

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 695 700**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01) **A61P 31/18** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.08.2015** **PCT/US2015/047040**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2016** **WO16033243**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2015** **E 15759599 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018** **EP 3186239**

54 Título: **Agentes antirretrovirales**

30 Prioridad:

29.08.2014 US 201462044135 P

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

10.01.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BRIZGYS, GEDIMINAS;
CANALES, EDA;
HALCOMB, RANDALL L.;
HU, YUNFENG ERIC;
KATO, DARRYL;
LINK, JOHN O.;
LIU, QI;
SAITO, ROLAND D.;
TSE, WINSTON C. y
ZHANG, JENNIFER R.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 695 700 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).

DESCRIPCION

Agentes antirretrovirales

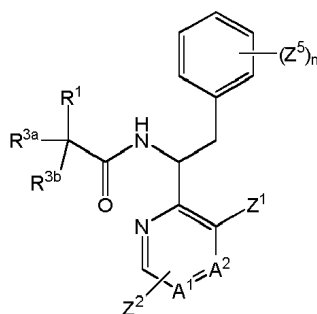
5 ANTECEDENTES

Los virus de ARN de cadena sencilla positiva que comprenden la familia *Retroviridae* incluyen los de la subfamilia *Orthoretrovirinae* y los géneros *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gamaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Lentivirus* y *Spumavirus* que provocan muchas enfermedades humanas y animales. Entre los *lentivirus*, la infección por VIH-1 en humanos lleva al agotamiento de las células T auxiliares y la disfunción inmune, lo que produce inmunodeficiencia y vulnerabilidad a infecciones oportunistas. Aunque se han hecho progresos en el tratamiento de las infecciones por VIH-1 (Hammer, S.M., et al.; JAMA 2008, 300: 555-570), las infecciones por VIH siguen siendo un problema de salud mundial. Como tal, sigue existiendo una necesidad apremiante de descubrir nuevos agentes antirretrovirales que sean activos contra el VIH.

SUMARIO

En la presente se proporcionan compuestos para el tratamiento de la infección por VIH (es decir, el virus de la inmunodeficiencia humana).

La divulgación se refiere de manera general a un compuesto de fórmula I:



I

en donde

A¹ es C-Z³ o nitrógeno;

A² es C-Z³ o nitrógeno;

R¹ es arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclo de 3-12 miembros, en el que cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclo de 3-12 miembros de R¹ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z⁴, en donde los grupos Z⁴ son iguales o diferentes;

cada R^{3a} y R^{3b} es independientemente H o alquilo(C₁-C₃);

Z¹ es arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros, o heterociclo de 3-14 miembros, en donde cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros o heterociclo de 3-14 miembros de Z¹ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1a} o Z^{1b}, en donde los grupos Z^{1a} y Z^{1b} son iguales o diferentes;

cada Z^{1a} es independientemente oxo, carbociclo(C₃-C₇), heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclo de 3-12 miembros, halógeno, -CN, -ORⁿ¹, -OC(O)R^{p1}, -OC(O)NR^{q1}R^{r1}, -SRⁿ¹, -S(O)R^{p1}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p1}, -S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -NR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹COR^{p1}, -NRⁿ¹CO₂R^{p1}, -NRⁿ¹CONR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹S(O)₂R^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂O^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -C(O)Rⁿ¹, -C(O)ORⁿ¹, -C(O)NR^{q1}R^{r1} y -S(O)₂NRⁿ¹COR^{p1}, en donde cualquier carbociclo(C₃-C₇), heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclo de 3-12 miembros de Z^{1a} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d}, en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes;

cada Z^{1b} es independientemente alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 halógenos, que son iguales o diferentes;

cada Z^{1c} es independientemente halógeno, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)NR^{q2}R^{r2}, o heteroalquilo(C₁-C₈);

cada Z^{1d} es independientemente alquilo(C₁-C₈) o haloalquilo(C₁-C₈);

cada Rⁿ¹ es independientemente H, alquilo(C₁-C₈), carbociclo(C₃-C₇), heterociclo de 3-7 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde cualquier carbociclo(C₃-C₇), heterociclo de 3-7 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros de Rⁿ¹ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d}, en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes, y en donde cualquier alquilo(C₁-C₈) de Rⁿ¹ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c}, en donde los grupos Z^{1c} son iguales o diferentes;

cada R^{p1} es independientemente alquilo(C₁-C₈), carbociclo(C₃-C₇), heterociclo de 3-7 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde cualquier carbociclo(C₃-C₇), heterociclo de 3-7 miembros, o

heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros de R^{p1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes, y en donde cualquier alquilo (C_1-C_8) de R^{p1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} , en donde los grupos Z^{1c} son iguales o diferentes;

5 cada R^{q1} y R^{r1} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde cualquier carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros de R^{q1} o R^{r1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes, y en donde cualquier alquilo (C_1-C_8) de R^{q1} o R^{r1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} , en donde los grupos Z^{1c} son iguales o diferentes, o R^{q1} y R^{r1} 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 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes ;

10 cada R^{q2} y R^{r2} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7) o R^{q2} y R^{r2} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros;

Z^2 es alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclo de 3-12 miembros, en donde cualquier alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclo de 3-12 miembros de Z^2 está sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} , en donde los grupos Z^{2b} y Z^{2c} son iguales o diferentes;

15 cada R^{n3} es independientemente H o alquilo (C_1-C_4);

cada R^{q3} y R^{r3} es independientemente H o alquilo (C_1-C_4);

20 cada Z^{2b} es independientemente arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, carbociclo de 3-9 miembros, heterociclo de 3-12 miembros o amino sustituido con heterociclo de 3-12 miembros, heteroarilo C-enlazado de 5-12 miembros, carbociclo de 3-9 miembros, o heterociclo de 3-12 miembros, en donde cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, carbociclo de 3-9 miembros o heterociclo de 3-12 miembros de Z^{2b} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos Z^{2d} ;

25 cada Z^{2c} es independientemente oxo, halógeno, $-CN$, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OP^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$, $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$, o alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos o $-OR^{n4}$;

30 cada Z^{2d} es independientemente oxo, halógeno, $-CN$, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OP^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$, $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$, o alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos o $-OR^{n4}$;

35 cada R^{n4} es independientemente H, alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos $-OH$, haloalquilo (C_1-C_4), o heteroalquilo (C_1-C_4);

cada R^{p4} es independientemente alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_4), o heteroalquilo (C_1-C_4);

40 cada R^{q4} y R^{r4} es independientemente H, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), o heteroalquilo (C_1-C_4);

cada Z^3 es independientemente H o $-NR^{q4}R^{r4}$;

cada Z^4 es independientemente oxo, alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7), halógeno, $-CN$, $-OR^{n5}$, $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-C(O)R^{n5}$, $-C(O)OR^{n5}$, o $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$, en donde cualquier carbociclo (C_3-C_7) o alquilo (C_1-C_8) de Z^4 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{4a} , en donde los grupos Z^{4a} son iguales o diferentes;

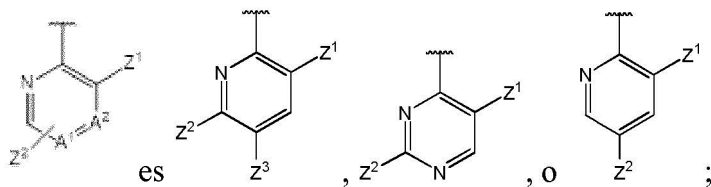
45 cada Z^{4a} es independientemente halógeno, $-CN$ o $-OR^{n6}$;

cada R^{n5} , R^{p5} , R^{q5} , R^{r5} , y R^{n6} es independientemente H o alquilo (C_1-C_4);

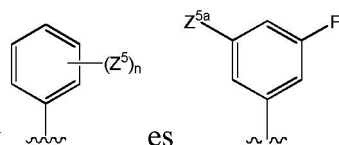
cada Z^5 es independientemente halógeno, que pueden ser iguales o diferentes; y

n es 0, 1, 2 o 3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención reivindicada en la reivindicación 1 proporciona un compuesto de fórmula I en el que la fracción



y en donde la fracción



en donde Z^{5a} es H o halógeno;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se detalla en la presente, que incluye un compuesto de fórmula I (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un agente terapéutico adicional, en donde el agente terapéutico adicional es un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor no de nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la integrasa del VIH, un inhibidor de gp41, un inhibidor de CXCR4, un inhibidor de gp120, un inhibidor de CCR5, un inhibidor de la polimerización de la cápside, o un inhibidor de la integrasa del VIH de sitio no catalítico y combinaciones de los mismos.

Una realización proporciona un compuesto como se detalla en la presente, que incluye un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en un método para tratar una infección viral por *Retroviridae* (por ejemplo, una infección viral por VIH) en un mamífero (por ejemplo, un humano), el método comprendiendo administrar el compuesto como se detalla en la presente, incluyendo un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, al mamífero. Otra realización proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se detalla en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un paciente con necesidad de ello, el método comprendiendo administrar la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto como se detalla en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

Una realización proporciona un compuesto de una cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas para su uso en un método para inhibir la proliferación del virus del VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o ARC en un mamífero (por ejemplo, un humano), el método comprendiendo administrar el compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, al mamífero.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un mamífero (por ejemplo, un humano), el método comprendiendo administrar el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero. Otra realización proporciona un compuesto como se detalla en la presente, incluyendo un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un mamífero (por ejemplo, un humano), el método comprendiendo administrar el compuesto como se detalla en la presente, incluyendo un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero.

Una realización proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, 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 de compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no de nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside y otros fármacos para el tratamiento del VIH, y combinaciones de los mismos. Otra realización proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional, en donde el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor no de nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la integrasa del VIH, un inhibidor de gp41, un inhibidor de CXCR4, un inhibidor de gp120, un inhibidor de CCR5, un inhibidor de la polimerización de la cápside, o un inhibidor del sitio de integrasa del VIH del sitio no catalítico, y combinaciones de los mismos, para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un mamífero, (por ejemplo, un humano),

Una realización proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se detalla en la

presente, que incluye un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, 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 de compuestos que inhiben la proteasa del VIH, inhibidores no de nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, e inhibidores de la integrasa del VIH no catalíticos, y combinaciones de los mismos, para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un mamífero (por ejemplo, un humano).

Una realización proporciona un compuesto como se detalla en la presente, que incluye un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia médica (por ejemplo, para el tratamiento de una infección viral por *Retroviridae* (por ejemplo, una infección viral por VIH) o la proliferación del virus VIH o el SIDA o retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o ARC en un mamífero (por ejemplo, un humano)).

Una realización proporciona un compuesto como se detalla en la presente, que incluye un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar una infección viral por *Retroviridae* (por ejemplo, una infección viral por VIH) o la proliferación del virus VIH o el SIDA o retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o ARC en un mamífero (por ejemplo, un humano).

Una realización proporciona un compuesto como se detalla en la presente, que incluye un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de la proliferación de un virus *Retroviridae*, un virus del VIH o SIDA o para el tratamiento terapéutico para retrasar la aparición de síntomas del SIDA o ARC.

Una realización proporciona un compuesto como se detalla en la presente, que incluye un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por el virus *Retroviridae* (por ejemplo, una infección por el virus del VIH).

Una realización proporciona un compuesto como se detalla en la presente, que incluye un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para una infección por el virus *Retroviridae* (por ejemplo, una infección por el virus del VIH) en un mamífero (por ejemplo, un humano).

También se divulgan procesos e intermedios que son útiles para preparar compuestos de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, o sales de los mismos.

Otras realizaciones, objetos, características y ventajas se expondrán en la descripción detallada de las realizaciones que siguen, y en parte serán evidentes de la descripción, o pueden aprenderse en la práctica, de la invención reivindicada. Estos objetos y ventajas serán obtenidos y alcanzados por los procesos y composiciones particularmente señaladas en la descripción escrita y las reivindicaciones de este documento. El Sumario anterior se ha hecho con el pensamiento de que debe considerarse como una sinopsis breve y general de algunas de las realizaciones divulgadas en la presente, se proporciona únicamente para el beneficio y la conveniencia del lector, y no se pretende que limite de ninguna manera el alcance, o rango de equivalentes, a los cuales tienen derecho legítimamente las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La siguiente descripción se ha hecho con el pensamiento de que la presente divulgación debe considerarse como una ejemplificación de la materia reivindicada, y no se pretende que limite las reivindicaciones adjuntas a las realizaciones específicas ilustradas. Los encabezados usados a lo largo de esta divulgación se proporcionan solamente por conveniencia y no deben interpretarse como limitativas de las reivindicaciones de ninguna manera. Las realizaciones ilustradas bajo cualquier encabezado pueden combinarse con las realizaciones ilustradas en cualquier otro encabezado.

Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica. Un guión delante o detrás de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada dibujada a través de una línea en una estructura indica un

punto de unión de un grupo. Una línea discontinua indica un enlace opcional. Un prefijo como "C_{u-v}" o (C_{u-v}) indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

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

10 Cuando se usan en la presente nombres comerciales, los solicitantes pretenden incluir independientemente el producto del nombre comercial y el ingrediente(s) farmacéutico activo del producto del nombre comercial.

15 "Alquilo" es un hidrocarburo saturado lineal o ramificado. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo (C_{1-C₈})) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo (C_{1-C₆})) o de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo (C_{1-C₄})). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no están limitados a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (*n*-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), y octilo (-CH₂)₇CH₃.

25 "Alquenilo" es un hidrocarburo lineal o ramificado con por lo menos un enlace doble carbono-carbono *sp*². Por ejemplo, un grupo alquenilo que puede tener de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_{2-C₈}), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_{2-C₆}). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero no están limitados a, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂) y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

30 "Alquinilo" es un hidrocarburo lineal o ramificado con por lo menos un enlace triple de carbono-carbono *sp*. Por ejemplo, un grupo alquinilo que puede tener de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-C₈}), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-C₆}). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no están limitados a, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), y similares.

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

40 El término "haloalquilo" como se usa en la presente se refiere a un alquilo como se define en la presente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del alquilo se reemplazan cada uno independientemente por un sustituyente halo. Por ejemplo, haloalquilo (C_{1-C₆}) es un alquilo (C_{1-C₆}) en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del alquilo (C_{1-C₆}) se han reemplazado por un sustituyente halo. Los ejemplos de haloalquilos incluyen, pero no están limitados a, fluorometilo, fluoroclorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, trifluorometilo, 1,1,1, trifluoroetilo y pentafluoroetilo.

45 El término "heteroalquilo" como se usa en la presente se refiere a un alquilo como se define en la presente, en el que uno o más de los átomos de carbono del alquilo se reemplazan con un O, S o NR^q, (o si el átomo de carbono que se reemplaza es un carbono terminal con un OH, SH o N(R^q)₂ en donde cada R^q es independientemente H o alquilo (C_{1-C₆})). Por ejemplo, heteroalquilo (C_{1-C₈}) incluye un heteroalquilo de uno a ocho carbonos y uno o más heteroátomos (por ejemplo, O, S, NR^q, OH, SH o N(R^q)₂). Así, por ejemplo, un heteroalquilo C₁ abarca, por ejemplo, -CH₂-NH₂. Los ejemplos de heteroalquilos incluyen, pero no están limitados a, metoximetilo, etoximetilo, metoxi, 2-hidroxietilo y N,N'-dimetilpropilamina.

50 Los términos "hidroxilo" o "hidroxilo" se refieren a -OH.

55 El término "arilo", como se usa en la presente, se refiere a un anillo aromático de todo carbono individual o un sistema de anillo de todo carbono condensado en el que por lo menos uno de los anillos es aromático. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un grupo arilo tiene 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 múltiples sistemas de anillos condensados (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) que tienen de aproximadamente 9 a 20 átomos de carbono en los cuales por lo menos un anillo es aromático y en donde los otros anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos (es decir, carbociclo). Tales sistemas de anillos condensados múltiples están opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo en cualquier porción del carbociclo del sistema de anillo condensado múltiple. Los anillos del sistema de anillo condensado múltiple pueden conectarse entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y de puente cuando lo permiten los requisitos de valencia. Debe entenderse 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 incluyendo una porción aromática o de carbociclo del anillo. 60 También debe entenderse que cuando se hace referencia a un cierto arilo de miembros de intervalo atómico (por

ejemplo, arilo de 6-12 miembros), el intervalo atómico es para los átomos del anillo totales del arilo. Por ejemplo, un arilo de 6 miembros incluiría fenilo y un arilo de 10 miembros incluiría naftilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Ejemplos no limitativos de grupos arilo incluyen, pero no están limitados a, fenilo, indenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, antraceno y similares.

El término "heteroarilo", como se usa en la presente, se refiere a un anillo aromático individual que tiene por lo menos un átomo distinto de carbono en el anillo, en donde el átomo se selecciona del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre; "heteroarilo" también incluye sistemas de anillos condensados múltiples que tienen por lo menos uno de tales anillos aromáticos, cuyos sistemas de anillos condensados múltiples se describen con más detalle a continuación. Por tanto, "heteroarilo" incluye anillos aromáticos individuales de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono y aproximadamente 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en forma oxidada siempre que el anillo sea aromático. Sistemas de anillo heteroarilo ejemplares incluyen, entre otros, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. "Heteroarilo" también incluye sistemas de anillos condensados múltiples (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) en donde un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, se condensa con uno o más anillos seleccionados de heteroarilos (para formar, por ejemplo, 1,8-naftiridinilo), heterociclos (para formar, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo), carbociclos (para formar, por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo) y arilos (para formar, por ejemplo, indazolilo) para formar el sistema de anillo condensado múltiple. Por tanto, un heteroarilo (un anillo aromático individual o un sistema de anillo condensado múltiple) tiene aproximadamente 1-20 átomos de carbono y aproximadamente 1-6 heteroátomos dentro del anillo heteroarilo. Tales sistemas de anillos condensados múltiples pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) grupos oxo en las porciones de carbociclo o heterociclo del anillo condensado. Los anillos del sistema de anillo condensado múltiple pueden conectarse entre sí mediante enlaces fusionados, de espiro y de puente cuando los requisitos de valencia lo permitan. Debe entenderse que los anillos individuales del sistema de anillo condensado múltiple pueden estar conectados en cualquier orden entre sí. También debe entenderse que el punto de unión de un sistema de anillo condensado múltiple (como se ha definido anteriormente para un heteroarilo) puede estar en cualquier posición del sistema de anillo condensado múltiple que incluya una porción de heteroarilo, heterociclo, arilo o carbociclo del sistema de anillo condensado múltiple. También debe entenderse que el punto de unión para un heteroarilo o sistema de anillo condensado múltiple de heteroarilo puede estar en cualquier átomo adecuado del heteroarilo o sistema de anillo condensado múltiple de heteroarilo que incluya un átomo de carbono y un heteroátomo (por ejemplo, un nitrógeno). También debe entenderse que cuando se hace referencia a un cierto heteroarilo de miembros de intervalo atómico (por ejemplo, un heteroarilo de 5-14 miembros), el intervalo atómico es para los átomos del anillo totales del heteroarilo e incluye átomos de carbono y heteroátomos. Por ejemplo, un heteroarilo de 5 miembros incluiría un tiazolilo y un heteroarilo de 10 miembros incluiría un quinolinilo. Los heteroarilos ejemplares incluyen, pero no están limitados a, piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinoxalilo, quinazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinil benzofuranilo, benzimidazolilo, tianaftenilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, quinazolinil-4(3H)-ona, triazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol y 3b, 4,4a, 5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol.

El término "heteroarilo enlazado a C" (heteroarilo enlazado a carbono), como se usa en la presente, se refiere a un heteroarilo que está enlazado a un átomo de carbono del heteroarilo al resto del compuesto de fórmula I.

El término "heterociclilo" o "heterociclo", como se usa en la presente, se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado individual que tiene por lo menos un átomo distinto de carbono en el anillo, en donde el átomo se selecciona del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre; el término también incluye sistemas de anillos condensados múltiples que tienen por lo menos uno de tales anillos saturados o parcialmente insaturados, cuyos sistemas de anillos condensados múltiples se describen con más detalle a continuación. Por tanto, el término incluye anillos saturados o parcialmente insaturados individuales (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 del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. El anillo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo y los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en sus formas oxidadas. Heterociclos ejemplares incluyen, pero no están limitados a, azetidínilo, tetrahidrofuranilo y piperidinilo. El término "heterociclo" también incluye sistemas de anillos condensados múltiples (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) en los que un anillo de heterociclo individual (como se ha definido anteriormente) puede condensarse con uno o más grupos seleccionados de heterociclos (para formar, por ejemplo, un 1,8-decahidronaftiridinilo), carbociclos (para formar, por ejemplo, un decahidroquinolilo) y arilos para formar el sistema de anillo condensado múltiple. Por tanto, un heterociclo (un anillo saturado individual o un anillo parcialmente insaturado individual o un sistema de anillo condensado múltiple) tiene aproximadamente 2-20 átomos de carbono y 1-6 heteroátomos dentro del anillo heterociclo. Tales sistemas de anillos condensados múltiples pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) grupos oxo en las porciones de carbociclo o heterociclo del anillo condensado múltiple. Los anillos del sistema de anillo condensado múltiple pueden conectarse entre sí mediante enlaces fusionados, de espiro y de puente cuando los requisitos de valencia lo permitan. Debe entenderse que los anillos individuales del sistema de anillo condensado múltiple pueden estar conectados en cualquier orden entre sí. También debe entenderse 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 incluya una porción de heterociclo, arilo y carbociclo del anillo. También debe entenderse que el punto de unión para un heterociclo o sistema de anillo condensado múltiple de heterociclo puede estar en cualquier átomo adecuado del heterociclo o sistema de anillo condensado múltiple del heterociclo que incluya un átomo de carbono y un heteroátomo (por ejemplo, un nitrógeno). También debe entenderse que cuando se hace referencia a un cierto heterociclo de miembros de intervalo atómico (por ejemplo, un heterociclo de 3-14 miembros), el intervalo atómico es para los átomos del anillo totales del heterociclo e incluye átomos de carbono y heteroátomos. Por ejemplo, un heterociclo de 3 miembros incluiría un aziridinilo y un heterociclo de 10 miembros incluiría un 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo. Heterociclos ejemplares incluyen, pero no están limitados a, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofurano, dihidrooxazolilo, tetrahidropirano, tetrahidropiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, benzoxazinilo, dihidrooxazolilo, cromanilo, 1,2-dihidropiridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, espiro[ciclopropano-1,1'-isoidolinil]-3'-ona, isoidolinil-1-ona, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo, imidazolidin-2-ona y pirrolidin-2-ona.

El término "heterociclo C-enlazado" (heterociclo enlazado a carbono), como se usa en la presente, se refiere a un "heterociclo que está enlazado en un átomo de carbono del heterociclo al resto del compuesto de fórmula I.

El término "carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo de carbono saturado individual (es decir, cicloalquilo) o parcialmente insaturado individual (por ejemplo, cicloalqueno, cicloalcadieno, etc.) que tiene de 3 a 7 átomos de carbono (es decir, carbociclo (C₃-C₇)). El término "carbociclo" o "carbociclilo" también incluye sistemas de anillos de carbono condensados, saturados y parcialmente insaturados múltiples (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos carbocíclicos). Por consiguiente, carbociclo incluye carbociclos multicíclicos, como carbociclos bicíclicos (por ejemplo, carbociclos bicíclicos que tienen aproximadamente de 6 a 12 átomos de carbono, como biciclo[3.1.0]hexano y biciclo[2.1.1]hexano), y carbociclos policíclicos (por ejemplo, carbociclos tricíclicos y tetracíclicos con hasta aproximadamente 20 átomos de carbono). Los anillos del sistema de anillo condensado múltiple se pueden conectar entre sí mediante enlaces fusionados, de espiro y de puente cuando los requisitos de valencia lo permitan. Por ejemplo, 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, etc.), a través de dos átomos de carbono adyacentes para formar una conexión fusionada (por ejemplo, carbociclos como decahidronaftaleno, norsabinano, norcarano) o a través de dos átomos de carbono no adyacentes para formar una conexión de puente (por ejemplo, norbornano, biciclo[2.2.2]octano, etc.). El "carbociclo" o "carbociclilo" también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo. Ejemplos no limitativos de carbociclos monocíclicos 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.

El término "halofenilo", como se usa en la presente, se refiere a fenilo, en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5) átomos de hidrógeno del fenilo se reemplazan cada uno independientemente por un sustituyente halo. Los ejemplos de halofenilo incluyen, pero no están limitados a, fluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo y pentafluorofenilo.

El término "haloheteroarilo", como se usa en la presente, se refiere a un heteroarilo, en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) átomos de hidrógeno del heteroarilo se reemplazan cada uno independientemente por un sustituyente halo. Los ejemplos de haloheteroarilo incluyen, pero no están limitados a, 2-fluorofurilo, 2,3-dicloropiridinilo y 8-cloro-3-fluoroquinolinilo.

El término "haloheterociclo", como se usa en la presente, se refiere a un heterociclo, en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) átomos de hidrógeno del heterociclo se reemplazan cada uno independientemente por un sustituyente halo. Los ejemplos de haloheteroarilo incluyen, pero no están limitados a, 2-fluoropiperidinilo, 2-cloro-3-fluoropiperazinilo y 3-bromopirrolidinilo.

El término "oxo", como se usa en la presente, se refiere a =O.

Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otras fracciones de los compuestos de fórmula I deberían seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea lo suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Se considera que los compuestos de fórmula I que tienen tal estabilidad están dentro del alcance de la presente divulgación. De manera similar, un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otras fracciones de los compuestos detallados en la presente, que incluyen un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, debe seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos como se detalla en la presente que tienen dicha estabilidad se consideran dentro del alcance de la presente divulgación.

El modificador "aproximadamente" usado en relación con una cantidad incluye el valor establecido y tiene el

significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye el grado de error asociado con la medición de la cantidad en particular). La palabra "aproximadamente" también puede representarse simbólicamente con "~" en el contexto de una medición química (por ejemplo, ~50 mg o pH~7).

5 El término "tratamiento" o "tratar", en la medida en que se relaciona con una enfermedad o afección, incluye prevenir la aparición de la enfermedad o afección, inhibir la enfermedad o afección, eliminar la enfermedad o afección, y/o aliviar uno o más síntomas de la enfermedad o condición.

10 En una realización, "tratamiento" o "tratar" incluye uno o más de los siguientes: a) inhibir la enfermedad o afección (por ejemplo, disminuir uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección y/o disminuir el alcance de la enfermedad o afección); b) retrasar o detener el desarrollo de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o afección, retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección); y c) aliviar la enfermedad o afección, por ejemplo, provocando la regresión de los síntomas clínicos, mejorando el estado de la enfermedad, retrasando la progresión de la enfermedad, aumentando la
15 calidad de vida y/o prolongando la supervivencia.

Los nombres químicos para ciertos compuestos se generaron usando el software ChemBioDraw 12.0.

20 Estereoisómeros

Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en la presente siguen generalmente a 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 .

25 El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad del compañero de la imagen de espejo, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que son superponibles en su compañero de la imagen de espejo.

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

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros o ejes de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes de espejo entre sí. Los diastereómeros tienen típicamente 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 como electroforesis y cromatografía.
35

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes de espejo no superponibles entre sí.
40

Los compuestos divulgados en la presente pueden tener centros quirales, por ejemplo, átomos de carbono quirales. Tales compuestos incluyen, por tanto, mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Además, los compuestos divulgados en la presente incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos quirales asimétricos. De manera similar,
45 las composiciones divulgadas en la presente también incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros de los compuestos divulgados en la presente. Además, los compuestos y composiciones divulgados en la presente incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales evidentes de las representaciones se proporcionan como los isómeros quirales o mezclas racémicas. Tanto las mezclas racémicas como las diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus compañeros enantioméricos o diastereoméricos, están todos dentro del alcance de la presente divulgación. Las mezclas racémicas pueden separarse en sus isómeros individuales sustancialmente ópticamente puros mediante técnicas bien conocidas, como por ejemplo, la separación de sales diastereoméricas formadas con adyuvantes ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases seguidos por la conversión de nuevo a las sustancias ópticamente activas. El isómero óptico deseado también puede sintetizarse por medio de reacciones estereoespecíficas, comenzando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.
50
55

La presente divulgación incluye cualquiera o todas las formas estereoquímicas, incluyendo cualquier forma enantiomérica o diastereomérica e isómeros geométricos de los compuestos descritos, o mezclas de los mismos. A menos que la estereoquímica se indique explícitamente en una estructura química o nombre, se pretende que la estructura o nombre abarque todos los estereoisómeros posibles, incluyendo los isómeros geométricos, de un compuesto representado. También se pretenden composiciones que comprenden un compuesto de la presente divulgación, como una composición de compuesto sustancialmente puro, que incluye una forma estereoquímica específica, que incluye un isómero geométrico específico, del mismo. Las composiciones que comprenden una
60
65 mezcla de compuestos de la presente divulgación en cualquier proporción también están abarcadas por la presente

divulgación, incluyendo mezclas de dos o más formas estereoquímicas de un compuesto de la presente divulgación en cualquier proporción, de tal manera que se abarcan mezclas racémicas, no racémicas, enantio-enriquecidas y escalémicas de un compuesto, o mezclas de las mismas.

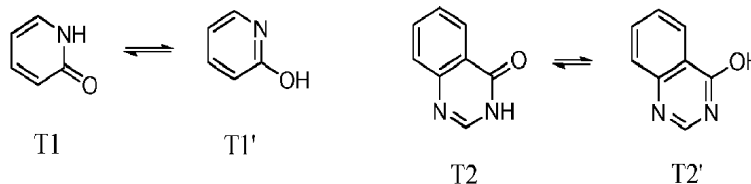
Debe entenderse que para los compuestos divulgados en la presente cuando un enlace se dibuja de una manera no estereoquímica (por ejemplo, plana), el átomo al que se une el enlace incluye todas las posibilidades estereoquímicas. También debe entenderse que cuando un enlace se dibuja de una manera estereoquímica (por ejemplo, negrita, negrita-cuña, discontinuo, o discontinuo-cuña) el átomo al que está unido el enlace estereoquímico tiene la estereoquímica mostrada a menos que se indique lo contrario. Por consiguiente, en una realización, un compuesto divulgado en la presente es mayor del 50% de un enantiómero individual. En otra realización, un compuesto divulgado en la presente es por lo menos el 80% de un enantiómero individual. En otra realización, un compuesto divulgado en la presente es por lo menos el 90% de un enantiómero individual. En otra realización, un compuesto divulgado en la presente es por lo menos el 98% de un enantiómero individual. En otra realización, un compuesto divulgado en la presente es por lo menos el 99% de un enantiómero individual. En otra realización, un compuesto divulgado en la presente es mayor del 50% de un diastereómero individual. En otra realización, un compuesto divulgado en la presente es por lo menos el 80% de un diastereómero individual. En otra realización, un compuesto divulgado en la presente es por lo menos el 90% de un diastereómero individual. En otra realización, un compuesto divulgado en la presente es por lo menos el 98% de un diastereómero individual. En otra realización, un compuesto divulgado en la presente es por lo menos el 99% de un diastereómero individual.

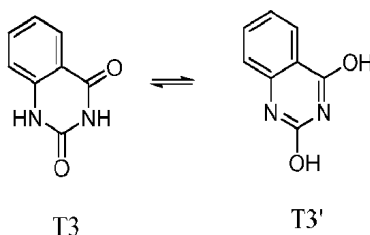
Por consiguiente, en una realización, una composición divulgada en la presente es superior al 50% de un enantiómero individual. En otra realización, una composición divulgada en la presente es por lo menos el 80% de un enantiómero individual. En otra realización, una composición divulgada en la presente es por lo menos el 90% de un enantiómero individual. En otra realización, una composición divulgada en la presente es por lo menos el 98% de un enantiómero individual. En otra realización, una composición divulgada en la presente es por lo menos el 99% de un enantiómero individual. En otra realización, una composición divulgada en la presente es superior al 50% de un diastereómero individual. En otra realización, una composición divulgada en la presente es por lo menos el 80% de un diastereómero individual. En otra realización, una composición divulgada en la presente es por lo menos el 90% de un diastereómero individual. En otra realización, una composición divulgada en la presente es por lo menos el 98% de un diastereómero individual. En otra realización, una composición divulgada en la presente es por lo menos el 99% de un diastereómero individual.

En ciertas realizaciones, los compuestos divulgados en la presente muestran un atropisomerismo resultante de la impedancia estérica que afecta a la velocidad de rotación axial alrededor de un enlace sencillo. En ciertas circunstancias, los isómeros conformacionales resultantes se observan como entidades distintas mediante técnicas de caracterización tales como NMR y HPLC. En ciertas realizaciones, los compuestos divulgados en la presente existen como una mezcla de atropisómeros. Los ejemplos sintéticos proporcionados en la presente indican dónde se han observado tales mezclas de atropisómeros. Sin embargo, la detección de atropisómeros depende de factores como la temperatura, el solvente, las condiciones de purificación y la escala temporal de la técnica espectroscópica. Los datos de caracterización presentados en la presente pueden no representar el estado de equilibrio dependiendo de las condiciones de purificación, aislamiento, manejo, solventes usados y temperatura.

Tautómeros

Los compuestos divulgados en la presente también pueden existir como isómeros tautoméricos en ciertos casos. Aunque solo se puede representar una estructura de resonancia deslocalizada, todas estas formas se contemplan dentro del alcance de la presente divulgación. Por ejemplo, los tautómeros de eno-amina pueden existir para los sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol y todas sus formas tautoméricas posibles están dentro del alcance de la presente divulgación. Otro ejemplo no limitativo incluye tautómeros de ceto-enol de heteroarilos. Tales tautómeros se ejemplifican por T1/T1', T2/T2' y T3/T3'. Todas estas formas tautoméricas también están dentro del alcance de la presente divulgación.





Grupos protectores

"Grupo protector" se refiere a una fracción de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su totalidad. Los grupos de protección química y las estrategias para la protección/desprotección son bien conocidos en la técnica. Ver, 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 ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficiencia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo, creando y rompiendo enlaces químicos de forma ordenada y planificada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, como la polaridad, la lipofiliidad (hidrofobicidad), y otras propiedades que pueden medirse con herramientas analíticas comunes. Los intermedios protegidos químicamente pueden ser biológicamente activos o inactivos.

Sales e Hidratos

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee (o puede convertirse en una forma que posee) la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Las sales farmacéuticamente aceptables se consideran generalmente seguras y adecuadas para su uso sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, en proporción con una relación razonable de beneficio/riesgo. Los ejemplos de "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos divulgados en la presente incluyen sales derivadas de una base apropiada, como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (en donde X es alquilo C_1-C_4). Las sales farmacéuticamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen, por ejemplo, sales de ácidos carboxílicos orgánicos como ácido acético, benzoico, canforsulfónico, cítrico, glucoheptónico, glucónico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, mandélico, isetiónico, lactobiónico, succínico, 2-naftalensulfónico, oleico, palmítico, propiónico, esteárico y trimetilacético; ácidos sulfónicos orgánicos, como ácido metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y sulfámico. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado como Na^+ y NX_4^+ (en donde X se selecciona independientemente de H o un grupo alquilo C_1-C_4). Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por o un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. También se incluyen en esta definición las sales de amonio y las sales de amonio sustituidas o cuaternizadas. Se pueden encontrar listas no limitativas representativas de sales farmacéuticamente aceptables en S.M. Berge et al., *J. Pharma Sci.*, 66(1), 1-19 (1977), y Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, R. Hendrickson, ed., 21ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), en p. 732, Tabla 38-5, ambas de las cuales se incorporan en la presente como referencia.

Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos divulgados en la presente serán típicamente farmacéuticamente aceptables, es decir, serán sales derivadas 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 divulgado en la presente. Todas las sales, derivadas o no de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente divulgación.

Las sales metálicas se preparan típicamente haciendo reaccionar el hidróxido metálico con un compuesto divulgado en la presente. Ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son sales que contienen Li^+ , Na^+ y K^+ . Una sal metálica menos soluble puede precipitarse a partir de la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto metálico adecuado.

Además, las sales pueden formarse a partir de la adición de ácido de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 o ácidos sulfónicos orgánicos, a centros básicos, como aminas. Finalmente, debe entenderse que las composiciones de la presente comprenden compuestos divulgados en la presente en su forma no ionizada, así como zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua

como en hidratos.

A menudo, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la presente divulgación. Como se usa en la presente, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la presente divulgación con una o más moléculas de solvente. El solvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el solvente puede ser un solvente orgánico. Por tanto, los compuestos de la presente divulgación pueden existir como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la presente divulgación puede ser solvatos verdaderos, mientras que en otros casos, el compuesto de la presente divulgación puede simplemente retener agua adventicia o ser una mezcla de agua más algún solvente adventicio.

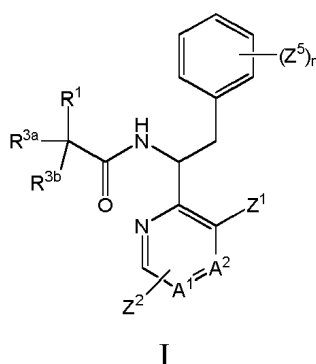
Isótopos

Un experto en la técnica entiende que esta divulgación también incluye cualquier compuesto reivindicado que pueda enriquecerse en cualquiera o en todos los átomos por encima de las proporciones isotópicas de origen natural con uno o más isótopos como, pero no limitado a, deuterio (^2H o D). Como ejemplo no limitativo, en ciertas realizaciones, un grupo $-\text{CH}_3$ se reemplaza con $-\text{CD}_3$.

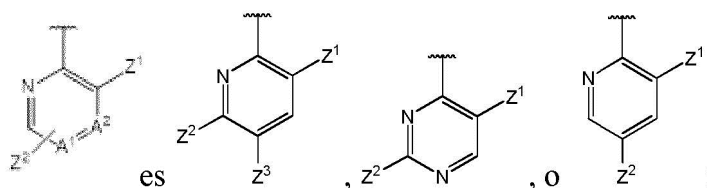
Los valores específicos enumerados a continuación para radicales, sustituyentes e intervalos en las realizaciones de la presente divulgación son solo para ilustración; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de los intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

Compuestos de fórmula I.

En la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I:

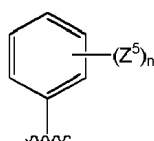


en donde
la fracción

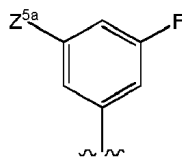


R^1 es arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclo de 3-12 miembros, en donde cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclo de 3-12 miembros de R^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^4 , en donde los grupos Z^4 son iguales o diferentes; cada R^{3a} y R^{3b} es independientemente H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$); Z^1 es arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros, o heterociclo de 3-14 miembros, en donde cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros o heterociclo de 3-14 miembros de Z^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 Z^{1a} o Z^{1b} , en donde los grupos Z^{1a} y Z^{1b} son iguales o diferentes; cada Z^{1a} es independientemente oxo, carbociclo ($\text{C}_3\text{-C}_7$), heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclo de 3-12 miembros, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{n1}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{p1}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{q1}\text{R}^{r1}$, $-\text{SR}^{n1}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{p1}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{p1}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{q1}\text{R}^{r1}$, $-\text{NR}^{q1}\text{R}^{r1}$, $-\text{NR}^{n1}\text{COR}^{p1}$, $-\text{NR}^{n1}\text{CO}_2\text{R}^{p1}$, $-\text{NR}^{n1}\text{CONR}^{q1}\text{R}^{r1}$, $-\text{NR}^{n1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{p1}$, $-\text{NR}^{n1}\text{S}(\text{O})_2\text{O}^{p1}$, $-\text{NR}^{n1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{q1}\text{R}^{r1}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{n1}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{n1}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{q1}\text{R}^{r1}$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{n1}\text{COR}^{p1}$, en donde cualquier carbociclo ($\text{C}_3\text{-C}_7$), heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclo de 3-12 miembros de Z^{1a} está opcionalmente sustituido

con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes;
 cada Z^{1b} es independientemente alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 halógenos, que son iguales o diferentes;
 cada Z^{1c} es independientemente halógeno, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)NR^{q2}R^{r2}, o heteroalquilo (C_1-C_8);
 cada Z^{1d} es independientemente alquilo (C_1-C_8) o haloalquilo (C_1-C_8);
 cada Rⁿ¹ es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde cualquier carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros de Rⁿ¹ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes, y en donde cualquier alquilo (C_1-C_8) de Rⁿ¹ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} , en donde los grupos Z^{1c} son iguales o diferentes;
 cada R^{p1} es independientemente alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde cualquier carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros de R^{p1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes y en donde cualquier alquilo (C_1-C_8) de R^{p1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} , en donde los grupos Z^{1c} son iguales o diferentes;
 cada R^{q1} y R^{r1} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde cualquier carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros de R^{q1} o R^{r1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes, y en donde cualquier alquilo (C_1-C_8) de R^{q1} o R^{r1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} , en donde los grupos Z^{1c} son iguales o diferentes, o R^{q1} y R^{r1} 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 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes;
 cada R^{q2} y R^{r2} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7) o R^{q2} y R^{r2} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros;
 Z² es alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclo de 3-12 miembros, en donde cualquier alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclo de 3 a 12 miembros de Z² está sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente 1, 2 o 3 grupos Z^{2c}, en donde los grupos Z^{2b} y Z^{2c} son iguales o diferentes;
 cada Rⁿ³ es independientemente H o alquilo (C_1-C_4);
 cada R^{q3} y R^{r3} es independientemente H o alquilo (C_1-C_4);
 cada Z^{2b} es independientemente arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, carbociclo de 3-9 miembros, heterociclo de 3-12 miembros o amina sustituido con heterociclo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, carbociclo de 3-9 miembros, o heterociclo de 3-12 miembros, en donde cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, carbociclo de 3-9 miembros o heterociclo de 3-12 miembros de Z^{2b} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos Z^{2d};
 cada Z^{2c} es independientemente oxo, halógeno, -CN, -ORⁿ⁴, -OC(O)R^{p4}, -OC(O)NR^{q4}R^{r4}, -SRⁿ⁴, -S(O)R^{p4}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p4}, -S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, -NR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴COR^{p4}, -NRⁿ⁴CO₂R^{p4}, -NRⁿ⁴CONR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴S(O)₂R^{p4}, -NRⁿ⁴S(O)₂OP⁴, -NRⁿ⁴S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, -NO₂, -C(O)Rⁿ⁴, -C(O)ORⁿ⁴, -C(O)NR^{q4}R^{r4}, o alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos o -ORⁿ⁴;
 cada Z^{2d} es independientemente oxo, halógeno, -CN, -ORⁿ⁴, -OC(O)R^{p4}, -OC(O)NR^{q4}R^{r4}, -SRⁿ⁴, -S(O)R^{p4}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p4}, -S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, -NR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴COR^{p4}, -NRⁿ⁴CO₂R^{p4}, -NRⁿ⁴CONR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴S(O)₂R^{p4}, -NRⁿ⁴S(O)₂OP⁴, -NRⁿ⁴S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, -NO₂, -C(O)Rⁿ⁴, -C(O)ORⁿ⁴, -C(O)NR^{q4}R^{r4}, o alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos o -ORⁿ⁴;
 cada Rⁿ⁴ es independientemente H, alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos -OH, haloalquilo (C_1-C_4), o heteroalquilo (C_1-C_4);
 cada R^{p4} es independientemente alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_4), o heteroalquilo (C_1-C_4);
 cada R^{q4} y R^{r4} es independientemente H, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), o heteroalquilo (C_1-C_4);
 cada Z³ es independientemente H o -NR^{q4}R^{r4};
 cada Z⁴ es independientemente oxo, alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7), halógeno, -CN, -ORⁿ⁵, -NR^{q5}R^{r5}, -NRⁿ⁵COR^{p5}, -NRⁿ⁵CO₂R^{p5}, -C(O)Rⁿ⁵, -C(O)ORⁿ⁵, o -C(O)NR^{q5}R^{r5}, en donde cualquier carbociclo (C_3-C_7) o alquilo (C_1-C_8) de Z⁴ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{4a}, en donde los grupos Z^{4a} son iguales o diferentes;
 cada Z^{4a} es independientemente halógeno, -CN o -ORⁿ⁶;
 cada Rⁿ⁵, R^{p5}, R^{q5}, R^{r5}, y Rⁿ⁶ es independientemente H o alquilo (C_1-C_4);
 en donde la fracción



es



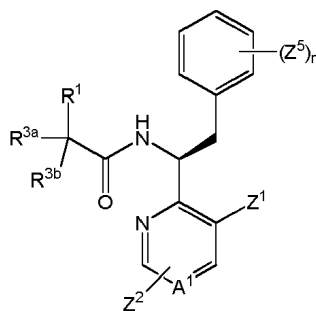
en donde Z^{5a} es H o halógeno;

; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Los valores específicos enumerados a continuación son valores para los compuestos de fórmula I así como todas las fórmulas relacionadas (por ejemplo, fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId). Debe entenderse que dos o más valores pueden combinarse. Por tanto, debe entenderse que cualquier variable para los compuestos de fórmula I puede combinarse con cualquier otra variable para los compuestos de fórmula I, de la misma manera que si todas y cada una de las combinaciones de variables estuvieran enumeradas específica e individualmente. Por ejemplo, se entiende que cualquier valor específico de R^1 detallado en la presente para los compuestos de fórmula I se puede combinar con cualquier otro valor específico para una o más de las variables (por ejemplo, A^1 , Z^1 , Z^2 , R^{3a} o R^{3b}) lo mismo que si todas y cada una de las combinaciones estuvieran enumeradas específica e individualmente. Además, la presente divulgación incluye compuestos de fórmula I, así como todas las fórmulas relacionadas (por ejemplo, fórmulas I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones del compuesto de fórmula I, A^1 es nitrógeno y A^2 es C- Z^3 . En ciertas realizaciones del compuesto de fórmula I, A^1 es C- Z^3 y A^2 es C- Z^3 .

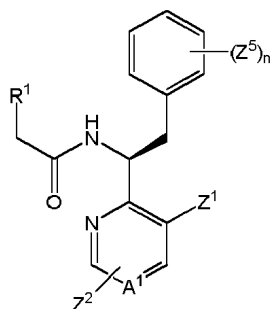
En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula Ia,



Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^{3a} , R^{3b} , Z^1 , Z^2 , A^1 , Z^5 y n son como se describen en la presente.

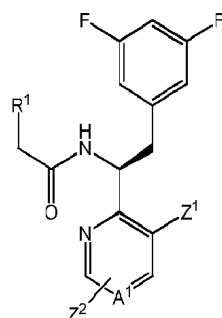
En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula Ib,



Ib

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 , Z^1 , Z^2 , A^1 , Z^5 y n son como se describen en la presente.

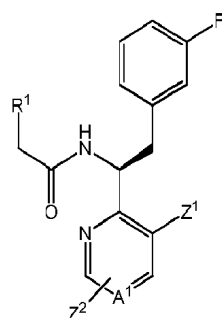
En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula I, Ia o Ib es un compuesto de fórmula Ic.



Ic

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 , Z^1 , Z^2 y A^1 son como se describen en la presente.

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula I, Ia o Ib es un compuesto de fórmula Id



Id

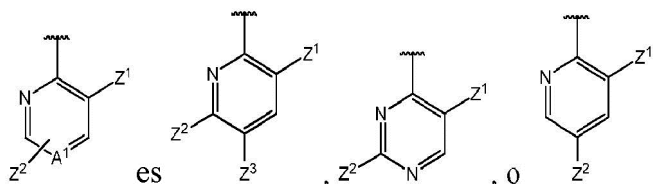
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 , Z^1 , Z^2 y A^1 son como se describen en la presente.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, A^1 es N.

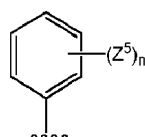
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, A^1 es C- Z^3 .

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, Z^3 es H o NH_2 . En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId Z^3 es H. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, Z^3 es NH_2 .

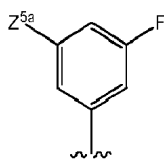
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, VII, o VIIa, la fracción



En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia o Ib, la fracción



es



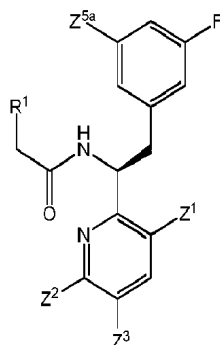
en donde Z^{5a} es H o halógeno. En ciertas realizaciones, Z^{5a} es H o flúor.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I o Ia, cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo (C_1 - C_3), y haloalquilo (C_1 - C_3). En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I o Ia, cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente de H, alquilo (C_1 - C_3), y haloalquilo (C_1 - C_3). En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I o Ia, cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente de H y alquilo (C_1 - C_3). En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I o Ia, cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente de H, metilo y etilo. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I o Ia, cada uno de R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente de H y metilo.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I o Ia, R^{3a} es H y R^{3b} es alquilo (C_1 - C_3). En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I o Ia, R^{3a} es H y R^{3b} es metilo o etilo. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I o Ia, R^{3a} es H y R^{3b} es metilo.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I o Ia, R^{3a} y R^{3b} es H.

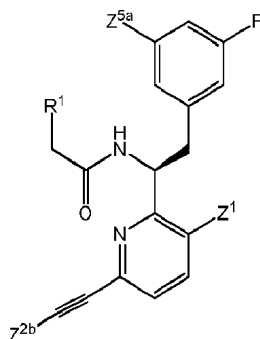
En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula I, Ia o Ib es un compuesto de fórmula II



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^{5a} es H o halógeno, Z^3 es -H o - NH_2 y R^1 , Z^1 , Z^2 y Z^{5a} son como se describen en la presente.

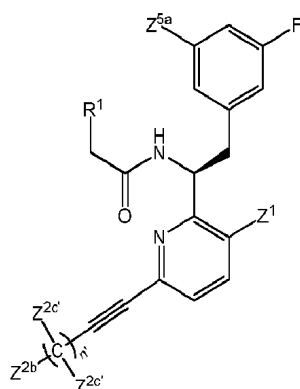
En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula I, Ia o Ib es un compuesto de fórmula III



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^{5a} es H o halógeno y R^1 , Z^1 , Z^{2b} y Z^{5a} son como se describen en la presente.

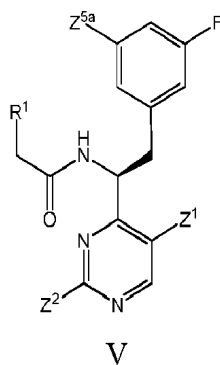
En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula I, Ia o Ib es un compuesto de fórmula IV



Formula IV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^{5a} es H o halógeno, cada $Z^{2c'}$ es independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), o OR^{n4} donde R^{n4} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), n' es 1, 2 o 3 y R^1 , Z^1 y Z^{2b} son como se describen en la presente. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula IV, cada $Z^{2c'}$ es independientemente hidrógeno, metilo o -OH. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula IV, n es 1. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula IV, n es 2. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula IV, n' es 1. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula IV, n' es 2.

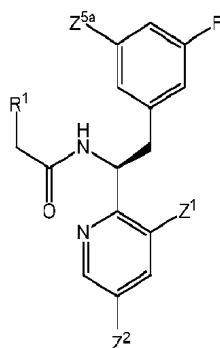
En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula I, la o Ib es un compuesto de fórmula V



V

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z^{5a} es H o halógeno y R^1 , Z^1 y Z^2 son como se describen en la presente.

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula I, la o Ib es un compuesto de fórmula VI



VI

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z^{5a} es H o halógeno y R^1 , Z^1 y Z^2 son como se describen en la presente.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, la, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, Z^2 es alquínilo (C_2-C_8), arilo de 6-12 miembros, heteroarilo C-enlazado de 5-12 miembros, o heterociclo Z-enlazado de 3-

12 miembros, en donde cualquier alquinilo (C_2-C_8), arilo de 6-12 miembros, heteroarilo C-enlazado de 5-12 miembros, o heterociclo C-enlazado de 3-12 miembros de Z^2 está sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} , en donde los grupos Z^{2b} y Z^{2c} son iguales o diferentes.

5 En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, en donde Z^2 es alquinilo (C_2-C_8) o heteroarilo monocíclico C-enlazado en C de 5-6 miembros, en donde cualquier alquinilo (C_2-C_8) o heteroarilo monocíclico C-enlazado de 5-6 miembros de Z^2 está sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos Z^{2c} .

10 En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, Z^2 es alquinilo (C_2-C_8) sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} . En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, Z^2 es alquinilo (C_2-C_5) sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} .

15 En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, Z^2 es arilo de 6-10 miembros sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} , en donde los grupos Z^{2b} y Z^{2c} son iguales o diferentes. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, Z^2 es arilo de 6 miembros sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} , en donde los grupos Z^{2b} y Z^{2c} son iguales o diferentes. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, Z^2 es fenilo sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente 1, 2, o 3 grupos Z^{2c} , en donde los grupos Z^{2b} y Z^{2c} son iguales o diferentes.

25 En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, Z^2 es heteroarilo C-enlazado de 5-10 miembros sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} , en donde los grupos Z^{2b} y Z^{2c} son iguales o diferentes. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, Z^2 es heteroarilo C-enlazado de 5-10 miembros sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} , en donde los grupos Z^{2b} y Z^{2c} son iguales o diferentes, en donde el heteroarilo C-enlazado de 5-10 miembros tiene 1-9 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos en el sistema de anillo. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, Z^2 es heteroarilo C-enlazado de 5-6 miembros sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} , en donde los grupos Z^{2b} y Z^{2c} son iguales o diferentes, en donde el heteroarilo C-enlazado de 5-6 miembros tiene 1-4 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos en el sistema de anillos. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, Z^2 es pirazolilo sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} , en donde los grupos Z^{2b} y Z^{2c} son iguales o diferentes.

35 En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, Z^2 es heterociclo C-enlazado de 3-12 miembros sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} , en donde los grupos Z^{2b} y Z^{2c} son iguales o diferentes. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, Z^2 es heterociclo C-enlazado de 4-10 miembros sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} , en donde los grupos Z^{2b} y Z^{2c} son iguales o diferentes. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, Z^2 es heterociclo C-enlazado de 4-10 miembros sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} , en donde los grupos Z^{2b} y Z^{2c} son iguales o diferentes, en donde el heterociclo C-enlazado de 4-10 miembros tiene 3-9 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos en el sistema de anillo. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, Z^2 es heterociclo C-enlazado de 4-8 miembros sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} , en donde los grupos Z^{2b} y Z^{2c} son iguales o diferentes, en donde el heterociclo C-enlazado de 4-8 miembros tiene 3-7 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos en el sistema de anillo.

50 En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, cada Z^{2c} es independientemente halógeno, $-OR^{n4}$, $NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-C(O)O^{Rn4}$, o $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, Z^2 está sustituido con un Z^{2b} .

55 En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, cada Z^{2b} es independientemente arilo de 6-12 miembros, heteroarilo C-enlazado de 5-12 miembros, carbociclo de 3-9 miembros, heterociclo C-enlazado de 3-12 miembros o amino sustituido con heterociclo C-enlazado de 3-12 miembros, heteroarilo C-enlazado de 5-12 miembros, o 3-12 miembros, en donde cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo C-enlazado de 5-12 miembros, carbociclo de 3-7 miembros o heterociclo de 3-12 miembros de Z^{2b} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos Z^{2d} .

65 En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, cada Z^{2b} es independientemente arilo de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{2d} . En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, cada Z^{2b} es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos Z^{2d} .

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, cada Z^{2b} es independientemente heteroarilo C-enlazado de 5-12 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{2d}. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, cada Z^{2b} es independientemente heteroarilo C-enlazado de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{2d}. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, cada Z^{2b} es independientemente heteroarilo C-enlazado de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{2d}, en los que el heteroarilo C-enlazado de 5-10 miembros tiene 2-9 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos en el sistema de anillo. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, cada Z^{2b} es independientemente heteroarilo C-enlazado de 5-8 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{2d}, en donde el heteroarilo C-enlazado de 5-8 miembros tiene 2-7 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos en el sistema de anillo. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, cada Z^{2b} es independientemente heteroarilo C-enlazado de 5-8 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{2d}, en donde el heteroarilo C-enlazado de 5-8 miembros tiene 2-7 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos en el sistema de anillo.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, cada Z^{2b} es independientemente carbociclo de 3-9 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{2d}. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, cada Z^{2b} es independientemente carbociclo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{2d}. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, cada Z^{2b} es independientemente carbociclo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{2d}. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, cada Z^{2b} es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{2d}.

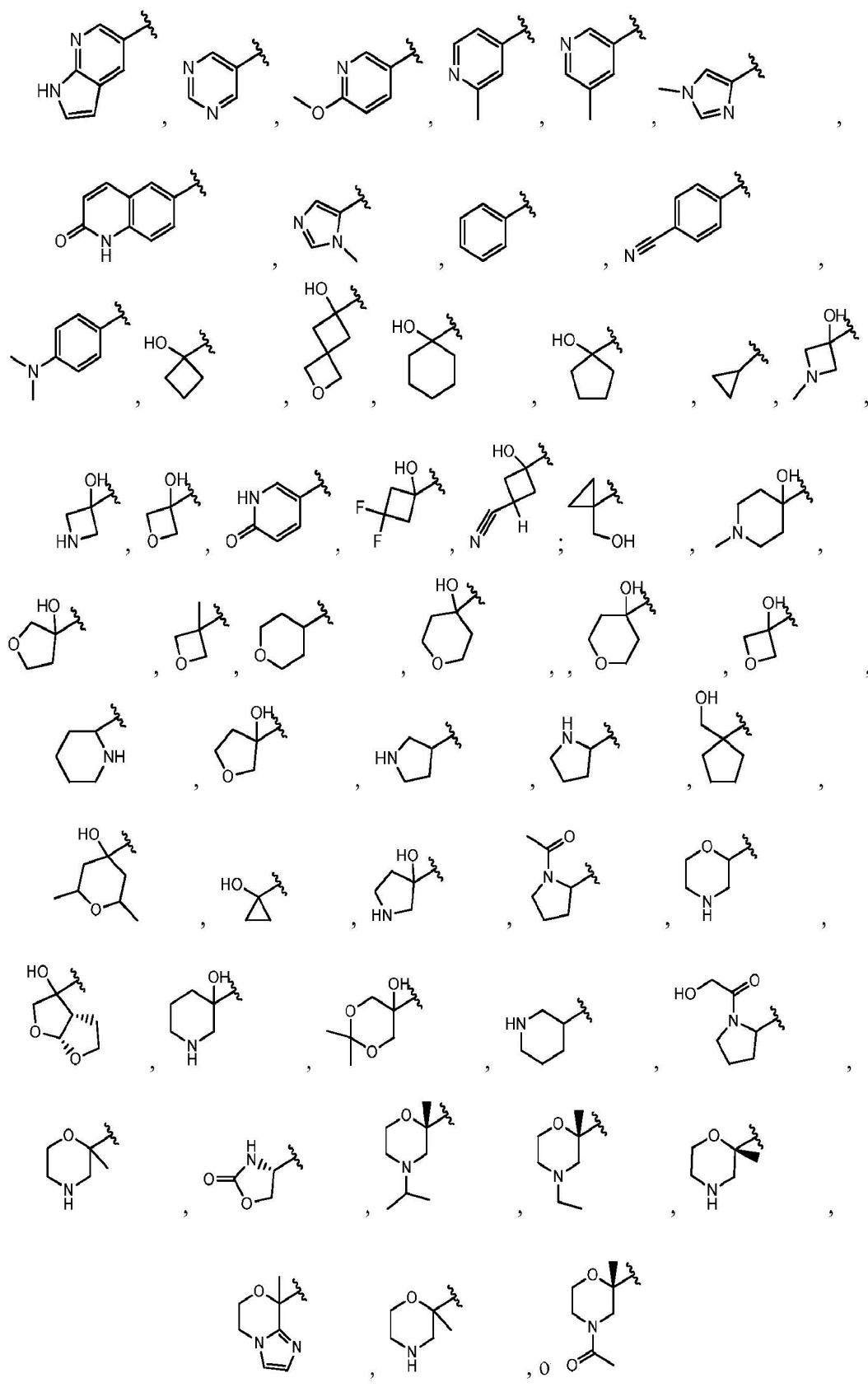
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, cada Z^{2b} es independientemente heterociclo C-enlazado de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{2d}. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, cada Z^{2b} es independientemente heterociclo C-enlazado de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{2d}, en donde el heterociclo C-enlazado de 4-10 miembros tiene 3-9 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos en el sistema de anillo. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, cada Z^{2b} es independientemente un heterociclo C-enlazado de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{2d}, en donde el heterociclo C-enlazado de 4-8 miembros tiene 3-7 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos en el sistema de anillo. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, cada Z^{2b} es independientemente dihidroquinolinilo, dihidropiridinilo, oxetanilo, azetidino, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, hexahidrofuro[2,3-b]furanilo, oxaspiro[3,3]heptanilo, oxazolidinilo, dioxanilo, dihidroimidazo[2,1-c][1,4]oxazinilo, o oxotriazolilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{2d}.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc o VIId, cada Z^{2b} es independientemente fenilo, heteroarilo C-enlazado de 5-10 miembros, carbociclo de 3-7 miembros, heterociclo C-enlazado de 4-6 miembros o amino sustituido con heterociclo de 4-5 miembros, en donde cualquier fenilo, heteroarilo C-enlazado de 5-10 miembros, carbociclo de 3-7 miembros, heterociclo C-enlazado de 4-6 miembros, o heterociclo de 4-5 miembros de Z^{2b} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{2d}, en donde cada Z^{2d} es independientemente oxo, halógeno, -CN, -ORⁿ⁴, -OC(O)R^{p4}, -OC(O)NR^{q4}R^{r4}, -SRⁿ⁴, -S(O)R^{p4}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p4}, -S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, -NR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴COR^{p4}, -NRⁿ⁴CO₂R^{p4}, -NRⁿ⁴CONR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴S(O)₂R^{p4}, -NRⁿ⁴S(O)₂OP^{p4}, -NRⁿ⁴S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, -NO₂, -C(O)Rⁿ⁴, -C(O)ORⁿ⁴, -C(O)NR^{q4}R^{r4}, o alquilo(C₁-C₄) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos o -ORⁿ⁴.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, VIIb, VIIc o VIId, cada Z^{2b} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, dihidroquinolinilo, dihidropiridinilo, oxetanilo, azetidino, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, hexahidrofuro[2,3-b]furanilo, oxaspiro[3,3]heptanilo, oxazolidinilo, dioxanilo, dihidroimidazo[2,1-c][1,4]oxazinilo, oxotriazolilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazolilo, furanilo o triazolilo, en donde cada Z^{2b} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2d}.

En ciertas realizaciones, en compuestos de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc o VIId, cada Z^{2b} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, oxetan-3-ilo, azetidino-3-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-ilo, oxaspiro[3,3]heptan-6-ilo, oxazolidin-3-ilo, oxazolidina-4-ilo, dioxan-5-ilo, 5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-ilo, oxotriazol-1-ilo, fenilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 1H-imidazol-5-ilo, furan-2-ilo, triazol-1-ilo o triazol-4-ilo, en donde cada Z^{2b} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2d}.

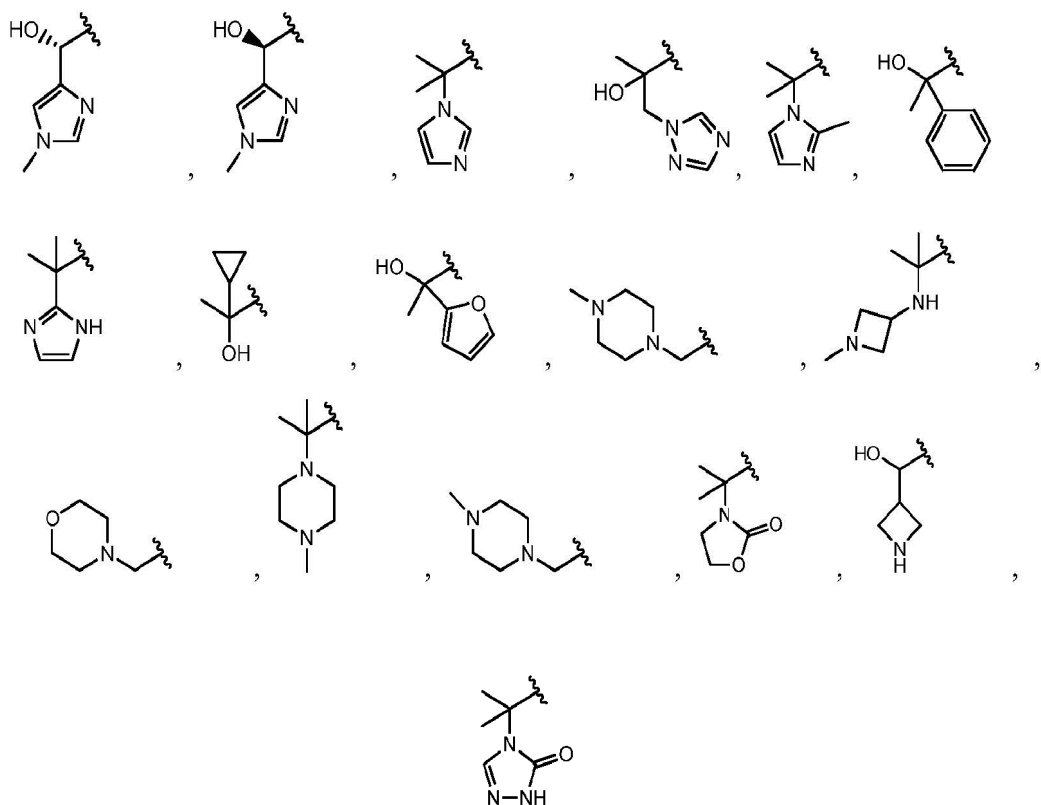
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, cada Z^{2b} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2d} es



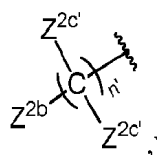
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, cada Z^{2b} es fenilo, piperazinilo, morfolinilo, triazolilo, azetidinilo, imidazoilo, furanilo, ciclopropilo, oxazolidinilo o amino sustituido con azetidinilo, en donde cada Z^{2b} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2d} , en donde cada grupo Z^{2d} es independientemente halógeno, oxo o alquilo (C_1 - C_4).

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, cada Z^{2b} es fenilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, triazol-1-ilo, azetidin-3-ilo, 1H-imidazol-3-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, furan-2-ilo, ciclopropilo, 2-oxooxazolidin-3-ilo, 5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-ilo, oxazolidinilo, o amino sustituido con azetidin-3-ilo, en donde cada Z^{2b} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2d} , en donde cada grupo Z^{2d} es independientemente halógeno, oxo o alquilo (C_1 - C_4).

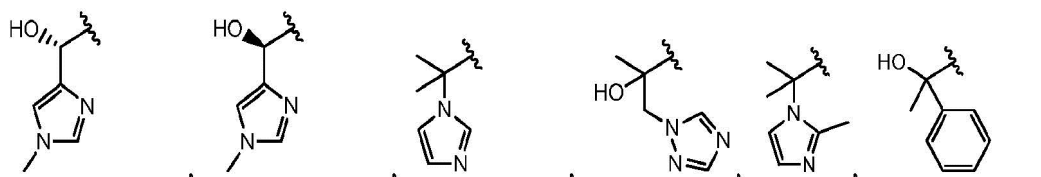
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, cada Z^{2b} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2d} es

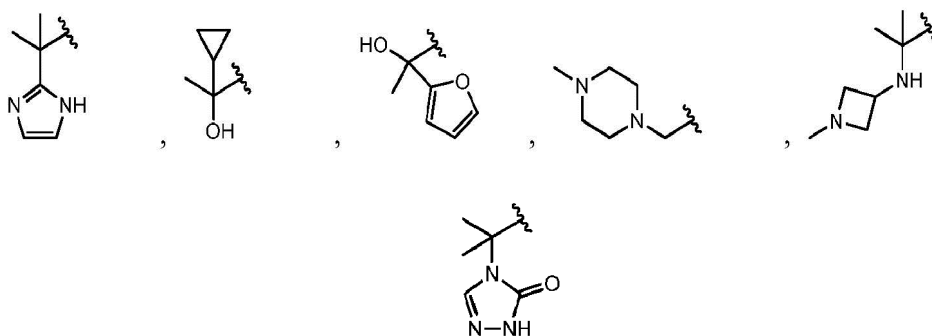


En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula IV o VII, la fracción



en donde Z^{2b} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2d} , es





o

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb o, Z^2 es heteroarilo monocíclico C-enlazado de 5-6 miembros sustituido con un Z^{2b} y opcionalmente 1, 2, o 3 grupos Z^{2c} . En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, Z^2 está pirazolilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos Z^{2d} . En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, VIIa, o VIIb, Z^{2b} es un heterociclo C-enlazado de 4-6 miembros. En ciertas realizaciones de un compuesto de I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, o VIIb, Z^{2b} es oxetanilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, o VI, Z^{2b} es oxetan-3-ilo, tetrahidrofuranilo, o tetrahidropiran-4-ilo.

