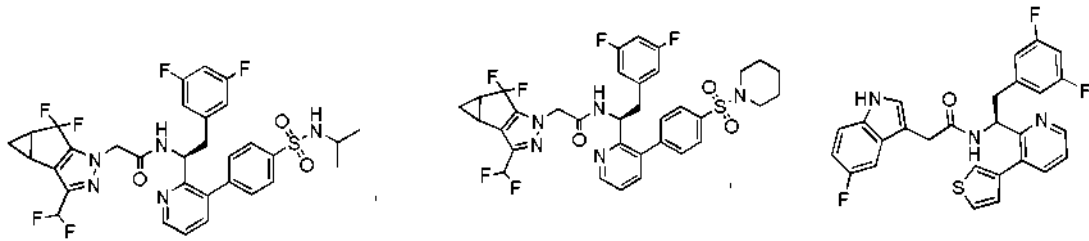
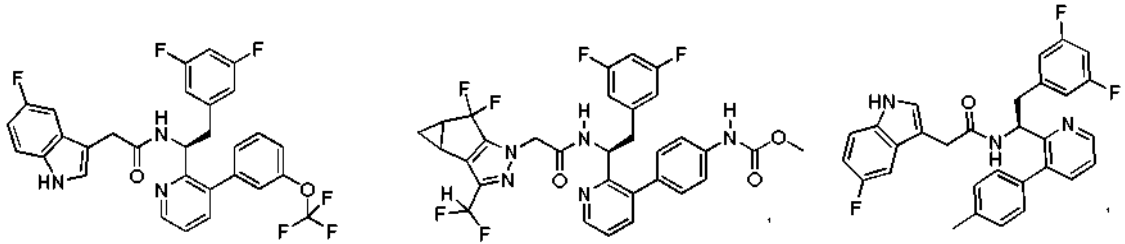
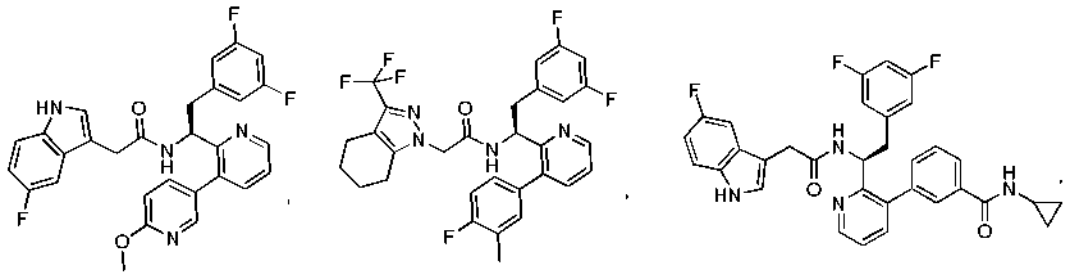


10

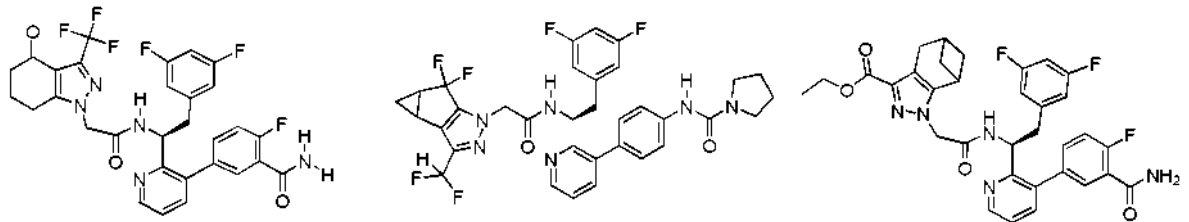
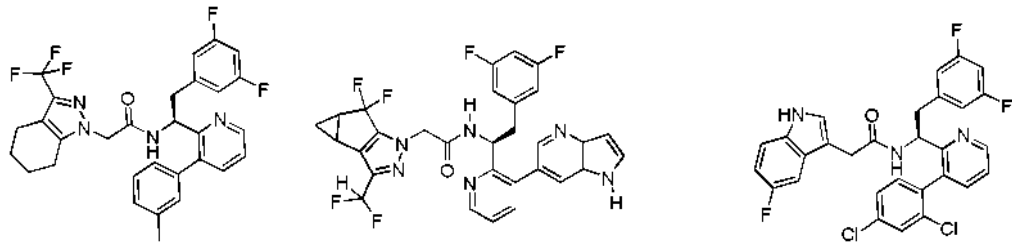
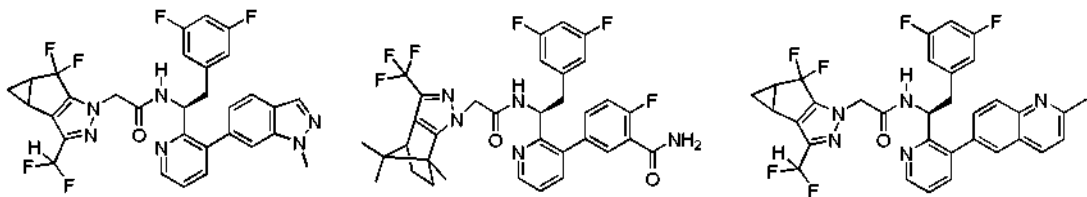


5

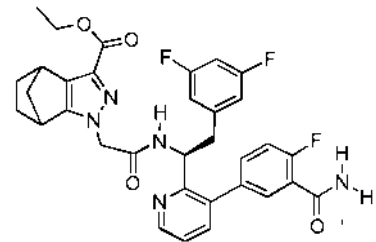
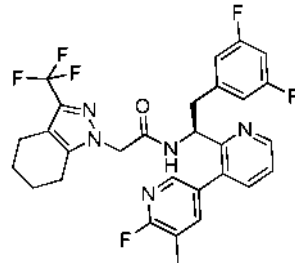
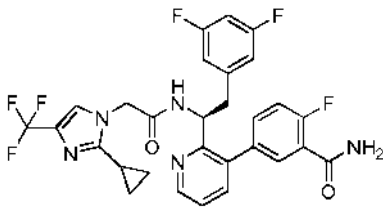
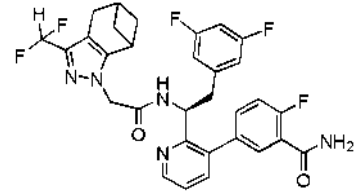
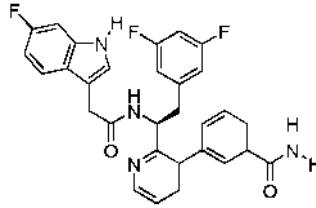
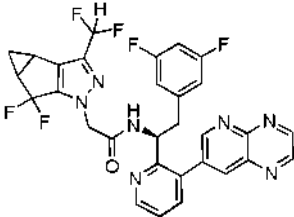
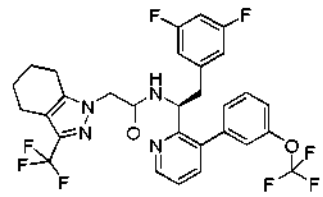
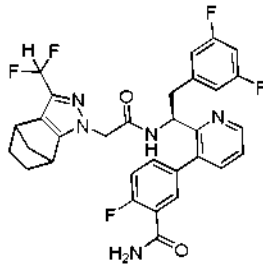
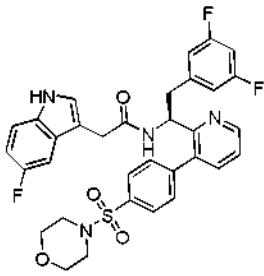




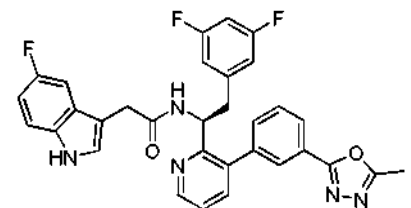
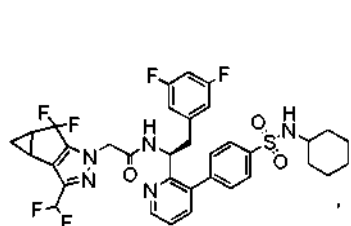
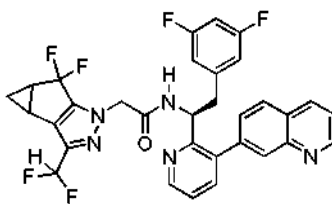
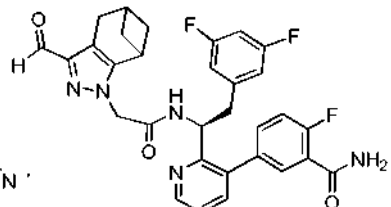
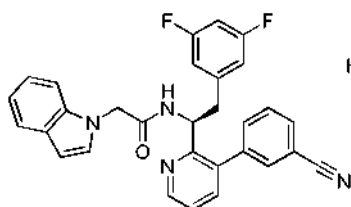
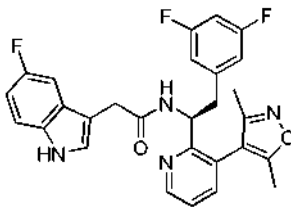
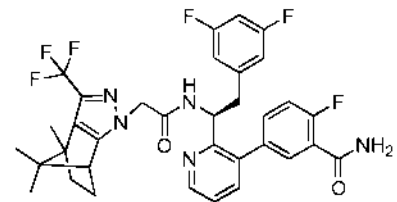
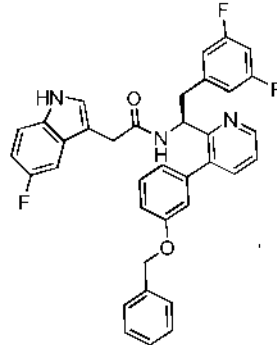
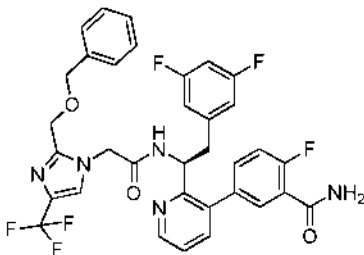
5



10

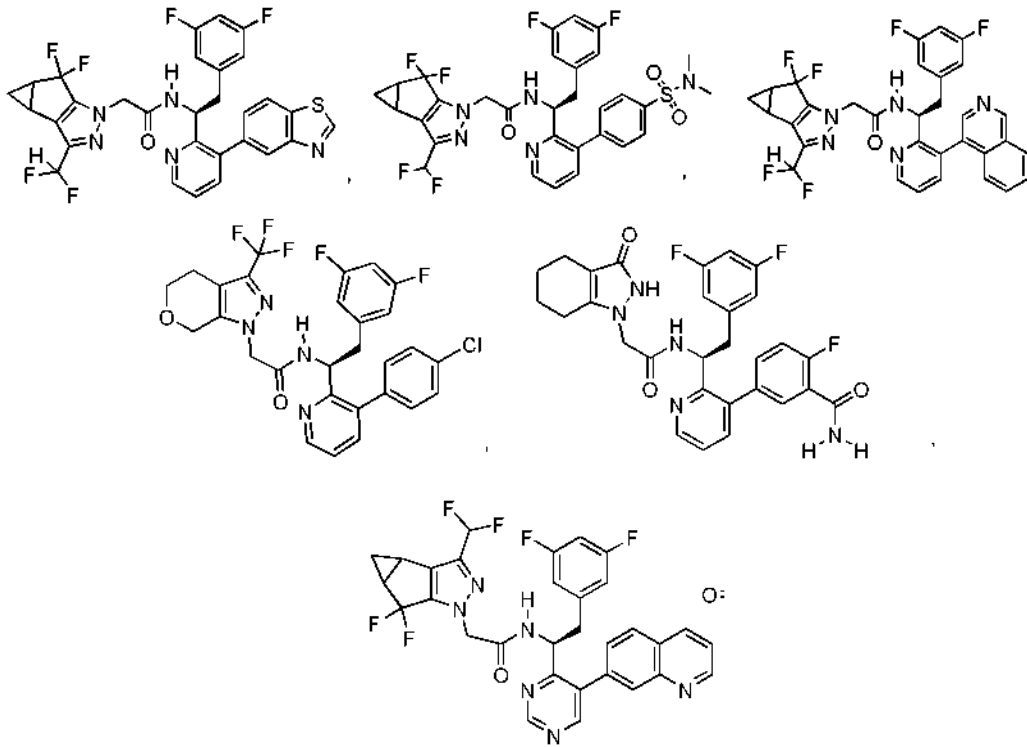


5

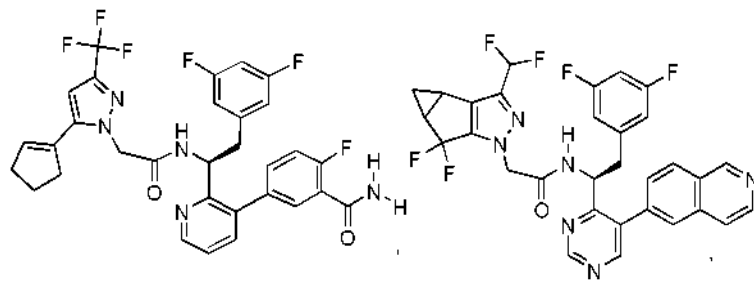


10

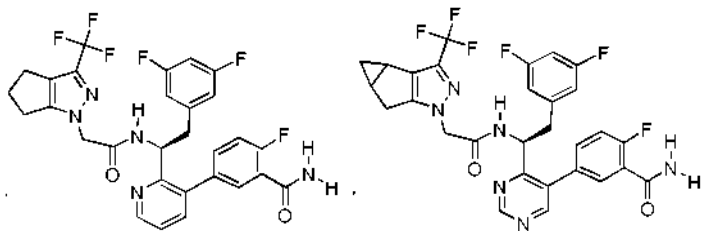


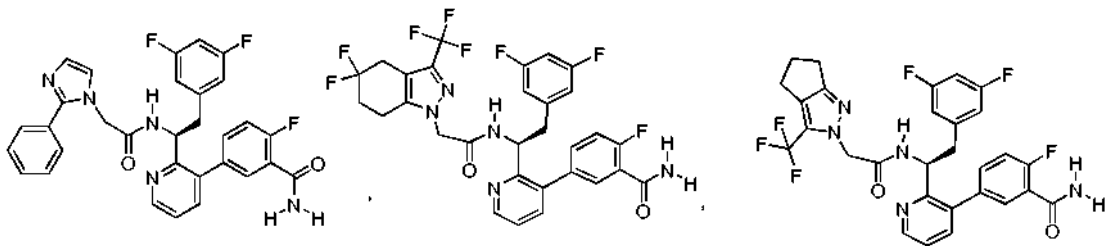
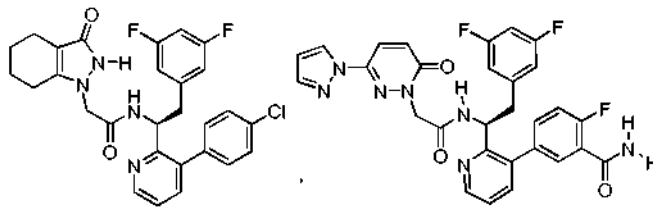
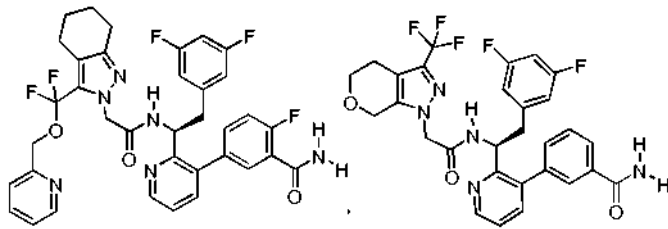
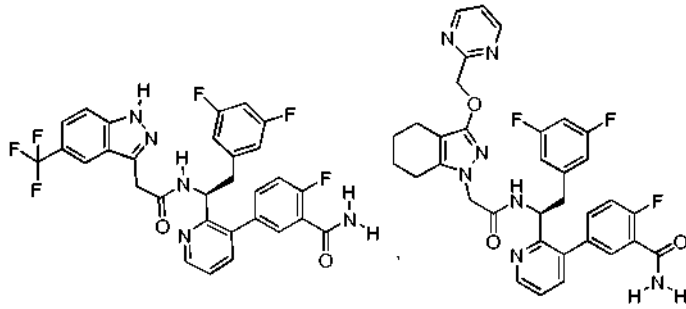
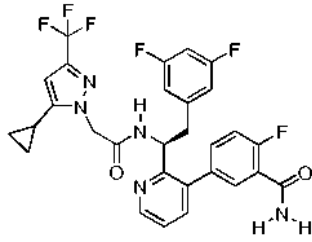


5

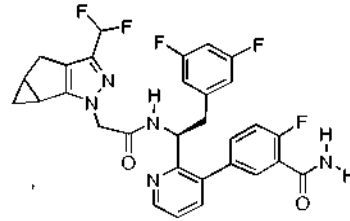
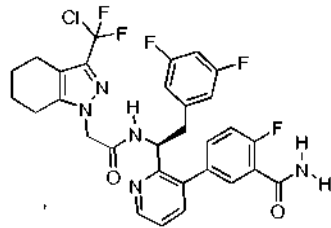
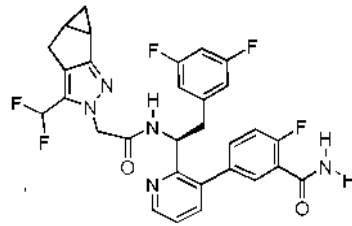
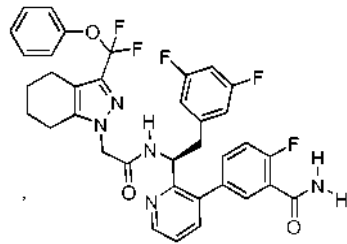
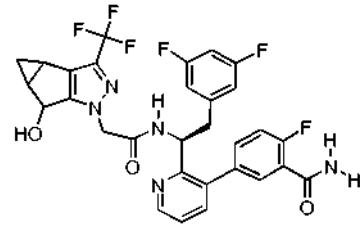
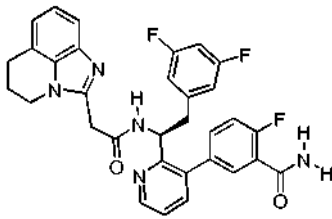


10

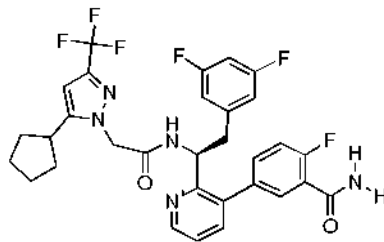
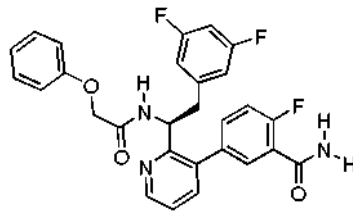




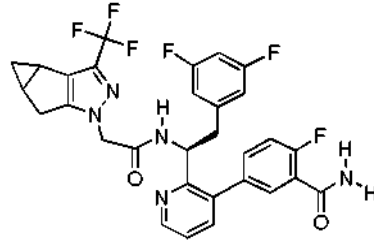
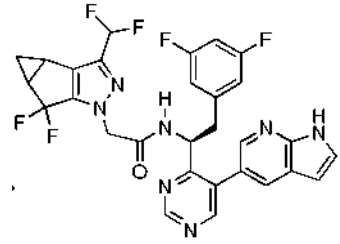
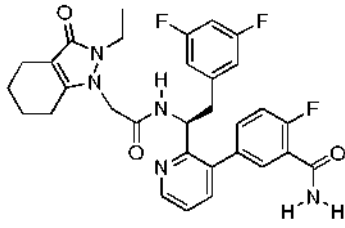
5