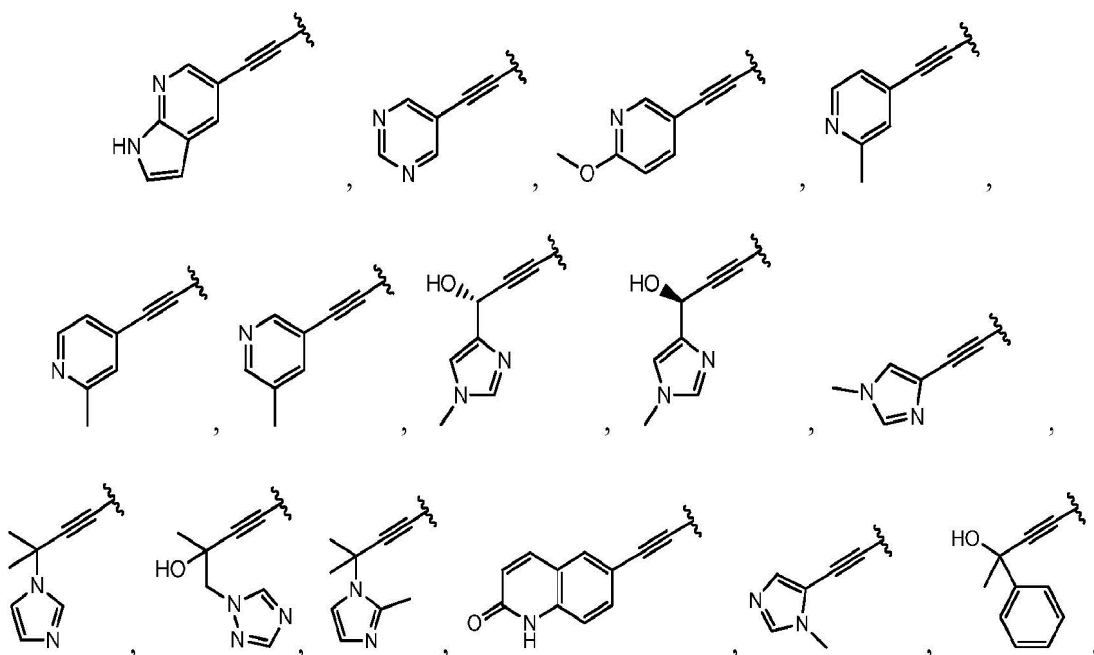
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, Z^{2b} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2d} , en donde cada grupo Z^{2d} es independientemente halógeno, $-\text{CN}$, OR^{n4} , $-\text{NR}^{q4}\text{R}^{r4}$, oxo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, o $\text{C}(\text{O})\text{R}^{n4}$, donde R^{n4} es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos $-\text{OH}$.

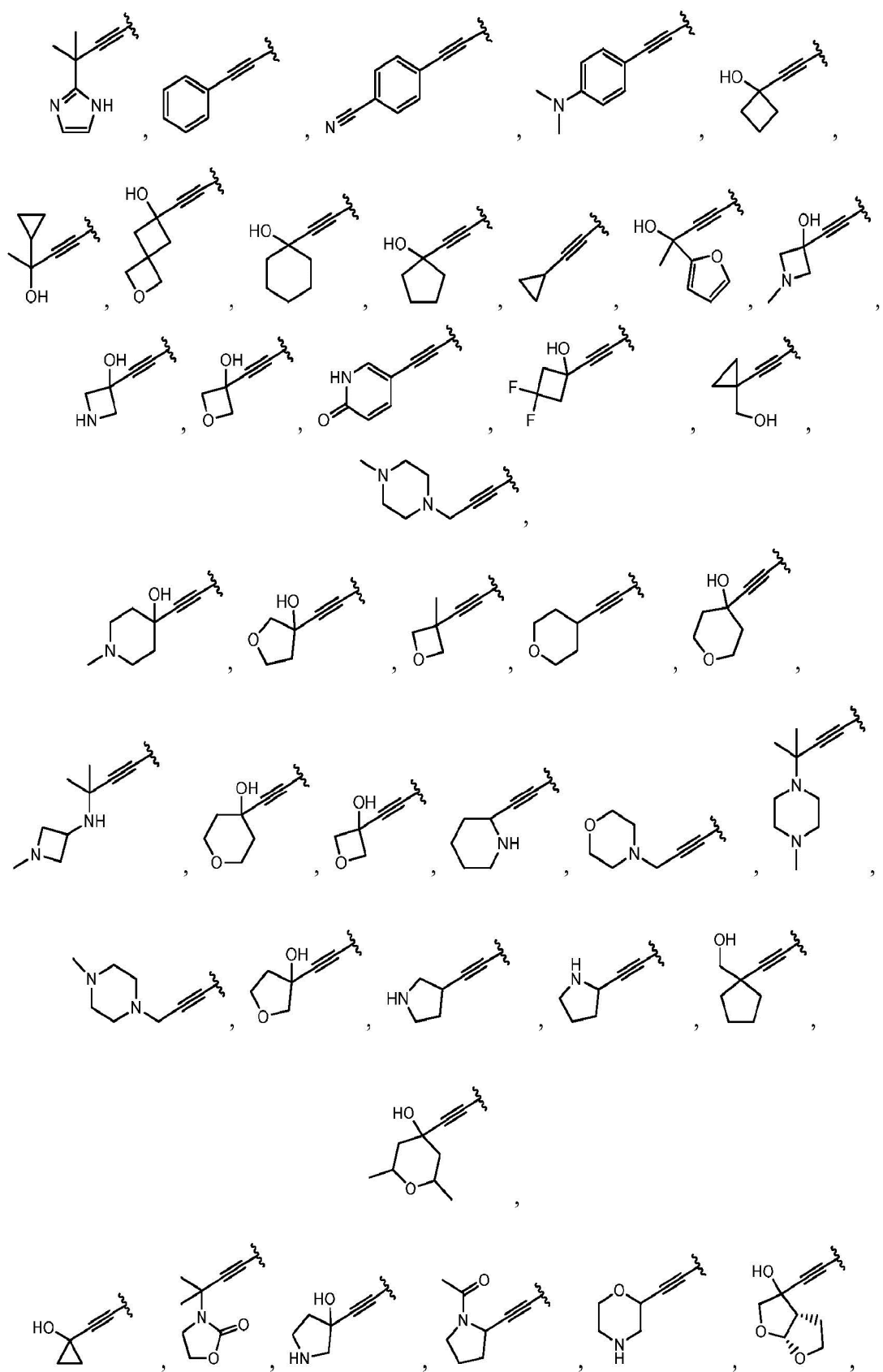
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, cada grupo Z^{2d} es independientemente halógeno, $-\text{CN}$, OR^{n4} , $-\text{NR}^{q4}\text{R}^{r4}$, oxo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, o $\text{C}(\text{O})\text{R}^{n4}$, donde R^{n4} es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos $-\text{OH}$.

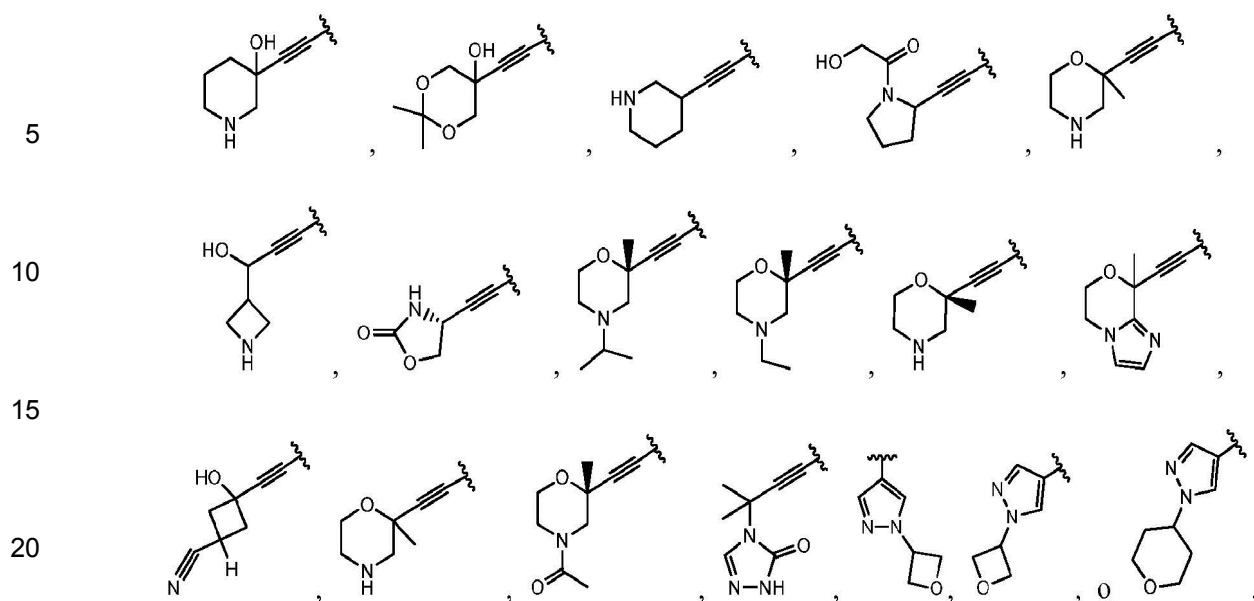
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, VIIb, VIIc o VIId, cada grupo Z^{2d} es independientemente metilo, halógeno o $-\text{OH}$. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, cada grupo Z^{2d} es independientemente halógeno o $-\text{OH}$.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, cada grupo Z^{2d} es independientemente halógeno, oxo o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$).

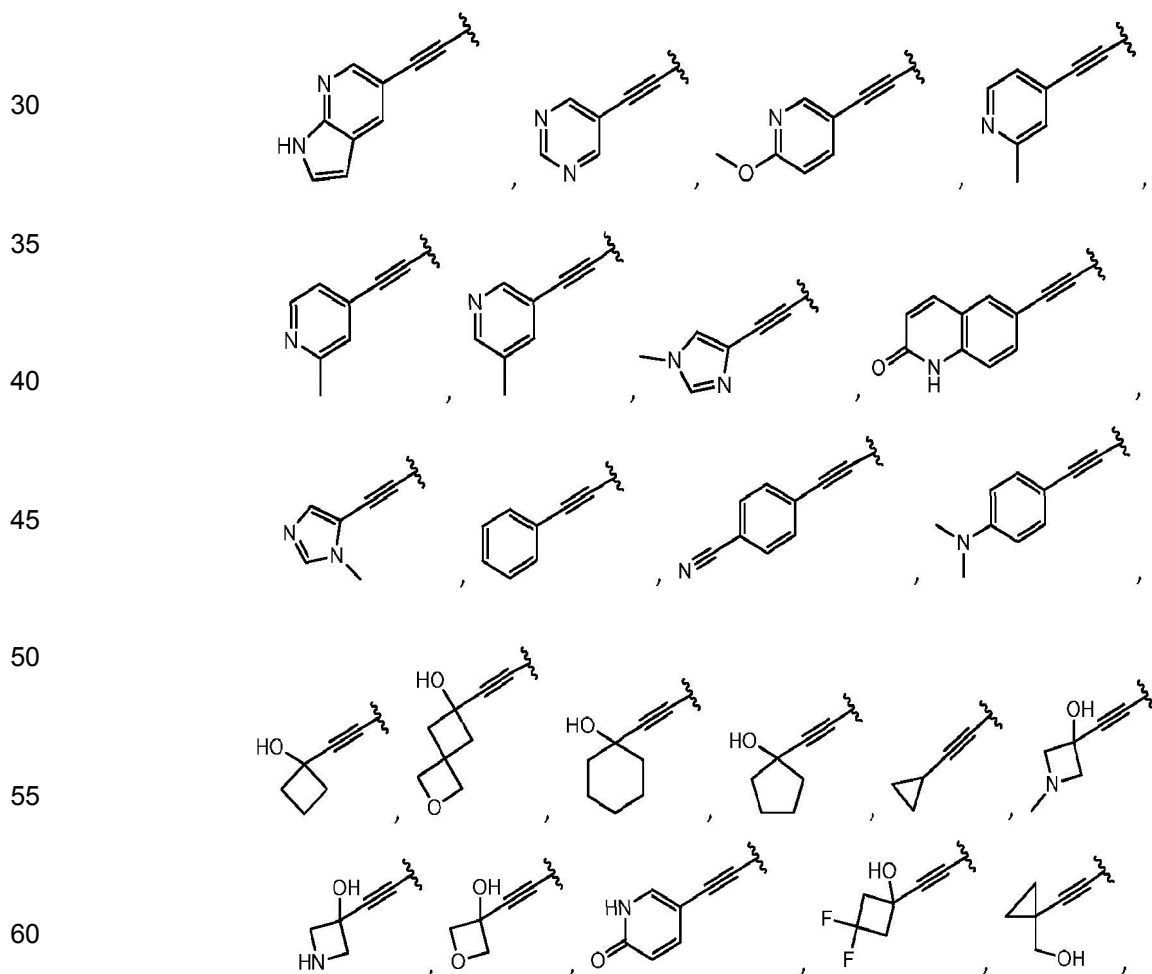
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, o VIIb, Z^2 está sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} , y opcionalmente 1, 2, o 3 grupos Z^{2c} se seleccionan de:

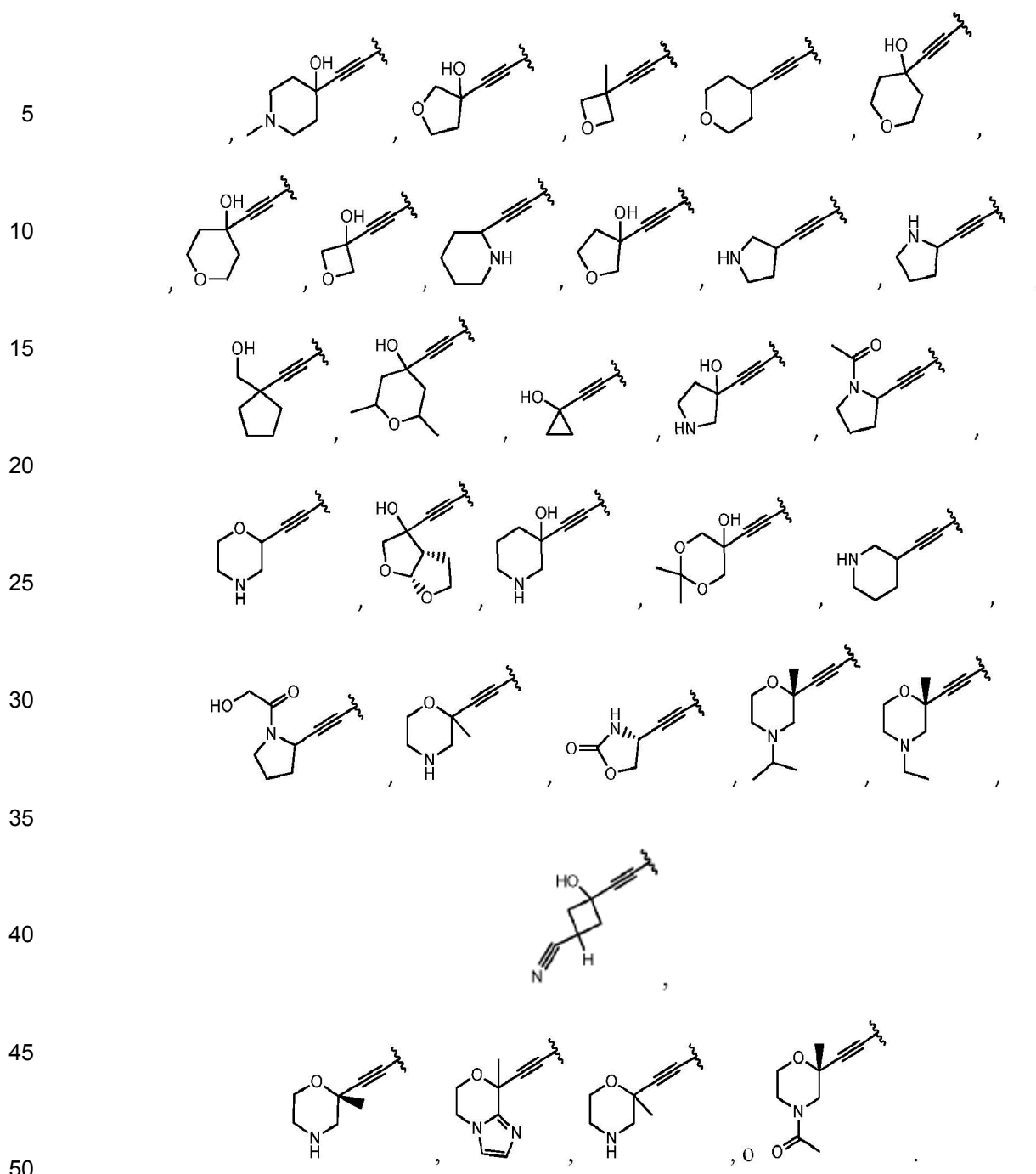




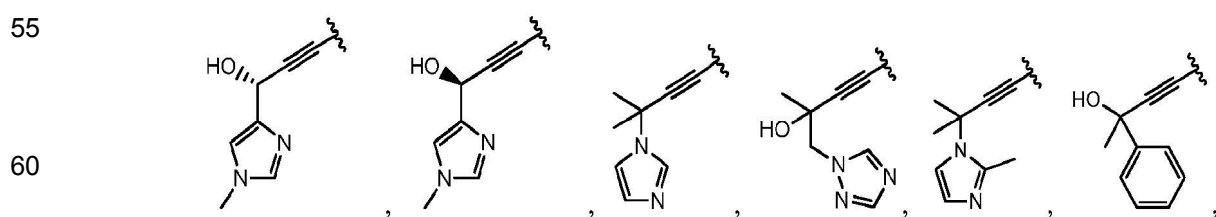


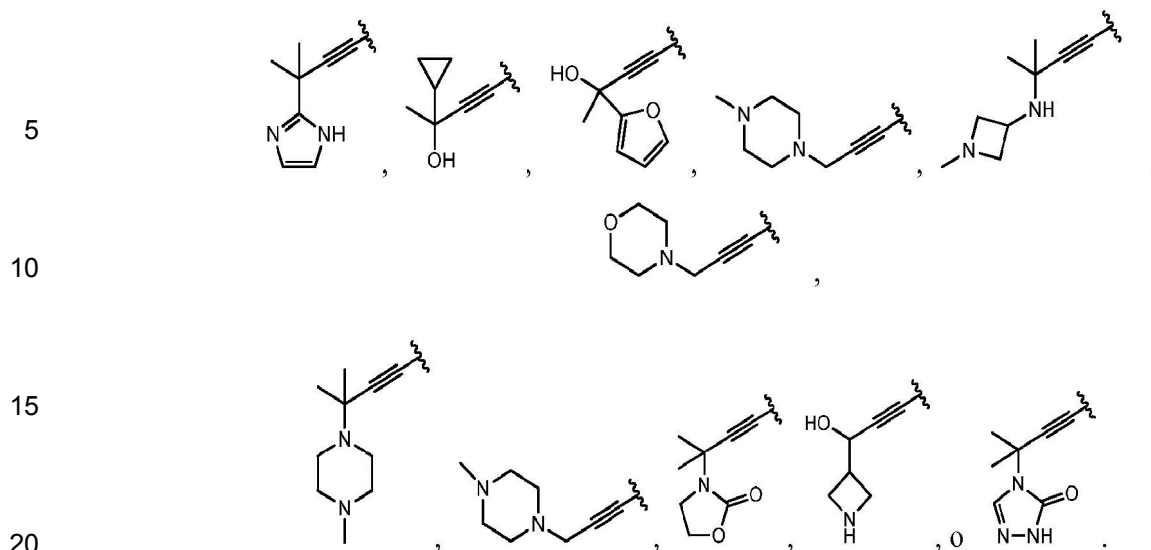
25 En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, o VIIb, Z^2 está sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} , y opcionalmente 1, 2, o 3 grupos Z^{2c} se seleccionan de





En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, o VIIb, Z² está sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente 1, 2, o 3 grupos Z^{2c} se seleccionan de





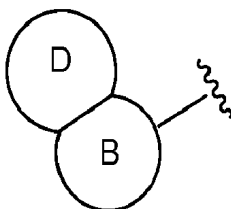
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R¹ es un heteroarilo de 5-12 miembros, en donde cualquier heteroarilo de 5-12 miembros de R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5) grupos Z⁴.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R¹ es un heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros o un heteroarilo tricíclico de 8-12 miembros, en donde cualquier heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros o heteroarilo tricíclico de 8-12 miembros de R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁴.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R¹ es un heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros o un heteroarilo tricíclico de 8-12 miembros, en donde el heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros o el heteroarilo tricíclico de 8-12 miembros tienen 4-10 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos en el sistema de anillo, y en donde cualquiera del heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros o heteroarilo tricíclico de 8-12 miembros de R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁴.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R¹ es un heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros o un heteroarilo tricíclico de 8-12 miembros, en donde el heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros o el heteroarilo tricíclico de 8-12 miembros contiene por lo menos un anillo parcialmente insaturado, y en donde cualquiera del heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros o el heteroarilo tricíclico de 8-12 miembros de R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁴.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, o VI, R¹ tiene la siguiente fórmula

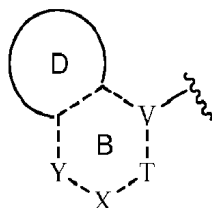


en donde:

D, junto con los dos átomos de carbono del anillo B al que está unido, forma un carbociclo monocíclico de 3-7 miembros, un carbociclo bicíclico de 5-8 miembros, un heterociclo monocíclico de 3-7 miembros o un heterociclo bicíclico de 5-8 miembros, en donde cualquier carbociclo monocíclico de 3-7 miembros, carbociclo bicíclico de 5-8 miembros, heterociclo monocíclico de 3-7 miembros o heterociclo bicíclico de 5-8 miembros de D está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁴; y B es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, en donde B está opcionalmente sustituido con uno o más de (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁴.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R¹ tiene la siguiente

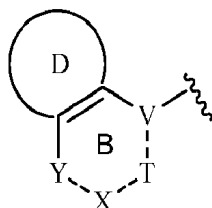
fórmula



en donde:

D, junto con los dos átomos de carbono del anillo B al que está unido, forma un carbociclo monocíclico de 3-7 miembros, un carbociclo bicíclico de 5-8 miembros, un heterociclo monocíclico de 3-7 miembros o un heterociclo bicíclico de 5-8 miembros, en donde cualquier carbociclo monocíclico de 3-7 miembros, carbociclo bicíclico de 5-8 miembros, heterociclo monocíclico de 3-7 miembros o heterociclo bicíclico de 5-8 miembros de D está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{4c} ; y B es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno; V es C o N; T es CZ^{4c} , NZ^{4c} o N; X es CZ^{4c} , NZ^{4c} o N; Y es CZ^{4c} , N o ausente; los enlaces discontinuos se seleccionan de enlaces simples y dobles, en donde los enlaces discontinuos, V, T, X e Y se seleccionan de tal manera que el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros B sea aromático; y cada Z^{4c} se selecciona independientemente de H o Z^4 .

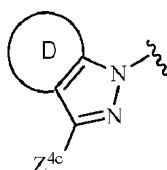
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R^1 tiene la siguiente fórmula



en donde:

D, junto con los dos átomos de carbono del anillo B al que está unido, forma un carbociclo monocíclico de 3-7 miembros, un carbociclo bicíclico de 5-8 miembros, un heterociclo monocíclico de 3-7 miembros o un heterociclo bicíclico de 5-8 miembros, en donde cualquier carbociclo monocíclico de 3-7 miembros, carbociclo bicíclico de 5-8 miembros, heterociclo monocíclico de 3-7 miembros o heterociclo bicíclico de 5-8 miembros de D está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{4c} ; y B es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno; V es C o N; T es CZ^{4c} o N; X es CZ^{4c} , NZ^{4c} o N; Y es CZ^{4c} , N o ausente; los enlaces discontinuos se seleccionan de enlaces simples y dobles, en donde los enlaces discontinuos, V, T, X e Y se seleccionan de modo que el heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros B sea aromático; y cada Z^{4c} se selecciona independientemente de H o Z^4 .

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R^1 tiene la siguiente fórmula:



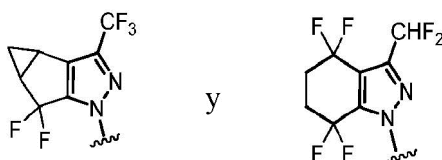
en donde:

D, junto con los dos átomos de carbono a los que está unido, forma un carbociclo monocíclico de 3 a 7 miembros, un carbociclo bicíclico de 5 a 9 miembros, un heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros o un heterociclo bicíclico de 5 a 9 miembros, en donde cualquier carbociclo monocíclico de 3-7 miembros, heterociclo monocíclico de 3-7 miembros, heterociclo monocíclico de 3-7 miembros o heterociclo bicíclico de 5-9 miembros de D opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^4 y cada Z^{4c} se selecciona independientemente de H o Z^4 .

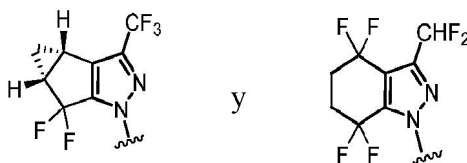
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, cada Z^4 es independientemente alquilo (C_1 - C_6), -CN, o halógeno, en donde cualquier alquilo (C_1 - C_6) de Z^4 está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) halógenos.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, cada Z^4 es independientemente fluoro, trifluorometilo o difluorometilo.

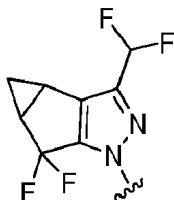
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R^1 se selecciona de:



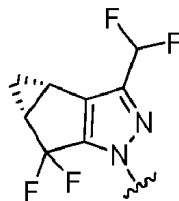
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III; IV, V o VI, R^1 se selecciona de:



En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R^1 es



En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, o VI, R^1 es



En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R^1 es un heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros o un heteroarilo tricíclico de 8-12 miembros, en donde el heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros o el heteroarilo tricíclico de 8-12 miembros tiene 4-9 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos en el sistema de anillo, y en donde cualquiera del heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros o heteroarilo tricíclico de 8-12 miembros de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^4 .

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R^1 es un heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros, en donde el heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros tiene 6-9 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos en el sistema de anillo, y en donde cualquier heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros de R^1 está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^4 .

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R¹ es un heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros o un heteroarilo tricíclico de 8-12 miembros, en donde el heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros o el heteroarilo tricíclico de 8-12 miembros tiene 6-9 átomos de carbono y 1-3 heteroátomos en el sistema de anillo, y en donde cualquiera del heteroarilo bicíclico de 8-12 miembros o el heteroarilo tricíclico de 8-12 miembros de R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁴.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R¹ se selecciona de indolilo, indazolilo y 4,5,6,7-tetrahidro-indazolilo, en donde cualquier indolilo, indazolilo, y 4,5,6,7-tetrahidro-indazolilo de R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁴.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R¹ se selecciona de indolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indazolilo, 3b,4,4a,5-tetrahidrociclopopa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol y 1,4,5,5a,6,6a-hexahidrociclopopa[g]indazol, en donde cualquier indolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indazolilo, 3b,4,4a,5-tetrahidrociclopopa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol y 1,4,5,5a,6,6a-hexahidrociclopopa[g]indazol de R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁴.

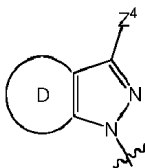
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R¹ se selecciona de indol-3-ilo y 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo, en donde cualquier indol-3-ilo y 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo de R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁴.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R¹ se selecciona de indazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indazolilo, o 3b,4,4a,5-tetrahidrociclopopa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol en donde cualquier indazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indazolilo, o 3b,4,4a,5-tetrahidro-ciclopopa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol de R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁴.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R¹ se selecciona de 1H-indazol-1-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo, o 3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopopa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo en donde cualquier 1H-indazol-1-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo, o 3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopopa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo de R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁴.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R¹ se selecciona de indol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo, 3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopopa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo y 1,4,5,5a,6,6a-hexahidrociclopopa[g]indazol-1-ilo, en donde cualquier indol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-ilo, 3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopopa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-ilo y 1,4,5,5a,6,6a-hexahidrociclopopa[g]indazol-1-ilo de R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁴.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, R¹ es



en donde

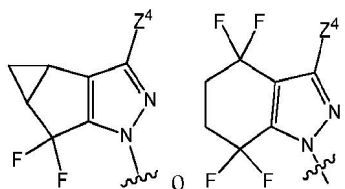
D, junto con los dos átomos de carbono a los que está unido, forma un carbociclo monocíclico de 3-7 miembros, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros o carbociclo bicíclico de 5 a 9 miembros, en donde cualquier carbociclo monocíclico de 3-7 miembros, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros o carbociclo bicíclico de 5-9 miembros de D está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z⁴, en donde los grupos Z⁴ son iguales o diferentes. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, D, junto con los dos átomos de carbono a los que está unido, forma un carbociclo monocíclico de 5-6 miembros, arilo de 6 miembros o carbociclo bicíclico de 6 miembros, en donde cualquier carbociclo monocíclico de 5-6 miembros, arilo de 6 miembros o carbociclo bicíclico de 6 miembros de D está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z⁴, en donde los grupos Z⁴ son iguales o diferentes. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, D, junto con los dos átomos de carbono a los que está unido, forma un grupo fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo o biciclohexilo, en donde cualquier grupo fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo o biciclohexilo de D está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z⁴, en donde los grupos Z⁴ son iguales o diferentes.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, cada Z⁴ es independientemente alquilo (C₁-C₆), -CN, o halógeno, en donde cualquier alquilo (C₁-C₆) de Z⁴ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 halógenos, que pueden ser iguales o diferentes. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, cada Z⁴ es independientemente alquilo (C₁-C₃), -CN, o halógeno, en donde cualquier alquilo (C₁-C₃) de Z⁴ está opcionalmente

sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 halógenos, que pueden ser iguales o diferentes. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc, o VIId, cada Z^4 se selecciona independientemente de flúor, -CN trifluorometilo y difluorometilo.

5 En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, cada R^1 es

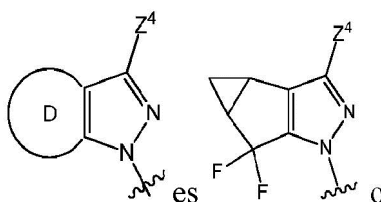
10



15

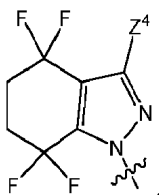
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula VII, VIIa, VIIb, VIIc o VIId, la fracción

20



25

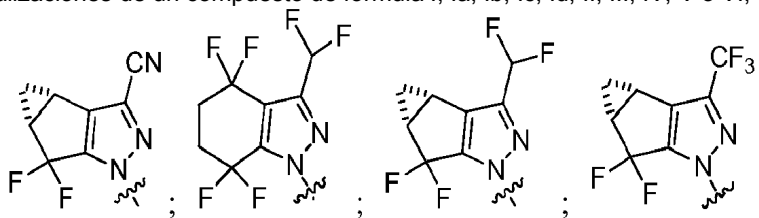
30



35

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, cada R^1 es

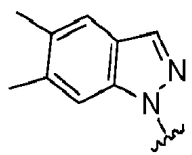
40



o

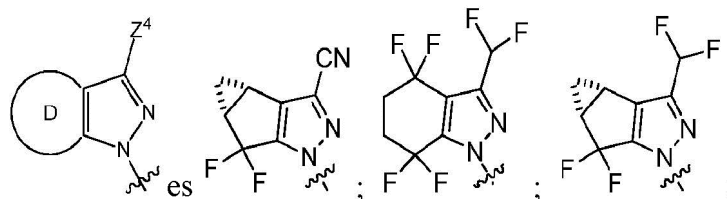
45

50



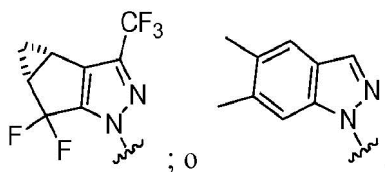
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula VII, VIIa, VIIb, VIIc o VIId, la fracción

55

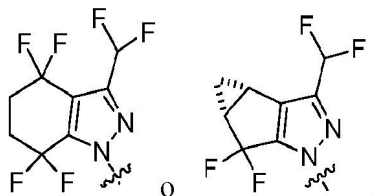


60

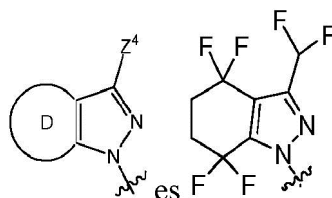
65



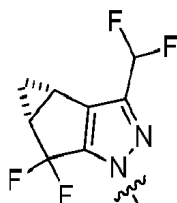
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, cada R¹ es



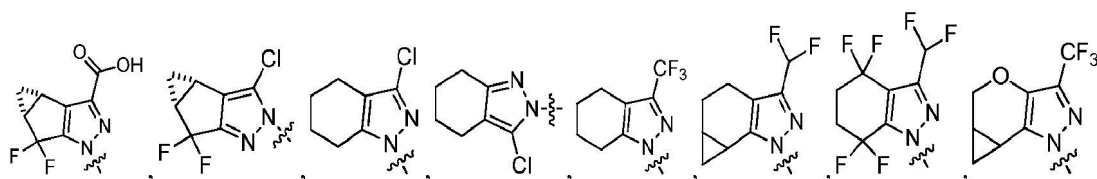
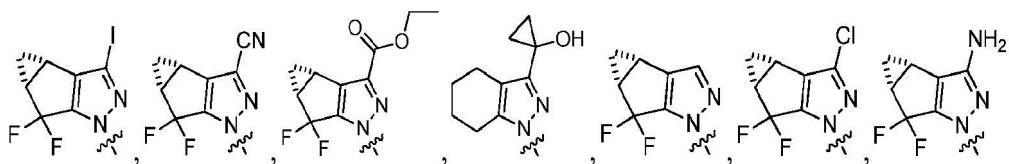
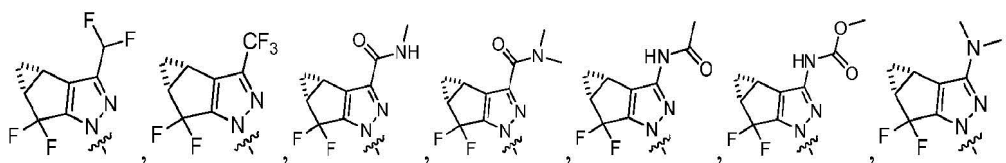
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula VII, VIIa, VIIb, VIIc o VIId, la fracción

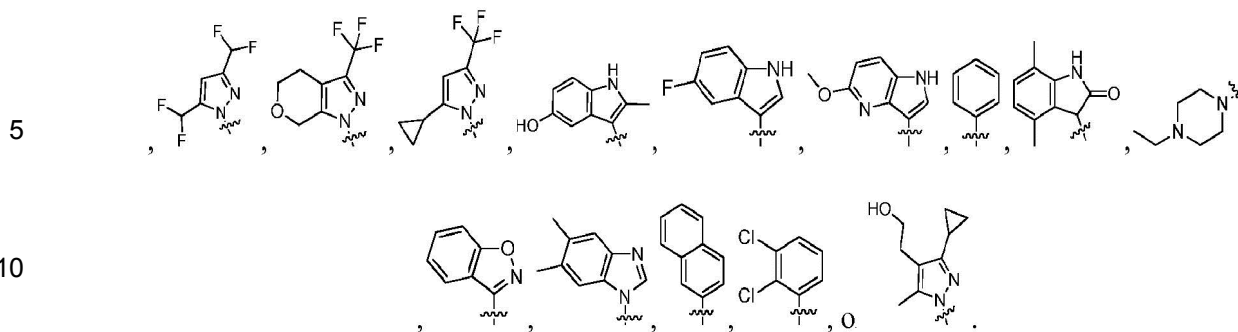


o



En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, cada R¹ es





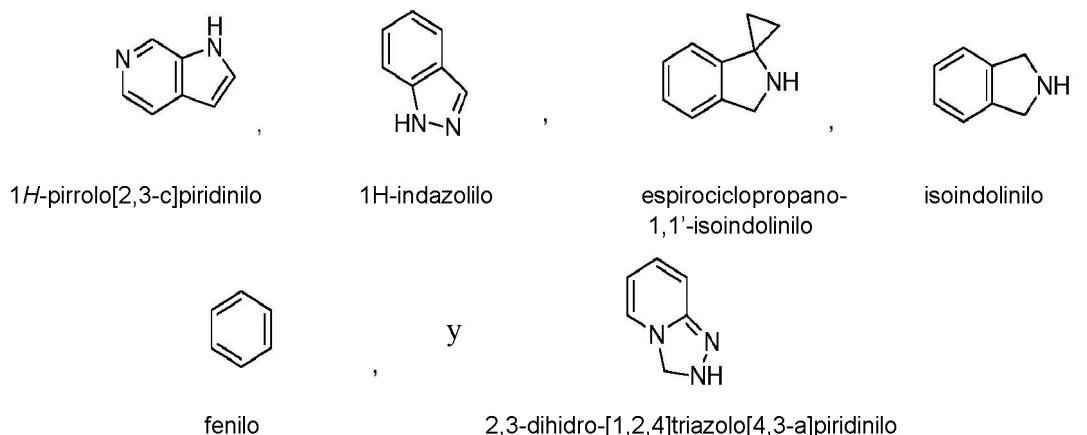
15 En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, o VI, Z¹ es arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros o heterociclo de 3-14 miembros, en donde cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros, o heterociclo de 3-14 miembros de Z¹ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 Z^{1a} o Z^{1b}, en donde los grupos Z^{1a} y Z^{1b} son iguales o diferentes.