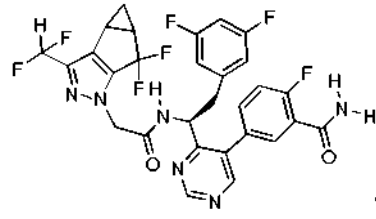
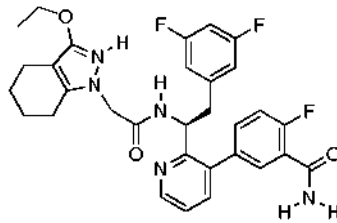
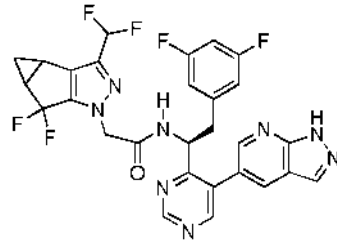
5



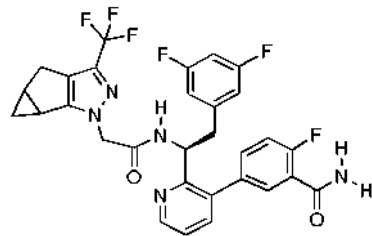
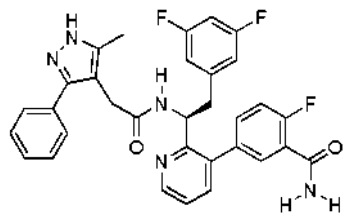
10

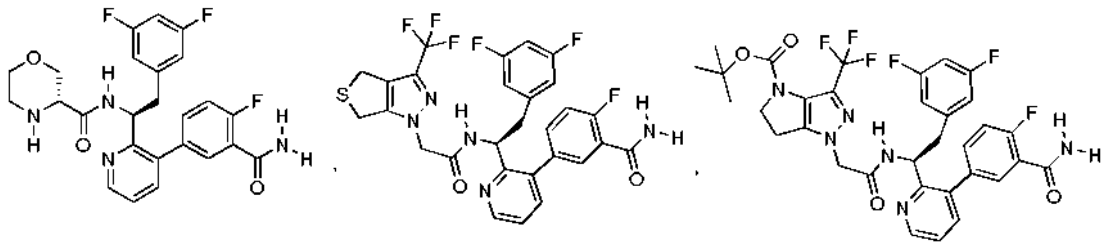


5

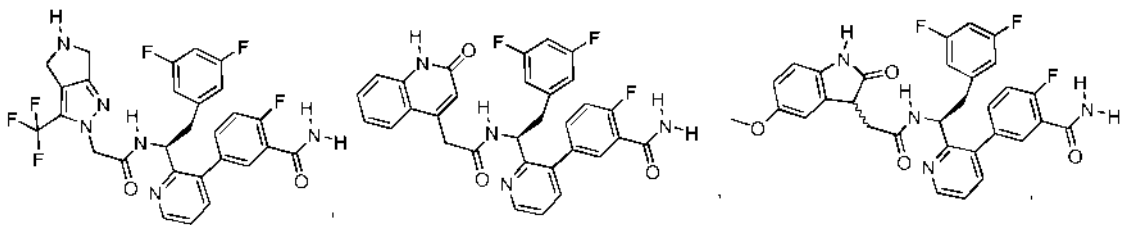
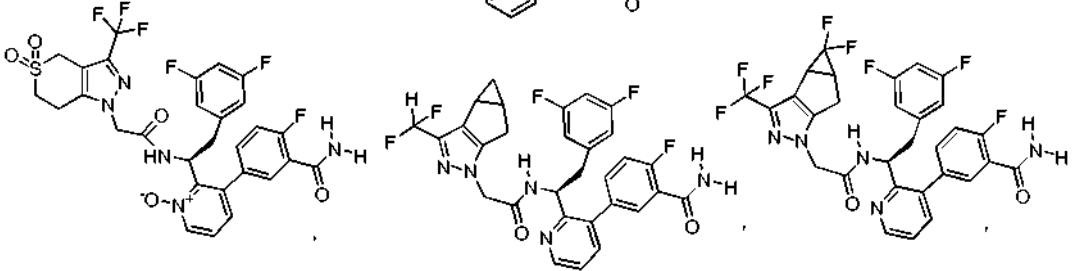
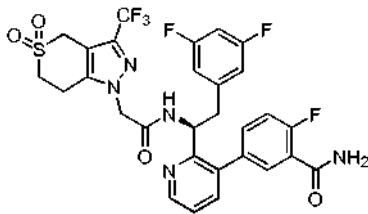
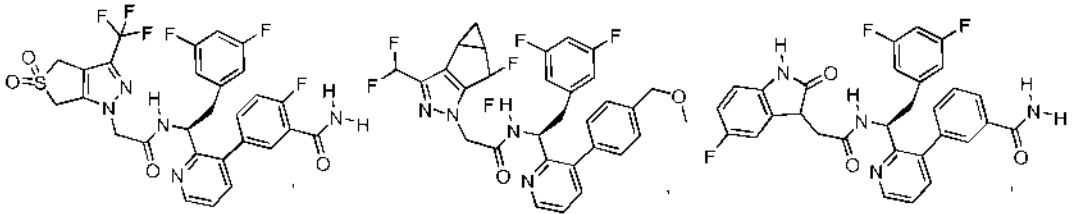


10



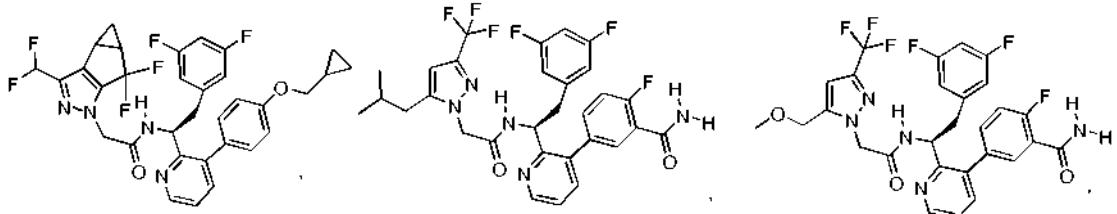
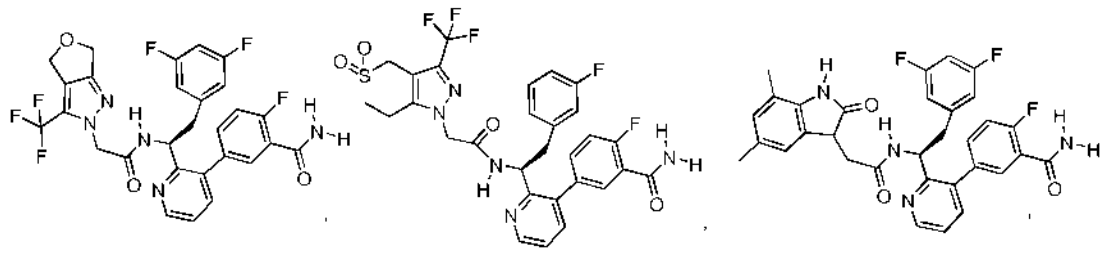


5

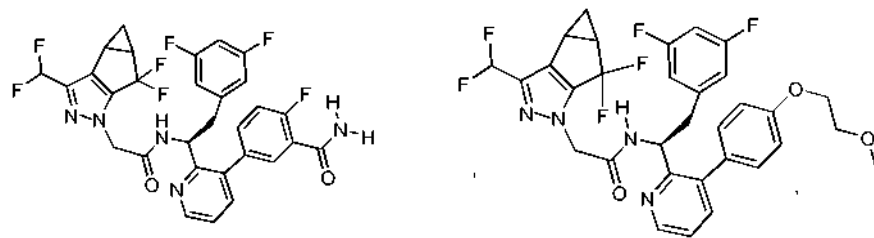
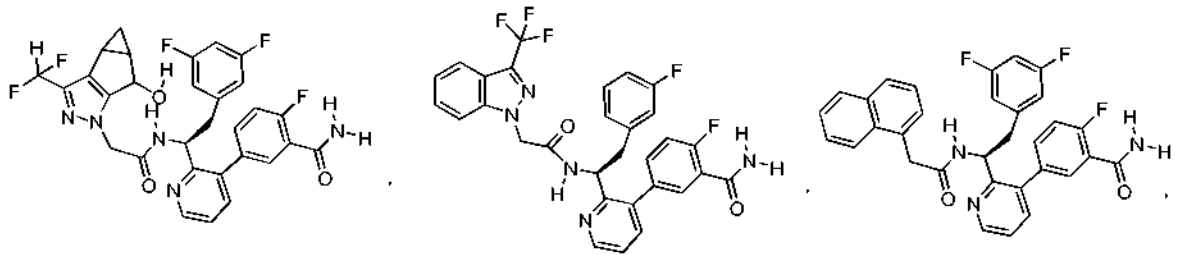
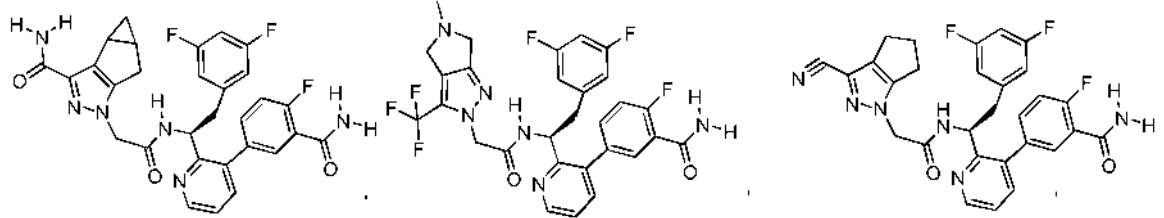


10

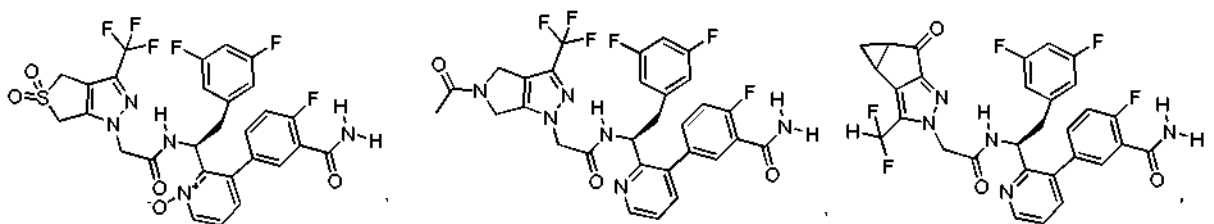


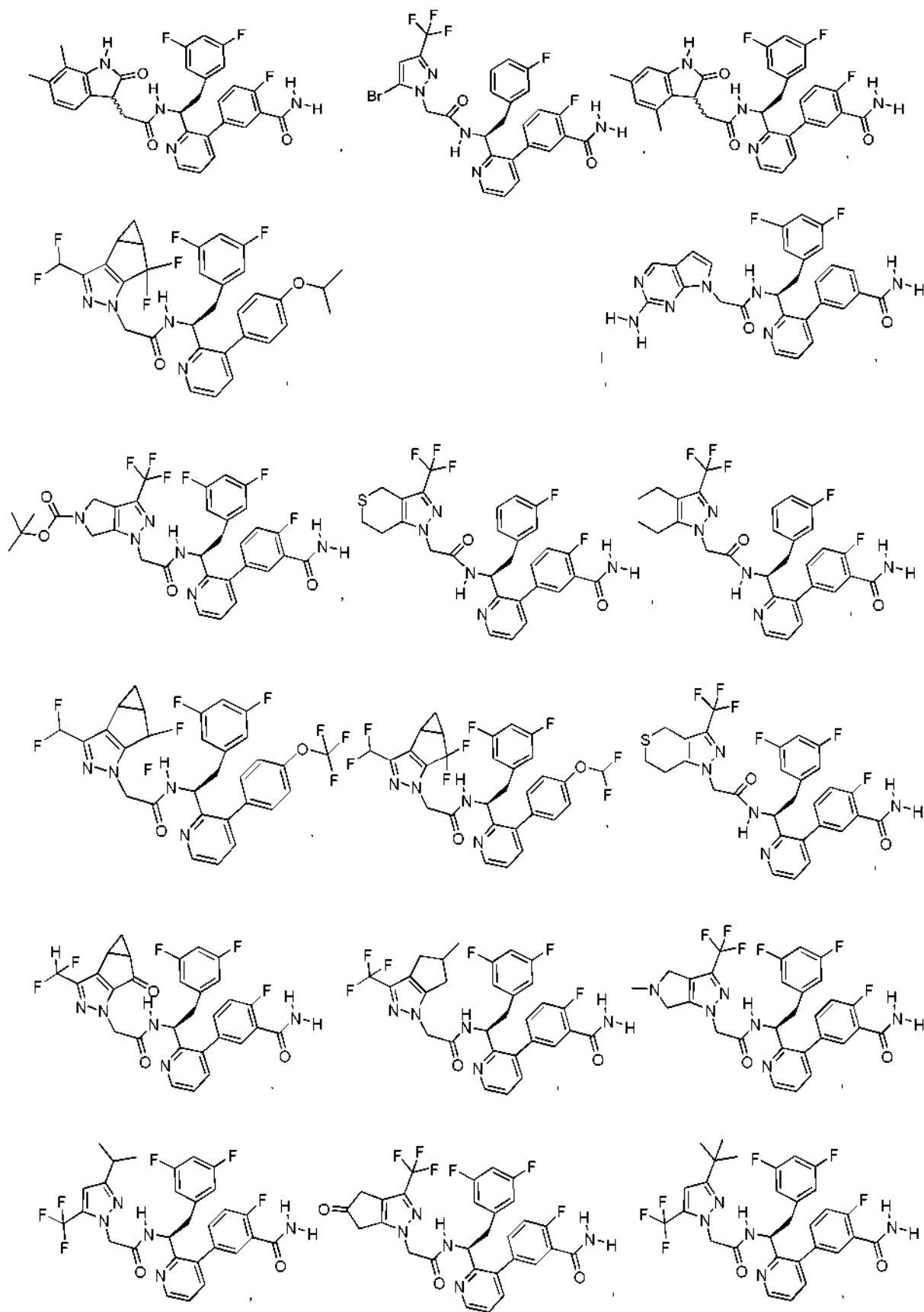


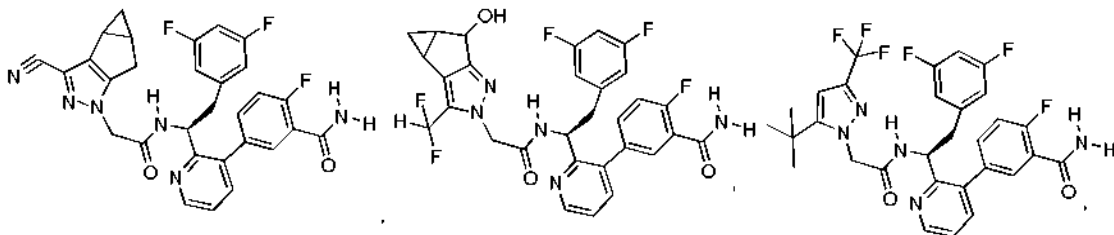
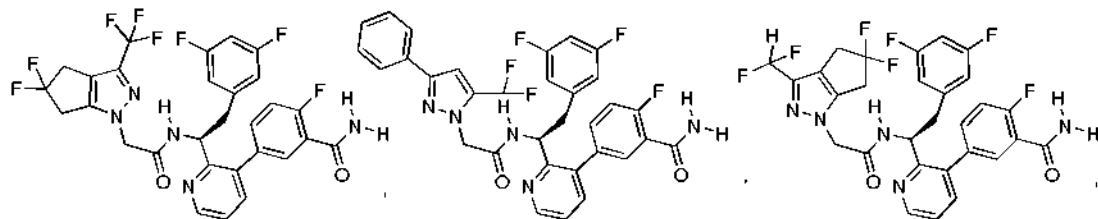
5



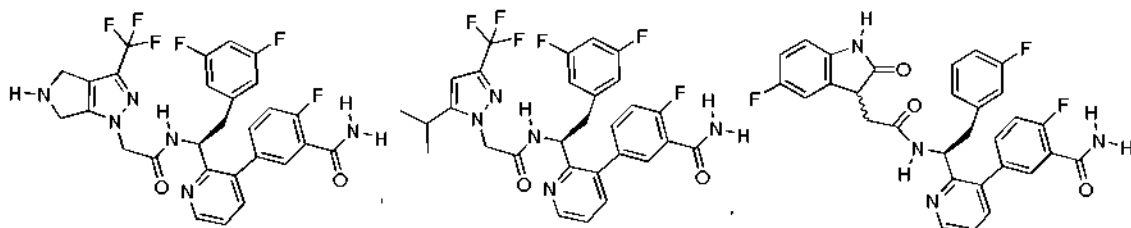
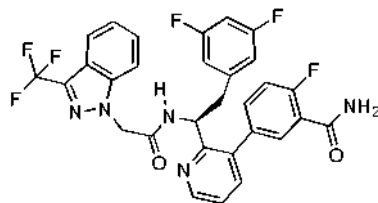
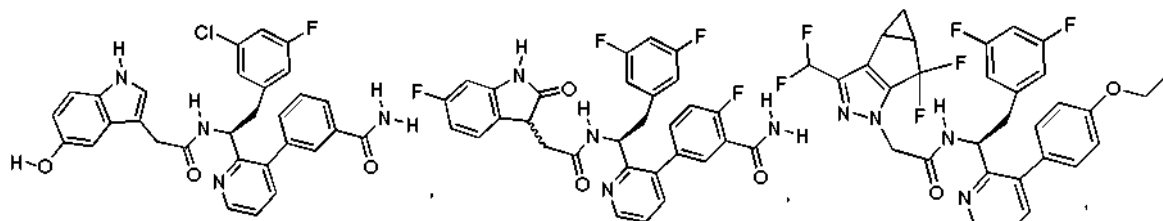
10



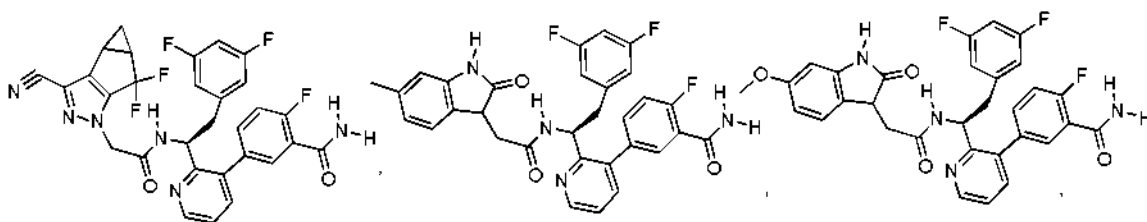


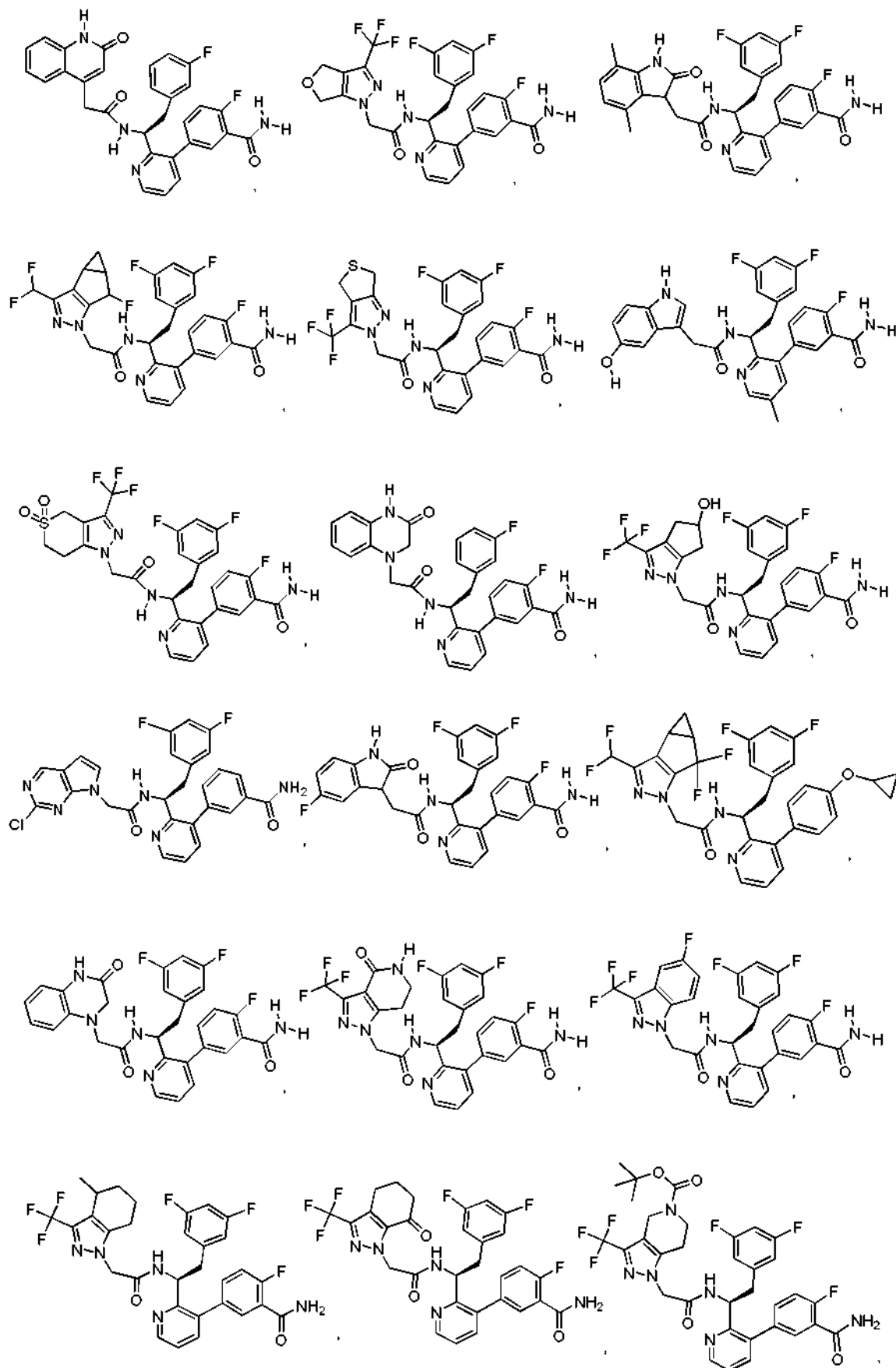


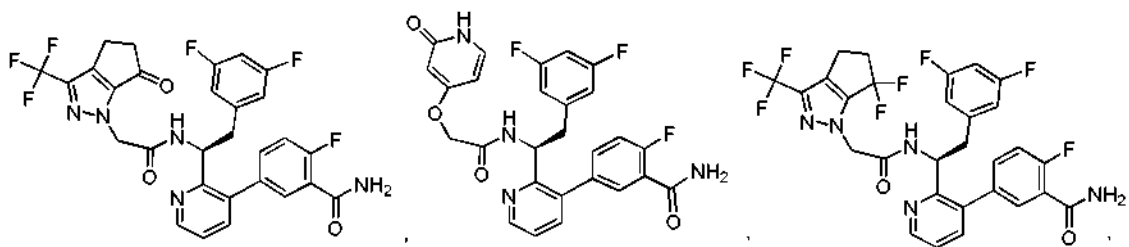
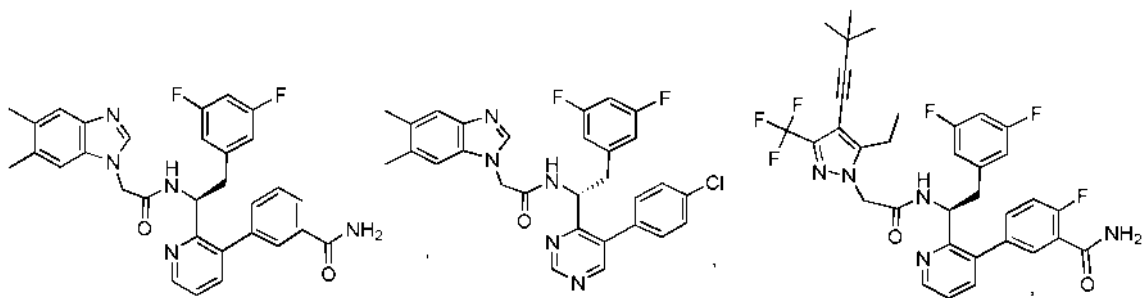
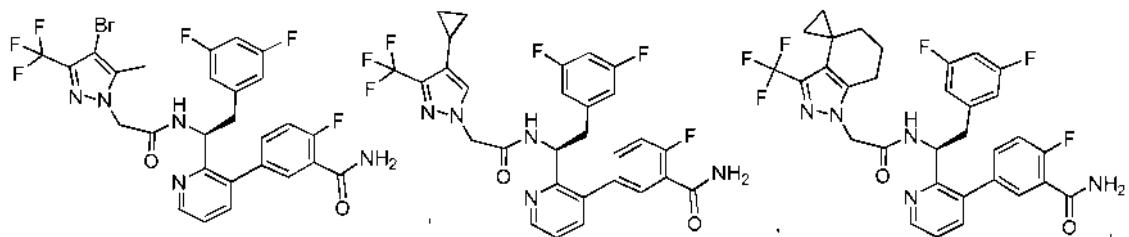
5



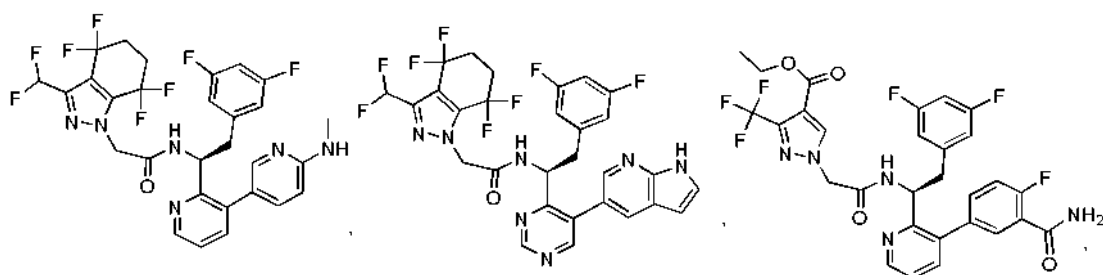
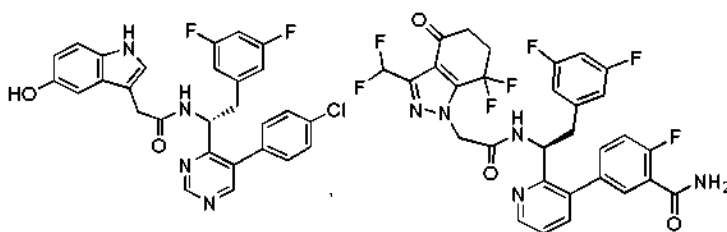
10

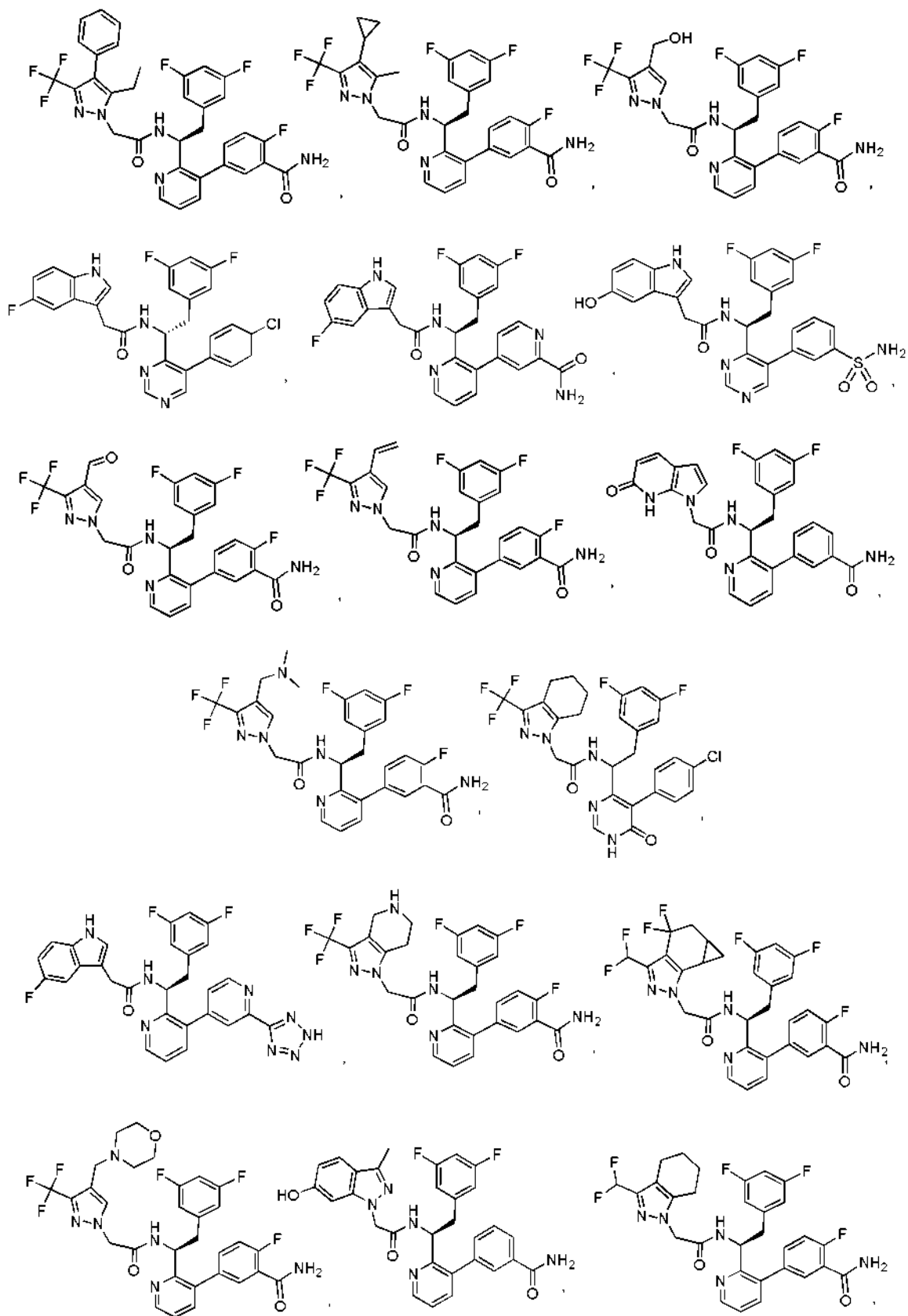






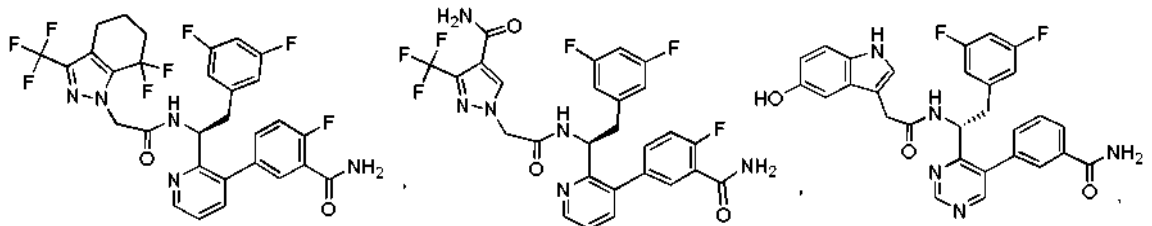
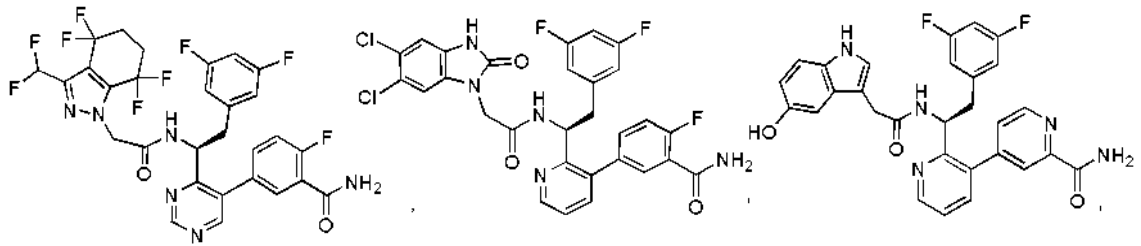
5



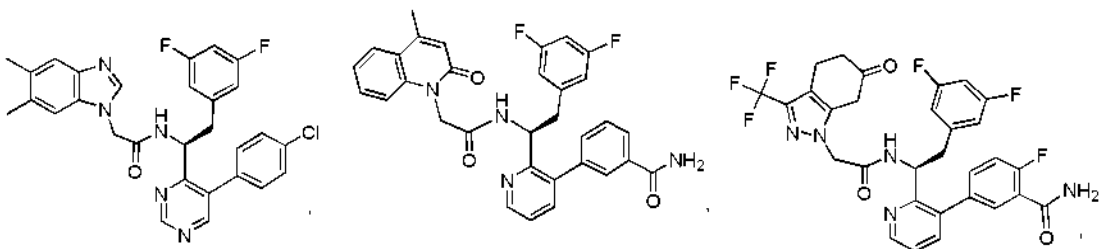
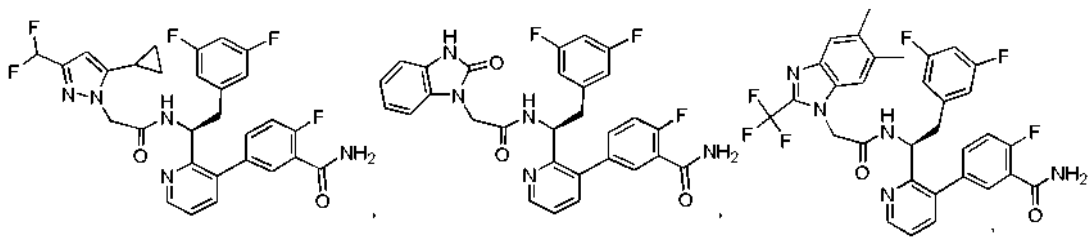
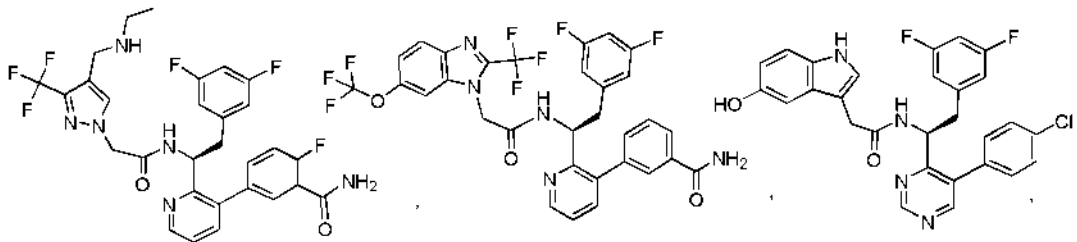


5

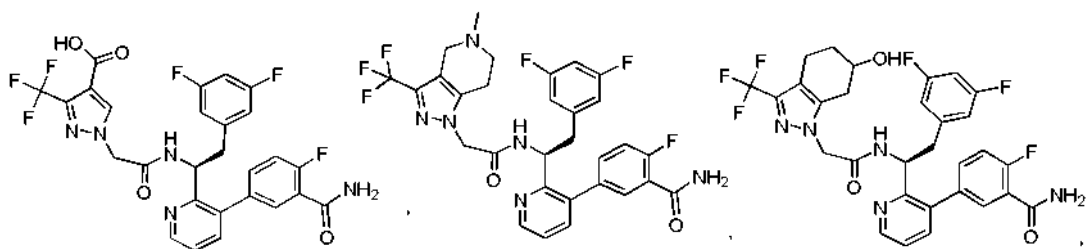
10

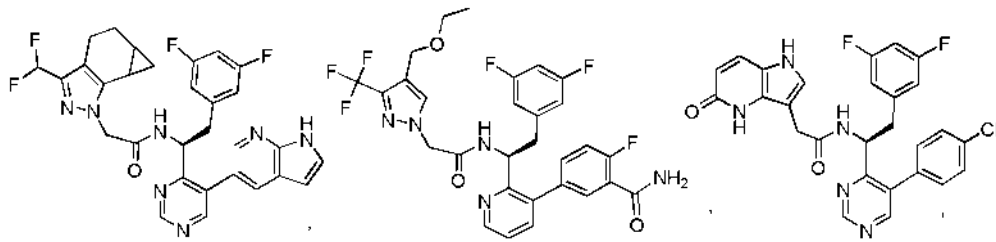
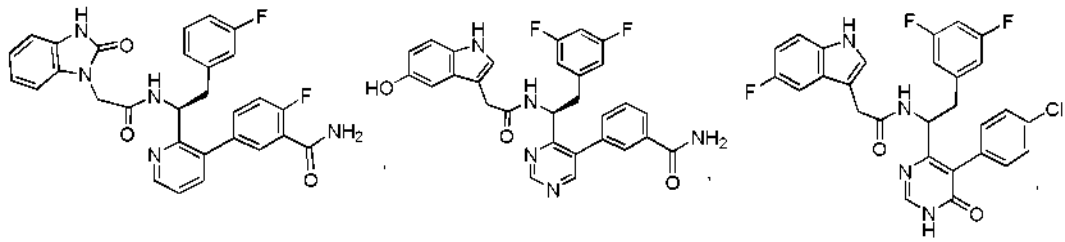


5

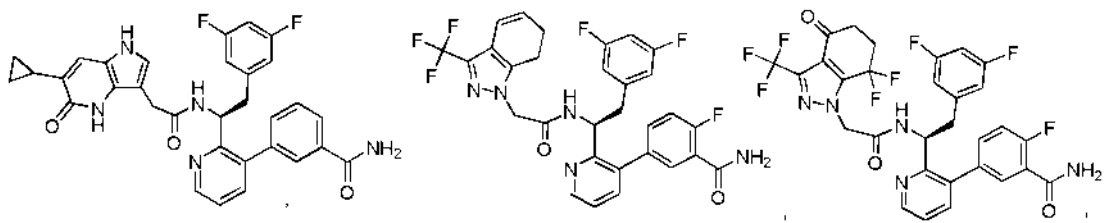
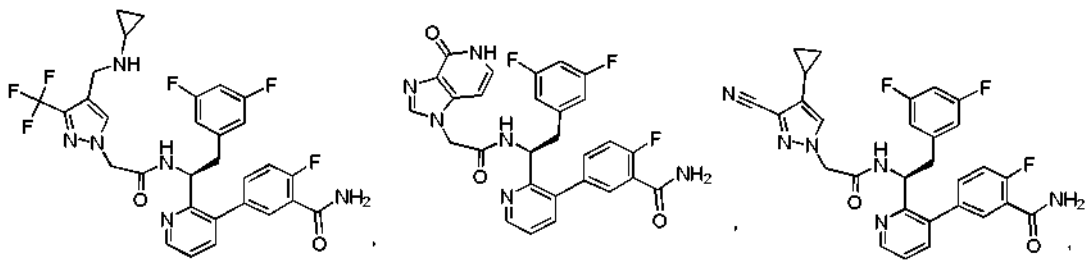
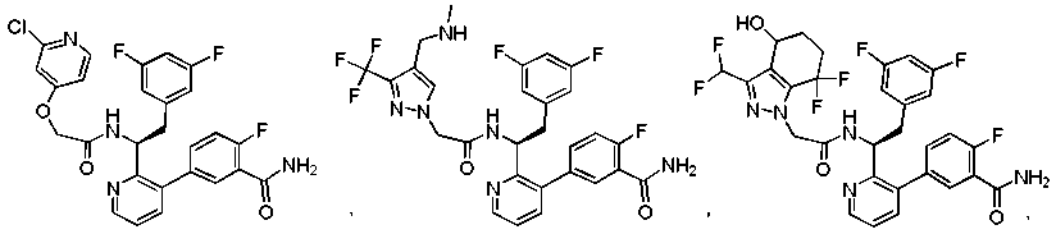