20 En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, Z¹ es fenilo, heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo tricíclico de 9-12 miembros, en donde cualquier fenilo, heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros o heterociclo tricíclico de 9-12 miembros de Z¹ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos Z^{1a} o Z^{1b}.

25 En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, Z¹ es fenilo, heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros o heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, en donde cualquier heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros o heterociclo bicíclico de 8-10 miembros tiene 3-9 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos en el sistema de anillo, y en el que cualquier fenilo, heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo bicíclico de 8-10 miembros de Z¹ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos Z^{1a} o Z^{1b}.

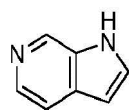
30 En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, o VI, Z¹ es fenilo, heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, en donde cualquier fenilo, heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo bicíclico de 8-10 miembros de Z¹ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1a} o Z^{1b}.

35 En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, o VI, Z¹ es fenilo, 1H-indazolilo, 2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridinilo, isoindolinilo o espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]ilo, como se muestra por las fórmulas siguientes

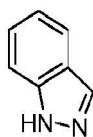


60 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 Z^{1a} o Z^{1b}.

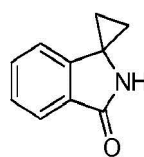
65 En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, o VI, Z¹ es fenilo, 1H-indazolilo, 3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridinilo, 3-oxoisoindolinilo o 3-oxospiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]ilo, como se muestra por las fórmulas siguientes



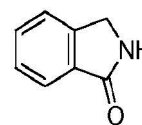
1H-pirrolo[2,3-c]piridinilo



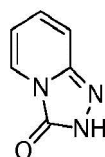
1H-indazolilo



3-oxospiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-ilo



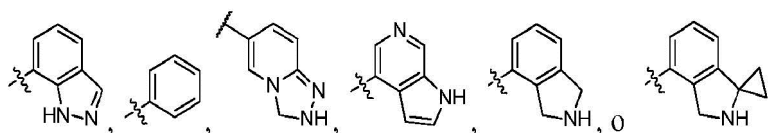
fenilo



3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo

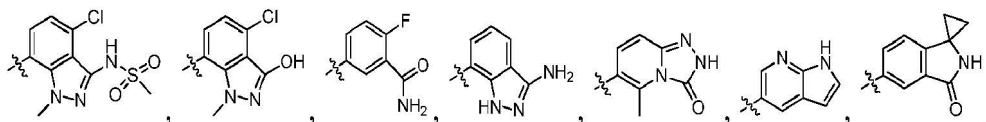
cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 Z^{1a} o Z^{1b}.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, la, lb, lc, ld, ll, III, IV, V o VI, Z¹ es Z¹ es

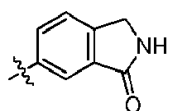


opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 Z^{1a} o Z^{1b}.

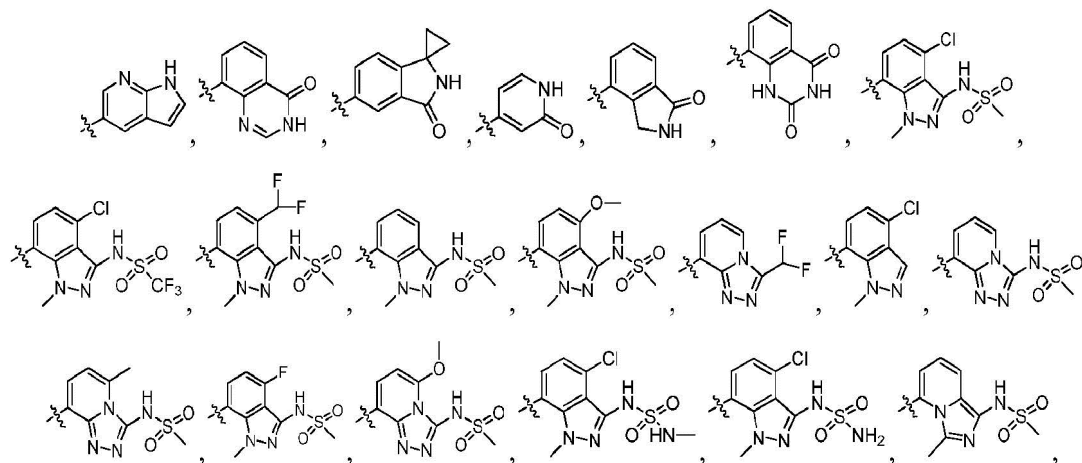
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, la, lb, lc, ld, ll, III, IV, V o VI, Z¹ es Z¹ Z¹ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1a} o Z^{1b} es

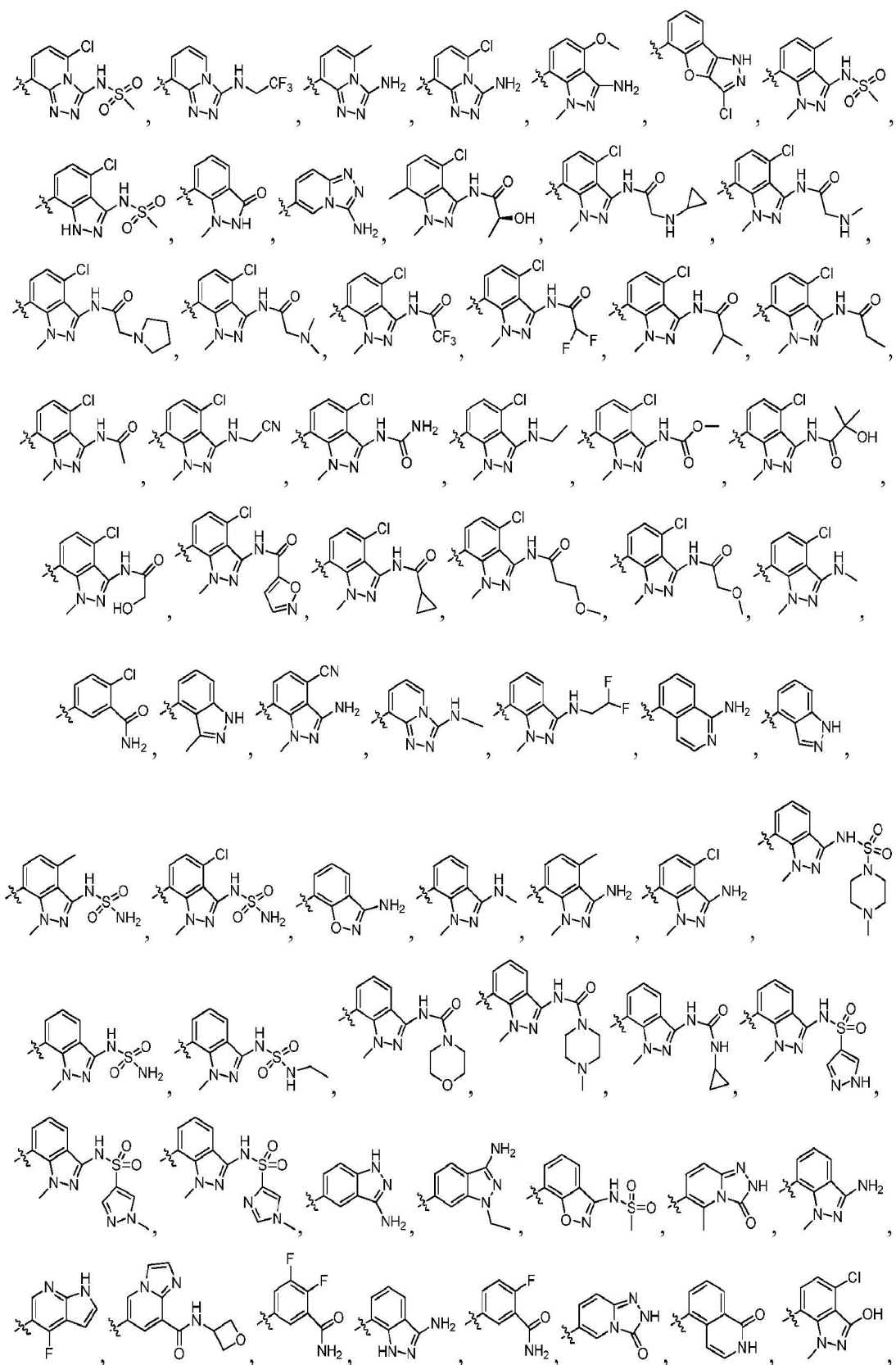


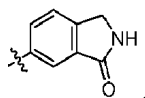
o



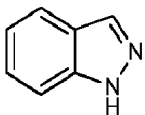
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, la, lb, lc, ld, ll, III, IV, V o VI, Z¹ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1a} o Z^{1b} es



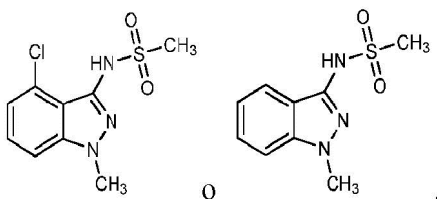




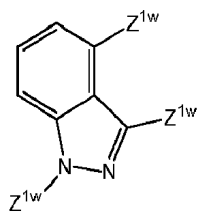
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, o VI, Z¹ es



En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, o VI, Z¹ es



En ciertas realizaciones de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, Z¹ es



en donde cada Z^{1w} es Z^{1a} o Z^{1b}.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, Z¹ no está sustituido con Z^{1b}.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, VIIb, VIIc o VIId, cada Z^{1a} es independientemente oxo, carbociclo (C₃-C₇), halógeno, -CN, -OH, alquilo -O-(C₁-C₈), -NR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹COR^{p1}, -NRⁿ¹CO₂R^{p1}, -NRⁿ¹CONR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹S(O)₂R^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, o -C(O)NR^{q1}R^{r1}.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIc o VIId, cada Z^{1a} es independientemente oxo, -OH, -NR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹S(O)₂R^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, C(O)NR^{q1}R^{r1}, o halógeno.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, VIIb, VIIc o VIId, cada Z^{1a} es independientemente oxo, -NR^{q1}R^{r1}, -OH, halógeno, o -NRⁿ¹S(O)₂R^{p1}.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, VIIb, VIIc o VIId, cada Z^{1a} se selecciona independientemente de halógeno, -ORⁿ¹ y -C(O)NR^{q1}R^{r1}.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, VIIb, VIIc o VIId, cada Z^{1a} se selecciona independientemente de halógeno y -C(O)NR^{q1}R^{r1}.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc o VIId, cada Rⁿ¹, R^{q1} y R^{r1} son H.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, VIIb, VIIc o VIId, cada Z^{1a} se selecciona independientemente de halógeno, -OH y -C(O)NH₂.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, VIIb, VIIc o VIId, cada Z^{1a} se selecciona independientemente de flúor, -OH y -C(O)NH₂.

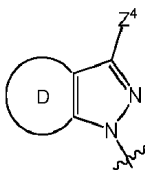
En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc o VIId, R^{q1} y R^{r1} son cada uno H.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc o VIId, cada Z^{1a} se selecciona independientemente de halógeno y $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VII, VIIa, VIIb, VIIc o VIId, cada Z^{1b} es alquilo (C_1-C_8), que pueden ser iguales o diferentes.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V, VI, VIIa, VIIb, VIIc o VIId, cada Z^{1a} se selecciona independientemente de halógeno y $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$ y cada Z^{1b} es alquilo (C_1-C_8), que pueden ser iguales o diferentes.

En ciertas realizaciones de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R es



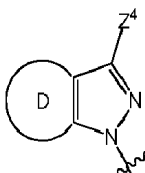
en donde

D, junto con los dos átomos de carbono a los que está unido, forma un carbociclo monocíclico de 3-7 miembros, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros, o carbociclo bicíclico de 5-9 miembros, en donde cualquier carbociclo monocíclico de 3-7 miembros, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros o carbociclo bicíclico de 5-9 miembros de D está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^4 , en donde los grupos Z^4 son iguales o diferentes;

Z^1 es fenilo, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo tricíclico de 9-12 miembros, en donde cualquier fenilo, heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo tricíclico 9-12 miembros de Z^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos Z^{1a} o Z^{1b} ; y

Z^2 es alquinilo (C_2-C_8) o heteroarilo monocíclico C-enlazado de 5-6 miembros, en donde cualquier alquinilo (C_2-C_8) o heteroarilo monocíclico C-enlazado de 5-6 miembros de Z^2 está sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} .

En ciertas realizaciones de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R^1 es



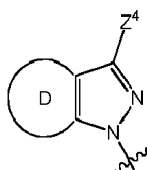
en donde:

D, junto con los dos átomos de carbono a los que está unido, forma un carbociclo monocíclico de 5-6 miembros, arilo de 6 miembros o carbociclo bicíclico de 6 miembros, en donde cualquier carbociclo monocíclico de 5-6 miembros, arilo de 6 miembros o carbociclo bicíclico de 6 miembros de D está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^4 , en donde los grupos Z^4 son iguales o diferentes;

Z^1 es fenilo, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo tricíclico de 9-12 miembros, en donde cualquier fenilo, heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo tricíclico de 9-12 miembros de Z^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos Z^{1a} o Z^{1b} ; y

Z^2 es alquinilo (C_2-C_8) o heteroarilo monocíclico C-enlazado de 5-6 miembros, en el que cualquier alquinilo (C_2-C_8) o heteroarilo monocíclico C-enlazado de 5-6 miembros de Z^2 está sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} .

En ciertas realizaciones de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R^1 es



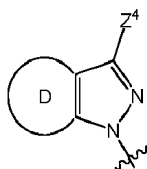
en donde:

D, junto con los dos átomos de carbono a los que está unido, forma un grupo fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo o biciclohexilo, en donde cualquier grupo fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo o biciclohexilo de D está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^4 , en donde los grupos Z^4 son iguales o diferentes;

Z^1 es fenilo, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo tricíclico de 9-12 miembros, en donde cualquier fenilo, heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo tricíclico de 9-12 miembros de Z^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos Z^{1a} o Z^{1b} ; y

Z^2 es alquinilo (C_2-C_8) o heteroarilo monocíclico C-enlazado de 5-6 miembros, en donde cualquier alquinilo (C_2-C_8) o heteroarilo monocíclico C-enlazado de 5-6 miembros de Z^2 está sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} .

En ciertas realizaciones de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R^1 es



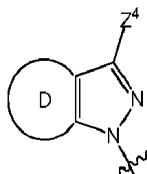
en donde

D, junto con los dos átomos de carbono a los que está unido, forma un carbociclo monocíclico de 3-7 miembros, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros o carbociclo bicíclico de 5-9 miembros, en donde cualquier carbociclo monocíclico de 3-7 miembros, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros o carbociclo bicíclico de 5-9 miembros de D está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^4 , en donde los grupos Z^4 son iguales o diferentes;

Z^1 es fenilo, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo tricíclico de 9-12 miembros, en donde cualquier fenilo, heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo tricíclico de 9-12 miembros de Z^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos Z^{1a} o Z^{1b} ; y

Z^2 es un heteroarilo monocíclico C-enlazado de 5-6 miembros sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} .

En ciertas realizaciones de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R^1 es



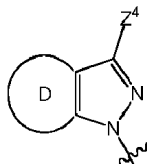
en donde

D, junto con los dos átomos de carbono a los que está unido, forma un carbociclo monocíclico de 5-6 miembros, arilo de 6 miembros o carbociclo bicíclico de 6 miembros, en donde cualquier carbociclo monocíclico de 5-6 miembros, arilo de 6 miembros o carbociclo bicíclico de 6 miembros de D está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^4 , en donde los grupos Z^4 son iguales o diferentes; Z^1 es fenilo, heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros o heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, en donde cualquier heterociclo bicíclico de 8-10 miembros o heterociclo bicíclico de 8-10 miembros tiene de 3 a 9 átomos de carbono y 1 a 5 heteroátomos en el sistema de anillo, y en donde cualquier fenilo, heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo bicíclico de 8-10 miembros de Z^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1a} o Z^{1b} ; y

Z^2 es un heteroarilo monocíclico C-enlazado de 5-6 miembros sustituido con 1 grupo Z^{2b} y opcionalmente

sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} .

En ciertas realizaciones de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R^1 es



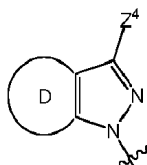
en donde

D, junto con los dos átomos de carbono a los que está unido, forma un grupo fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo o biciclohexilo, en donde cualquier grupo fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo o biciclohexilo de D está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^4 , en donde los grupos Z^4 son iguales o diferentes;

Z^1 es fenilo, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo tricíclico de 9-12 miembros, en donde cualquier fenilo, heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo tricíclico de 9-12 miembros de Z^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos Z^{1a} o Z^{1b} ; y

Z^2 es un heteroarilo monocíclico C-enlazado de 5-6 miembros sustituido con 1 grupo Z^{2b} y opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} .

En ciertas realizaciones de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R^1 es



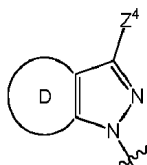
en donde

D, junto con los dos átomos de carbono a los que está unido, forma un carbociclo monocíclico de 3-7 miembros, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros o carbociclo bicíclico de 5-9 miembros, en donde cualquier carbociclo monocíclico de 3-7 miembros, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros o carbociclo bicíclico de 5-9 miembros de D está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^4 , en donde los grupos Z^4 son iguales o diferentes;

Z^1 es fenilo, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo tricíclico de 9-12 miembros, en donde cualquier fenilo, heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo tricíclico de 9-12 miembros de Z^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos Z^{1a} o Z^{1b} ; y

Z^2 es alquilino (C_2-C_8) sustituido con 1 grupo Z^{2b} y opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} .

En ciertas realizaciones de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R^1 es



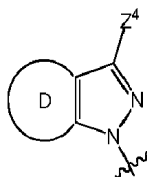
en donde

D, junto con los dos átomos de carbono a los que está unido, forma un carbociclo monocíclico de 5-6 miembros, arilo de 6 miembros o carbociclo bicíclico de 6 miembros, en donde cualquier carbociclo monocíclico de 5-6 miembros, arilo de 6 miembros o carbociclo bicíclico de 6 miembros de D está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^4 , en donde los grupos Z^4 son iguales o diferentes;

Z^1 es fenilo, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo tricíclico de 9-12 miembros, en donde cualquier fenilo, heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo tricíclico de 9-12 miembros de Z^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos Z^{1a} o Z^{1b} ; y

Z^2 es alquilino (C_2-C_8) sustituido con 1 grupo Z^{2b} y opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} .

En ciertas realizaciones de fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V o VI, R¹ es



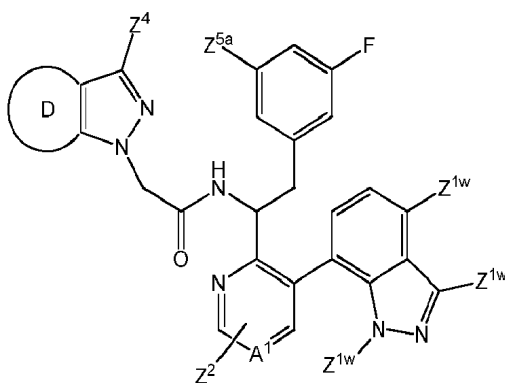
en donde:

D, junto con los dos átomos de carbono a los que está unido, forma un grupo fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo o biciclohexilo, en el que cualquier grupo fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo o biciclohexilo de D está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z⁴, en donde los grupos Z⁴ son iguales o diferentes;

Z¹ es fenilo, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo tricíclico de 9-12 miembros, en donde cualquier fenilo, heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo tricíclico de 9-12 miembros de Z¹ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos Z^{1a} o Z^{1b}; y

Z² es alquilino (C₂-C₈) sustituido con 1 grupo Z^{2b} y opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2c}.

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula I, es un compuesto de fórmula VII:



VII

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
en donde

A¹ es C-Z³ o nitrógeno;

D, junto con los dos átomos de carbono a los que está unido, forma un carbociclo monocíclico de 3-7 miembros, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros o carbociclo bicíclico de 5-9 miembros, en donde cualquier carbociclo monocíclico de 3-7 miembros, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros o carbociclo bicíclico de 5-9 miembros de D está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z⁴, en donde los grupos Z⁴ son iguales o diferentes;

cada Z^{1w} es independientemente Z^{1a}, Z^{1b} o H;

cada Z^{1a} es independientemente oxo, carbociclo (C₃-C₇), heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclo de 3-12 miembros, halógeno, -CN, -ORⁿ¹, -OC(O)R^{p1}, -OC(O)NR^{q1}R^{r1}, -SRⁿ¹, -S(O)R^{p1}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p1}, -S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -NR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹COR^{p1}, -NRⁿ¹CO₂R^{p1}, -NRⁿ¹CONR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹S(O)₂R^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂O^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -C(O)Rⁿ¹, -C(O)ORⁿ¹, -C(O)NR^{q1}R^{r1} y -S(O)₂NRⁿ¹COR^{p1}, en donde cualquier carbociclo (C₃-C₇), heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclo de 3-12 miembros de Z^{1a} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d}, en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes;

cada Z^{1b} es independientemente alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 halógenos, que son iguales o diferentes;

cada Z^{1c} es independientemente halógeno, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)NR^{q2}R^{r2}, o heteroalquilo (C₁-C₈);

cada Z^{1d} es independientemente alquilo (C₁-C₈) o haloalquilo (C₁-C₈);

cada Rⁿ¹ es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), carbociclo (C₃-C₇), heterociclo de 3-7 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde cualquier carbociclo (C₃-C₇), heterociclo de 3-7 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros de Rⁿ¹ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d}, en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes, y en donde cualquier alquilo (C₁-C₈) de Rⁿ¹ está

opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} , en donde los grupos Z^{1c} son iguales o diferentes; cada R^{p1} es independientemente alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde cualquier carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros de R^{p1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes y en donde cualquier alquilo (C_1-C_8) de R^{p1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} , en donde los grupos Z^{1c} son iguales o diferentes; cada R^{q1} y R^{r1} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde cualquier carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros de R^{q1} o R^{r1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes, y en donde cualquier alquilo (C_1-C_8) de R^{q1} o R^{r1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} , en donde los grupos Z^{1c} son iguales o diferentes, o R^{q1} y R^{r1} 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 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes;

cada R^{q2} y R^{r2} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7) o R^{q2} y R^{r2} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros;

Z^2 es alquinilo (C_2-C_8) o heteroarilo C-enlazado de 5-12 miembros, en donde cualquier alquinilo (C_2-C_8) o heteroarilo C-enlazado de 5-12 miembros de Z^2 está sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} , en donde los grupos Z^{2b} y Z^{2c} son iguales o diferentes;

cada R^{n3} es independientemente H o alquilo (C_1-C_4);

cada R^{q3} y R^{r3} es independientemente H o alquilo (C_1-C_4);

cada Z^{2b} es independientemente arilo de 6-12 miembros, heteroarilo C-enlazado de 5-12 miembros, carbociclo de 3-9 miembros, heterociclo de 3-12 miembros o amina sustituido con heterociclo de 3-12 miembros, heteroarilo C-enlazado de 5-12 miembros, carbociclo de 3-9 miembros, o heterociclo de 3-12 miembros, en donde cualquier arilo de 6 a 12 miembros, heteroarilo C-enlazado de 5-12 miembros, carbociclo de 3-9 miembros, o heterociclo de 3-12 miembros de Z^{2b} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{2d} ;

cada Z^{2c} es independientemente oxo, halógeno, -CN, -ORⁿ⁴, -OC(O)R^{p4}, -OC(O)NR^{q4}R^{r4}, -SRⁿ⁴, -S(O)R^{p4}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p4}, -S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, -NR^{q4}R^{r4}, -N^eCOR^{p4}, -NRⁿ⁴CO₂R^{p4}, -NRⁿ⁴CONR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴S(O)₂R^{p4}, -NRⁿ⁴S(O)₂OP⁴, -NRⁿ⁴S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, -NO₂, -C(O)Rⁿ⁴, -C(O)ORⁿ⁴, -C(O)NR^{q4}R^{r4}, o alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos o -ORⁿ⁴;

cada Z^{2d} es independientemente oxo, halógeno, -CN, -ORⁿ⁴, -OC(O)R^{p4}, -OC(O)NR^{q4}R^{r4}, -SRⁿ⁴, -S(O)R^{p4}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p4}, -S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, -NR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴COR^{p4}, -NRⁿ⁴CO₂R^{p4}, -NRⁿ⁴CONR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴S(O)₂R^{p4}, -NRⁿ⁴S(O)₂OP⁴, -NRⁿ⁴S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, -NO₂, -C(O)Rⁿ⁴, -C(O)ORⁿ⁴, -C(O)NR^{q4}R^{r4}, o alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos o -ORⁿ⁴;

cada R^{n4} es independientemente H, alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos -OH, haloalquilo (C_1-C_4), o heteroalquilo (C_1-C_4);

cada R^{p4} es independientemente alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_4), o heteroalquilo (C_1-C_4);

cada R^{q4} y R^{r4} es independientemente H, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), o heteroalquilo (C_1-C_4);

cada Z^3 es independientemente H o -NR^{q4}R^{r4};

cada Z^4 es independientemente oxo, alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7), halógeno, -CN, -ORⁿ⁵, -NR^{q5}R^{r5}, -NRⁿ⁵COR^{p5}, -NRⁿ⁵CO₂R^{p5}, -C(O)Rⁿ⁵, -C(O)ORⁿ⁵, o -C(O)NR^{q5}R^{r5}, en donde cualquier carbociclo (C_3-C_7) o alquilo (C_1-C_8) de Z^4 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{4a} , en donde los grupos Z^{4a} son iguales o diferentes;

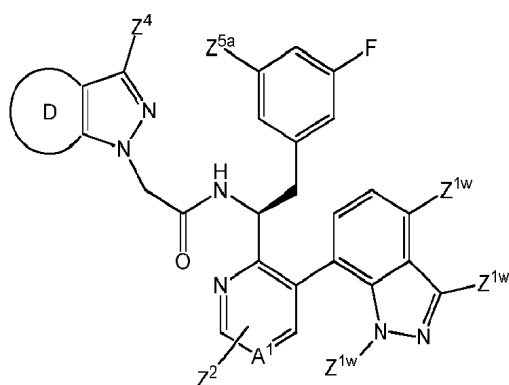
cada Z^{4a} es independientemente halógeno, -CN o -ORⁿ⁶;

cada R^{n5} , R^{p5} , R^{q5} , R^{r5} , y R^{n6} es independientemente H o alquilo (C_1-C_4); y

Z^{5a} es H o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

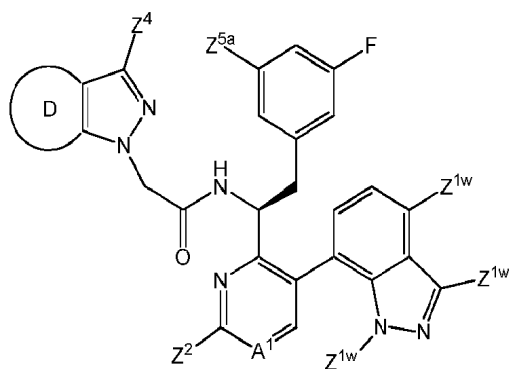
En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula I o VII es un compuesto de fórmula VIIa



VIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada Z^{1w} , A^1 , Z^2 , Z^4 y Z^{5a} son como se divulgan en la presente. En ciertas realizaciones, cada Z^{1w} , A^1 , Z^2 , Z^4 y Z^{5a} y D es como se divulgan en la presente.

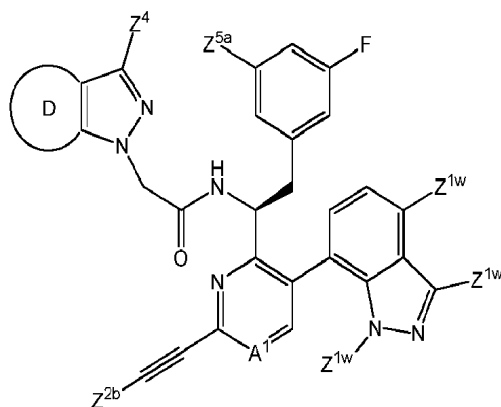
En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula I, VII o VIIa es un compuesto de fórmula VIIb



VIIb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada Z^{1w} , A^1 , Z^2 , Z^4 y Z^{5a} son como se divulgan en la presente. En ciertas realizaciones, cada Z^{1w} , A^1 , Z^2 , Z^4 y Z^{5a} y D es como se divulgan en la presente.

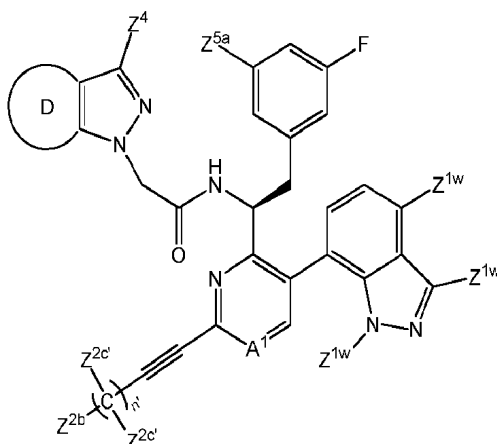
En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula I, fórmula VII, VIIa o VIIb es un compuesto de fórmula VIIc



VIIc

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada Z^{1w} , A^1 , Z^{2b} , Z^4 y Z^{5a} son como se divulgan en la presente. En ciertas realizaciones, cada Z^{1w} , A^1 , Z^{2b} , Z^4 , D y Z^{5a} son como se divulgan en la presente.

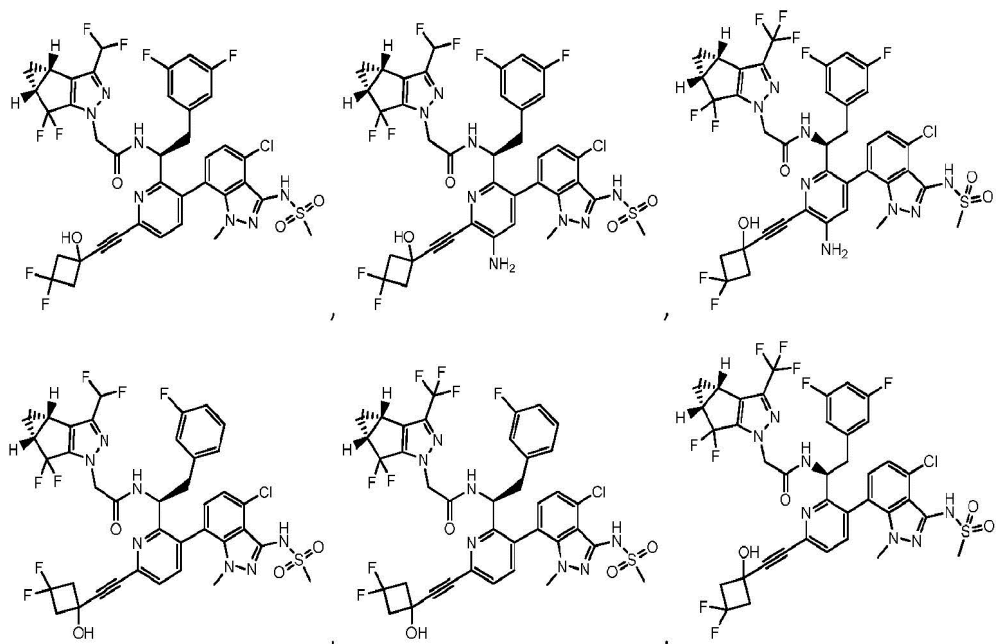
En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula I, fórmula VII, VIIa o VIIb es un compuesto de fórmula VIId

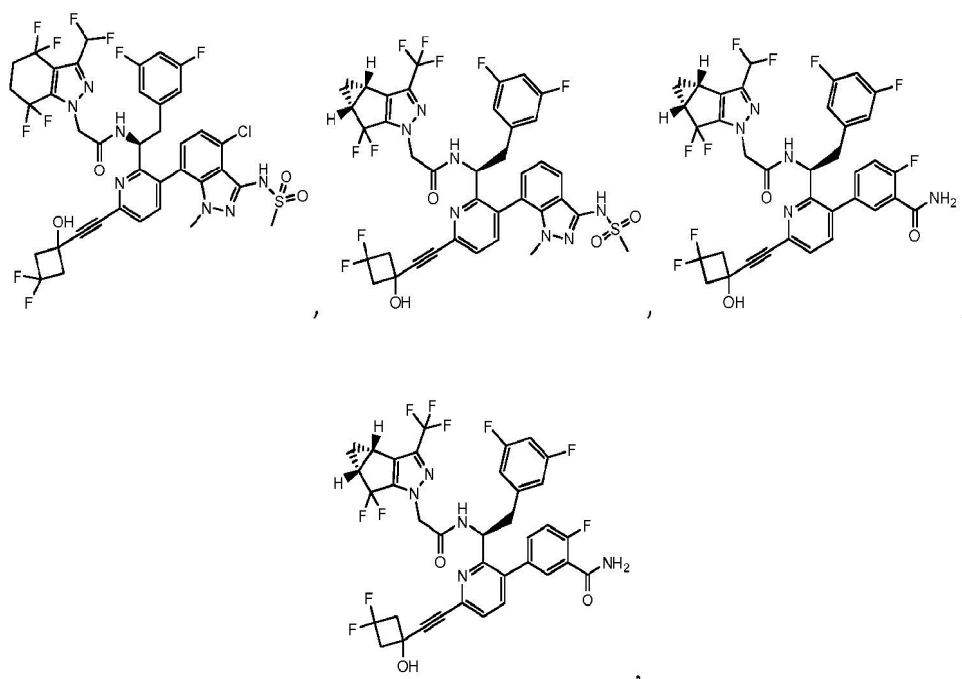


VIId

en donde cada $Z^{2c'}$ es independientemente hidrógeno, alquilo (C_1 - C_4), o OR^{n4} donde R^{n4} es hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4), n' es 1, 2 o 3, y cada Z^{1w} , A^1 , Z^{2b} , Z^4 y Z^{5a} son como se divulgan en la presente. En ciertas realizaciones, D es como se divulga en la presente. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula VII, cada $Z^{2c'}$ es independientemente hidrógeno, metilo o -OH. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula VII, n es 1. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula VII, n es 2. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula VII, n' es 1. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula VII, n' es 2. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula VIId, cada $Z^{2c'}$ es independientemente hidrógeno, metilo u -OH. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula VIId, n es 1. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula VIId, n es 2. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula VIId, n' es 1. En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula VIId, n' es 2.