10

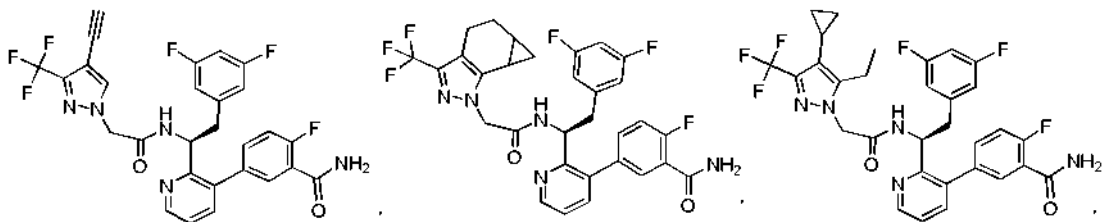




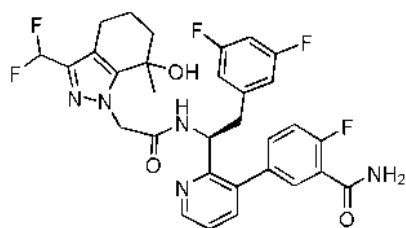
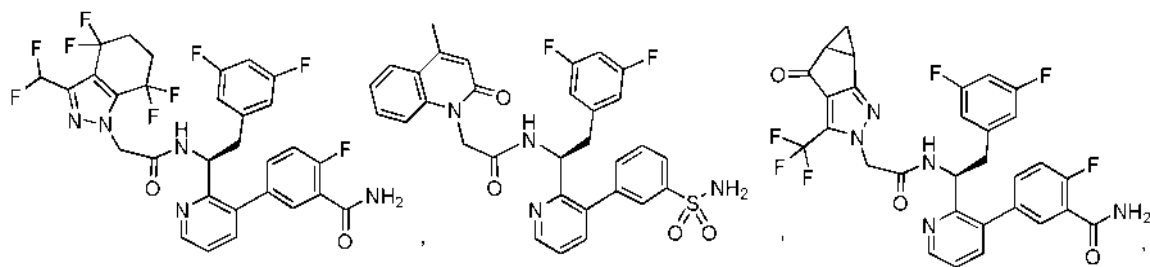
5



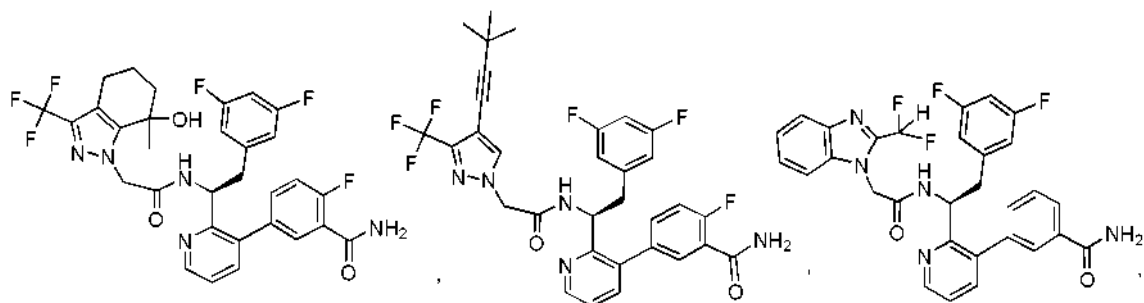
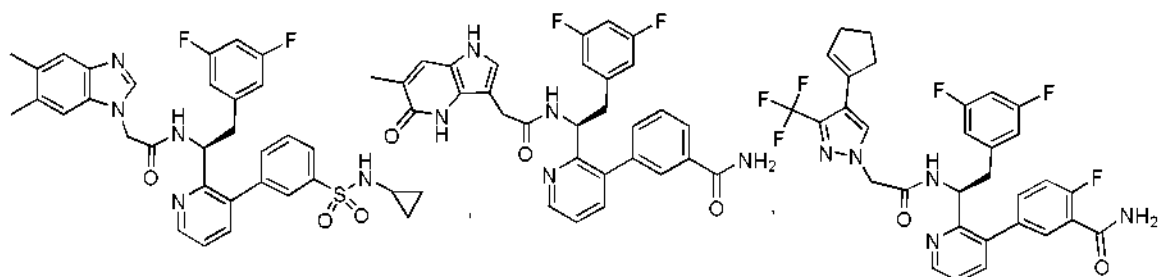
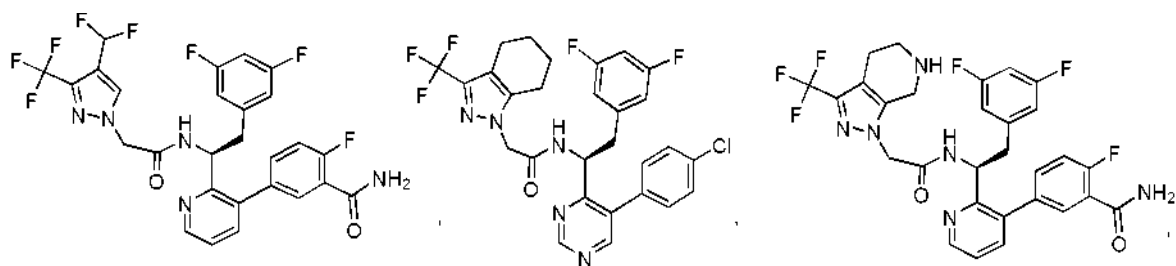
10



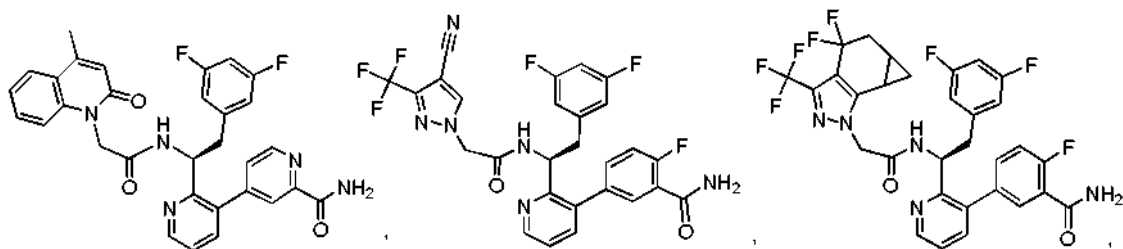
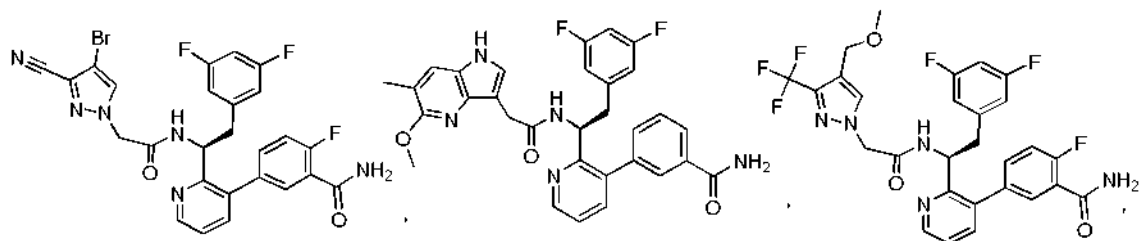




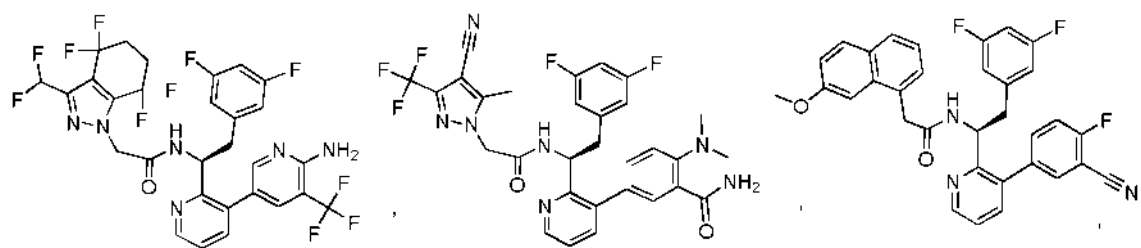
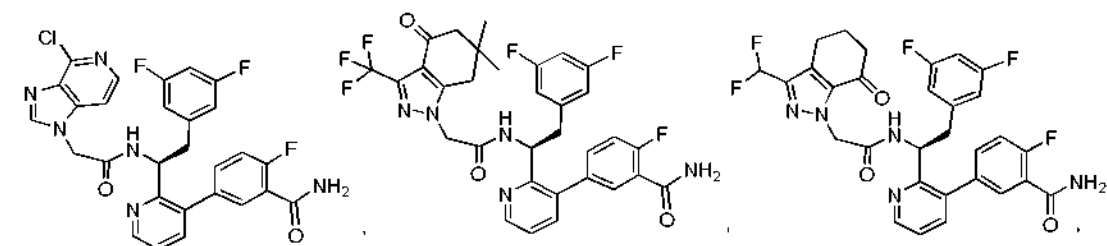
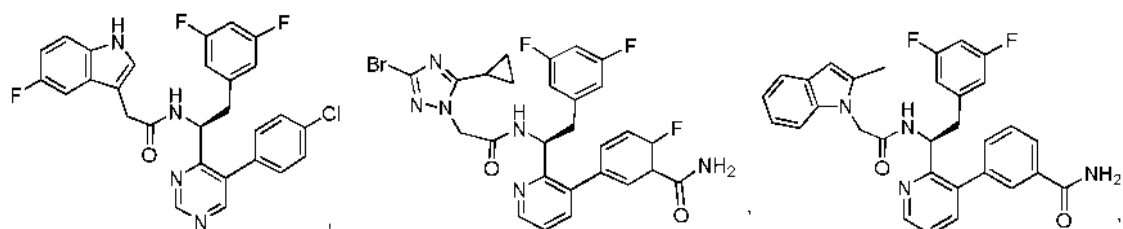
5



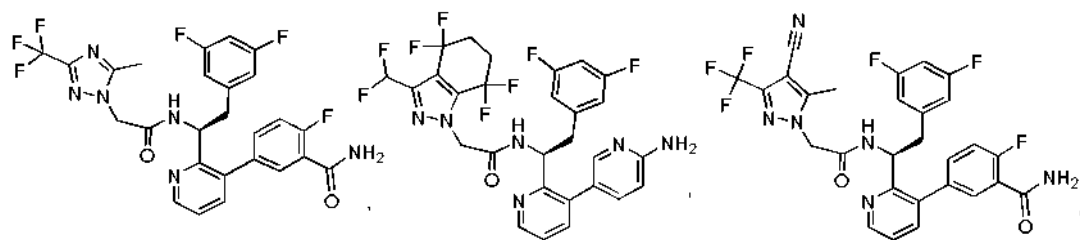
10

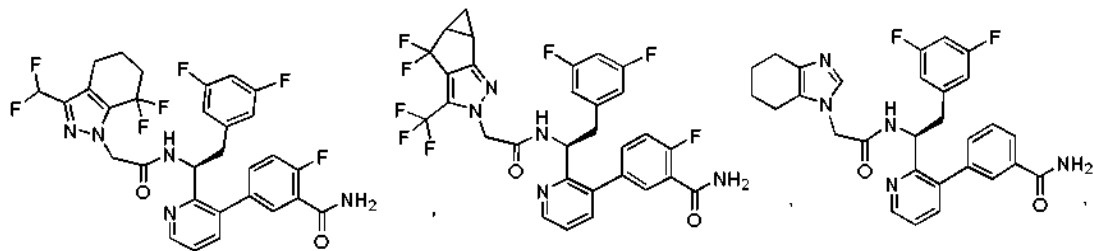
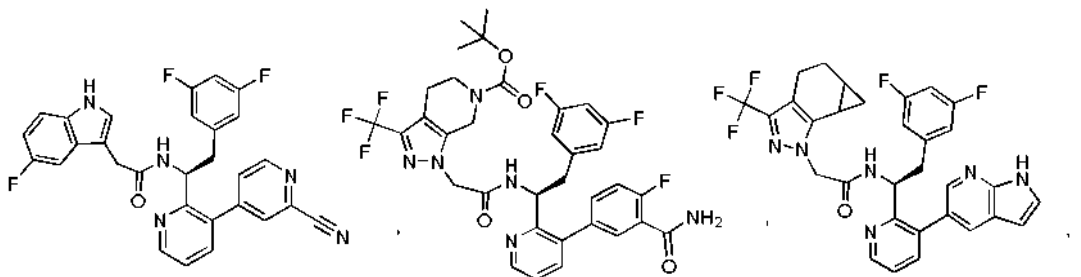


5

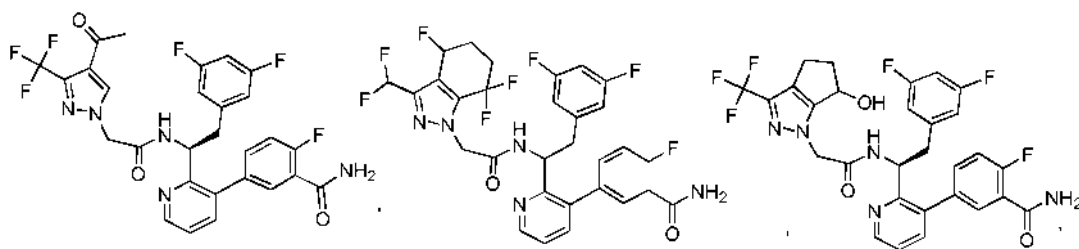
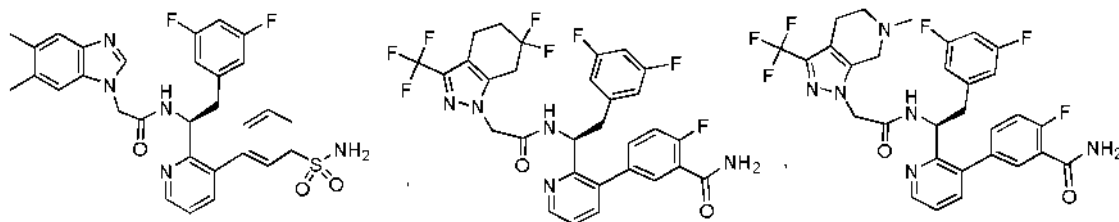
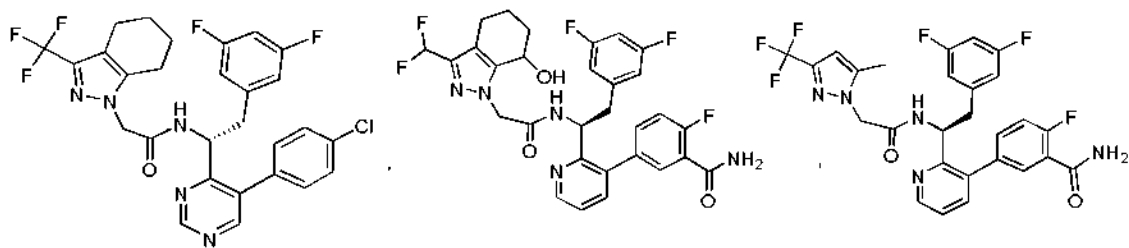


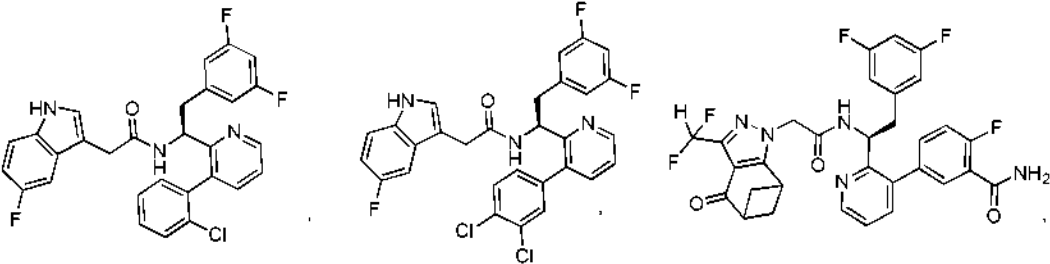
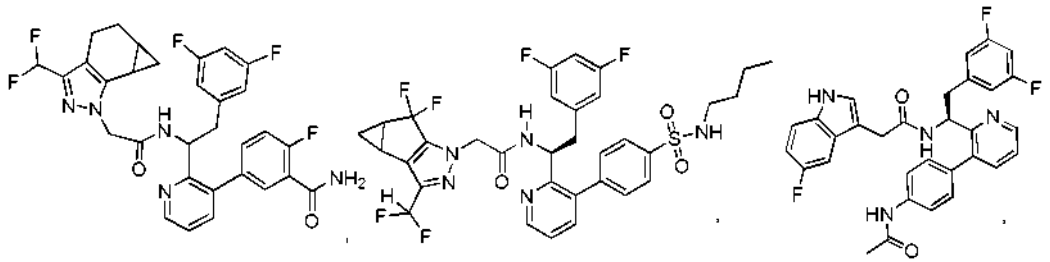
10



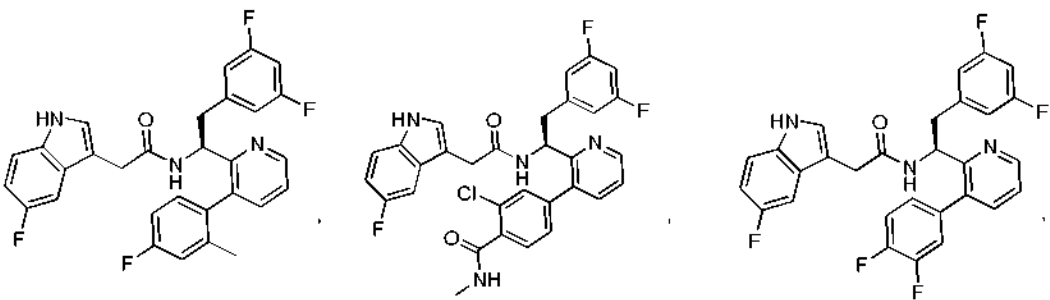
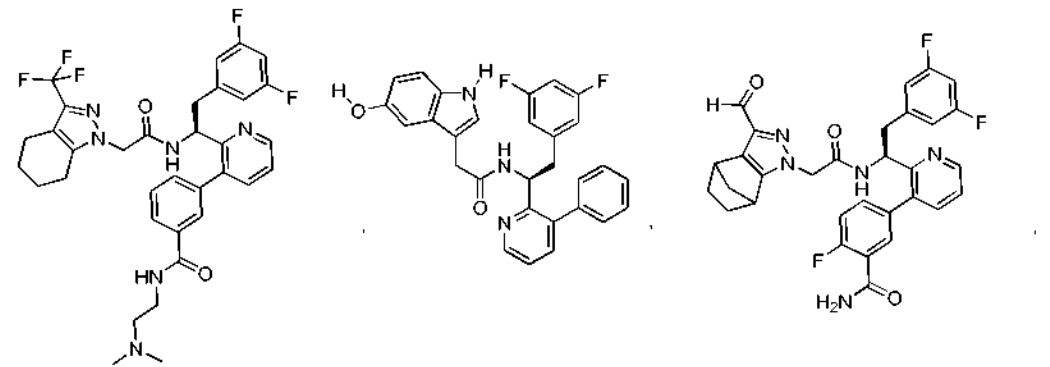
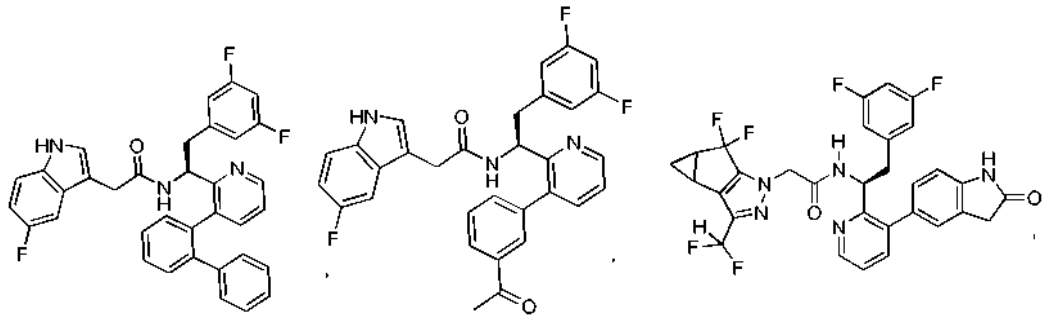