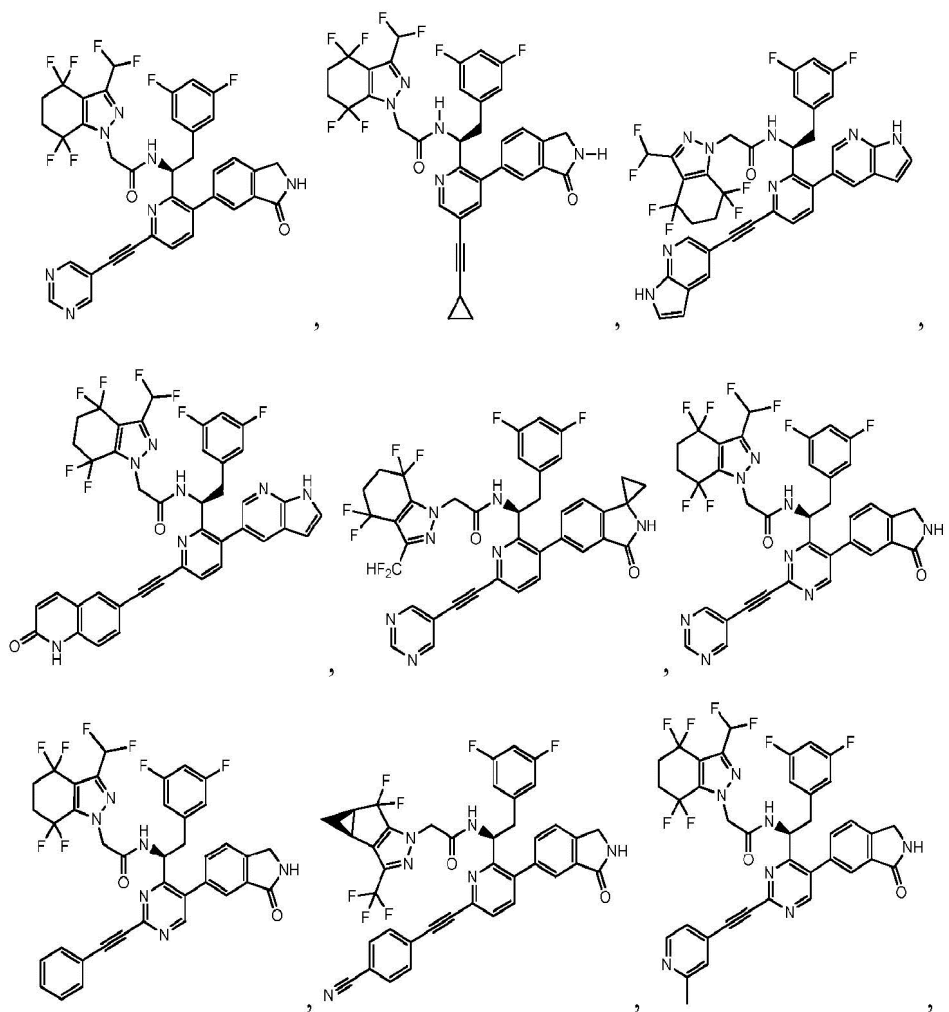
En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es

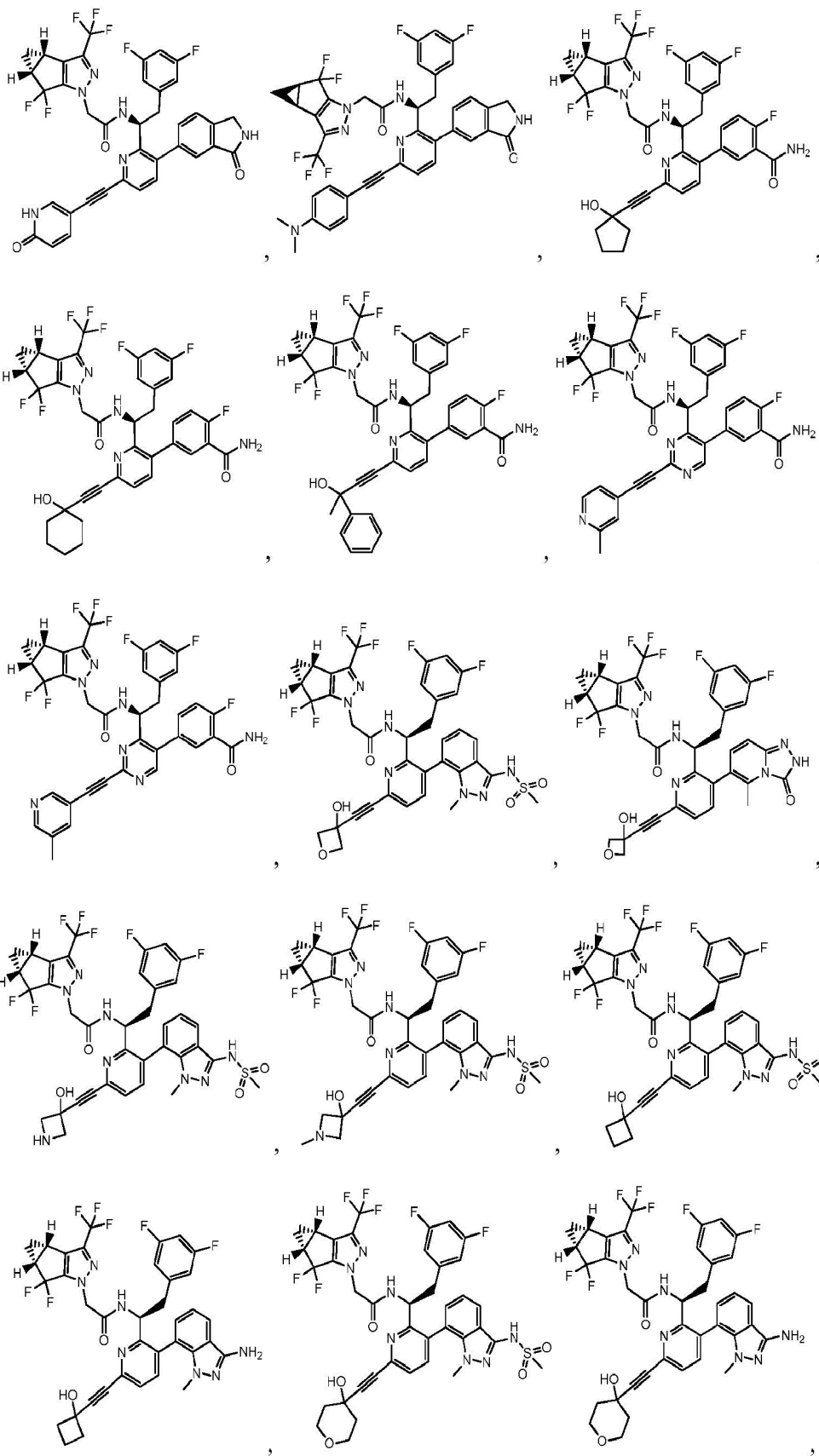


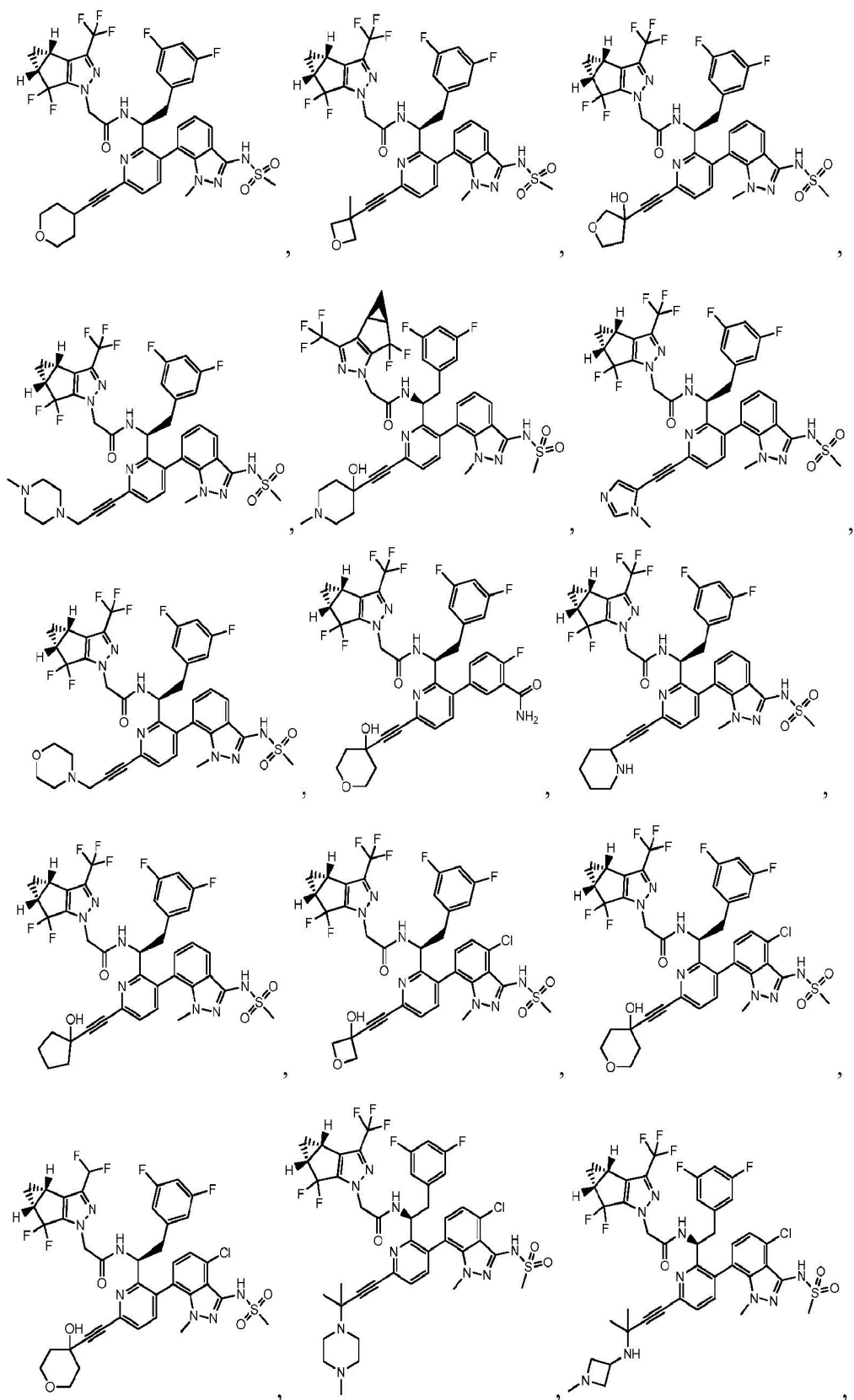


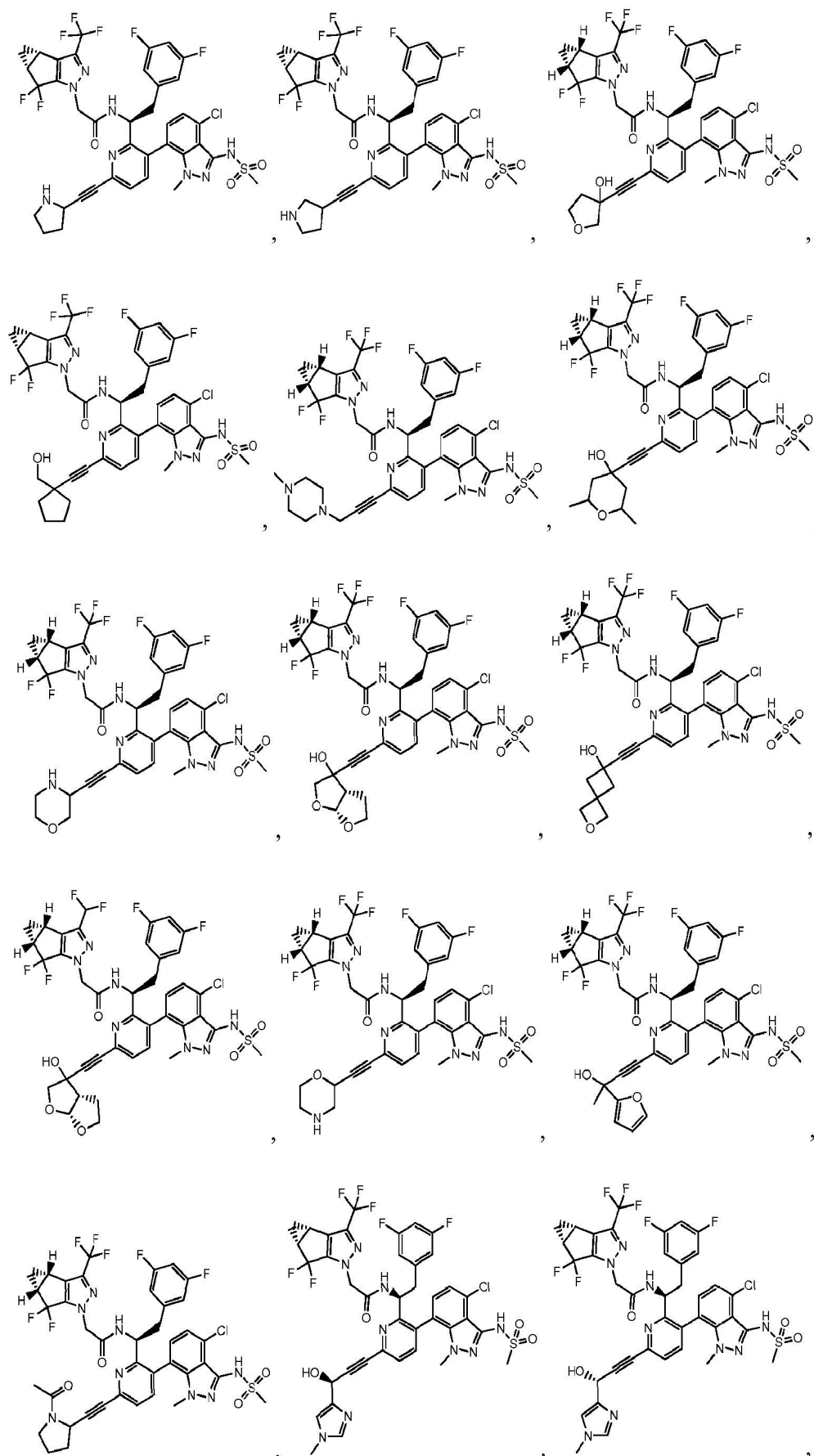
o

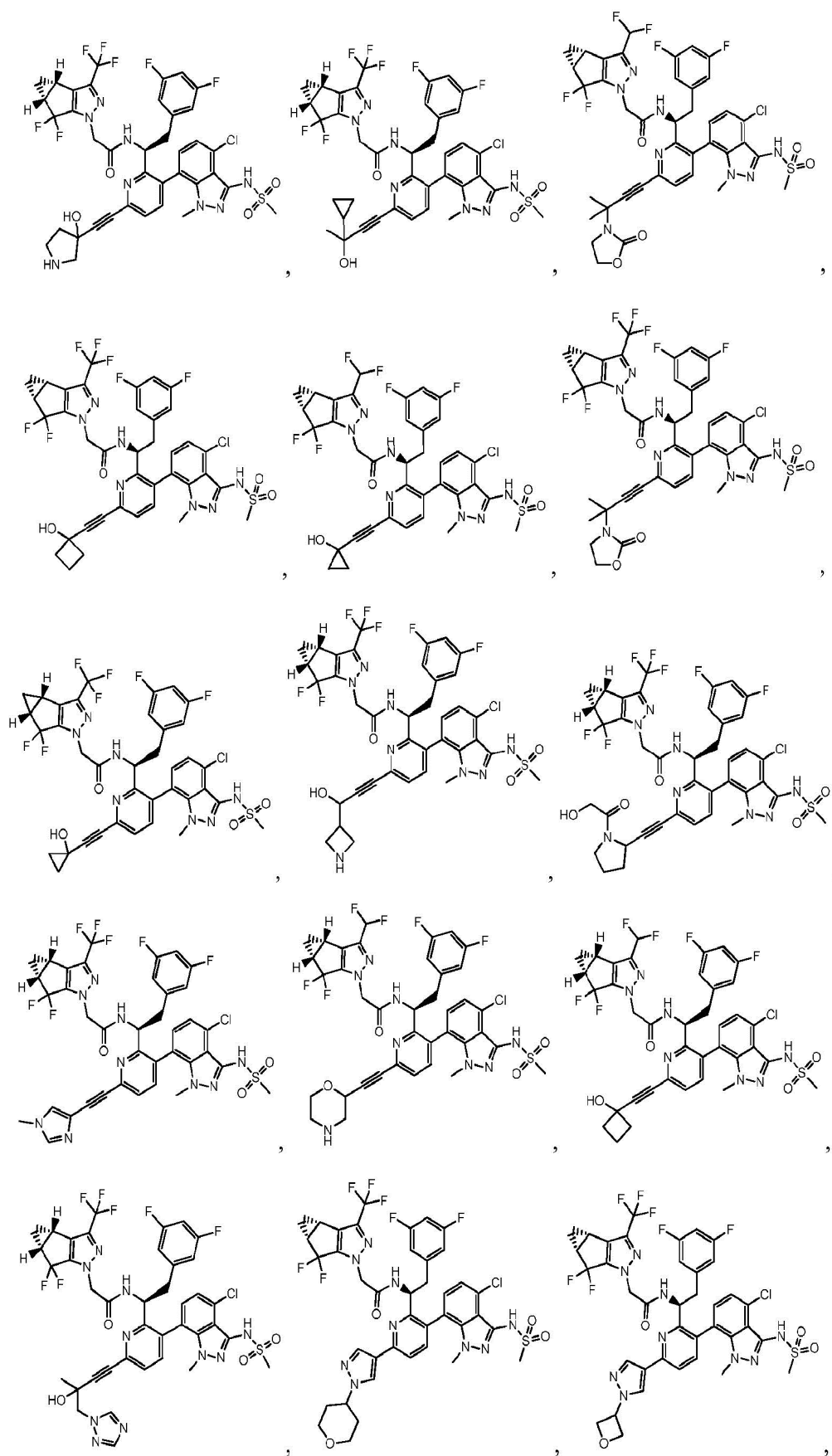
En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es

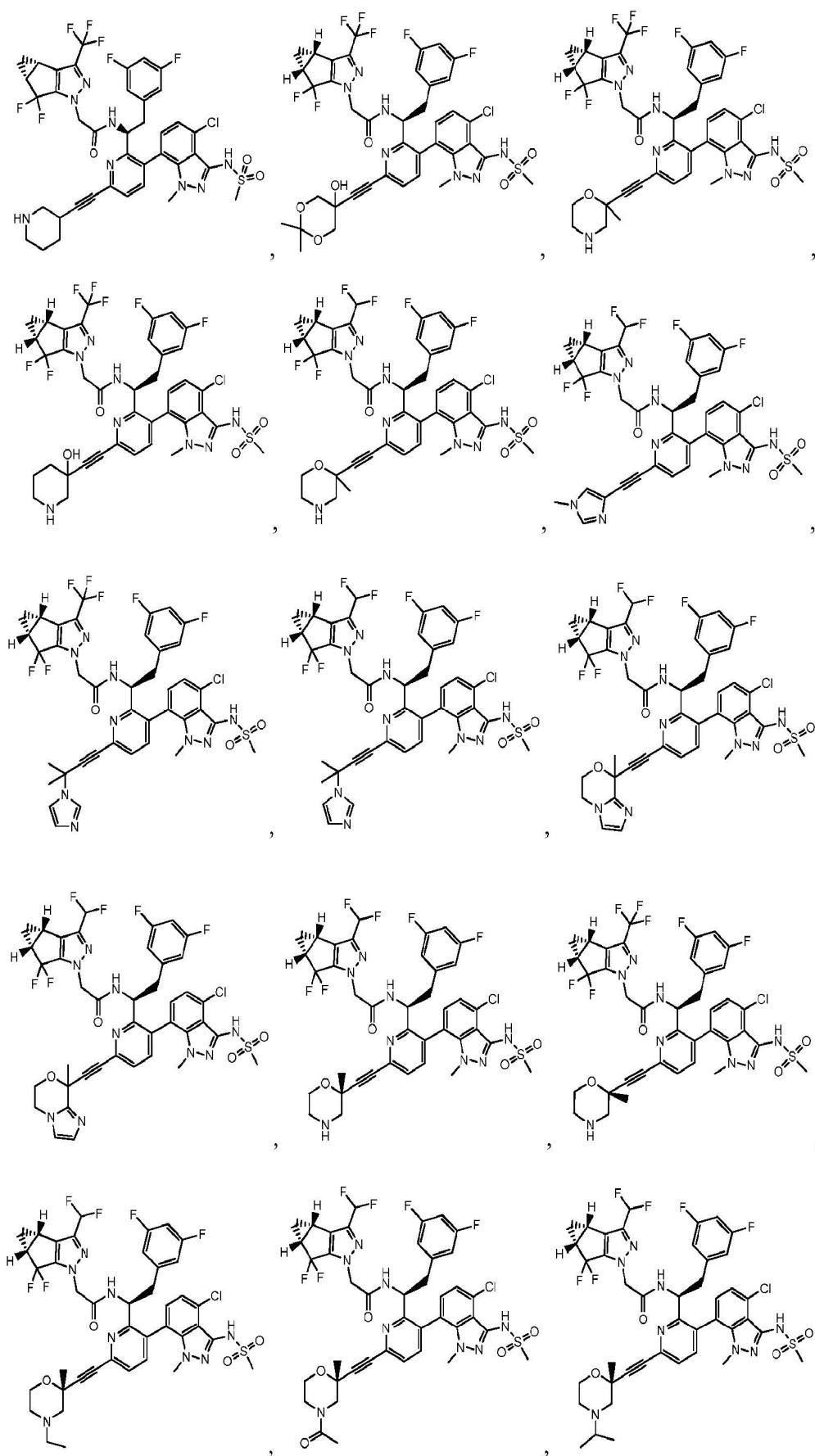


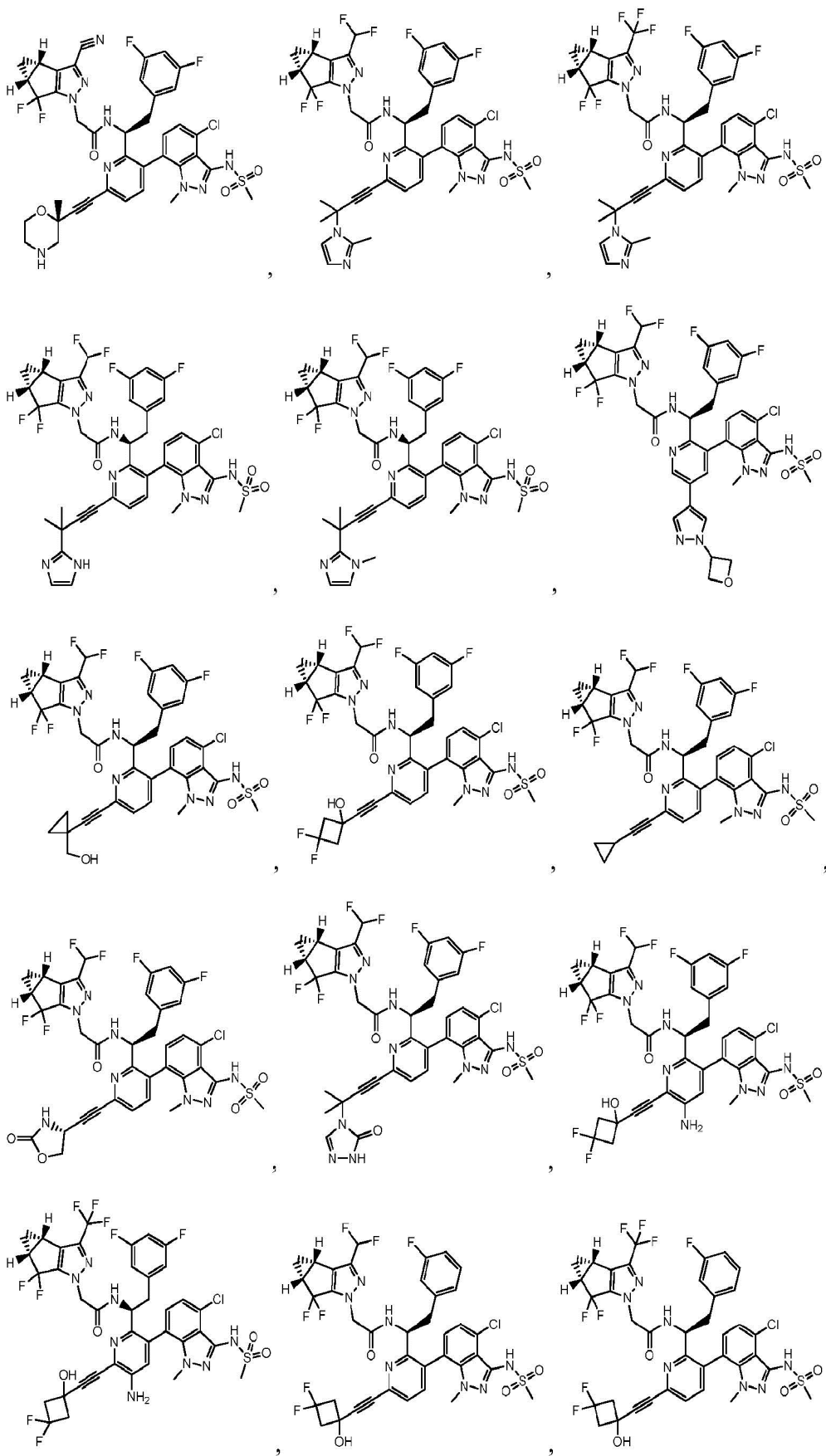


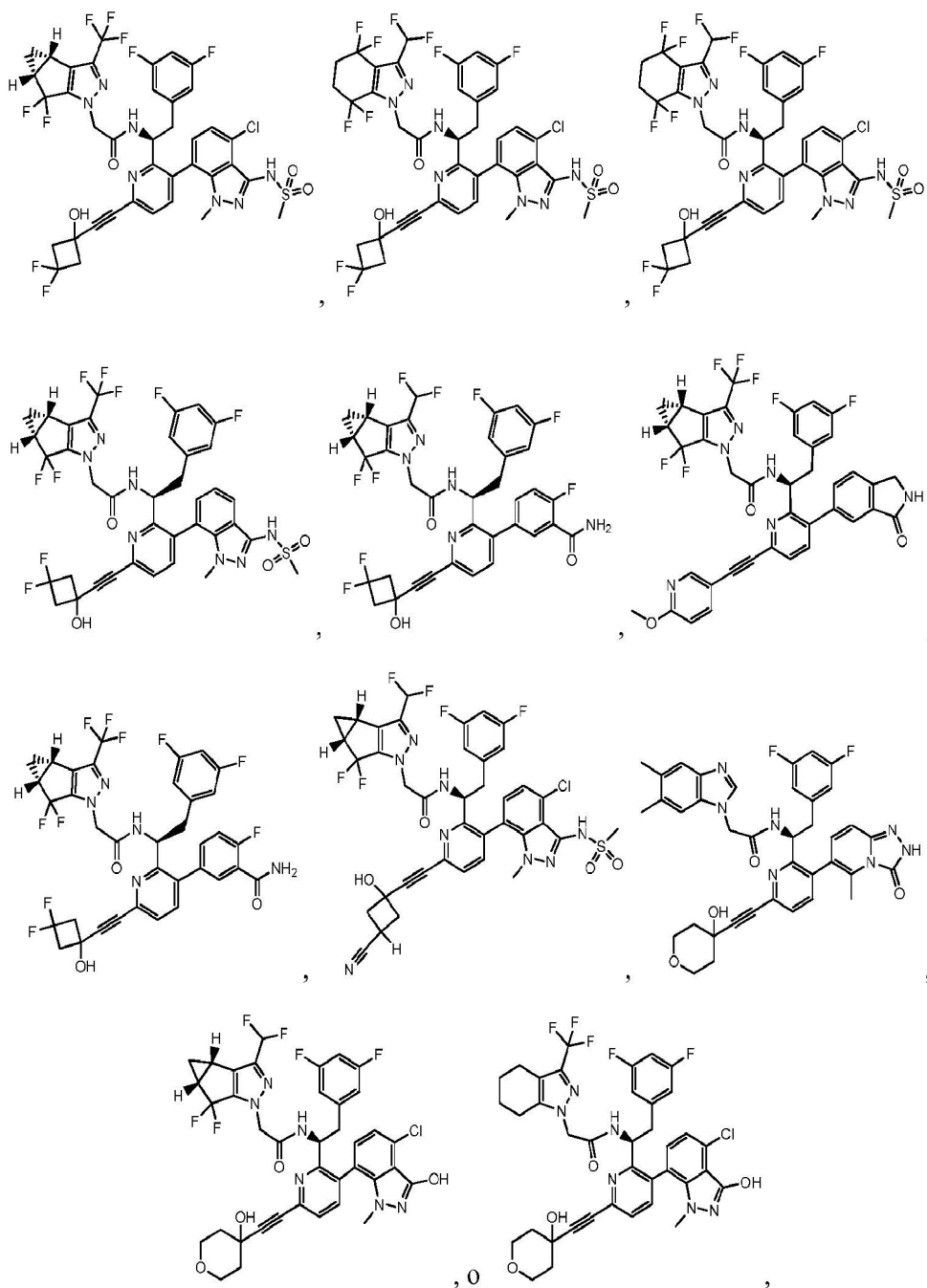








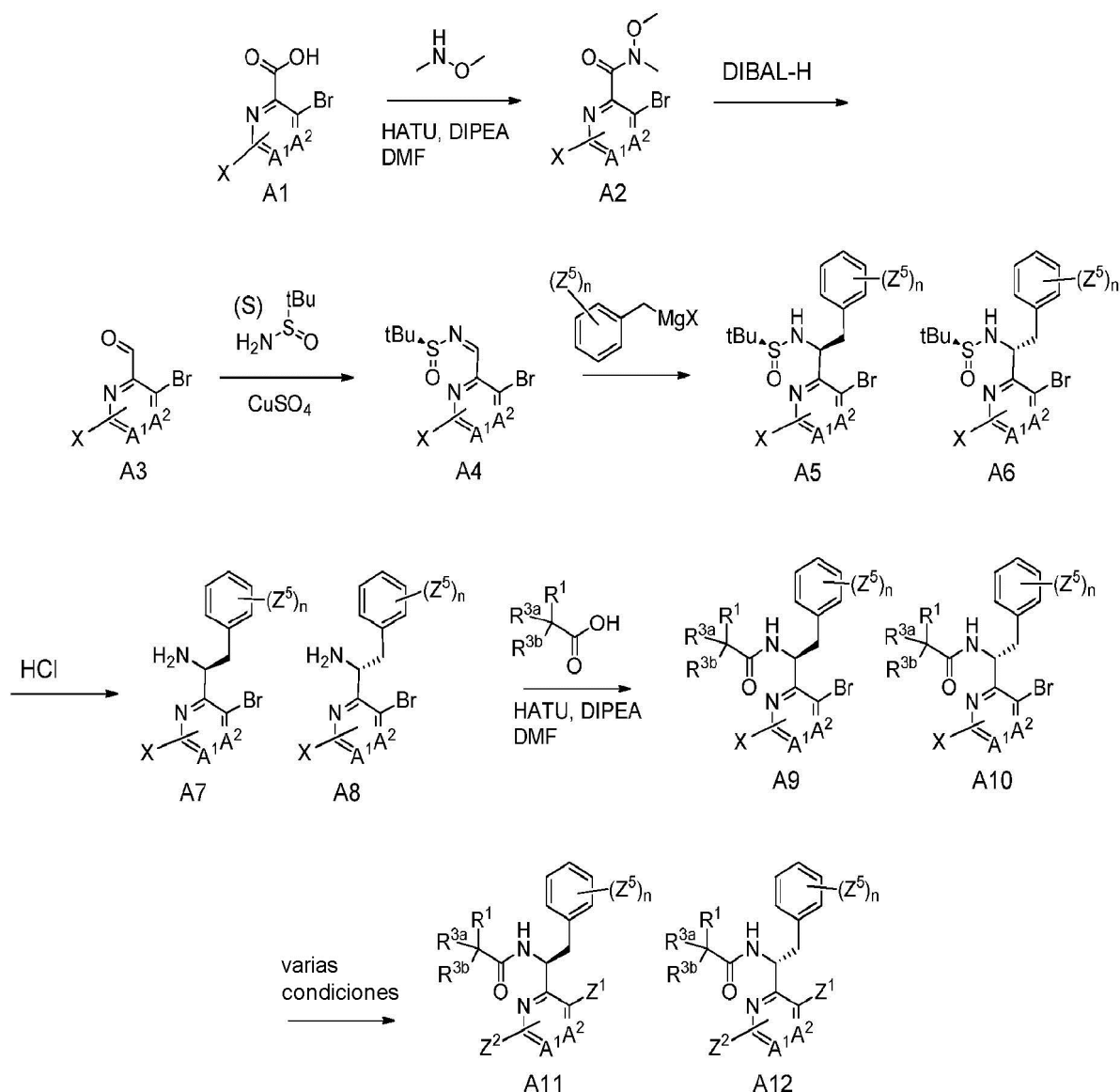




Procedimientos Sintéticos Generales

Los siguientes esquemas describen métodos que son útiles para preparar compuestos de fórmula I.