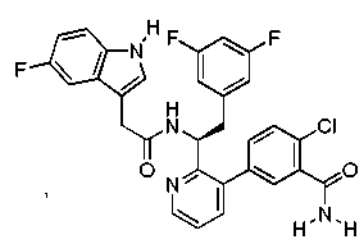
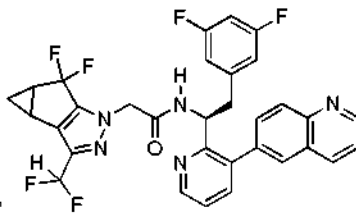
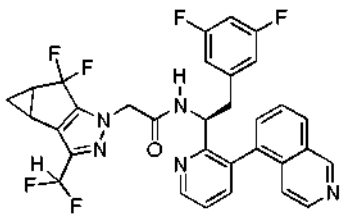
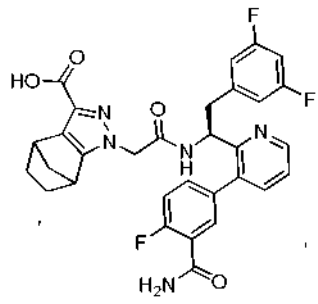
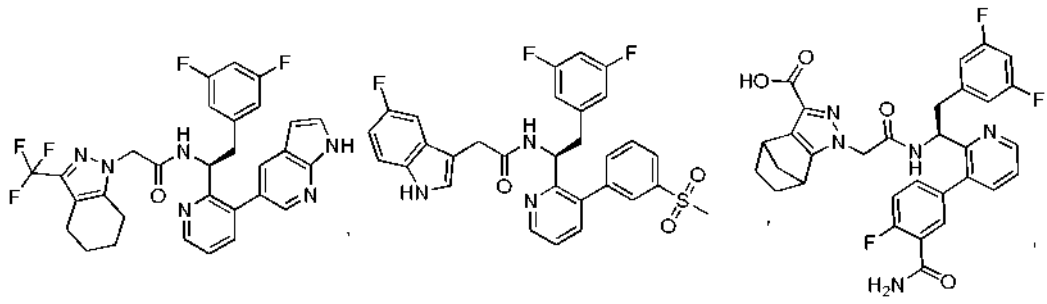
5



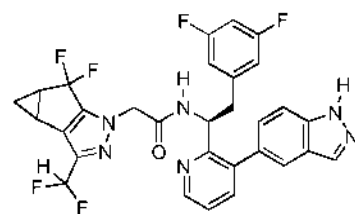
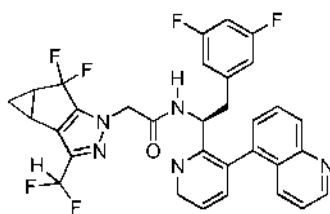
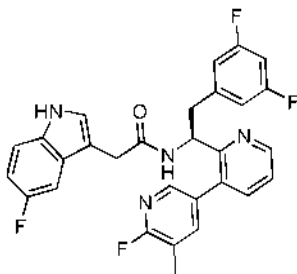
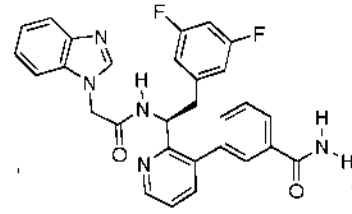
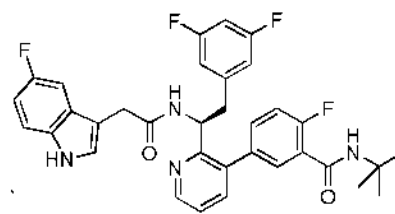
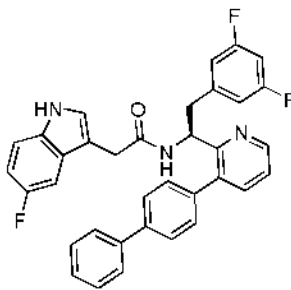
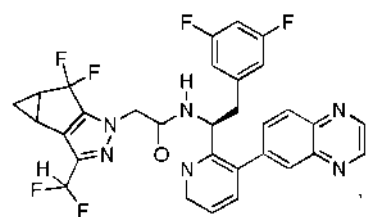
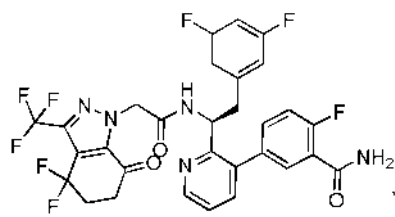
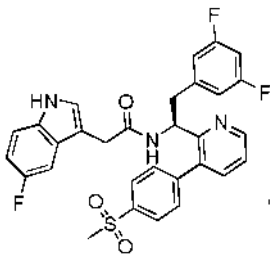


5

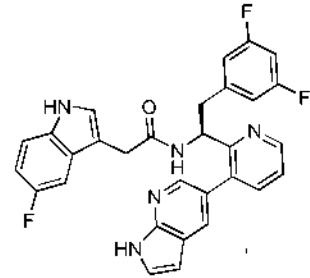
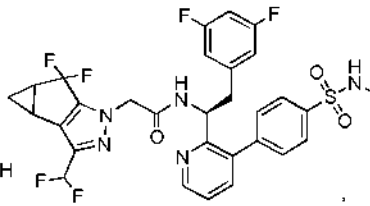
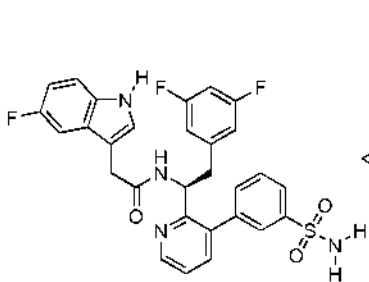
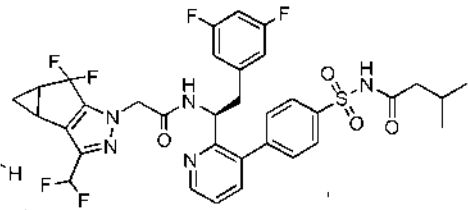
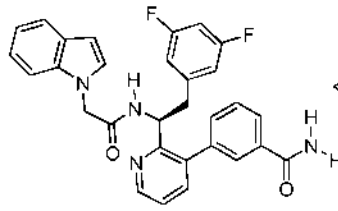
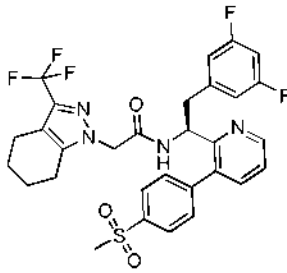
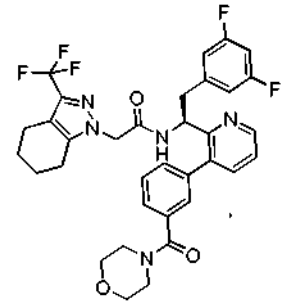
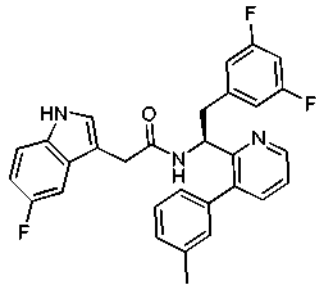
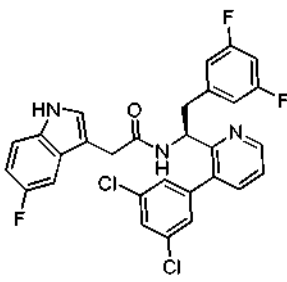




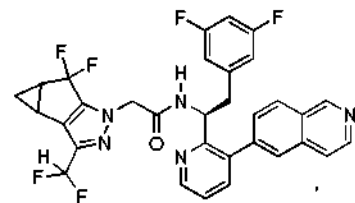
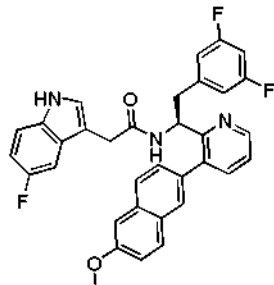
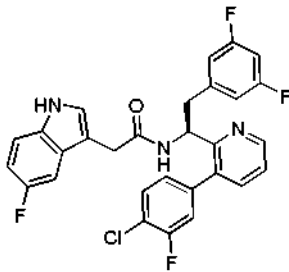
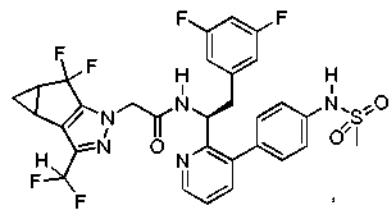
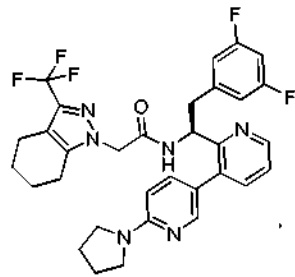
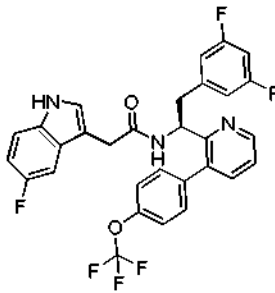
5

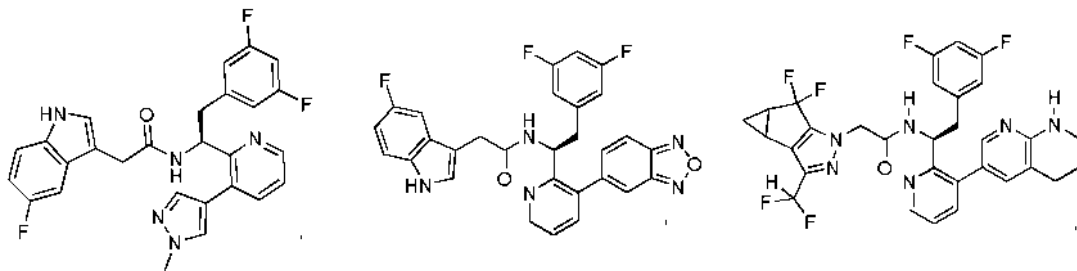
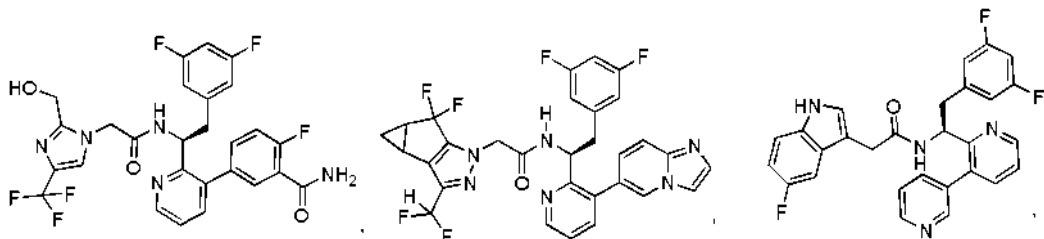


10

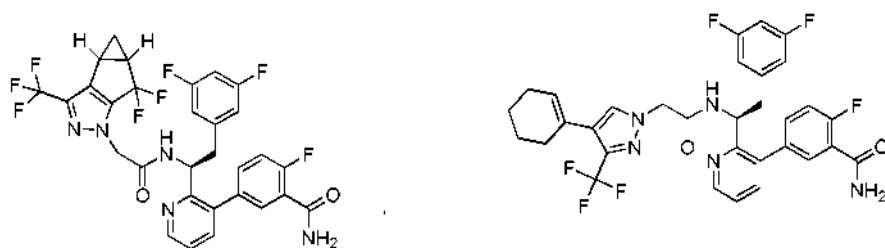
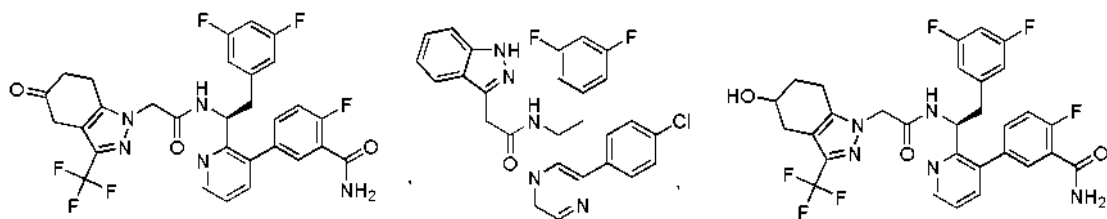
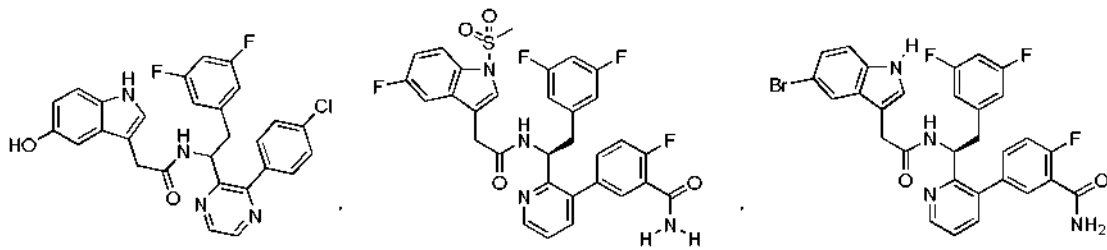


5

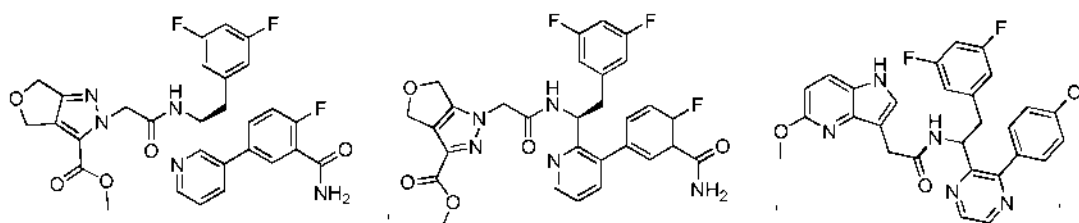


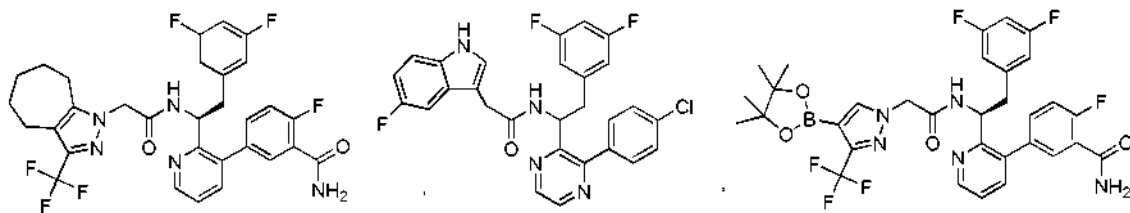
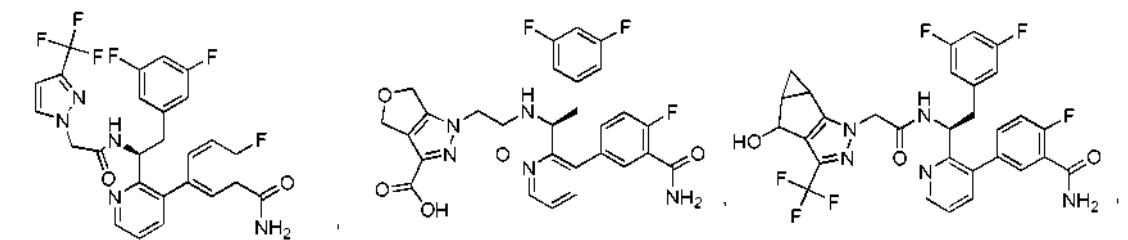


5

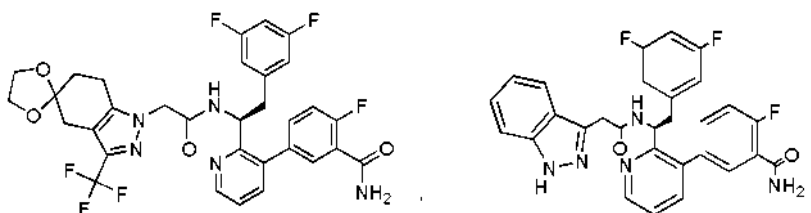
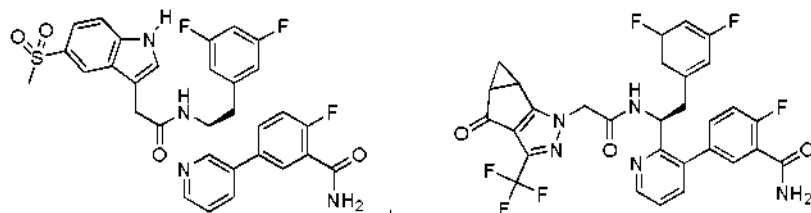
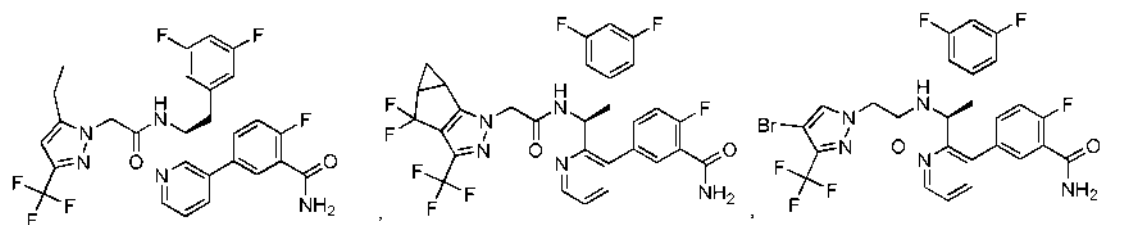


10

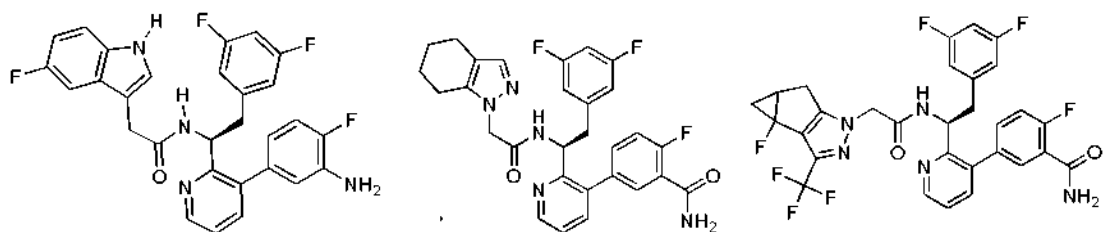




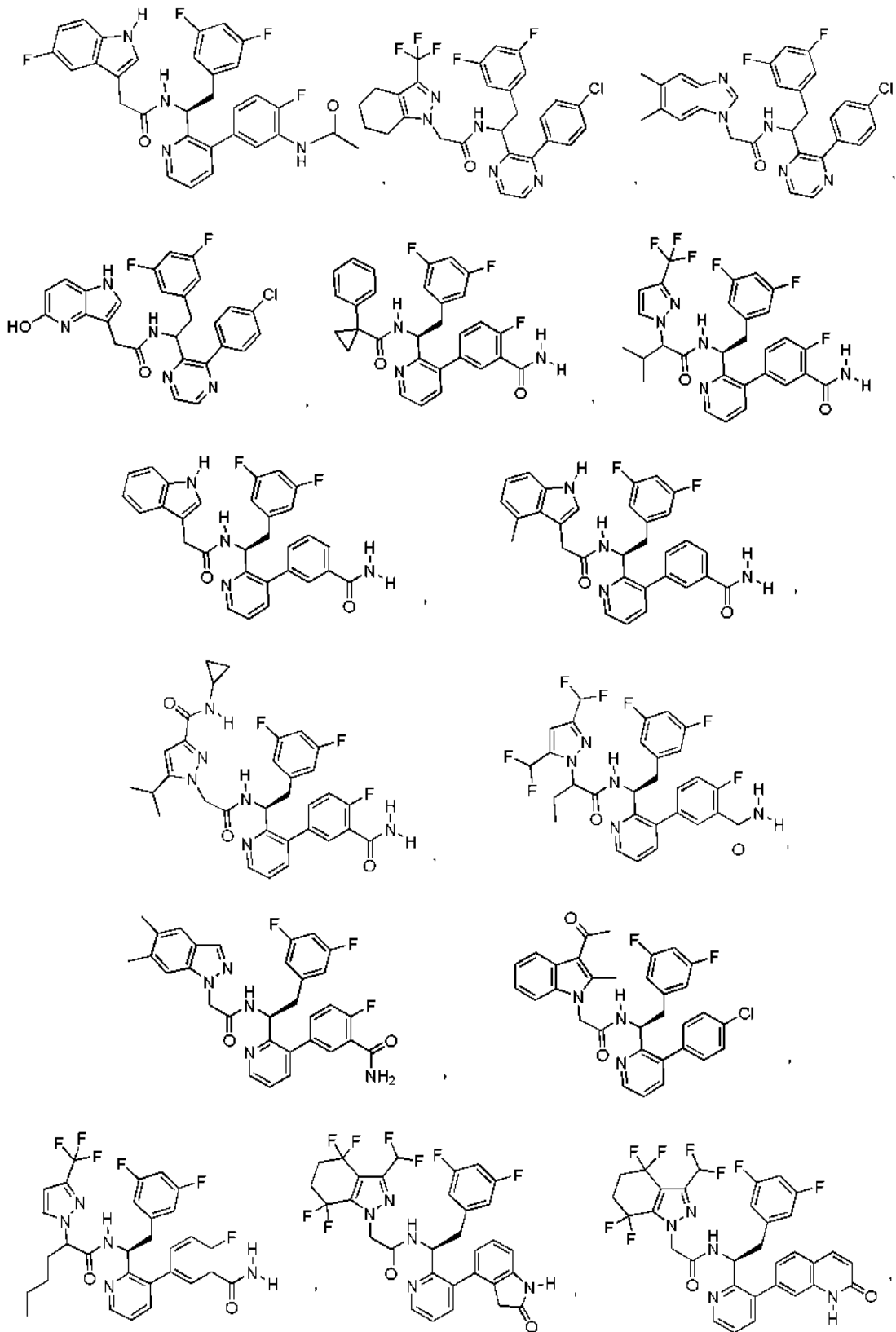
5



10

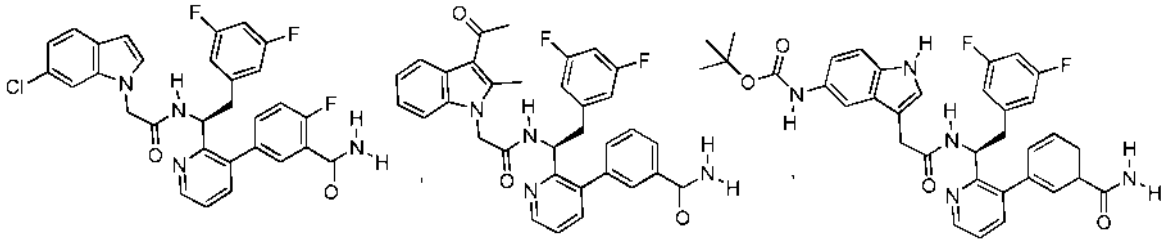
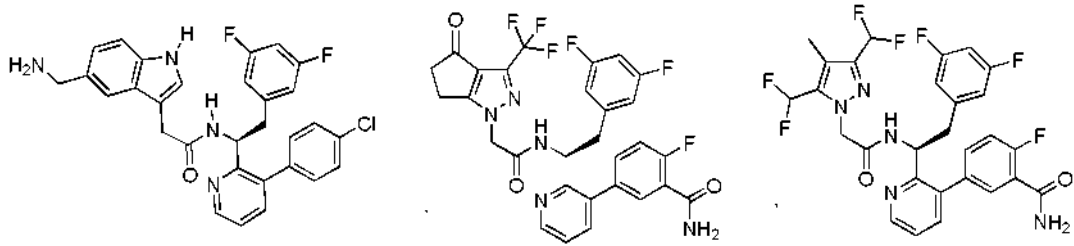




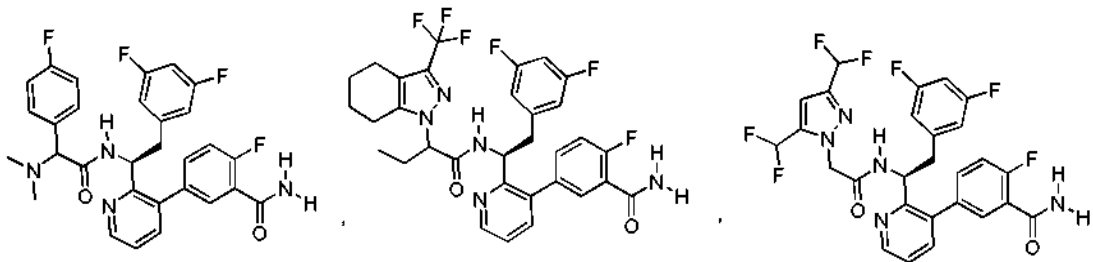
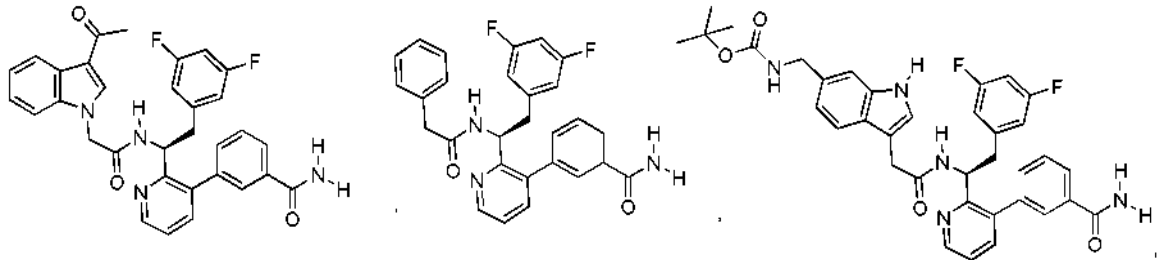
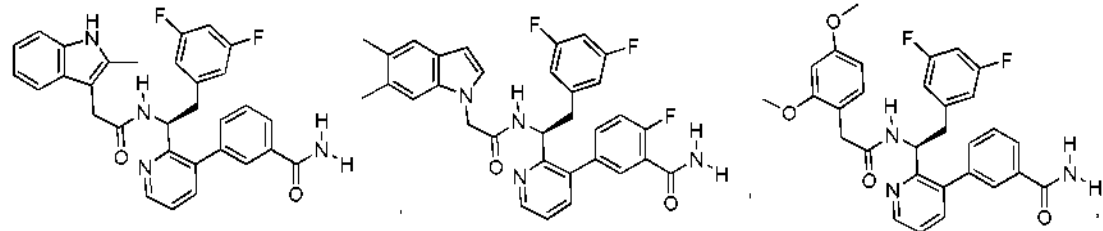


5

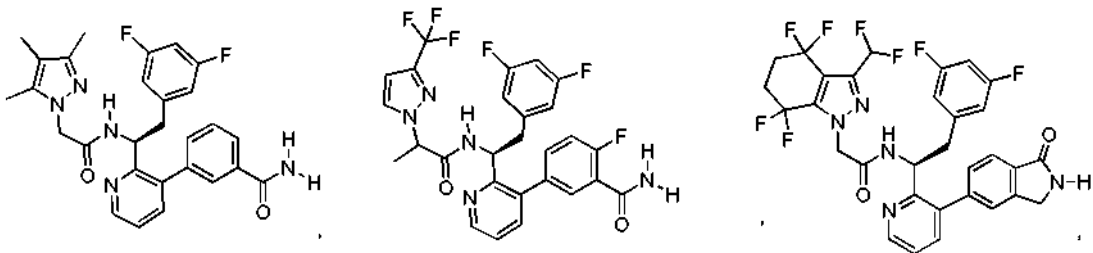
10

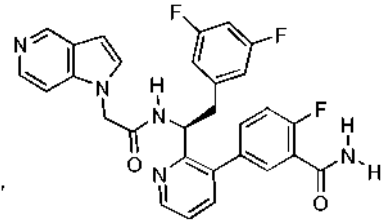
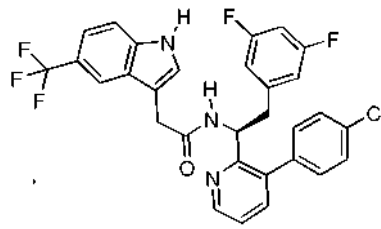
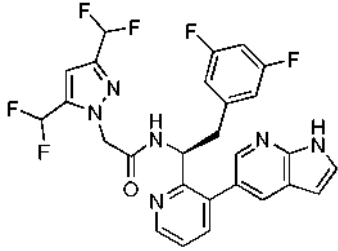
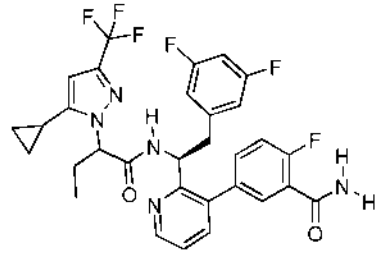
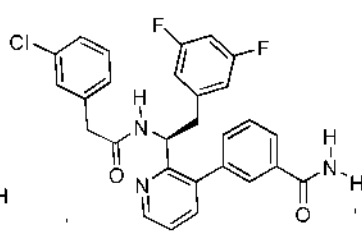
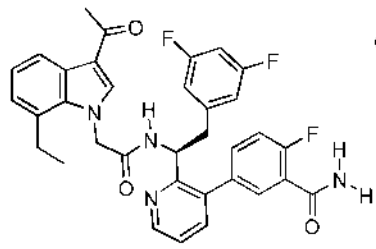


5

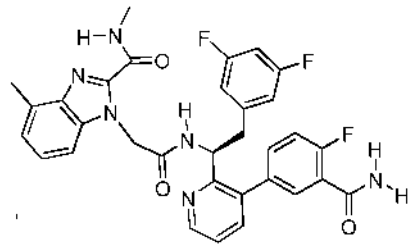
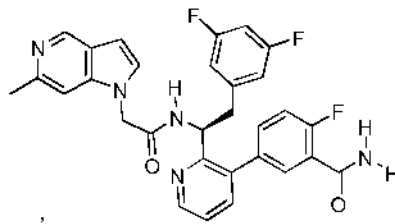
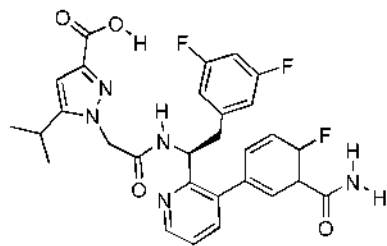
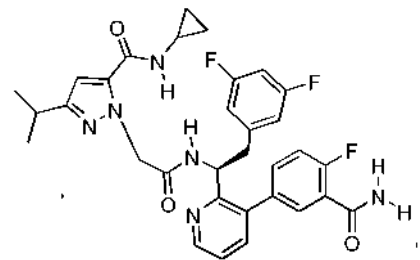
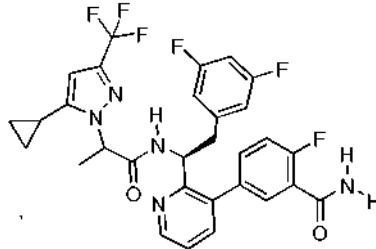
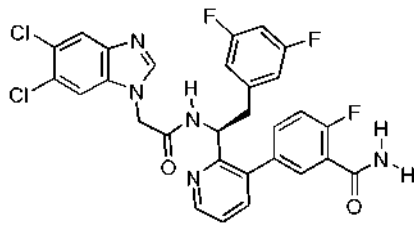
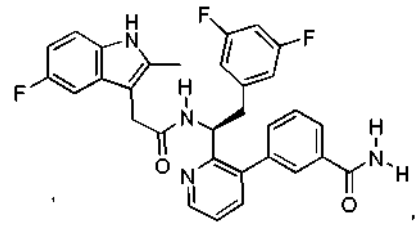
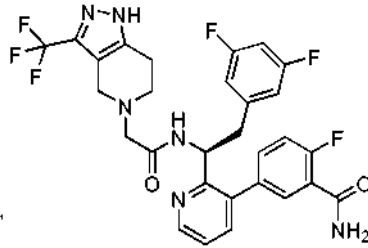
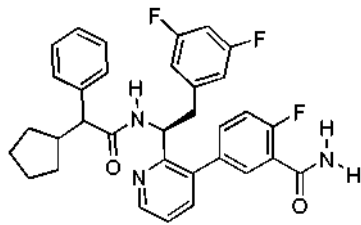


10

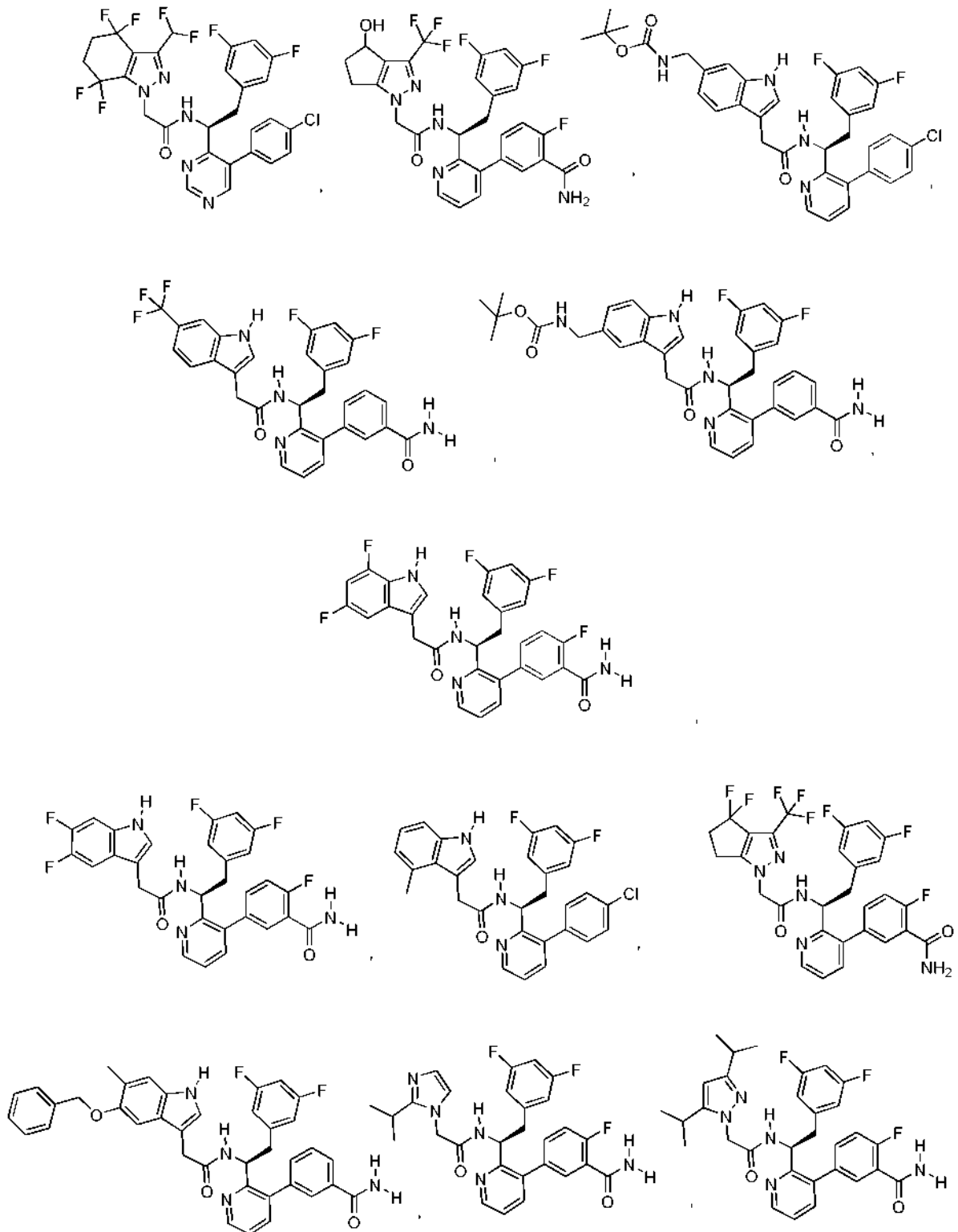


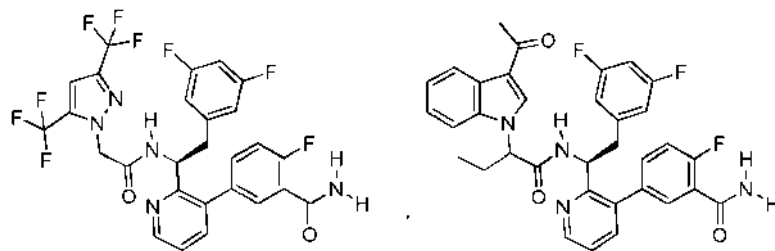
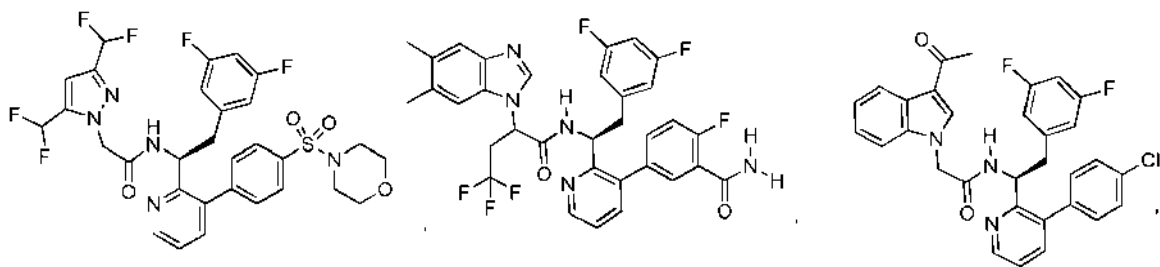


5

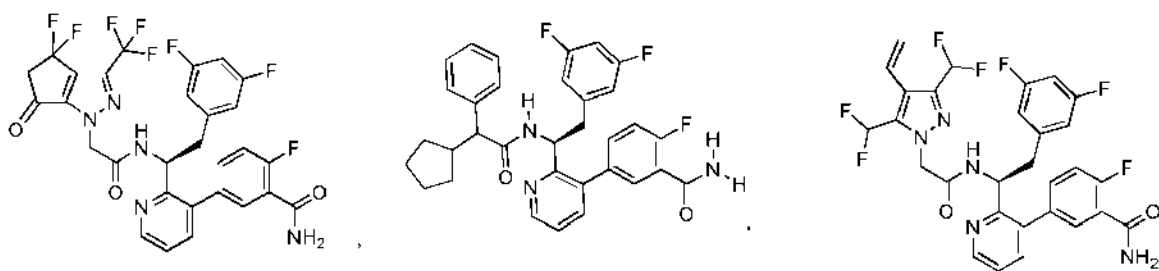
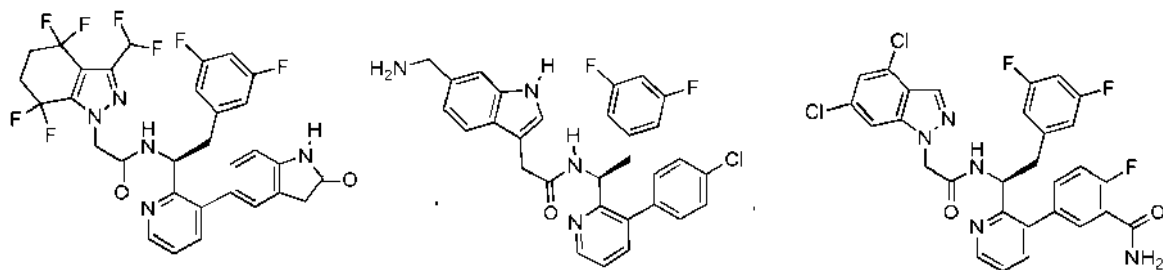
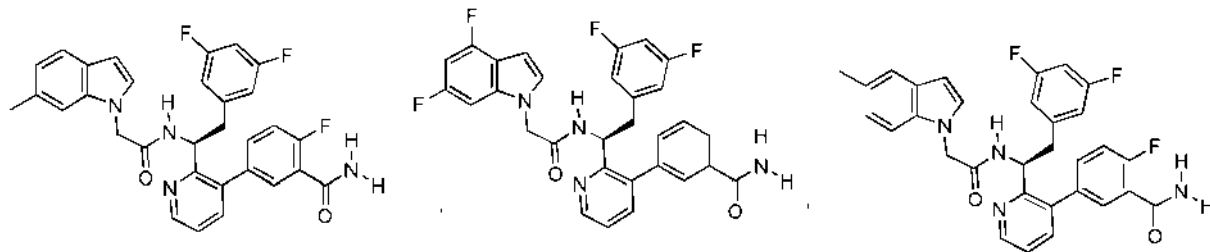