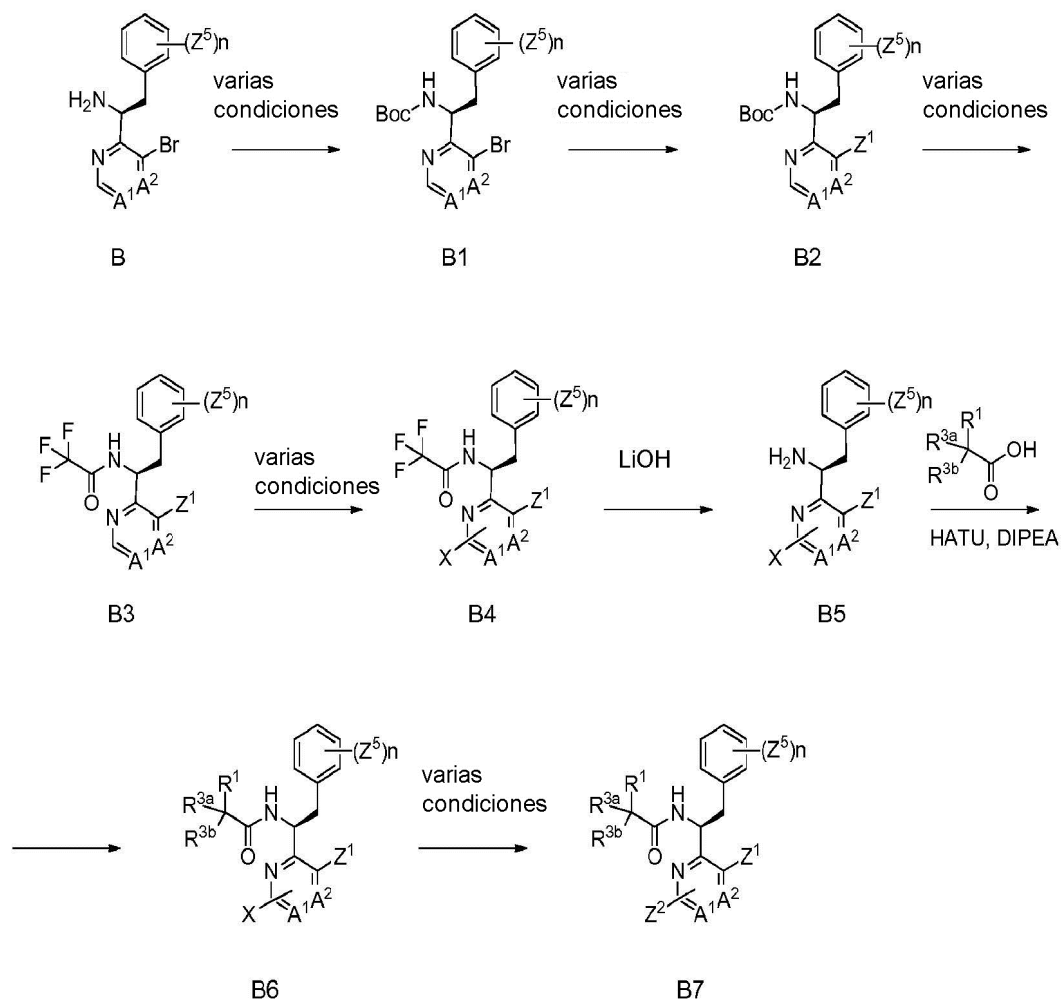
Esquema 1



El Esquema 1 describe una vía estereoselectiva general que se usa para preparar compuestos de fórmula I. Ácidos heteroarílicos de fórmula A1 (donde X representa un grupo químico diversificable como NH₂, SH, o halógeno que están adecuadamente protegidos) se convierten en los aldehídos correspondientes y luego se condensan con un auxiliar quiral para proporcionar una adición estereoselectiva de un reactivo nucleofílico. En el Esquema 1 se representa la conversión de un ácido heteroarílico A1 que contiene dos grupos funcionales diversificables (por ejemplo, X y Br) en el aldehído correspondiente. A esto le sigue la condensación del aldehído A3 con (S) terc-butano sulfonamida y la adición de un reactivo de Grignard para proporcionar una mezcla de A5 y A6 enriquecida en A5. Esta mezcla se separa mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar diastereómeros puros. La eliminación del agente auxiliar proporciona aminas A7 y A8 que se acoplan a una variedad de ácidos carboxílicos para proporcionar compuestos heteroarílicos de fórmula A9 y A10. La diversificación de A9 y A10 se logra por una variedad de métodos que incluyen alquilación, acilación, cianación, desplazamiento aromático nucleófilo, y reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal, como acoplamientos de Suzuki, acoplamientos de tipo Buchwald-Hartwig y acoplamientos de Sonogashira.

El Esquema 2 describe una ruta estereoselectiva general que puede usarse para preparar ciertos compuestos de fórmula I.

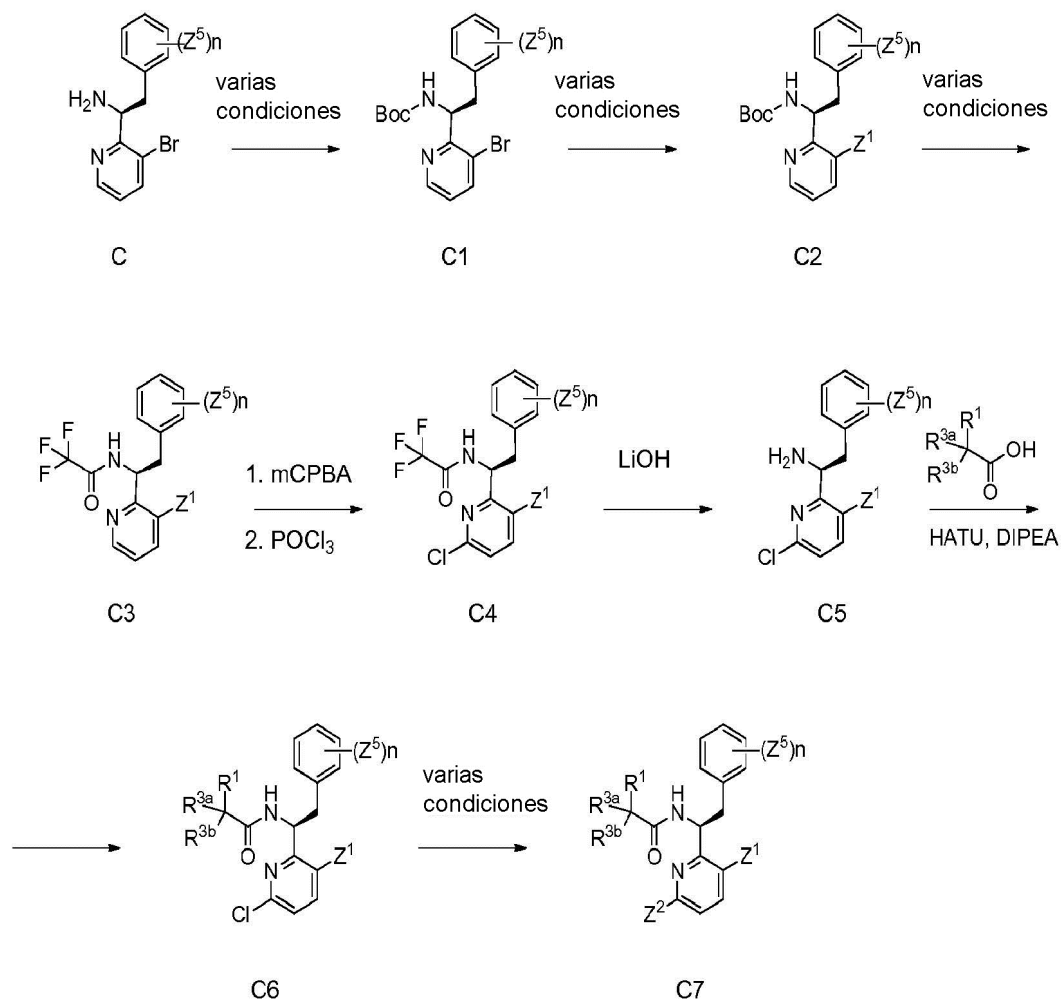
Esquema 2



En el Esquema 2 se representa la protección de la amina **B** a un compuesto de fórmula **B1**. La diversificación del haluro se puede realizar para introducir un grupo Z^1 adecuado que incluya reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal, como acoplamientos de Suzuki. Después de la conversión del grupo protector amina, el grupo funcional X puede introducirse como se representa en la fórmula **B4**. Después de desbloquear la amina, los compuestos de fórmula **B5** se acoplan a una variedad de ácidos carboxílicos para proporcionar compuestos heteroarílicos de fórmula **B6**. La diversificación de **B6** se realiza mediante una variedad de métodos que incluyen cianación, desplazamiento aromático nucleófilo y reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal, como acoplamientos de Suzuki, acoplamientos de tipo Buchwald-Hartwig y acoplamientos de Sonogashira, proporcionan compuestos de fórmula **I**.

El Esquema 3 describe una vía estereoselectiva general que se puede usar para preparar ciertos compuestos de fórmula **I**.

Esquema 3



En el Esquema 3 se representa la protección de la amina **C** a un compuesto de fórmula **C1**. La diversificación del haluro puede realizarse para introducir un grupo Z^1 adecuado que incluya reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal, como acoplamientos de Suzuki. Después de la conversión del grupo protector amina, puede introducirse un haluro tal como un **C1** representado en la fórmula **C4**. Después de desbloquear la amina, los compuestos de fórmula **C5** se acoplan a una variedad de ácidos carboxílicos para proporcionar compuestos heteroarílicos de fórmula **C6**. La diversificación de **C6** se realiza mediante una variedad de métodos que incluyen cianación, desplazamiento aromático nucleófilo y reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal, como acoplamientos de Suzuki, acoplamientos de tipo Buchwald-Hartwig y acoplamientos de Sonogashira que proporcionan compuestos de fórmula **I**.

Terapia de combinación

En ciertas realizaciones, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales, para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección. En una realización, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales, para su uso en un método para tratar una infección por VIH en un humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

En ciertas realizaciones, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en la presente, 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 tratamiento de una infección por VIH.

Un compuesto como se divulga en la presente (por ejemplo, cualquier compuesto de Fórmula (I)) puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, de 50 mg a 1000 mg de compuesto).

En ciertas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, se proporcionan kits que comprenden un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

En algunas de las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste de inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no de nucleósidos o no de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos o de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores competitivos de nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH como las divulgadas en la WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH (por ejemplo, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41 (es decir, inhibidores de la fusión) e inhibidores de la unión a CD4), inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, vacunas contra el VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de reversión de la latencia (por ejemplo, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores del proteasoma, activadores de la proteína quinasa C (PKC) e inhibidores de BRD4), compuestos dirigidos a la cápside del VIH ("inhibidores de la cápside"; por ejemplo, inhibidores de polimerización de la cápside o compuestos disruptores de la cápside, inhibidores de la nucleocápside p7 (NCp7) del VIH, inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH), potenciadores farmacocinéticos, terapias basadas en el sistema inmune (por ejemplo, moduladores de Pd-1, moduladores de Pd-L1, moduladores de receptores tipo toll, agonistas de IL-15), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" (por ejemplo, DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Derivados de Fab), incluidos aquellos dirigidos a gp120 o gp41 del VIH, fármacos de combinación contra el VIH, inhibidores de la proteína de la matriz de p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de la isomerasa A de la peptidil-prolil cis-trans, inhibidores de la isomerasa del disulfuro de proteínas, antagonistas del receptor C5a del complemento, inhibidores de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, VIH -1 moduladores Nef, moduladores de tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa-3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de la integrina, inhibidores de nucleoproteínas, moduladores del factor de corte y empalme, moduladores de proteínas 1 que contienen dominios COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores de no integrina 1 que se apropian de ICAM-3 dendríticos, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependientes de la ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la helicasa del ARN DDX3X dependiente de ATP, compuestos como los divulgados en la WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidad de Pennsylvania), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) y WO 2012/003498 (Gilead Sciences) y WO 2013/006792 (Pharma Resources), y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste de inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no de nucleósidos o no de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos o de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, potenciadores farmacocinéticos, y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, el comprimido puede contener otro ingrediente activo para tratar el VIH, como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no de nucleósidos o no de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósidos o de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, tales comprimidos son adecuados para su dosificación una vez al día.

En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

- 5 (1) Fármacos de combinación seleccionados del grupo que consiste de ATRIPLA® (efavirenz + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina), COMPLERA® (EVIPLERA®, rilpivirina + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina), STRIBILD® (elvitegravir+cobicistat+tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina), dolutegravir+abacavir sulfato + lamivudina, dolutegravir + abacavir sulfato + lamivudina, lamivudina + nevirapina + zidovudina, dolutegravir+rilpivirina, atazanavir sulfato + cobicistat, darunavir + cobicistat, efavirenz + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato + emtricitabina + cobicistat + elvitegravir, Vacc-4x + romidapsina, darunavir + tenofovir alafenamida hemifumarato+ emtricitabina + cobicistat, APH-0812, raltegravir + lamivudina, KALETRA® (ALUVIA®, lopinavir+ ritonavir), atazanavir sulfato + ritonavir, COMBIVIR® (zidovudina+lamivudina, AZT+3TC), EPZICOM® (Livexa®, abacavir sulfato + lamivudina, ABC+3TC), TRIZIVIR® (abacavir sulfato+zidovudina+lamivudina, ABC+AZT+3TC), TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina, TDF+FTC), tenofovir + lamivudina y lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato;
- 10 (2) Inhibidores de la proteasa del VIH seleccionados del grupo que consiste de amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, fosamprenavir calcio, indinavir, indinavir sulfato, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, nelfinavir mesilato, saquinavir, saquinavir mesilato, tipranavir, brecanavir, darunavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), TMC-310911, y TMB-657;
- 15 (3) Inhibidores no de nucleosídicos o no de nucleotídicos del VIH de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste de delavirdina, mesilato de delavirdina, nevirapina, etravirina, dapivirina, doravirina, rilpivirina, efavirenz, KM-023, VM-1500, lentinan y AIC- 292;
- 20 (4) Inhibidores de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste de VIDEX® y VIDEX® EC (didanosina, ddl), zidovudina, emtricitabina, didanosina, stavudina, zalcitabina, lamivudina, censavudina, abacavir, sulfato de abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, fosfazid, fozivudina tidoxil, apricitabina, amdoxovir, KP-1461, fosalvudina tidoxil, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir alafenamida fumarato, adefovir, adefovir dipivoxil, y festinavir;
- 25 (5) Inhibidores de la integrasa del VIH seleccionados del grupo que consiste de curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicaffelquinic, derivados del ácido 3,5-dicaffelquinic, ácido aurintricarboxylic, derivados del ácido aurintricarboxylic, éster fenilico del ácido cafeico, derivados del éster fenilico del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir y cabotegravir;
- 30 (6) Inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico, o alostérico, (NCINI) del VIH, seleccionados del grupo que consiste de CX-05168, CX-05045 y CX-14442;
- 35 (7) Inhibidores de gp41 del VIH seleccionados del grupo que consiste de enfuvirtida, sifuvirtida y albuvirtida;
- 40 (8) Inhibidores de la entrada del VIH seleccionados del grupo que consiste de cenicriviroc;
- 45 (9) Inhibidores de gp120 del VIH seleccionados del grupo que consiste de Radha-108 (Receptol) y BMS-663068;
- 50 (10) Inhibidores de CCR5 seleccionados del grupo que consiste de aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, Adaptavir (RAP-101), TBR-220 (TAK-220) y vMIP (Haimipu);
- 55 (11) Inhibidores de la unión a CD4 seleccionados del grupo que consiste de ibalizumab;
- 60 (12) Inhibidores de CXCR4 seleccionados del grupo que consiste de plerixafor, ALT-1188, vMIP y Haimipu;
- (13) Potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste de cobicistat y ritonavir;
- 55 (14) Terapias basadas en el sistema inmune seleccionadas del grupo que consiste de dermaVir, interleucina-7, lexgenleucel-T (VRX-496), plaquenil (hidroxicloroquina), proleucina (aldesleucina, IL-2), interferón alfa, interferón alfa-2b, interferón alfa-n3, interferón alfa pegilado, interferón gamma, hidroxiurea, micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado de éster micofenolato mofetilo (MMF), WF-10, ribavirina, IL-2, IL-2 XL, IL-12, polímero de polietilenimina (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, moduladores de receptores tipo toll (tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, th10, tlr11, tlr12 y tlr7), e IR-103;
- 60 (15) vacunas contra el VIH seleccionadas del grupo que consiste de vacunas peptídicas, vacunas con proteínas de subunidades recombinantes, vacunas de vector vivo, vacunas de ADN, vacunas de partículas similares a virus (vacuna de pseudovirión), vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), Remune, ITV-1, Contre
- 65

Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), PEP-6409, Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus recombinante de ADN multiclado-5 (rAd5), Pennvax-G, VRC-HIV MAB060-00-AB, AVX-101, Tat Oyi vaccine, AVX-201, HIVLAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas adyuvadas con poli-ICLC, Tatmmune, GTU-multiHIV (FIT-06), AGS-004, gp140[delta]V2.TV1+ MF-59, rVSVIN HIV-1 gag vaccine, SeV-Gag vaccine, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, Vichrepol, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, ThV-01, TUTI-16, VGX-3300, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C + Ad4-mGag), EN41-FPA2, PreVaxTat, TL-01, SAV-001, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201 y ADN-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505);

(16) Anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" (como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab), incluyendo aquellos que se dirigen a gp120 o gp41 del VIH seleccionados del grupo que consiste de bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, KD-247, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8 y VRC07;

(17) Agentes de reversión de la latencia seleccionados del grupo que consiste de inhibidores de la histona desacetilasa, como romidepsina, vorinostat, panobinostat; Inhibidores del proteasoma como velcade; activadores de proteína quinasa C (PKC) como indolactama, prostratina, Ingenol B y DAG-lactonas, ionomicina, GSK-343, PMA, SAHA, inhibidores de BRD4, IL-15, JQ1 y disulfiram;

(18) Inhibidores de la nucleocápside p7 del VIH (NCp7) seleccionados del grupo que consiste de azodicarbonamida;

(19) Inhibidores de la maduración del VIH seleccionados del grupo que consiste de BMS-955176 y GSK-2838232;

(20) Los compuestos divulgados en las WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), WO 2013/006792 (Pharma Resources), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) y WO 2012/003498 (Gilead Sciences);

y

(21) Otros fármacos para tratar el VIH seleccionados del grupo que consiste de REP 9, Cytolin, CYT-107, alisporivir, NOV-205, IND-02, metenkefalin, PGN-007, Acemannan, Gamimmune, SCY-635, Prolastin, ácido 1,5-dicaffeoilquinico, BIT-225, RPI-MN, VSSP, Hlviral, IMO-3100, SB-728-T, RPI-MN, VIR-576, HGTV-43, MK-1376, rHIV7-shl-TARCCR5RZ, terapia génica MazF, BlockAide y PA-1050040 (PA-040)..

En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. El uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos. En una realización específica, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa y un inhibidor no de nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa. En otra realización específica, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, y un compuesto que inhibe la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos del VIH de transcriptasa inversa, un inhibidor no de nucleósidos del VIH de transcriptasa inversa y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos de VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor no de nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con por lo menos un inhibidor de nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la integrasa, y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos inhibidores de nucleósidos o nucleótidos del VIH de transcriptasa inversa.

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de raltegravir, Truvada® (tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina, TDF+FTC), maraviroc, enfuvirtida, Epzicom® (Livexa®, abacavir sulfato +lamivudina, ABC+3TC), Trizivir® (abacavir sulfato+zidovudina+lamivudina, ABC+AZT+3TC), adefovir, adefovir dipivoxil, Stribild® (elvitegravir+cobicistat+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), rilpivirina, rilpivirina hidróclorida, Complera® (Eviplera®, rilpivirina+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), Cobicistat, Atripla® (efavirenz+tenofovir disoproxil fumarato +emtricitabina), atazanavir, atazanavir sulfato, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir+ritonavir), ritonavir, emtricitabina, atazanavir sulfato + ritonavir, darunavir, lamivudina, Prolastin, fosamprenavir, fosamprenavir calcio, efavirenz, Combivir® (zidovudina+lamivudina, AZT+3TC), etravirina, nelfinavir, nelfinavir mesilato, interferon, didanosina, stavudina, indinavir, indinavir sulfato, tenofovir + lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, saquinavir mesilato, aldesleucina, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, delavirdina mesilato, Radha-108 (Receptol), Hiviral, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, efavirenz + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, fosfazid, lamivudina + nevirapina + zidovudina, abacavir, abacavir sulfato, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida and tenofovir alafenamida hemifumarato

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato.

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida hemifumarato.

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de: sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de emtricitabina y lamivudina.

En una realización particular, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de: tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; o 10-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se divulgado en la presente (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) puede combinarse con los agentes proporcionados en la presente en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) de la misma manera que si cada combinación de dosificaciones se enumerarse específica e individualmente.

En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-250; 200-300; 200-350; 250-350; 250-400; 350-400; 300-400; o 250-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se divulgado en la presente (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) puede combinarse con los agentes proporcionados en la presente en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 50 mg a 500 mg de compuesto) de la misma manera que si cada combinación de dosificaciones se enumerarse específica e individualmente.

En ciertas realizaciones, cuando un compuesto divulgado en la presente se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se ha descrito anteriormente, los componentes de la composición se

administran como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

5 En ciertas realizaciones, un compuesto d divulgado en la presente se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea a un paciente, por ejemplo, como una forma de dosificación sólida para administración oral.

10 En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado en la presente se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La co-administración de un compuesto divulgado en la presente con uno o más agentes terapéuticos adicionales se refiere de manera general a la administración simultánea o secuencial de un compuesto divulgado en la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de tal manera que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto divulgado en la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales están presentes en el cuerpo del paciente.

15 La co-administración incluye la administración de dosificaciones unitarias de los compuestos divulgado en la presente antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, la administración del compuesto divulgado en la presente a los segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto divulgado en la presente se administra primero, seguida al de segundos o minutos de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras realizaciones, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto divulgado en la presente al de segundos o minutos. En algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto divulgado en la presente se administra primero, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguidos, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto divulgado en la presente.

30 En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos divulgados en la presente se combinan con uno o más agentes terapéuticos activos diferentes en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea o secuencial a un paciente. En ciertas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que incluye uno o más de los compuestos divulgados en la presente combinados con uno o más agentes terapéuticos activos. En ciertas realizaciones, los compuestos divulgados en la presente se combinan con uno o más agentes terapéuticos activos en una forma de dosificación sólida. La terapia de combinación puede administrarse como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

40 En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos divulgados en la presente se co-administran con uno o más agentes terapéuticos activos. La co-administración de un compuesto divulgado en la presente con uno o más agentes terapéuticos activos se refiere de manera general a la administración simultánea o secuencial de un compuesto divulgado en la presente y uno o más agentes terapéuticos activos diferentes, de tal manera que las cantidades terapéuticamente eficaces divulgadas en la presente y uno o más agentes terapéuticos activos diferentes están presentes en el cuerpo del paciente.

45 En otra realización más, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales tales como los divulgados anteriormente, para su uso en un método para tratar una infección por VIH.

50 Formulaciones Farmacéuticas

Los compuestos divulgados en la presente se formulan con portadores convencionales (por ejemplo, ingrediente inactivo o material excipiente) que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes que incluyen deslizantes, rellenos, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril y, cuando están destinadas para una administración diferente a la administración oral, serán generalmente isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes como los que se exponen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes como EDTA, carbohidratos como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. Una realización proporciona la formulación como una forma de dosificación sólida que incluye una forma de dosificación oral sólida. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero generalmente es de aproximadamente 7 a 10.

65 Aunque es posible que los ingredientes activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas (composiciones). Las formulaciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, de la presente divulgación comprenden por lo menos un ingrediente activo, como se ha definido

anteriormente, junto con uno o más portadores aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El portador(es) debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y ser fisiológicamente inocuo para el receptor de la misma.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con ingredientes inactivos (por ejemplo, un portador, excipientes farmacéuticos, etc.) que constituyen uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme y a fondo el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones divulgadas en la presente que son adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas que incluyen, pero no están limitadas a, cápsulas, obleas, o comprimidos, cada uno de los cuales conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo.

Las formulaciones farmacéuticas divulgadas en la presente comprenden uno o más compuestos divulgados en la presente junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración deseado. Cuando se usan para uso oral, por ejemplo, pueden prepararse comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para su uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación sabrosa. Los comprimidos que contienen el ingrediente activo en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y disgregación, como almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas, incluyendo microencapsulación para retrasar la disgregación y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso temporal como gliceril monoestearato o gliceril distearato solo o con una cera.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con los ingredientes inactivos para producir una forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, una forma de dosificación para administración oral a seres humanos contiene aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo formulado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador (por ejemplo, ingrediente inactivo o material excipiente). En ciertas realizaciones, una forma de dosificación (por ejemplo, para administración oral a humanos) contiene: de 10 mg a 1000 mg o de 50 mg a 1000 mg o de 100 mg a 1000 mg o de 200 mg a 1000 mg o de 300 mg a 1000 mg o de 10 mg a 800 mg o de 10 mg a 600 mg o de 10 mg a 500 mg o de 10 mg a 400 mg o de 10 mg a 300 mg o de 50 mg a 800 mg o de 100 mg a 600 mg o de 150 mg a 500 mg o de 200 mg a 400 mg o de 50 mg a 500 mg o de 10 mg a 300 mg o de 50 mg a 300 mg o de 10 mg a 200 mg o de 50 mg a 200 mg o de 100 mg a 300 mg o de 100 mg a 200 mg o de 200 mg a 300 mg de material activo (por ejemplo, un compuesto de fórmula I). En ciertas realizaciones, una forma de dosificación para administración oral a humanos contiene por lo menos cualquiera de 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250 o 300 mg y no más de 500 o 800 o 1000 mg de material activo (por ejemplo, de por lo menos 50 mg a no más de 500 mg). En algunas realizaciones, una forma de dosificación para administración oral a humanos contiene por lo menos cualquiera de 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250 o 300 mg o no más de 500 o 800 o 1000 mg de material activo. En algunas realizaciones, una forma de dosificación para administración oral a humanos contiene cualquiera de 10, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 o 1000 mg de material activo. Se entiende que una forma de dosificación en una cantidad proporcionada en la presente puede administrarse a un paciente (por ejemplo, un humano con necesidad de ello) de acuerdo con un régimen de dosificación proporcionado en la presente, como una dosificación de una vez, dos veces o tres veces al día. En un aspecto, un régimen de dosificación proporciona la administración de por lo menos 10 mg y no más de 1.000 mg de material activo (por ejemplo, un compuesto de fórmula I) diariamente, y se entiende que la cantidad se puede proporcionar en cualquier forma de dosificación y cantidad adecuadas (por ejemplo, 500 mg dos veces al día o 1.000 mg una vez al día proporcionarían la misma cantidad de 1.000 mg/día de dosificación). La presente divulgación abarca una dosificación diaria a un individuo (por ejemplo, un humano con necesidad de ello) de una forma de dosificación del compuesto (por ejemplo, un compuesto de fórmula I) que contiene por lo menos 50 mg y no más de 300 mg de compuesto. En ciertas realizaciones, el material portador varía de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95% de las composiciones totales (peso: peso).

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados con anterioridad, las formulaciones de la presente divulgación pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

La presente divulgación proporciona además composiciones veterinarias que comprenden por lo menos un ingrediente activo como se define anteriormente junto con un portador veterinario.

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

La dosis efectiva de ingrediente activo depende por lo menos de la naturaleza de la afección que se está tratando, de la toxicidad, de si el compuesto se está usando profilácticamente (dosis más bajas), del método de administración y de la formulación farmacéutica, y se determinará por el practicante clínico usando estudios de escalada de dosis convencionales.

Vías de Administración

Uno o más compuestos divulgados en la presente (referidos en la presente como los ingredientes activos) se administran por cualquier vía apropiada para la condición a tratar. Las vías adecuadas incluyen 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, por ejemplo, con la afección del destinatario. Una ventaja de los compuestos divulgados en la presente es que están oralmente biodisponibles y pueden dosificarse oralmente.

Régimen de Dosificación

El compuesto, como un compuesto de Fórmulas I, puede administrarse a un individuo de acuerdo con un régimen de dosificación eficaz durante un período de tiempo o duración deseados, como por lo menos aproximadamente un mes, por lo menos aproximadamente 2 meses, por lo menos aproximadamente 3 meses, por lo menos aproximadamente 6 meses, o por lo menos aproximadamente 12 meses o más. En una variación, el compuesto se administra en un programa diario o intermitente durante la vida del individuo.

La dosificación o frecuencia de dosificación de un compuesto de Fórmulas I puede ajustarse a lo largo del tratamiento, por ejemplo, en base al criterio del médico administrador.

El compuesto puede administrarse a un individuo (por ejemplo, un humano) en una cantidad eficaz. En un aspecto, el compuesto se administra una vez al día. En un aspecto, el compuesto se administra dos veces al día. En un aspecto, el compuesto se administra tres veces al día. Se entiende que el compuesto puede administrarse en cualquier cantidad de dosificación proporcionada en la presente, como una cantidad de dosificación que proporcionaría por lo menos 10 mg/día de dosificación y no más de 1.000 mg/día de dosificación. Una vez que se adopta la dosis oral diaria, por ejemplo administrando una forma de dosificación que contiene de 50 mg a 300 mg de compuesto.

Las propiedades antivirales de un compuesto como se divulga en la presente se pueden determinarse usando la Prueba A que se describe a continuación.

Prueba A: Ensayo antiviral en Células MT4

Para el ensayo antiviral, se añadieron 40 µl de una concentración requerida para lograr una concentración de prueba 1X efectiva final del compuesto diluido en serie 3 veces en medio de cultivo con FBS al 10% a cada pocillo de una placa de 384 pocillos (10 concentraciones) por cuadruplicado. Las células MT-4 se mezclaron luego con VIH-IIIb a un m.o.i de 0.003 durante 1 hora, después de lo cual se añadieron inmediatamente 35 µl de mezcla de virus/células (2000 células) a cada pocillo que contenía 40 µl de compuesto diluido. Las placas se incubaron a 37° C durante 5 días. Después de 5 días de incubación con TM, se añadieron 25 µl de Reactivo CellTiter-Glo concentrado 2X (N° de catálogo G7571, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) a cada pocillo que contenía células MT-4. La lisis celular se llevó a cabo incubando a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se leyó la quimioluminiscencia. Los valores de EC50 se calcularon como la concentración del compuesto que provocó una disminución del 50% en la señal de luminiscencia, una medida de la replicación del VIH-1. El porcentaje de inhibición de la destrucción celular inducida por el virus calculada a partir de la curva de respuesta a la dosis a una concentración de fármaco de 0,2 µM se muestra en la tabla siguiente.

Prueba B: Ensayo de citotoxicidad

La citotoxicidad del compuesto y los valores de CC₅₀ correspondientes se determinaron usando el mismo protocolo que se describe en el ensayo antiviral (Prueba A), excepto que se usaron células no infectadas.

Los compuestos de la presente invención demuestran actividad antiviral (Prueba A) como se muestra en la tabla siguiente. A continuación se muestran los valores correspondientes para CC₅₀ y el porcentaje de inhibición de la destrucción celular inducida por el virus en presencia de una concentración de fármaco de 0,2 μ M.

Compuesto	% de inhibición a 0.2 μ M	CC ₅₀ (nM)
1J	81	> 53192
2G	0	38400
3D	91	31644
4C	0	1267
5	5	> 53192
6	0	1656
7H	94	534
8	102	> 53192
9	25	> 53192
10C	21	> 51889
11	69	761
12	70	7703
13C	87	> 53192
14	1	> 53192
15B	68	3016
16	76	3003
17	66	3057
18C	90	2310
19	83	4627
20E	94	27704
21	100	11723
22C	93	17690
23C	100	9191
24D	100	15847
25	91	9920
26	94	15933
27	92	15848
28B	92	6065
29	100	12379
30B	100	19487
31	93	20174
32	95	8533
33	93	12542
34	87	10179
35	86	10105
36B	83	6572
37	80	8715
38	97	14276
39	95	10748
40	96	17047
41	98	2076
42	90	2768

(continuación)

Compuesto	% de inhibición a 0.2 μ M	CC ₅₀ (nM)
43H	99	4344
44	100	5644
45B	93	7349
46	96	17554
47	94	7968
48C	92	7273
49	92	20599
50B	92	10047
51B	89	19789
52	96	17131
53B	100	6807
54	100	11559
55	88	9938
56B	84	9017
57	100	20956
58	91	5192
59	95	10180
60D	94	> 27757
61C	93	7887
62B	93	14937
63	90	20655
64	98	16069
65	37	19307
66	92	11633
67	87	> 53192
68	100	7509
69	96	13605
70B	96	14185
71	97	> 53192
72	93	50313
73	100	6001
74	77	8621
75	81	5593
76	93	6674
77	90	7702
78	87	> 36630
79B	93	11505
80	89	20855
81E	87	> 57039
82	90	29592
83G	90	6574
84	88	6900
85	100	28557
86	93	21384
87	100	19465
88L	97	5788
89B	87	8312

(continuación)

Compuesto	% de inhibición a 0.2 μ M	CC ₅₀ (nM)
90	98	3036
91F	98	14580
92B	100	25872
93D	93	18297
94B	91	12354
95E	96	8749
96	82	20141
97C	89	15168
98D	94	10362
99C		
100	87	8197
101H	91	9095
102	88	7173
103	100	9214
104	100	8415
105D	88	6458
106C	100	2855
107	99	3642
108F		
109E	100	22334

Los datos anteriores representan una media en el tiempo de cada ensayo para cada compuesto. Para ciertos compuestos, se han realizado múltiples ensayos. En la tabla anterior, los valores de porcentaje de inhibición se han normalizado a 100%, donde el cálculo del porcentaje de inhibición habría dado como resultado un valor mayor que 100.