10

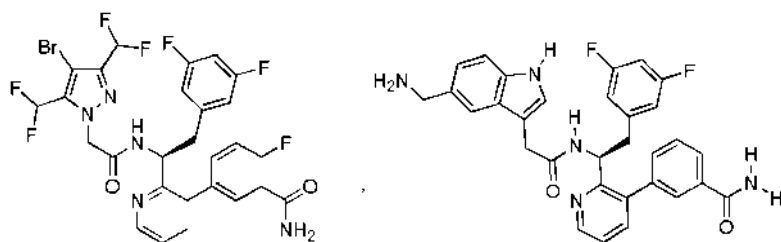


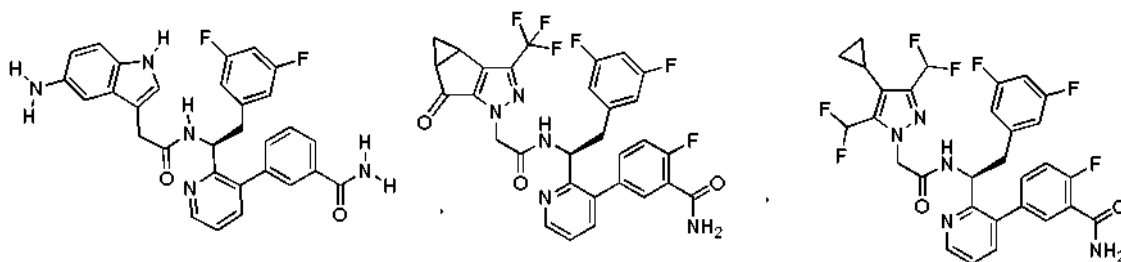
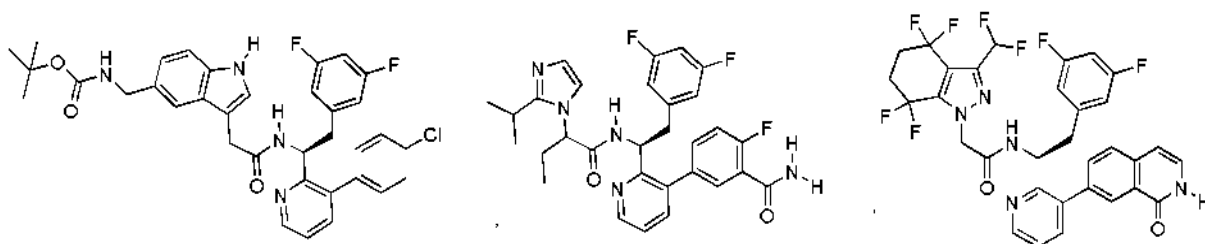


5

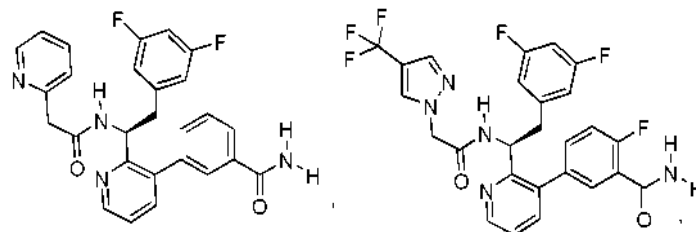
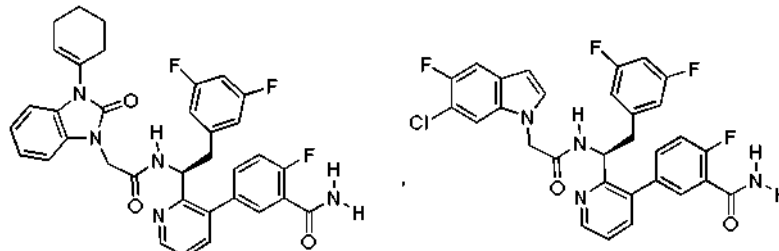
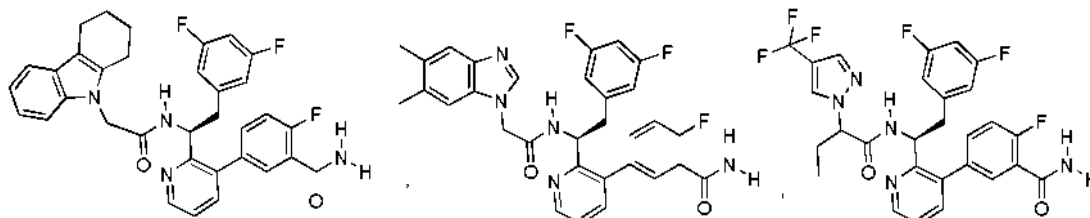


10

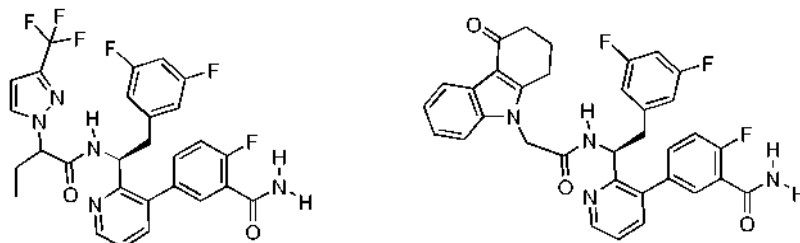


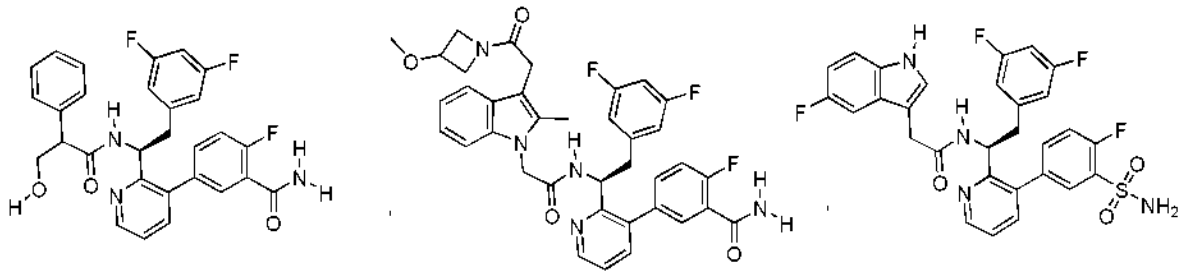
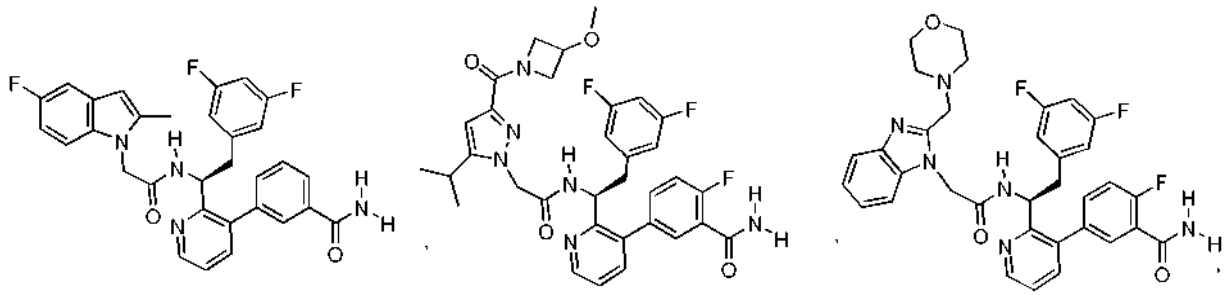


5

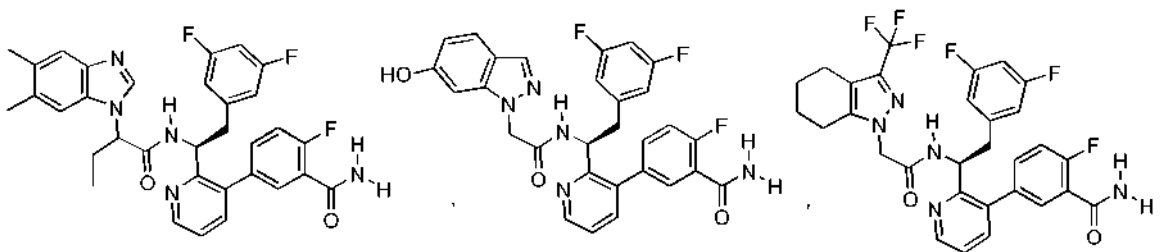
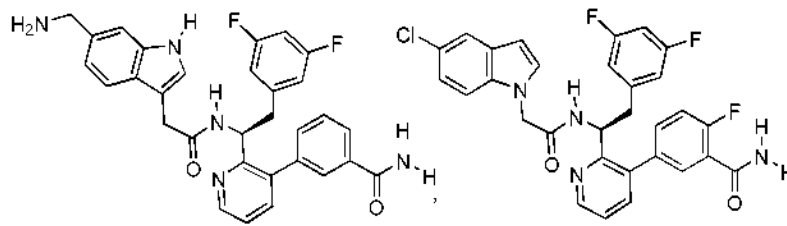
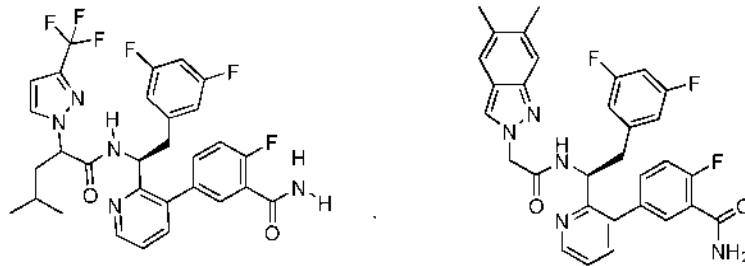


10

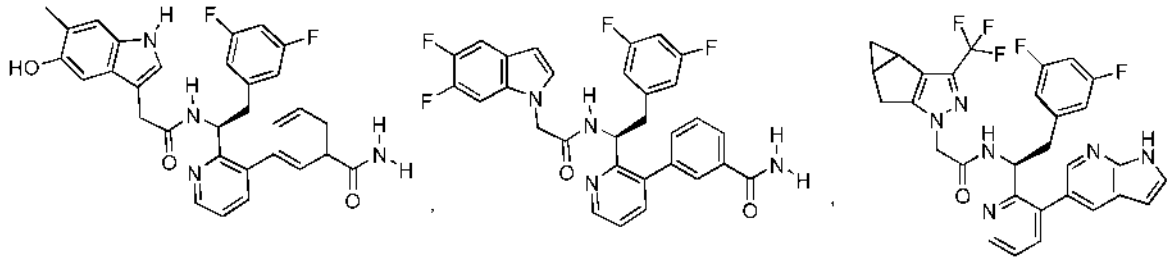
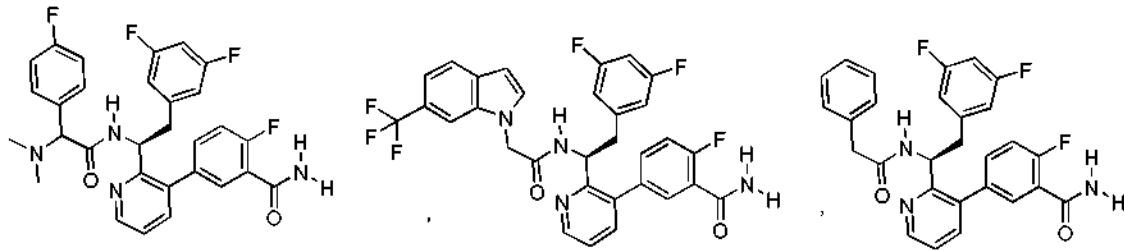




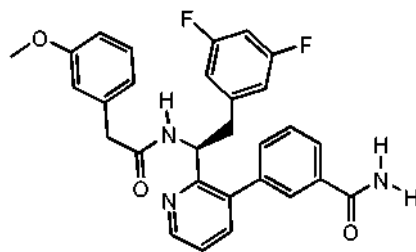
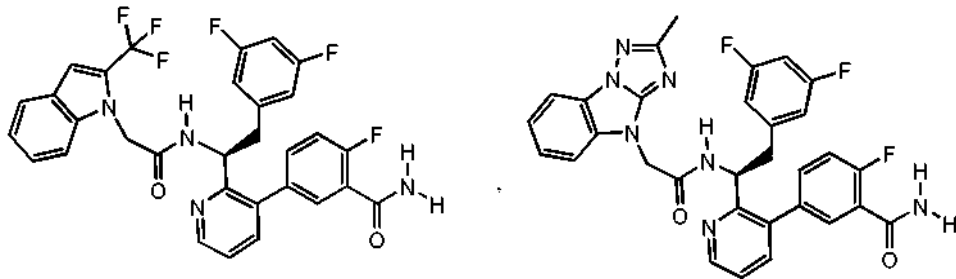
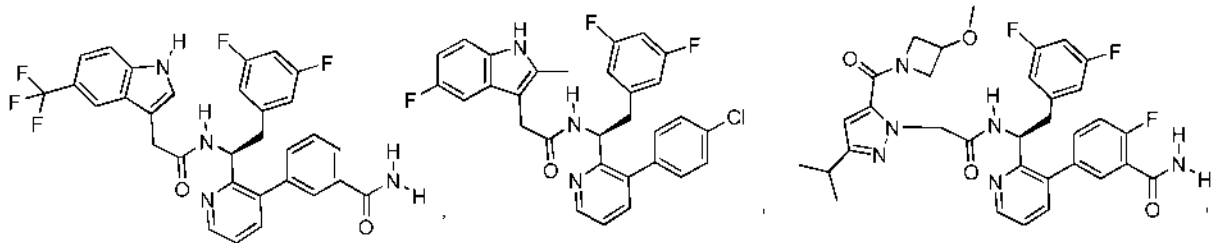
5



10

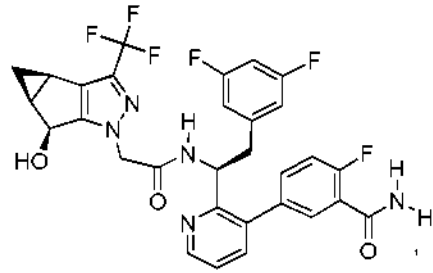
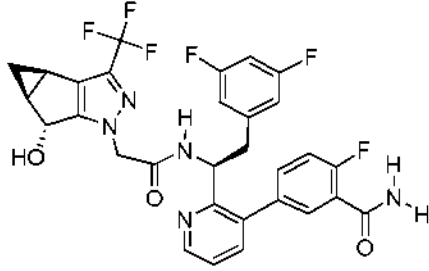
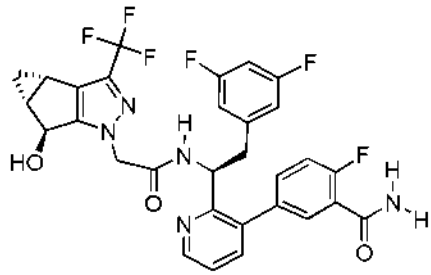
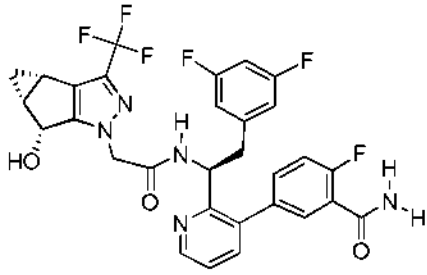
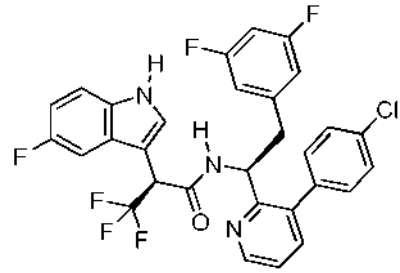
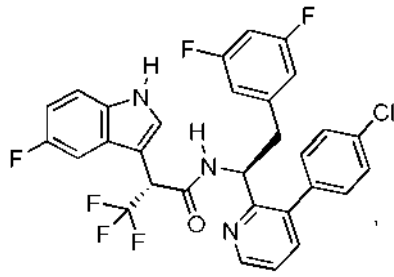


5

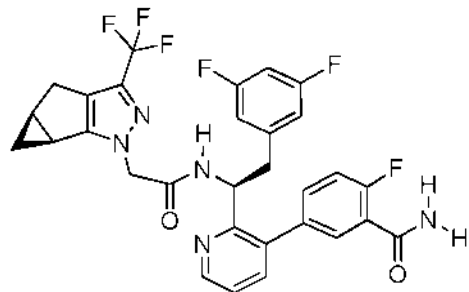
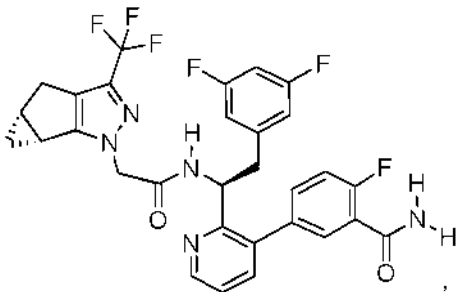
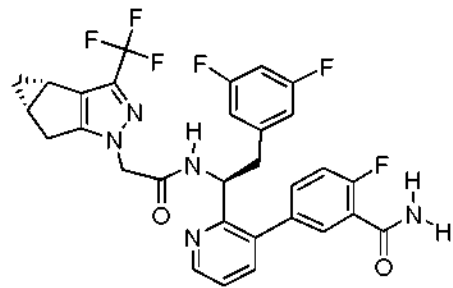
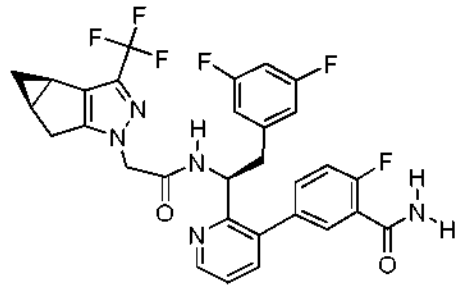