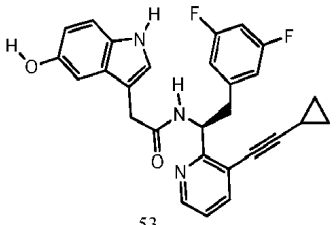
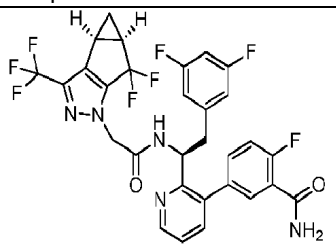
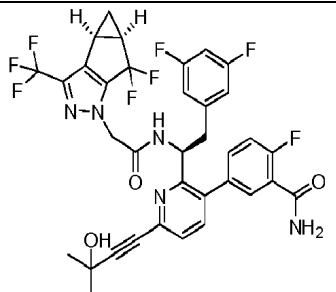
En una realización, los compuestos demuestran >10% de inhibición a 2 μ M. En una realización, los compuestos demuestran >30% de inhibición a 2 μ M. En una realización, los compuestos demuestran >50% de inhibición a 2 μ M. En una realización, los compuestos demuestran >70% de inhibición a 2 μ M. En una realización, los compuestos demuestran >75% de inhibición a 2 μ M. En una realización, los compuestos demuestran >80% de inhibición a 2 μ M. En una realización, los compuestos demuestran >85% de inhibición a 2 μ M. En una realización, los compuestos demuestran >90% de inhibición a 2 μ M. En una realización, los compuestos demuestran >95% de inhibición a 2 μ M. Debe entenderse que los compuestos divulgados en la presente pueden agruparse de acuerdo con su % de inhibición como se ha descrito anteriormente.

En una realización, los compuestos demuestran > 10% de inhibición a 0,2 μ M. En una realización, los compuestos demuestran >30% de inhibición a 0,2 μ M. En una realización, los compuestos demuestran >50% de inhibición a 0,2 μ M. En una realización, los compuestos demuestran >70% de inhibición a 0,2 μ M. En una realización, los compuestos demuestran >75% de inhibición a 0,2 μ M. En una realización, los compuestos demuestran > 80% de inhibición a 0,2 μ M. En una realización, los compuestos demuestran >85% de inhibición a 0,2 μ M. En una realización, los compuestos demuestran >90% de inhibición a 0,2 μ M. En una realización, los compuestos demuestran >95% de inhibición a 0,2 μ M. Debe entenderse que los compuestos divulgados en la presente pueden agruparse de acuerdo con su % de inhibición como se ha descrito anteriormente.

En una variación, un compuesto es de cualquiera de las fórmulas proporcionadas en la presente, en donde el compuesto exhibe del 85% -100% de inhibición de la destrucción celular inducida por virus a 2 μ M. En una variación, un compuesto es de cualquiera de las fórmulas proporcionadas en la presente, en donde el compuesto exhibe del 85% -100% de inhibición de la destrucción celular inducida por virus a 0,2 μ M. En otras realizaciones, un compuesto es de cualquiera de las fórmulas proporcionadas en la presente en donde el compuesto exhibe del 50-100, 60-100, 70-100, 80-100, o 90-100% de inhibición de la muerte celular inducida por virus a 2 μ M o a 0,2 μ M.

Se entiende que el % de inhibición puede evaluarse mediante técnicas conocidas en la técnica. En una variación particular, un compuesto es de cualquiera de las fórmulas proporcionadas en la presente en donde el compuesto exhibe del 85% -110% de inhibición de la destrucción celular inducida por virus a 2 μ M o a 0,2 μ M como se mide por el método proporcionado en las secciones Prueba A y Prueba B tratadas anteriormente.

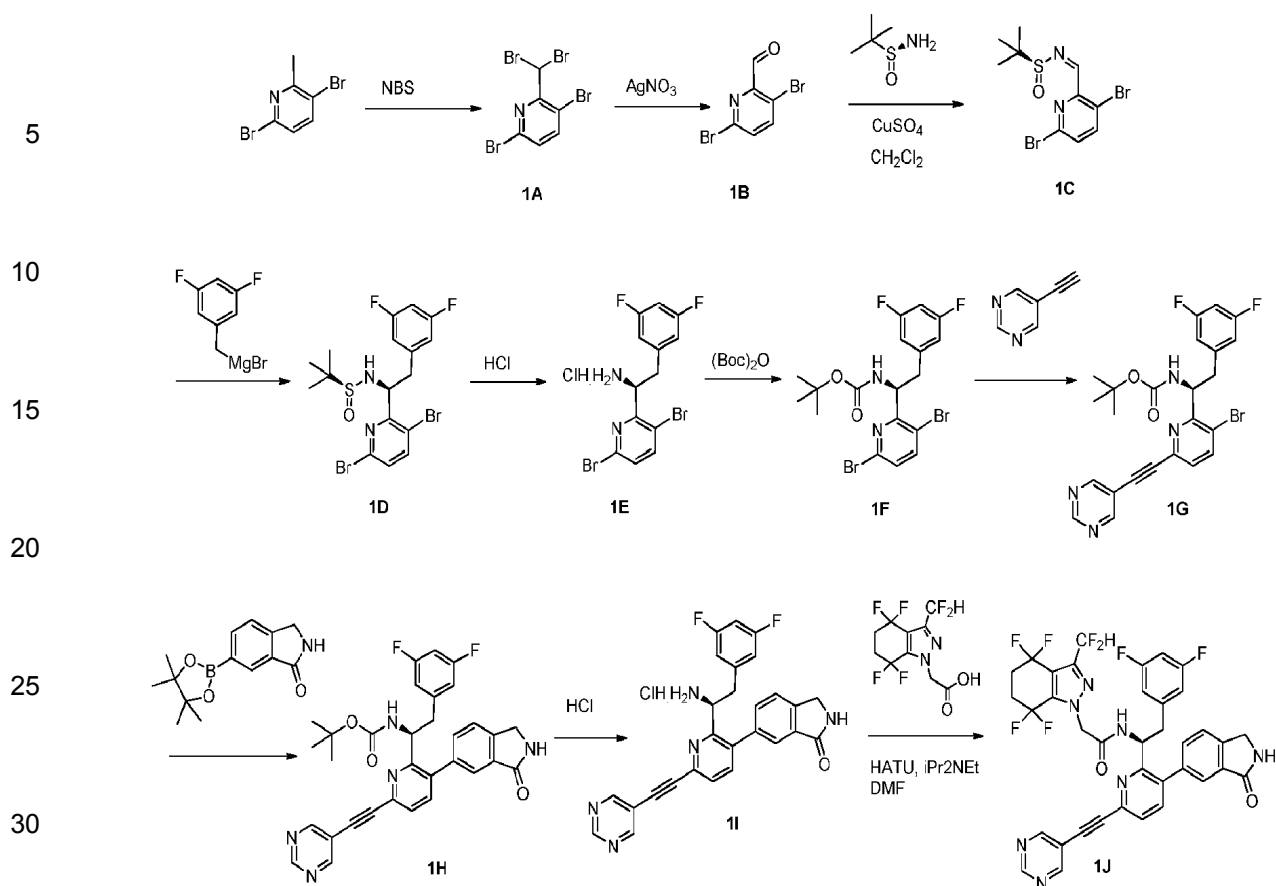
El porcentaje de inhibición también se calculó para ciertos compuestos en comparación con los compuestos anteriormente publicados (WO 2013/006738, compuestos X2 y 53) y se muestra a continuación. Datos de inhibición adicionales de ciertos compuestos de la Solicitud de PCT N° US2014/019663 (compuesto 18 a continuación). Las estructuras se representan para compuestos no divulgados en la presente solicitud. El porcentaje de inhibición de la destrucción celular inducida por el virus a 2 μ M y 0,2 μ M se midió mediante el método proporcionado en las secciones de Prueba A y Prueba B tratadas anteriormente.

Compuesto	Respuesta a 2 μ M	Respuesta a 0.2 μ M
 53	33	0
2G	6	0
96	82	82
Compuesto	Respuesta a 2 μ M	Respuesta a 0.2 μ M
 X2	91	65
 18	96	96
15B	68	68
16	77	76
17	73	66
18C	94	90
19	88	83
35	86	86
107	99	99

Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado y si hay portadores farmacéuticos y/o compuestos farmacéuticamente activos, así como el tipo de formulación y modo de administración empleados, y tales variaciones o diferencias esperadas se contemplan en los resultados de acuerdo con la práctica de la presente divulgación.

Los ejemplos proporcionados en la presente describen la síntesis de los compuestos divulgados en la presente, así como los intermedios usados para preparar los compuestos. Debe entenderse que los pasos individuales descritos en la presente pueden combinarse. También debe entenderse que los lotes separados de un compuesto pueden combinarse y luego llevarse a cabo en el siguiente paso sintético.

Ejemplo 1



Síntesis de 3,6-dibromo-2-(dibromometil)piridina (**1A**): A una solución de 3,6-dibromo-2-metilpiridina (5,2 g, 21 mmol) en CCl_4 (50 ml) se añadió N-bromosuccinimida (7,57 g, 42 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,70 g, 4,3 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante la noche y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto (**1A**) se obtuvo después de cromatografía flash. MS (m/z): 409.66 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis de 3,6-dibromopicolinaldehído (**1B**): se añadió gota a gota una solución de nitrato de plata (7,6 g, 45 mmol) en agua (24 ml) a una solución de **1A** (7,36 g, 18 mmol) en EtOH a reflujo (90 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 80°C durante 5 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. A esto se le añadió agua (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (3 veces). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título **1B**. MS (m/z): 265.96. $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis de (S,Z)-N-((3,6-dibromopiridin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**1C**): El compuesto del título (**1C**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7C** del Ejemplo 7 utilizando el compuesto **1B**. MS (m/z) 368.86 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis de (S)-N-((S)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**1D**): El compuesto del título (**1D**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7D** del Ejemplo 7 utilizando **1C**. MS (m/z) 496.99 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del clorhidrato de (S)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanamina (**1E**): El compuesto del título (**1E**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7E** del Ejemplo 7 utilizando **1D**. MS (m/z) 393.29 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis de (1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (**1F**): el clorhidrato de (S)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanamina (**1E**, 236 mg, 0,55 mmol) se combinó con dicarbonato de di-terc-butilo (120 mg, 0,55 mmol) y TEA (153 μl , 1,1 mmol) en DCM (2 ml). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se dividió entre EtOAc y H_2O . Los compuestos orgánicos se separaron, se secaron, y se eliminan al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 492,81 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de (1-(3-bromo-6-(pirimidin-5-iletinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de (S)-terc-butilo

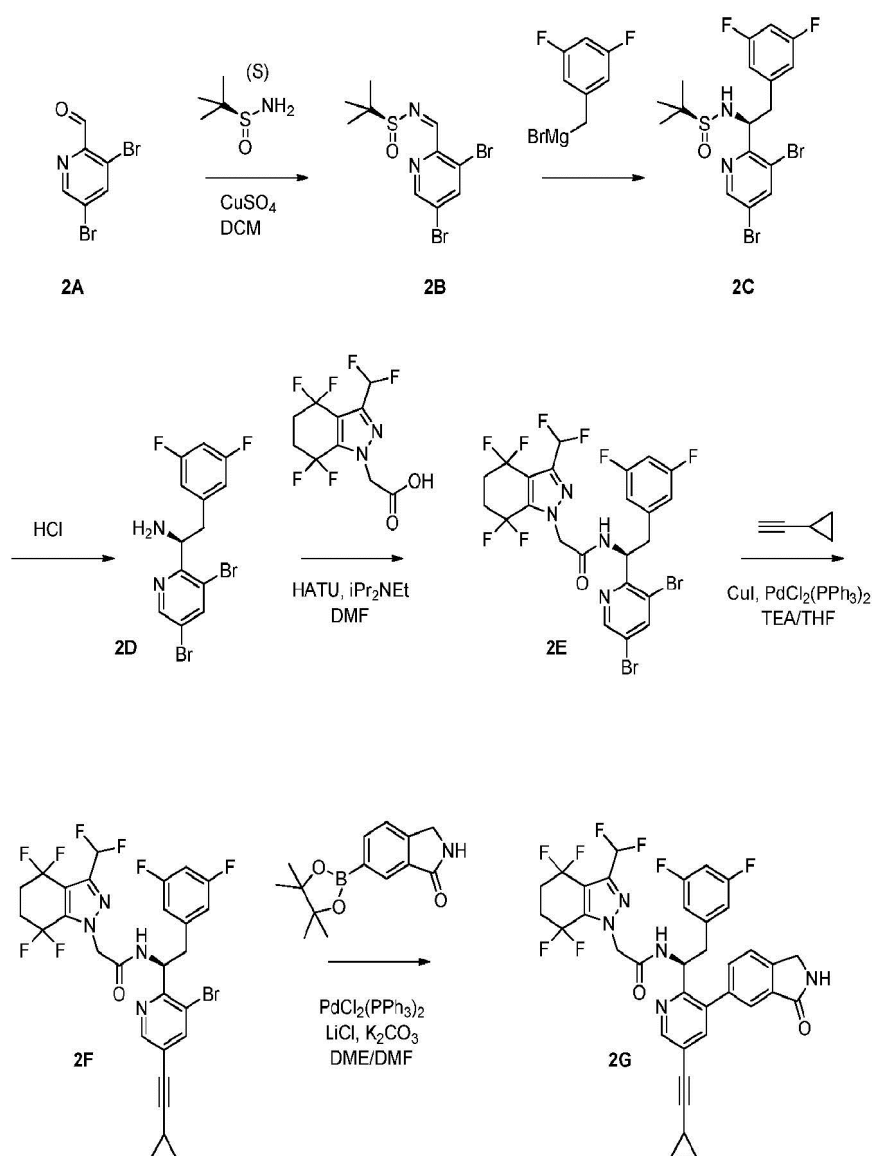
(**1G**): se desgasificó (1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (**1G** , 50 mg, 0,1 mmol) y 5-etinilpirimidina (11,5 mg, 0,11 mmol) en THF (0,2 ml) y se purgó con argón. A ello se le añadió TEA (0,05 ml), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7 mg, 0,01 mmol) y CuI (2 mg, 0,01 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a 40° C y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se dividió entre EtOAc y H₂O (más 0,1 ml de amoníaco). Los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*) 516.66 [M+H]⁺.

Síntesis de (2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(3-oxoisindolin-5-il)-6-(pirimidin-5-iletinil)piridin-2-il)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (**1H**): a una mezcla de (1-(3-bromo-6-(pirimidin-5-iletinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenilo)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (26 mg, 0,05 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isindolin-1-ona (20 mg, 0,075 mmol), LiCl (6 mg), y Na₂CO₃ (8,4 mg, 0,1 mmol) se añadió DME/DMF/H₂O (4/1/1,2 ml) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 150° C durante 20 minutos y luego se purificó por RP HPLC para proporcionar el producto deseado. MS (*m/z*) 567.89 [M+H]⁺.

Síntesis del clorhidrato de (S)-6-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(pirimidin-5-iletinil)piridin-3-il)isindolin-1-ona (**1I**): A (2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(3-oxoisindolin-5-il)-6-(pirimidin-5-iletinil)piridin-2-il)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (**1H**, 5 mg, 0,009 mmol) se añadió 1 ml de HCl 4N en dioxano. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se eliminó el solvente para proporcionar el producto del título. MS (*m/z*) 468.10 [M+H]⁺.

Síntesis de clorhidrato 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-(3-(3-oxoisindolin-5-il)-6-(pirimidin-5-iletinil)piridin-2-il)etil)acetamida (**1J**): A una mezcla de ácido 2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético (3 mg, 0,009 mmol), Compuesto **1I** (0,009 mmol) y HATU (4 mg, 0,011 mmol) en 0,5 ml de DMF se añadieron N,N-diisopropiletilamina (4,7 µl, 0,027 mmol). Se permitió que la reacción se agitase a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se purificó por RP HPLC para proporcionar el producto del título. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9.18 (s), 9.03 (s), 8.84 (d), 7.73 - 7.57 (m), 7.49 (d), 7.34 (s), 6.99 - 6.55 (m), 6.30 (d), 5.45 (t), 5.07 (s), 4.49 (s), 3.16 - 2.93 (m), 2.63 - 2.40 (m). MS (*m/z*): 752.01 [M+H]⁺.

Ejemplo 2



Síntesis de (S)-N-((3,5-dibromopiridin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**2B**): A 3,5-dibromopicolinaldehído (1,9 g, 7,17 mmol) en DCM (30 ml) se añadió (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida (870 mg, 7,17 mmol) y CuSO_4 (2,29 g, 14,3 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 15 h. Los sólidos se filtraron sobre celite. Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar 2,6 g del compuesto del título. MS (m/z) 368,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de (S)-N-((S)-1-(3,5-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**2C**): se disolvió (S)-N-((3,5-dibromopiridin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (2,6 g, 7,1 mmol) en THF (24 ml) y se enfrió a -78°C . Se añadió gota a gota bromuro de (3,5-difluorobencil)magnesio (34 ml, 0,25 M en Et_2O). La reacción se agitó a -78°C durante 3 horas, luego se dejó calentar a 0°C y se neutralizó. La reacción se dividió entre EtOAc y NH_4Cl ac.. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 496,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de (S)-1-(3,5-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanamina (**2D**): A (S)-N-((S)-1-(3,5-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (650 mg) disuelto en DCM (3 ml) se añadió HCl 4N en dioxanos (4 ml). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Los solventes se eliminaron al vacío y el producto bruto deseado se usó sin purificación adicional. MS (m/z) 393,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

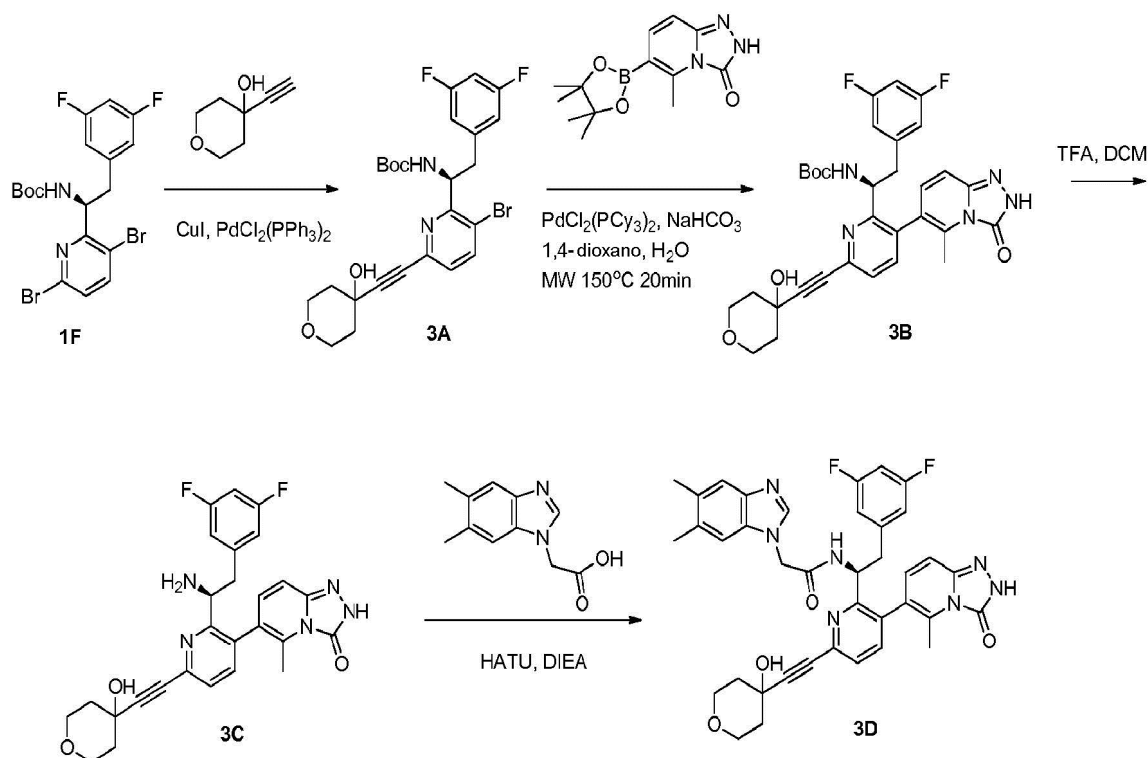
Síntesis de 1-(3,5-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etilcarbamato de (S)-terc-butilo (**2E**): se combinó (S)-1-(3,5-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanamina (780 mg, 1,84 mmol) con dicarbonato de di-terc-butilo (400 mg, 1,84 mmol) y TEA (515 μl , 3,7 mmol) en DCM (9 ml). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se dividió entre EtOAc y H_2O . Los compuestos orgánicos se separaron, se secaron, y se

eliminan en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 492,9 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-N-(1-(3-bromo-5-(ciclopropiletinil)piridin-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 (**2F**): el compuesto del título (**2F**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **1G** del Ejemplo 1 utilizando **2E** y etinilciclopropano. MS (m/z) 662,6 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-N-(1-(5-(ciclopropiletinil)-3-(3-oxoisindolin-5-il)piridin-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 (**2G**): El compuesto del título (**2G**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **1H** del Ejemplo 1 utilizando **2F**. MS (m/z) 714,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3



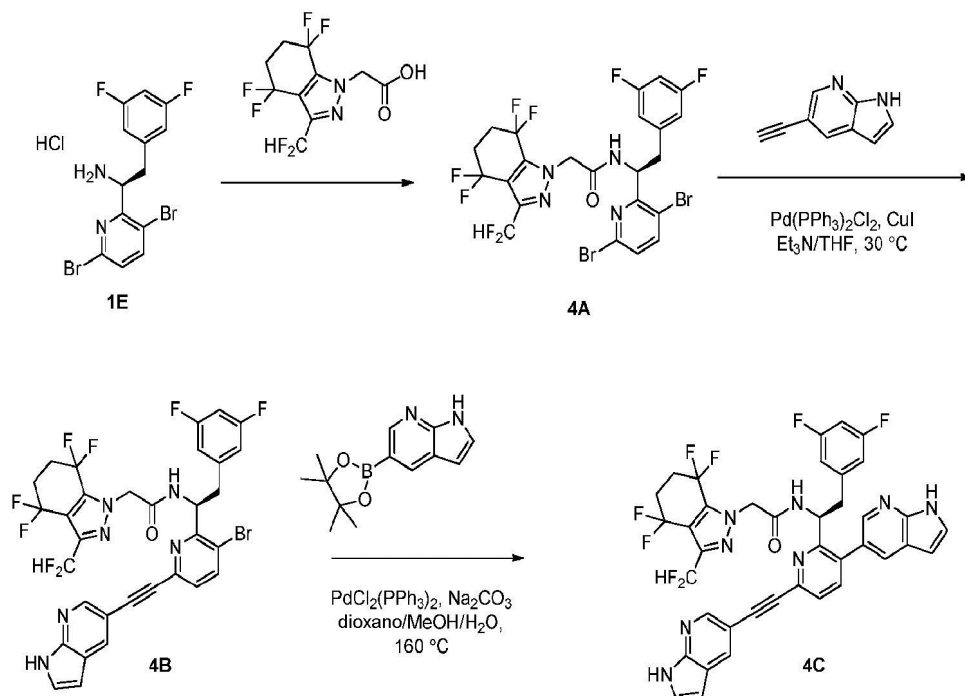
(1-(3-bromo-6-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (**3A**): El compuesto **1F** (300 mg, 0,61 mmol) se disolvió en metil-THF (desgasificado burbujeando N_2 durante 10 minutos), se añadieron TEA (0,25 ml, 1,83 mmol) y 4-etiniltetrahidro-2H-piran-4-ol (115 mg, 0,91 mmol), seguido por CuI (6 mg, 0,03 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (21 mg, 0,03 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora y luego se dividió entre EtOAc y agua. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (20-80% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto **3A**. MS (m/z) 537 $[M+H]^+$.

(2-(3,5-difluorofenil)-1-(6-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etnil)-3-(5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)piridin-2-il)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (**3B**): Se añadieron compuesto **3A** (41 mg, 0,076 mmol), 5-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (31 mg, 0,11 mmol), $PdCl_2(PCy_3)_2$ (6 mg, 0,008 mmol), $NaHCO_3$ (19 mg, 0,23 mmol), 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,3 ml) a un tubo de microondas. Se burbujeó N_2 en la mezcla de la reacción durante 2 minutos y luego se calentó en un reactor de microondas a 150° C durante 20 minutos. La reacción se dividió entre EtOAc y agua. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (10-80% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto **3B**. MS (m/z) 606 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-6-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etnil)piridin-3-il)-5-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (**3C**): El compuesto **3B** (33 mg, 0,054 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se añadió TFA (0,5 ml). La reacción se agitó durante 45 minutos y luego se concentró para proporcionar el compuesto **3C**. MS (m/z) 506 $[M+H]^+$.

Síntesis de (S)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(6-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etil)3-(5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)piridin-2-il)etil)-2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetamida (**3D**): el Compuesto **3D** se preparó como una mezcla de atropisómeros de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **108F** del Ejemplo **108** utilizando el compuesto **3Cy** ácido 2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acético. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.40 - 12.30 (m), 9.24 (dd), 9.06 (s), 7.70 - 7.51 (m), 7.18 (s), 7.07 - 6.90 (m), 6.85 (s), 6.76 - 6.63 (m), 5.89 - 5.84 (m), 5.74 (s), 5.15 - 4.94 (m), 4.01 (q), 3.87 - 3.77 (m), 3.67 - 3.57 (m), 3.37 (q), 3.15 (s), 3.06 (t), 2.37 - 2.09 (m), 2.00 - 1.91 (m), 1.83 - 1.72 (m), 1.24 - 1.03 (m), 0.87 - 0.79 (m). MS (m/z) 692 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

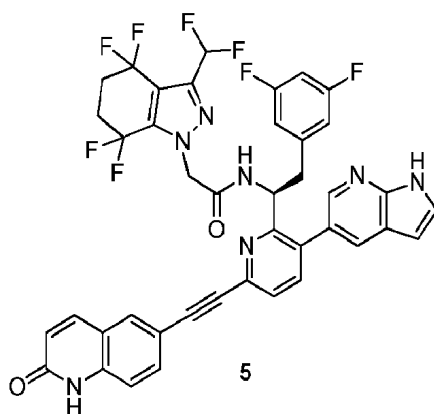


Síntesis de (S)-N-(1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**4A**): El compuesto del título (**4A**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **1J** del Ejemplo 1 utilizando **1E**.

Síntesis de (S)-N-(1-(6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etil)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 (**4B**): A (S)-N-(1-(3,6-dibromopiridin-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 (67 mg, 0,1 mmol) en THF (2 ml) se añadió trietilamina (0,6 ml), alquino (16 mg, 0,11 mmol), CuI (0,95 mg, 0,005 mmol) y *trans*-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,51 mg, 0,005 mmol). La mezcla de la reacción se desgasificó con argón y se agitó a 30° C durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc y luego se separaron los sólidos por filtración sobre Celite y gel de sílice eluyendo con EtOAc. La mezcla se concentró y el material bruto resultante se usó en el paso siguiente purificación adicional. MS (m/z) 737.54 [M+H]⁺.

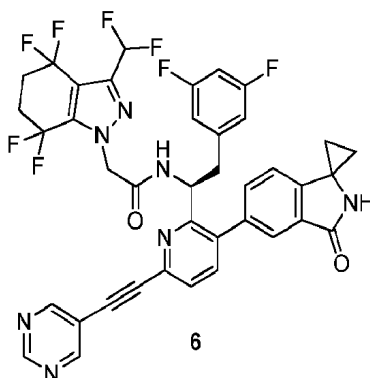
Síntesis de (S)-N-(1-(6-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etil)3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**4C**): el compuesto del título (**4C**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **1H** del Ejemplo 1 utilizando **4B** y 5-(4,4,5,5)-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.92 (d, 1H), 8.59 - 8.10 (m, 2H), 7.95 - 7.58 (m, 4H), 7.58 - 7.31 (m, 4H), 7.05 - 6.49 (m, 4H), 6.32 (d, 3H), 5.42 (s, 1H), 5.19 - 5.04 (m, 2H), 2.51 (d, 4H). MS (m/z) 775.21 [M+H]⁺.

Ejemplo 5



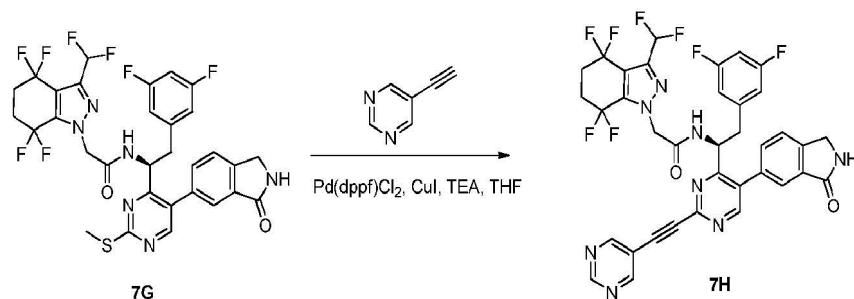
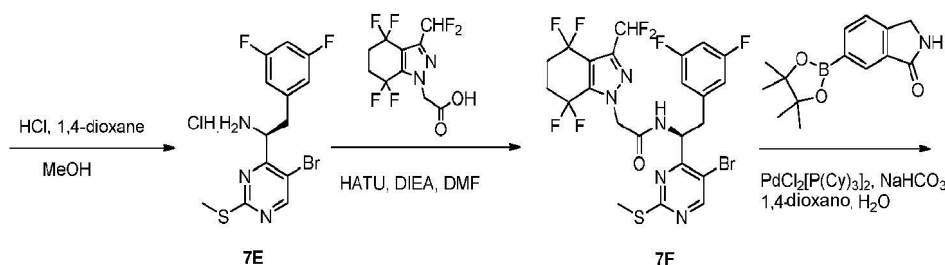
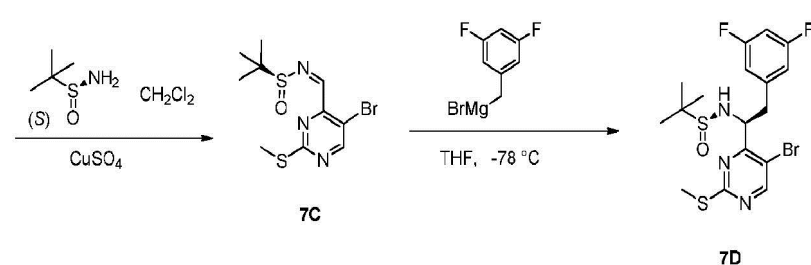
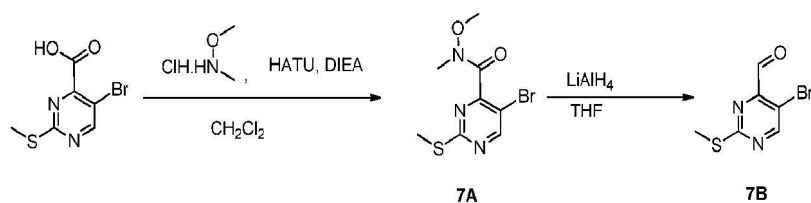
Síntesis de (S)-2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-1-il)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(6-((2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)etnil)-3-(1H-pirrol-2-il)piridin-2-il)etil)acetamida (**5**): El compuesto del título (**5**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **4C** del Ejemplo 4 utilizando 6-((trimetilsilil)etnil)quinolin-2(1H)-ona. MS (m/z) 802.10 [M+H]⁺.

Ejemplo 6



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-(3'-oxospiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-5-il)-6-(pirimidin-5-iletinil)piridin-2-il)etilo)acetamida (**6**): el compuesto del título (**6**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **4C** del Ejemplo 4 utilizando 5-etilpirimidina y 5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclopropano-1,1'-isoindolin]-3'-ona. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9.18 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 7.82 - 7.61 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.40 - 7.19 (m, 2H), 7.02 - 6.56 (m, 2H), 6.29 (d, 3H), 5.46 (d, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.15 - 2.98 (m, 2H), 2.71 - 2.41 (m, 4H), 1.68 - 1.44 (m, 4H). MS (m/z) 778.67 [M+H]⁺.

Ejemplo 7



45 Síntesis de 5-bromo-N-metoxi-N-metil-2- (metilitio)pirimidina-4-carboxamida (**7A**): a una mezcla de ácido 5-bromo-2-(metilitio)pirimidina-4-carboxílico (5 g, 20 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,9 g, 30 mmol) y HATU (9,1 g, 24 mmol) en 100 ml de CH₂Cl₂ a 0° C se añadió N,N-diisopropiletilamina (17,4 ml, 100 mmol). Se permitió que la mezcla de la reacción agitase a 0° C durante 30 min y después se diluyó con CH₂Cl₂. Se lavó con agua y salmuera media. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título **7A**. MS (*m/z*) 292.16 [M+H]⁺.

50 Síntesis de 5-bromo-2-(metilitio)pirimidina-4-carbaldehído (**7B**): Se añadió una solución de 5-bromo-N-metoxi-N-metil-2- (metilitio)pirimidina-4-carboxamida (**7A**, 8,2 g, 28 mmol) en THF (120 ml) gota a gota a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,06 g, 28 mmol) y THF (120 ml) a -78° C. La mezcla se agitó durante 10 minutos después de que finalizase la adición. Se añadieron sucesivamente H₂O (1,06 ml), solución acuosa al 15% de NaOH (1,06 ml) y H₂O (3,18 ml) a la mezcla a 0° C muy lentamente. El precipitado resultante se filtró y se lavó con THF. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar un producto bruto del compuesto del título. MS (*m/z*): 233.14, [M+H]⁺.

60 Síntesis de (S)-N-((5-bromo-2-(metilitio)pirimidin-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**7C**): Se añadió sulfato de cobre (II) (anhidro, 8,9 g, 56 mmol) a una solución de 5-bromo-2-(metilitio)pirimidina-4-carbaldehído (**7B**, ~28 mmol) y (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida (3,4 g, 28 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml). La suspensión se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La reacción se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ (3x20 ml). El filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título **7C**. MS (*m/z*)

337.7 [M+H]⁺

Síntesis de (S)-N-((S)-1-(5-bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**7D**): a una solución de (S)-N-((5-bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**7C**, 2,97 g, 8,8 mmol) en THF (18 ml) enfriado a -78° C se añadió gota a gota bromuro de 3,5-difluorobencilmagnesio (53 ml, 0,25 M en dietil éter, 13,3 mmol). Se permitió que la reacción se agitase a -78° C durante 10 minutos, se añadió NH₄Cl (sat. ac., 10 ml) a la reacción y se calentó a temperatura ambiente. Se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄(s). El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título **7D**. MS (*m/z*) 465.87 [M+H]⁺

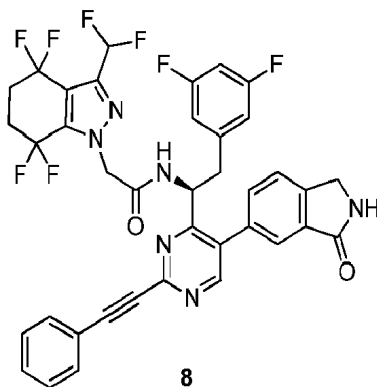
Síntesis del clorhidrato de (S)-1-(5-bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etanamina (**7E**): el Compuesto **7D** (8 g, 17,23 mmol) se disolvió en 35 ml de metanol y se enfrió a 0° C. A esto se añadió HCl 4N/l,4-dioxano (10,7 ml). Se permitió que la reacción se agitase durante 20 minutos y se le añadió éter dietílico. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y luego se secó para proporcionar el producto del título **7E**. MS (*m/z*) 362,02 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-N-(1-(5-bromo-2-(metiltio)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 (**7F**): Se enfrió una mezcla de ácido 2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético (604 mg, 2 mmol), compuesto **7E** (793 mg, 2 mmol) y HATU (912 mg, 2,4 mmol) en 10 ml de DMF a 0° C. A esto se le añadió gota a gota N, N-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6 mmol). Se permitió que la mezcla de la reacción se agitase a 0° C durante 10 minutos y luego se vertió lentamente en agua con hielo con agitación. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y luego se secó para proporcionar el producto del título **7F**. MS (*m/z*) 644.22 [M+H]⁺.