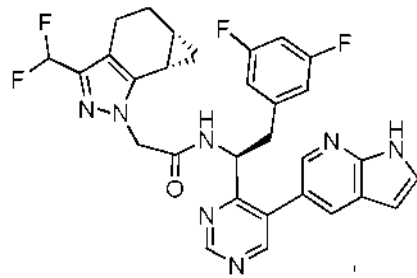
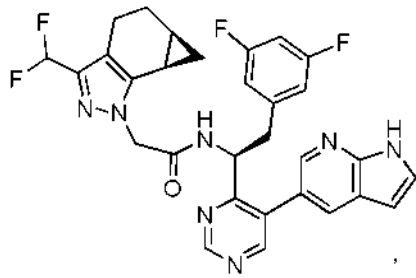
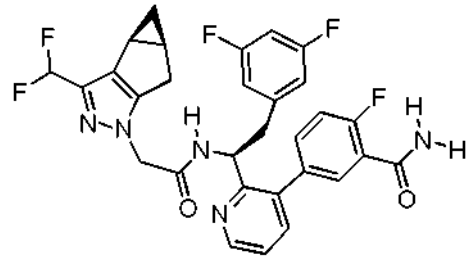
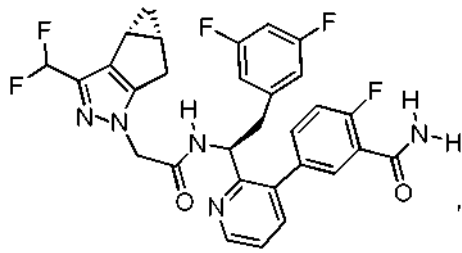
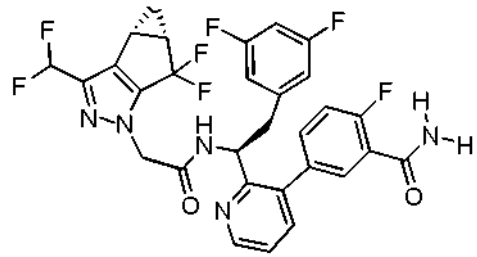
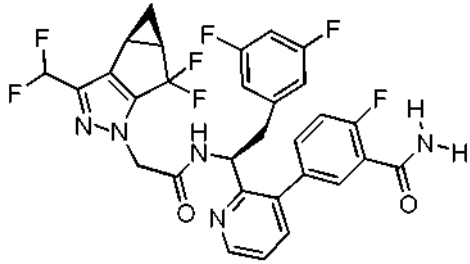
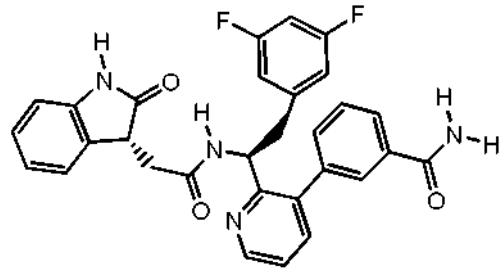
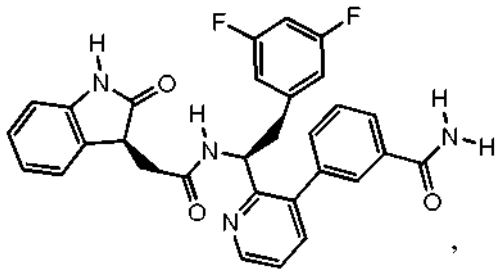
10



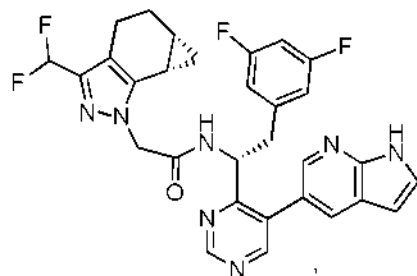
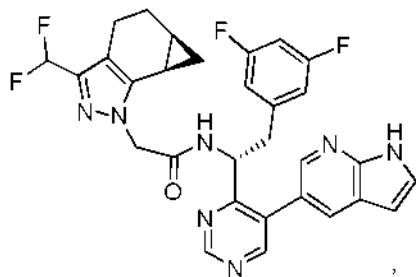


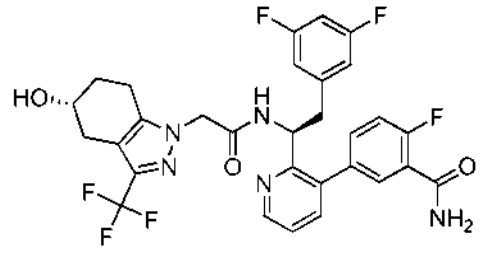
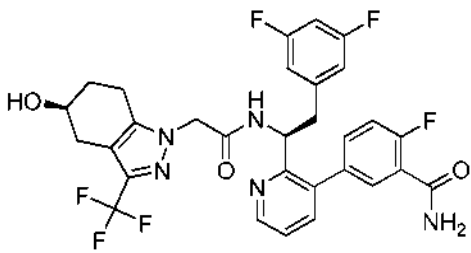
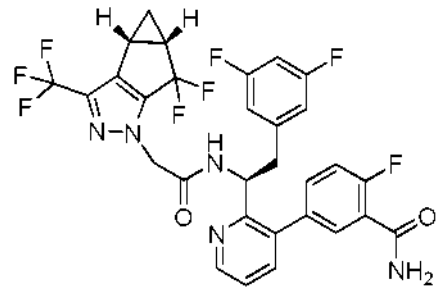
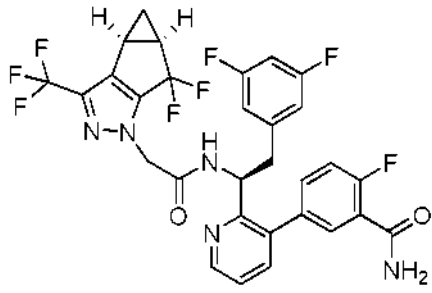
5



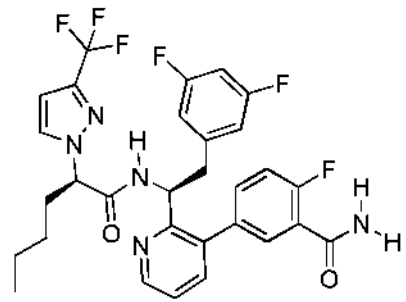
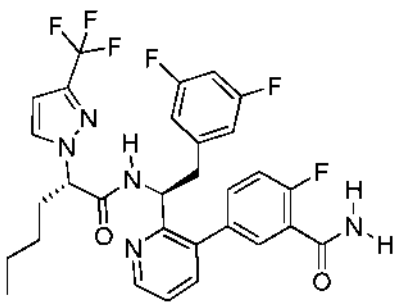
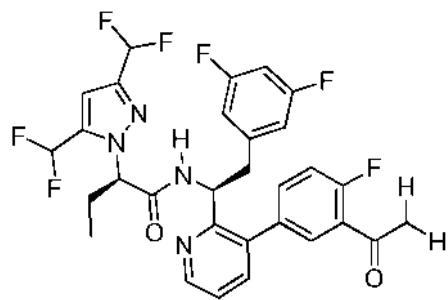
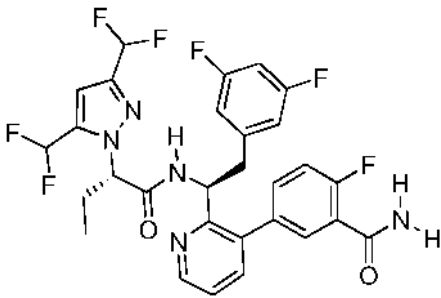
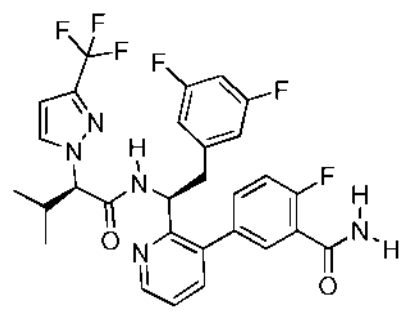
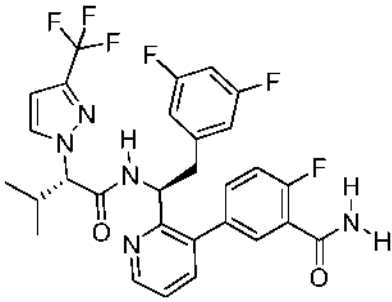


5

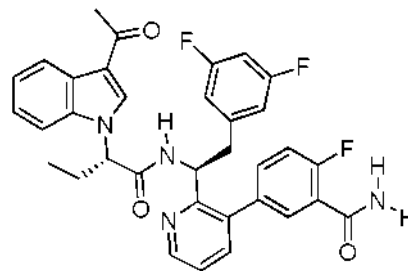
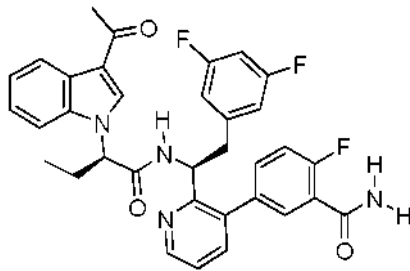
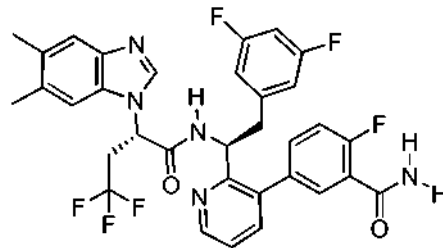
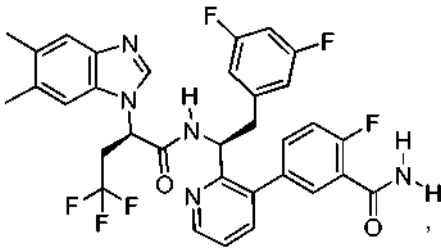
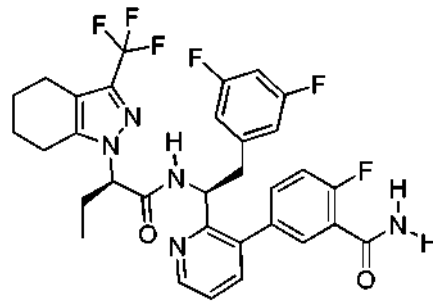
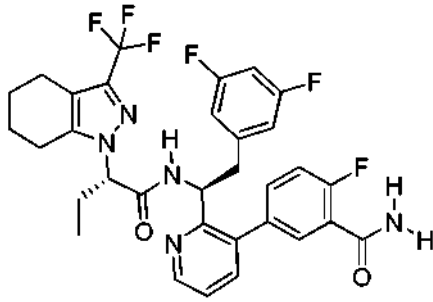




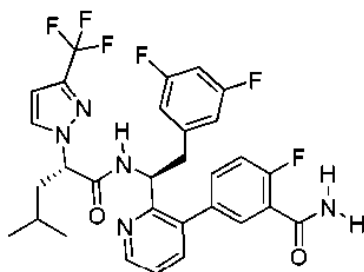
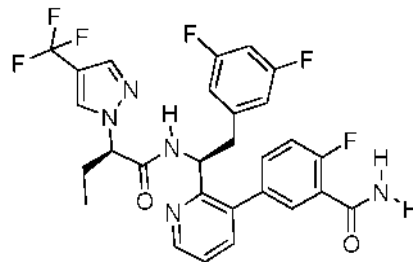
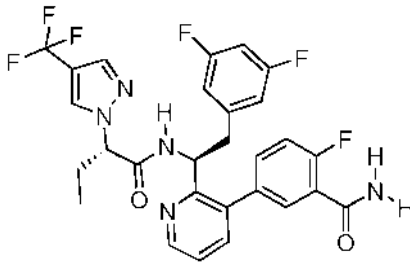
5



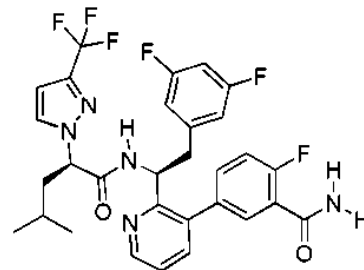
10



5



y

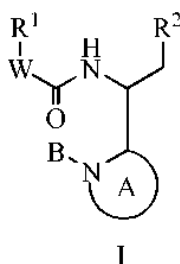


10 y sales de las mismas.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

15. Un compuesto de fórmula I: en el que:



I

A es un heteroarilo de 6 miembros que comprende uno o dos nitrógenos, en donde el heteroarilo de 6 miembros está sustituido con un grupo Z<sup>1</sup> y opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>2</sup>;

5 B está ausente; o B es -O<sup>-</sup> y el nitrógeno al que el grupo -O<sup>-</sup> está unido es N<sup>+</sup>;

W es -CR<sub>3</sub><sup>a</sup>R<sub>3</sub><sup>b</sup>-, -O-, -NR<sub>4</sub>-, -OCR<sub>3</sub><sup>a</sup>R<sub>3</sub><sup>b</sup>- o está ausente;

R<sup>1</sup> es arilo, heteroarilo o heterociclo, en donde cualquier arilo, heteroarilo o heterociclo de R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3</sup>;

10 R<sup>2</sup> es un arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, en el que cualquier arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros de R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>4</sup>;

cada R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> y -NR<sub>c</sub>COR<sub>d</sub>, en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH; o R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);

15 R<sup>4</sup> se selecciona entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y heteroaril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros;

20 cada R<sub>c</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

25 cada R<sub>d</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

cada Z<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo y -OR<sub>n1</sub>, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1a</sup> o Z<sup>1b</sup> y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1a</sup>;

30 cada Z<sup>1a</sup> se selecciona independientemente entre carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n2</sub>, -OC(O)R<sub>p2</sub>, -OC(O)NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -SR<sub>n2</sub>, -S(O)R<sub>p2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -NR<sub>n2</sub>COR<sub>p2</sub>, -NR<sub>n2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p2</sub>, -NR<sub>n2</sub>CONR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, -NR<sub>n2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p2</sub>, -NR<sub>n2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p2</sub>, -NR<sub>n2</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n2</sub>, -C(O)OR<sub>n2</sub>, -C(O)NR<sub>q2</sub>R<sub>r2</sub> y -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>n2</sub>COR<sub>p2</sub>, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>1a</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup>;

35 cada Z<sup>1b</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>1b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup>;

40 cada Z<sup>1c</sup> se selecciona independientemente entre carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n3</sub>, -OC(O)R<sub>p3</sub>, -OC(O)NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -SR<sub>n3</sub>, -S(O)R<sub>p3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -NR<sub>n3</sub>COR<sub>p3</sub>, -NR<sub>n3</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, -NR<sub>n3</sub>CONR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, -NR<sub>n3</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p3</sub>, -NR<sub>n3</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p3</sub>, -NR<sub>n3</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n3</sub>, -C(O)OR<sub>n3</sub>, -C(O)NR<sub>q3</sub>R<sub>r3</sub>, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

45 cada Z<sup>1d</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

cada R<sub>n1</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n1</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1a</sup> o Z<sup>1b</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>n1</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1a</sup>;

50 cada R<sub>n2</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>n2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup>;

55 cada R<sub>p2</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>p2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>p2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup>;

R<sub>q2</sub> y R<sub>r2</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>),

- carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>q2</sub> o R<sub>r2</sub> está opcionalmente sustituido con uno más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>q2</sub> o R<sub>r2</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup>, o R<sub>q2</sub> y R<sub>r2</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en donde el heterociclo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>1c</sup> o Z<sup>1d</sup>;
- 5 cada R<sub>n3</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- 10 cada R<sub>p3</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- 15 R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o R<sub>q3</sub> y R<sub>r3</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros;
- 20 cada Z<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), halógeno, CN, OH y -Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 25 cada Z<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n4</sub>, -OC(O)R<sub>p4</sub>, -OC(O)NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -SR<sub>n4</sub>, -S(O)R<sub>p4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>n4</sub>COR<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>CONR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p4</sub>, -NR<sub>n4</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n4</sub>, -C(O)OR<sub>n4</sub>, -C(O)NR<sub>q4</sub>R<sub>r4</sub> y -B(OR<sub>q4</sub>)(OR<sub>r4</sub>) en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup>;
- 30 cada Z<sup>3a</sup> se selecciona independientemente entre carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n5</sub>, -OC(O)R<sub>p5</sub>, -OC(O)NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -SR<sub>n5</sub>, -S(O)R<sub>p5</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p5</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -NR<sub>n5</sub>COR<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>CONR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, -NR<sub>n5</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p5</sub>, -NR<sub>n5</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n5</sub>, -C(O)OR<sub>n5</sub>, y -C(O)NR<sub>q5</sub>R<sub>r5</sub>, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de Z<sup>3a</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> o Z<sup>3d</sup>;
- 35 cada Z<sup>3b</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de Z<sup>3b</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup>;
- 40 cada Z<sup>3c</sup> se selecciona independientemente entre carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n6</sub>, -OC(O)R<sub>p6</sub>, -OC(O)NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -SR<sub>n6</sub>, -S(O)R<sub>p6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p6</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -NR<sub>n6</sub>COR<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>CONR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, -NR<sub>n6</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p6</sub>, -NR<sub>n6</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n6</sub>, -C(O)OR<sub>n6</sub>, -C(O)NR<sub>q6</sub>R<sub>r6</sub>, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- 45 cada Z<sup>3d</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- 50 cada R<sub>n4</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>n4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup>;
- 55 cada R<sub>p4</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, o heterociclo de R<sub>p4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>p4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup>;
- 60 R<sub>q4</sub> y R<sub>r4</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>q4</sub> o R<sub>r4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>q4</sub> o R<sub>r4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup>, o R<sub>q4</sub> y R<sub>r4</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en donde el heterociclo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3a</sup> o Z<sup>3b</sup>;
- 65 cada R<sub>n5</sub> se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>n5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> o Z<sup>3d</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>n5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup>;
- cada R<sub>p5</sub> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>p5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> o Z<sup>3d</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>p5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup>;
- R<sub>q5</sub> y R<sub>r5</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de R<sub>q5</sub> o R<sub>r5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> o Z<sup>3d</sup>, y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de R<sub>q5</sub> o R<sub>r5</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup>, o R<sub>q5</sub> y R<sub>r5</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en donde el heterociclo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z<sup>3c</sup> o Z<sup>3d</sup>;

- cada  $R_{n6}$  se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- 5 cada  $R_{p6}$  se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- $R_{q6}$  y  $R_{r6}$  se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), o  $R_{q6}$  y  $R_{r6}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros;
- 10 cada  $Z^4$  se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n8</sub>, -OC(O)R<sub>p8</sub>, -OC(O)NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, -SR<sub>n8</sub>, -S(O)R<sub>p8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p8</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, -NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, -NR<sub>n8</sub>COR<sub>p8</sub>, -NR<sub>n8</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p8</sub>, -NR<sub>n8</sub>CONR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, -NR<sub>n8</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p8</sub>, -NR<sub>n8</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p8</sub>, -NR<sub>n8</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n8</sub>, -C(O)OR<sub>n8</sub> y -C(O)NR<sub>q8</sub>R<sub>r8</sub>, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de  $Z^4$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$  o  $Z^{4d}$  y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de  $Z^4$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$ ;
- 15 cada  $Z^{4c}$  se selecciona independientemente entre carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, heterociclo, halógeno, -CN, -OR<sub>n9</sub>, -OC(O)R<sub>p9</sub>, -OC(O)NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, -SR<sub>n9</sub>, -S(O)R<sub>p9</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>p9</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, -NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, -NR<sub>n9</sub>COR<sub>p9</sub>, -NR<sub>n9</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>p9</sub>, -NR<sub>n9</sub>CONR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, -NR<sub>n9</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>p9</sub>, -NR<sub>n9</sub>S(O)<sub>2</sub>OR<sub>p9</sub>, -NR<sub>n9</sub>S(O)<sub>2</sub>, NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>n9</sub>, -C(O)OR<sub>n9</sub>, -C(O)NR<sub>q9</sub>R<sub>r9</sub>, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- 20 cada  $Z^{4d}$  se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- cada  $R_{n8}$  se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de  $R_{n8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$  o  $Z^{4d}$ , y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de  $R_{n8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$ ;
- 25 cada  $R_{p8}$  se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de  $R_{p8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$  o  $Z^{4d}$ , y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de  $R_{p8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$ ;
- 30  $R_{q8}$  y  $R_{r8}$  se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo y arilo, en donde cualquier carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo y heterociclo de  $R_{q8}$  o  $R_{r8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$  o  $Z^{4d}$ , y en donde cualquier alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) de  $R_{q8}$  o  $R_{r8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$ , o  $R_{q8}$  y  $R_{r8}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en donde el heterociclo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos  $Z^{4c}$  o  $Z^{4d}$ ;
- 35 cada  $R_{n9}$  se selecciona independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);
- 40 cada  $R_{p9}$  se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); y
- 45  $R_{q9}$  y  $R_{r9}$  se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), carbociclo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), heterociclo, heteroarilo, arilo, haloarilo, haloheteroarilo, haloheterociclo, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); o  $R_{q9}$  y  $R_{r9}$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros,
- o un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de polimerización de la cápsida y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos, para su uso en un
- 55 método para tratar una infección por VIH en un mamífero.

16. Un compuesto de fórmula I como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia médica.
- 60 17. Un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 15, o un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por un virus *Retroviridae* o una infección por un virus VIH.
- 65 18. El uso de un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 15, o un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar una infección por un virus *Retroviridae* o una infección por un virus VIH en un mamífero.