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-(2-(metiltio)-5-(3-oxoisindolin-5-il)pirimidin-4-il)etil)acetamida (**7G**): Se cargó un tubo de microondas con el compuesto **7F** (300 mg, 0,47 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isindolin-1-ona (181 mg, 0,7 mmol) y PdCl₂[P(cy)₃]₂ (17 mg, 0,023 mmol). A esto se añadieron 10 ml de 1,4-dioxano y 1,4 ml de solución acuosa de bicarbonato de sodio (1M). La mezcla de la reacción se calentó a 155° C durante 25 min en un sintetizador de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, luego se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título **7G**. MS (*m/z*) 697.32 [M+H]⁺.

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-(2-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-5-(3-oxoisindolin-5-il)pirimidin-4-il)etil)acetamida (**7H**): A una mezcla de CuI (2 mg, 0,01 mmol), [Pd(dppf)Cl₂] (4 mg, 0,005 mmol), 5-etinilpirimidina (10,5 mg, 0,1 mmol) y compuesto **7G** (35 mg, 0,05 mmol) se añadió THF (0,5 ml) y Et₃N (0,04 ml, 0,03 mmol). La mezcla de la reacción se calentó en un microondas a 150° C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc. A esto se le añadió Si-tiol (130 mg, 1,37 mmol/g) y la mezcla se agitó a 40° C durante 1 hora. Luego se filtró y el filtrado se lavó con NH₄OH ac al 10%, H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto del título. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄): δ 9.22 (s), 9.08 (d), 8.65 (s), 7.70 - 7.59 (m), 7.44 (d), 6.98 - 6.59 (m), 6.38 (d), 5.47 (q), 5.06 (s), 4.51 (s), 3.09 (d), 2.54 - 2.45 (m). MS (*m/z*) 752.97 [M+H]⁺.

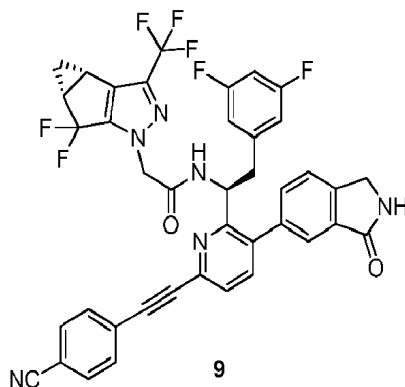
Ejemplo 8



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-(5-(3-oxoisindolin-5-il)-2-(feniletinil)pirimidin-4-il)etil)acetamida (**8**): El compuesto del título (**8**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7H** del Ejemplo 7, que utiliza el

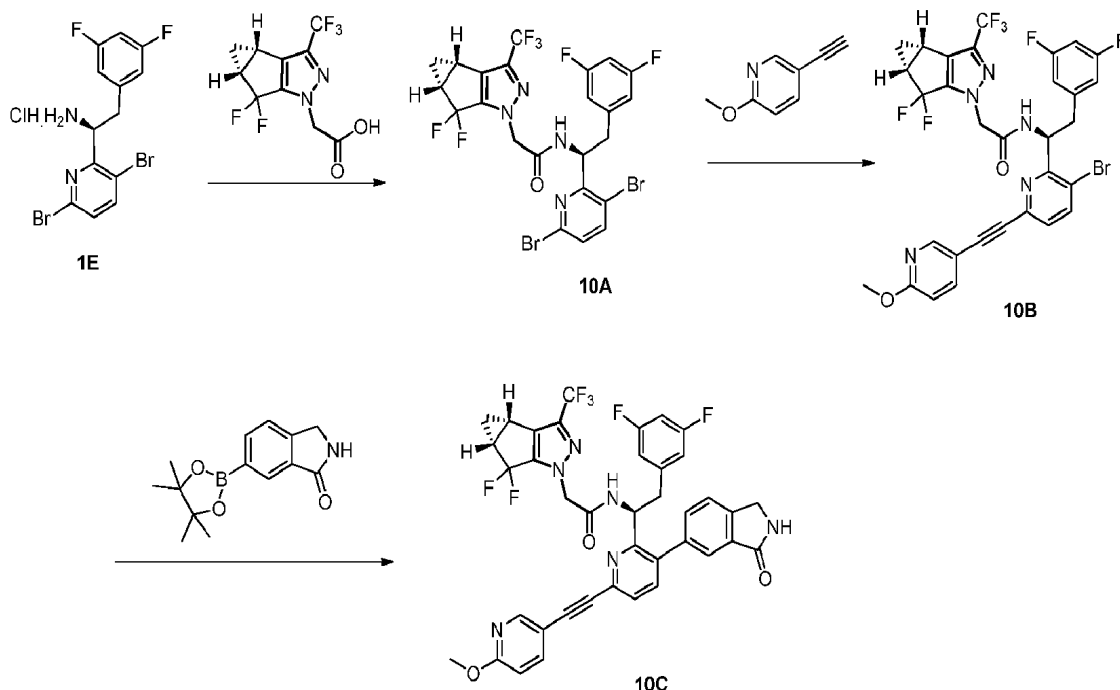
compuesto **7G** y etinilbenceno. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9.10 (d), 8.60 (s), 7.71 - 7.58 (m), 7.54 - 7.42 (m), 6.95 - 6.55 (m), 6.39 (d), 5.45 (q), 5.07 (d), 4.51 (s), 3.09 (d), 2.56 - 2.42 (m). MS (m/z) 751.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9



Síntesis de N-((S)-1-(6-((4-cianofenil)etnil)-3-(3-oxoisoinidolin-5-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**9**): el compuesto del título (**9**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **10C** del Ejemplo 10 utilizando 4-etinilbenzonitrilo. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.78 (d, 1H), 7.92 - 7.74 (m, 4H), 7.74 - 7.55 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.28 (d, 2H), 5.45 (d, 1H), 4.87 (d, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.06 (d, 2H), 2.47 (s, 2H), 1.38 (s, 1H), 1.11 (s, 1H). MS (m/z) 755.03 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 10



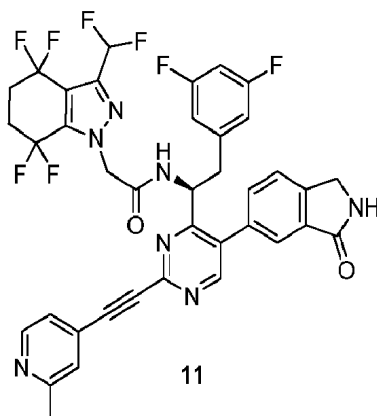
Síntesis de N-((S)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**10A**): Se disolvieron compuesto **1E** (590 mg, 1,5 mmol) y ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (424 mg, 1,5 mmol) en 5 ml de DMF y se enfriaron a 0°C . A esto se le añadió HATU (686 mg, 1,8 mmol) y luego se añadió gota a gota DIEA (1,08 ml, 6 mmol). Después de agitar a 0°C durante 5 minutos, la mezcla se añadió gota a gota en 100 ml de agua con hielo y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido blanco resultante se recogió por filtración y se lavó con agua, luego se secó a vacío alto durante la noche para proporcionar el producto del título. MS (m/z) 656.86 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de N-((S)-1-(3-bromo-6-((6-metoxipiridin-3-il)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-

5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**10B**): el compuesto del título (**10B**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **1G** del Ejemplo 1 utilizando el compuesto **10A** y 5-etinil-2-metoxipiridina. MS (*m/z*) 708.06 [M+H]⁺.

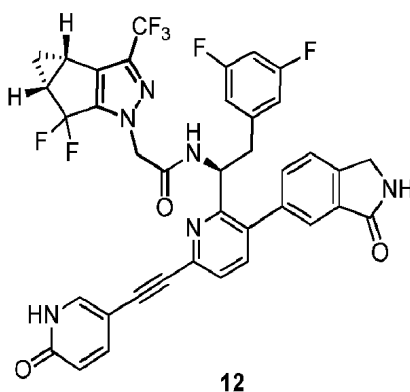
Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(6-((6-metoxipiridin-3-il)etinil)-3-(3-oxoisindolin-5-il)piridin-2-il)etil)acetamida (**10C**): El compuesto del título (**10C**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **1H** del Ejemplo 1 utilizando el compuesto **10B**. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.46 - 8.40 (m), 7.88 (dd), 7.65 - 7.55 (m), 7.47 (d), 7.29 (d), 6.87 (dd), 6.69 - 6.59 (m), 6.28 (d), 5.44 (t), 4.88 (d), 4.49 (s), 3.96 (s), 3.12 - 2.99 (m), 2.54 - 2.41 (m), 1.44 - 1.34 (m), 1.15 - 1.10 (m). MS (*m/z*) 761.41 [M+H]⁺.

Ejemplo 11



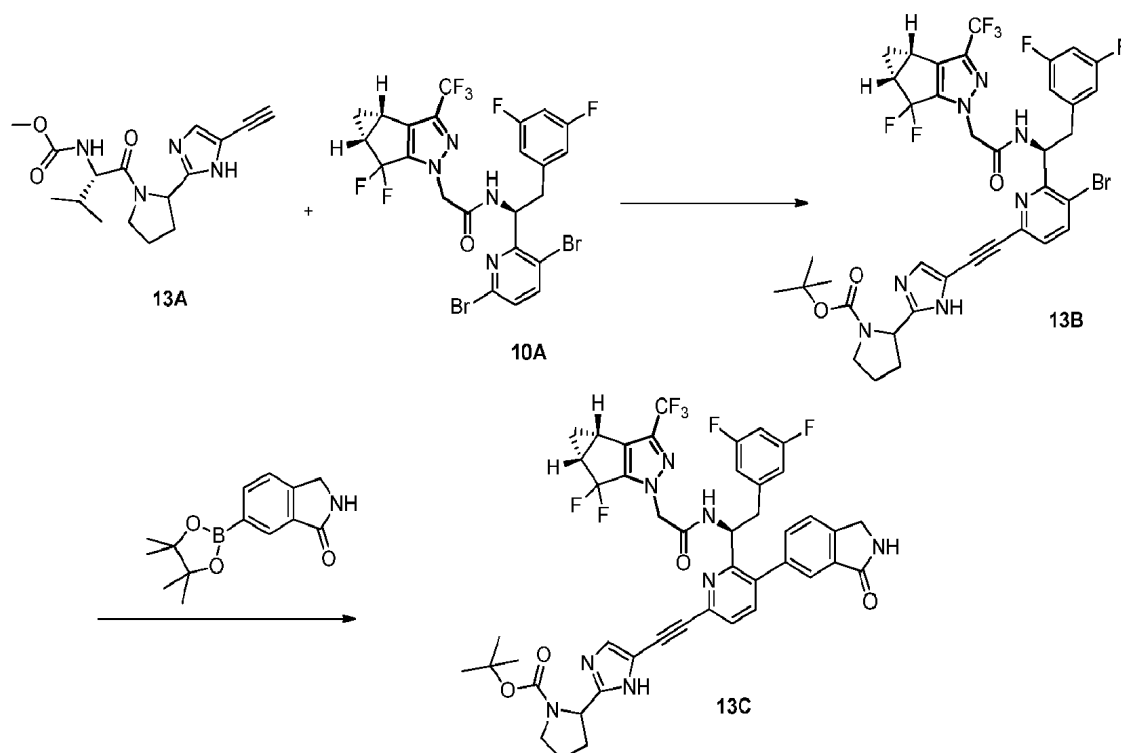
Síntesis de (S)-2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)-N-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2-((2-metilpiridin-4-il)etinil)-5-(3-oxoisindolin-5-il)pirimidin-4-il)etil)acetamida (**11**): El compuesto del título (**11**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7H** del Ejemplo 7 utilizando el compuesto **7G** y 4-etinil-2-metilpiridina. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9.08 (d), 8.70 - 8.63 (m), 7.90 (s), 7.80 (dd), 7.71 - 7.60 (m), 7.44 (s), 7.03 - 6.57 (m), 6.41 - 6.34 (m), 5.52 - 5.41 (m), 5.05 (s), 4.51 (s), 3.15 - 3.04 (m), 2.72 (s), 2.54 - 2.43 (m). MS (*m/z*) 766.11 [M+H]⁺.

Ejemplo 12



Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(6-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)etinil)-3-(3-oxoisindolin-5-il)piridin-2-il)etil)acetamida (**12**): En un tubo de microondas se cargó con 10 mg de compuesto **10C**. A esto se le añadieron 0,3 ml de etanol y 0,3 ml de HCl en 1,4-dioxano (4N). La mezcla de la reacción se calentó a 100° C durante 20 min en un Sintetizador de Microondas. Después de enfriar, se eliminó el solvente y el residuo se disolvió en 1 ml de metanol y se le añadió hidróxido de potasio (4 mg). La mezcla de la reacción se calentó a 100° C durante 10 min en un Sintetizador de Microondas. Después de enfriar, se eliminó el solvente y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto del título. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.72 (d), 7.81 (dd), 7.72 (dd), 7.63 - 7.52 (m), 7.46 (d), 7.28 (s), 6.69 - 6.54 (m), 6.30 - 6.23 (m), 5.43 (q), 4.87 (s), 4.49 (s), 3.07 - 3.00 (m), 2.54 - 2.43 (m), 1.45 - 1.34 (m), 1.17 - 1.09 (m). MS (*m/z*) 746.97 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

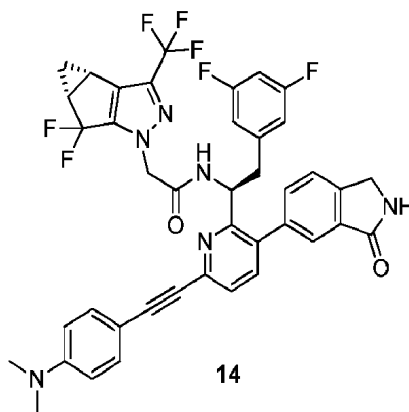


Síntesis de ((2S)-1-(2-(5-etinil-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato de metilo (**13A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con La Solicitud Internacional de PCT WO2010132601.

Síntesis de 2-(5-((5-bromo-6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-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-2-il)etinil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (**13B**): El compuesto del título (**13B**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **1G** del Ejemplo 1 utilizando el compuesto **10A** y el compuesto **13A**. MS (*m/z*) 837.75 [M+H]⁺.

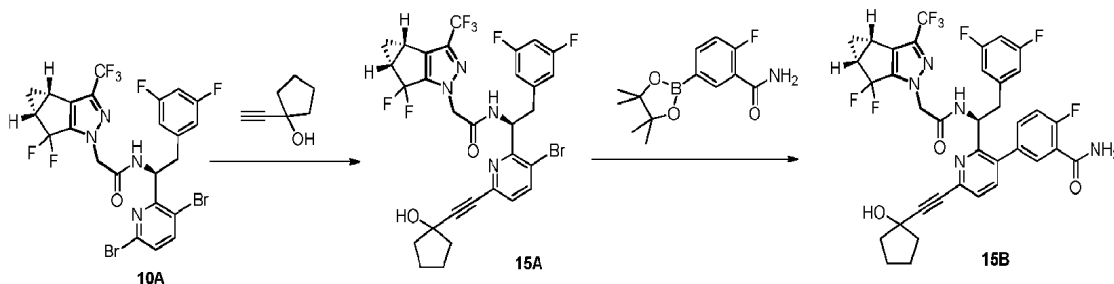
Síntesis de 2-(5-((6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5)-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-5-(3-oxoisoindolin-5-il))piridin-2-il)etinil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (**13C**): el compuesto del título (**13C**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **1H** del Ejemplo 1 utilizando compuesto **13B** y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.76 (d), 7.80(s), 7.69 - 7.55 (m), 7.49 (d), 7.29 (s), 6.85 - 6.55 (m), 6.27 (d), 5.42 (t), 5.013-4.95 (m), 4.49 (s), 3.73 - 3.60 (m), 3.57 - 3.44 (m), 3.15 - 2.95 (m), 2.47 (dd), 2.20- 1.86 (m), 1.71 - 1.02 (m). MS (*m/z*) 888.92 [M+H]⁺.

Ejemplo 14



Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(6-((4-(dimetilamino)fenil)etnil)-3-(3-oxoisindolin-5-ilo)piridin-2-il)etil)acetamida (**14**): El compuesto del título (**14**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **13C** del Ejemplo 13 utilizando **10A** y 4-etnil-N,N-dimetilanilina. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.67 - 7.41 (m, 6H), 7.28 (s, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.69 - 6.54 (m, 1H), 6.28 (d, 2H), 5.43 (dd, 1H), 4.99 - 4.86 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.04 (s, 6H), 2.48 (dd, 2H), 1.59 - 1.32 (m, 1H), 1.22 - 1.03 (m, 1H). MS (m/z) 773.11 [$M+H$] $^+$.

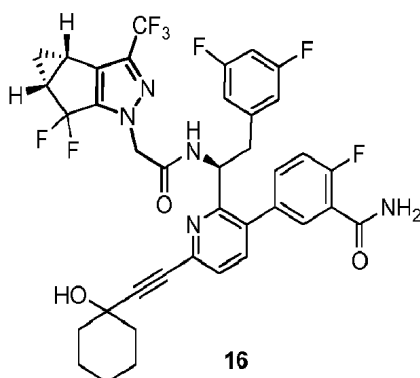
Ejemplo 15



Síntesis de N-((S)-1-(3-bromo-6-((1-hidroxiciclopentil)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**15A**): El compuesto del título (**15A**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **1G** del Ejemplo 1 utilizando el compuesto **10A** y 1-etnilciclopentanol. MS (m/z) 685.22 [$M+H$] $^+$.

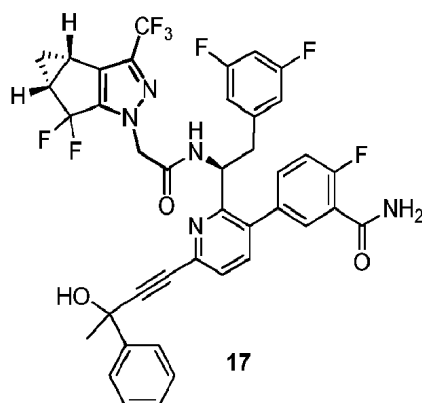
Síntesis de 5-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-((1-hidroxiciclopentil)etnil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**15B**): se cargó un tubo de microondas con el compuesto **15A** (20 mg, 0,029 mmol), ácido (3-carbamoyl-4-fluorofenil)borónico (8 mg, 0,044 mmol), LiCl (2,5 mg, 0,058 mmol), Na_2CO_3 (9 mg, 0,088 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2 mg, 0,003 mmol). A la mezcla se le agregaron 0.7 ml de 1,4-dioxano y 0,1 ml de H_2O . El sistema se purgó con argón y luego se selló el tubo de microondas y la mezcla de la reacción se calentó en un baño a 130°C durante 40 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, luego se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto del título. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.52 (d), 7.45 (d), 7.39 - 7.25 (m), 7.20 (t), 6.71 - 6.58 (m), 6.38 - 6.28 (m), 5.34 (dd), 4.86 (s), 3.16 - 2.89 (m), 2.55 - 2.39 (m), 2.20 - 1.97 (m), 1.98 - 1.69 (m), 1.58 - 1.23 (m), 1.15 - 1.04 (m). MS (m/z) 744.35 [$M+H$] $^+$.

Ejemplo 16



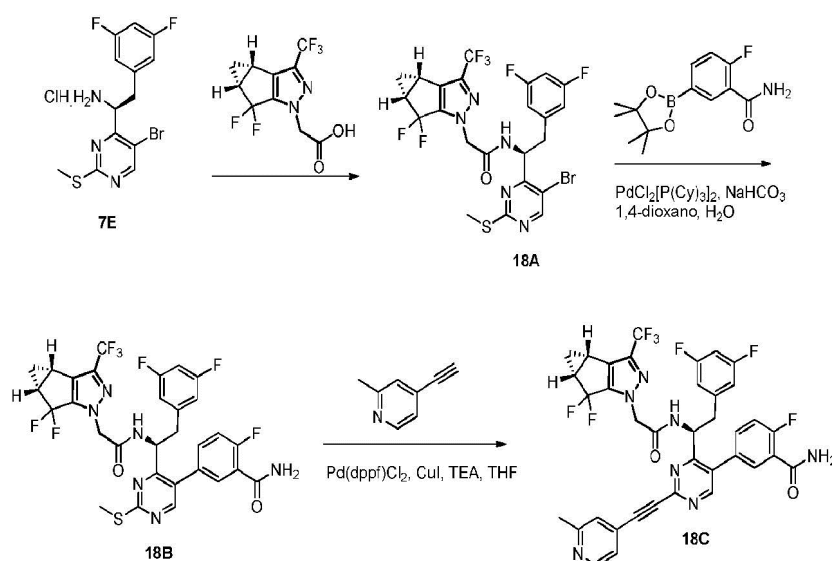
Síntesis de 5-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-((1-hidroxiciclohexil)etnil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**16**): el compuesto del título (**16**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **15B** del Ejemplo 15 utilizando el compuesto **10A** y 1-etnilciclohexanol y luego la reacción de Suzuki con 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida para proporcionar el producto del título. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.53 (d), 7.46 (d), 7.42 - 7.27 (m), 7.20 (dd), 6.65 (tt), 6.41 - 6.21 (m), 5.34 (dd), 4.85 (s), 3.16 - 2.97 (m), 2.60 - 2.35 (m), 2.13 - 1.95 (m), 1.87 - 1.51 (m), 1.46 - 1.22 (m), 1.16 - 1.02 (m). MS (m/z) 758.41 [$M+H$] $^+$.

Ejemplo 17



Síntesis de 5-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-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)-6-(3-hidroxi-3-fenilbut-1-in-1-il)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**17**): el compuesto del título (**17**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **15B** del Ejemplo 15 utilizando el compuesto **10A** y 2-fenilbut-3-in-2-ol y luego la reacción de Suzuki con 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida para proporcionar el producto del título. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.84 - 7.68 (m), 7.63 - 7.47 (m), 7.47 - 7.27 (m), 7.21 (dd), 6.73 - 6.57 (m), 6.39 - 6.24 (m), 5.35 (dd), 1.26 - 1.23 (m), 4.84 (s), 3.06 (qd), 2.56 - 2.30 (m), 1.86, 1.38 (q), 1.10 (m). MS (m/z) 780.34 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 18



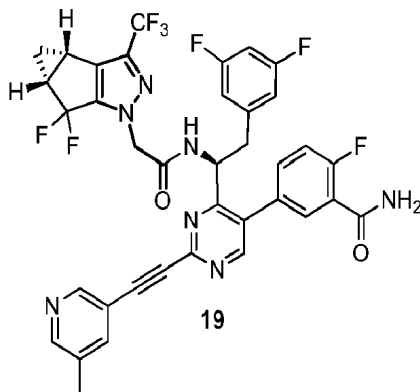
Síntesis de N-((S)-1-(5-bromo-2-(metiltio)pirimidin-4-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**18A**): El compuesto del título (**18A**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **10A** del Ejemplo 10 utilizando el compuesto **7E**. MS (m/z) 624.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de 5-(4-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-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)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)-2-fluorobenzamida (**18B**): Un tubo de microondas se cargó con el compuesto **18A** (282 mg, 0,45 mmol), ácido (3-carbamoil-4-fluorofenil)borónico (91 mg, 0,5 mmol) y $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{cy})_3]_2$ (17 mg, 0,023 mmol). A la mezcla se añadieron 10 ml de 1,4-dioxano y 1,4 ml de solución acuosa de bicarbonato de sodio (1M). El sistema se purgó con argón y luego se selló el tubo de microondas y la mezcla de la reacción se calentó en un baño a 130° C durante 40 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, luego se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto del título. MS (m/z) 683.06 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de 5-(4-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-

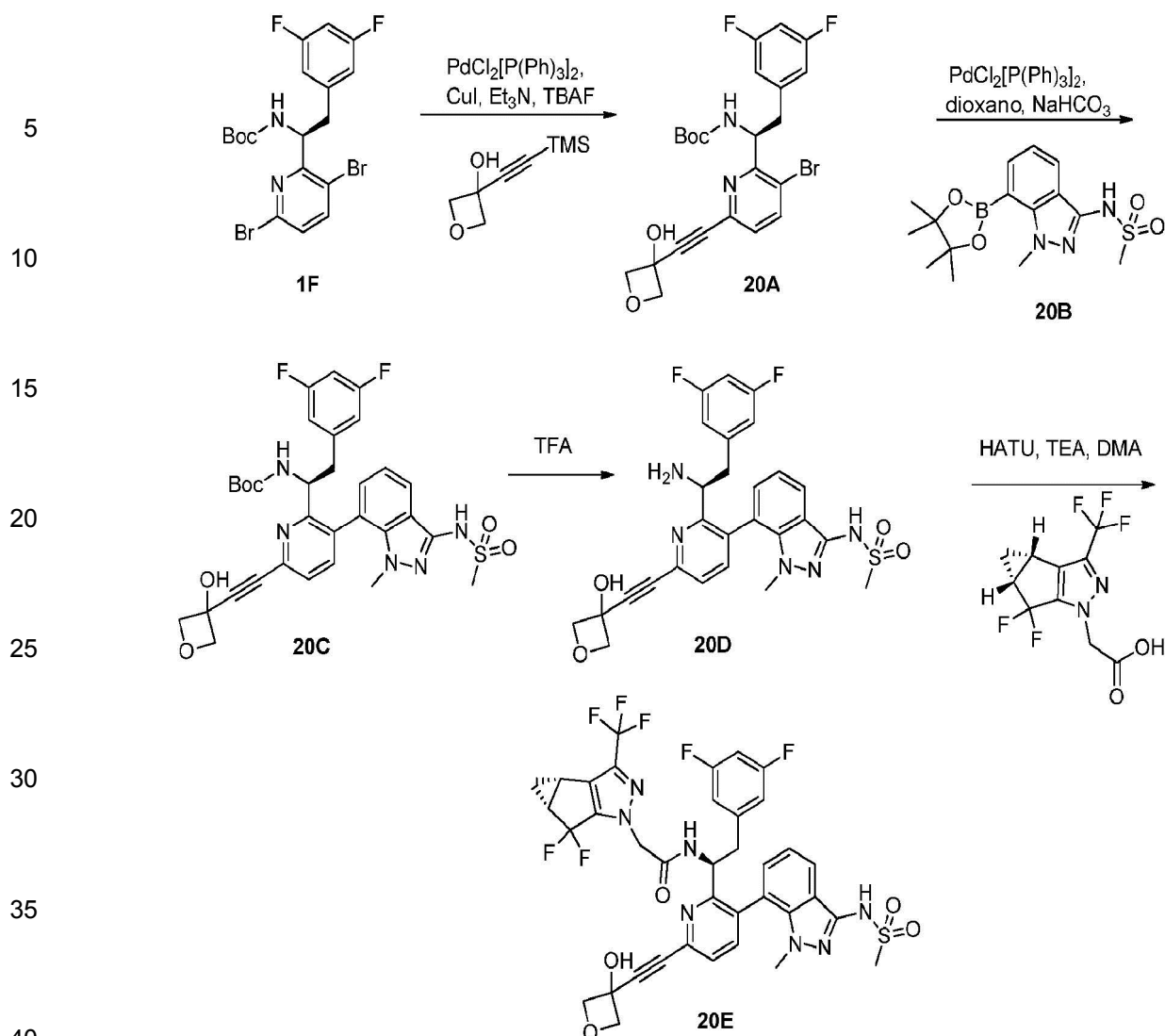
ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((2-metilpiridin-4-il)etnil)pirimidin-5-il)-2-fluorobenzamida (**18C**): el compuesto del título (**18C**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7H** del Ejemplo 7 utilizando el compuesto **18B** y 4-etnil-2-metilpiridina. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9.11 (d), 8.69 (d), 8.64, 7.95 (d), 7.86 (dd), 7.52 (dd), 7.30 (dd), 6.70 (tt), 6.53 - 6.32 (m), 5.41 (q), 4.85 (s), 3.19 - 3.01 (m), 2.97 (s), 2.89 - 2.80 (m), 2.74 (s), 2.60 - 2.31 (m), 1.38 (q), 1.15 - 0.99 (m). MS (*m/z*) 752.12 [M+H]⁺.

Ejemplo 19



Síntesis de 5-(4-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-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)-2-((5-metilpiridin-3-il)etnil)pirimidin-5-il)-2-fluorobenzamida (**19**): el compuesto del título (**19**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **7H** del Ejemplo 7 utilizando el compuesto **18B** y 3-etnil-5-metilpiridina. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9.09 (d), 8.75 (s), 8.59 (d), 8.17 (dd), 7.65 - 7.43 (m), 7.29 (dd), 6.70 (tt), 6.51 - 6.18 (m), 5.40 (q), 4.83 (s), 3.17 - 2.97 (m), 2.59 - 2.31 (m), 1.38 (td), 1.15 - 0.99 (m). MS (*m/z*) 752.11 [M+H]⁺.

Ejemplo 20



Síntesis de (1-(3-bromo-6-((3-hidroxioxetan-3-il)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (**20A**): A **1F** (300 mg, 0,61 mmol) en THF (3 ml) se le añadió 3-((trimetilsilil)etnil)oxetan-3-ol (207 mg, 1,22 mmol), trietilamina (0,84 ml, 6,1 mmol), CuI (5,8 mg, 0,03 mmol) y $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{Ph})_3]_2$ (21 mg, 0,03 mmol). Los contenidos se lavaron con gas argón durante 5-10 min seguido de la adición de TBAF (1 M en THF, 0,61 mmol). La mezcla de la reacción se selló y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 0-50% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título **20A**.

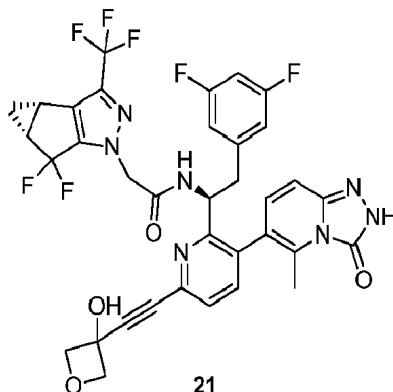
Síntesis de (2-(3,5-difluorofenil)-1-(6-((3-hidroxioxetan-3-il)etnil)-3-(1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (**20C**): A **20A** (50 mg, 0,098 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió N-(1-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (**20B**) (48 mg, 0,13 mmol), $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{Ph})_3]_2$ (6,8 mg, 0,009 mmol), y NaHCO_3 1M ac. (0,3 ml, 0,3 mmol). La mezcla de la reacción se selló y se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 20 min. Al enfriarse, la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con dos porciones de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título **20C**.

Síntesis de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-((3-hidroxioxetan-3-il)etnil)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (**20D**): A una solución de **20C** (38 mg, 0,05 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA puro (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Tras la eliminación completa del grupo protector Boc, la reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título **20D**.

Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(6-((3-hidroxioxetan-3-il)etnil)-3-(1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)etil)etil)acetamida (**20E**): a una solución de **20D** (0,05 mmol suponiendo un 100% de pureza) en DMA

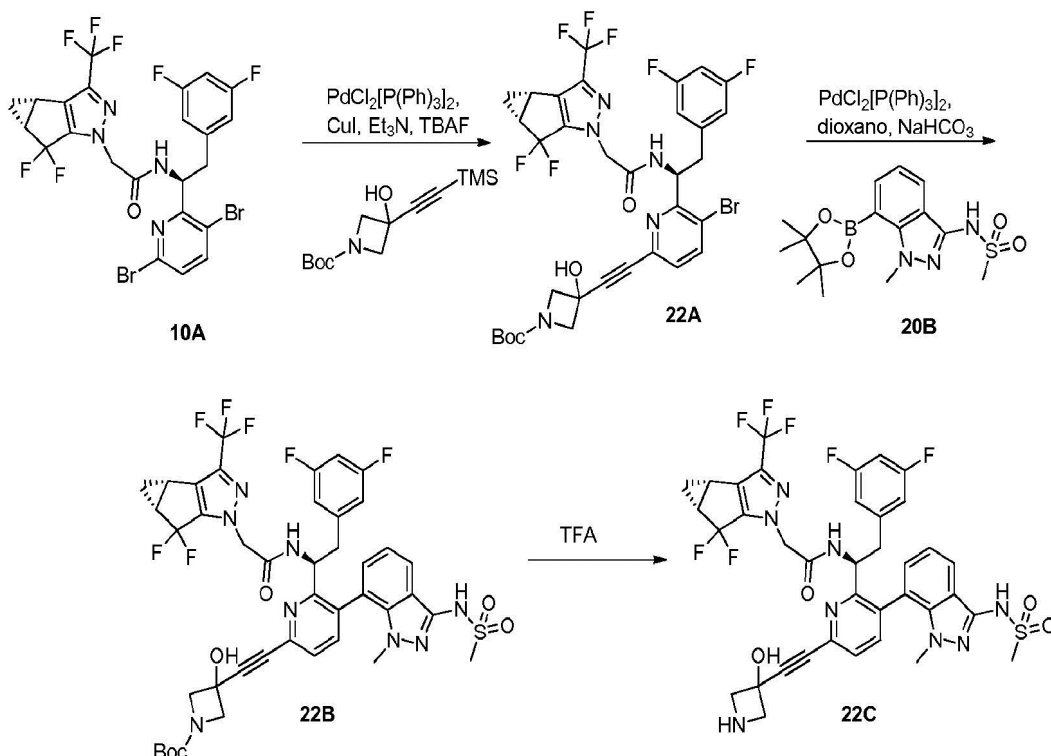
(1 ml) se añadió trietilamina (0,02 ml, 0,143 mmol), seguido de ácido 2-((3bS,4aR)-3-(trifluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (18 mg, 0,06 mmol) y HATU (26 mg, 0,06 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla de la reacción se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el producto **20E**.
 5 Tiempo de retención de HPLC de 6,83 y 7,01 min (2-98% de acetonitrilo: agua con 0,1% de ácido trifluoroacético, gradiente de 8,5 min en una columna Phenomenex Kinetex C18). MS (*m/z*) 818,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 21



Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(6-((3-hidroxioxetan-3-il)etnil)-3-(5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]piridin-6-il)piridin-2-il)etil)acetamida (**21**): el compuesto del título (**21**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **20E** del Ejemplo 20 utilizando 5-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona en lugar de **20B**. MS (*m/z*) 742,1 [M+H]⁺. Tiempo de retención de HPLC 6,27 min (2-98% de acetonitrilo: agua con 0,1% de ácido trifluoroacético, 8,5 min de gradiente en una columna Phenomenex Kinetex C18). MS (*m/z*) 742,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 22



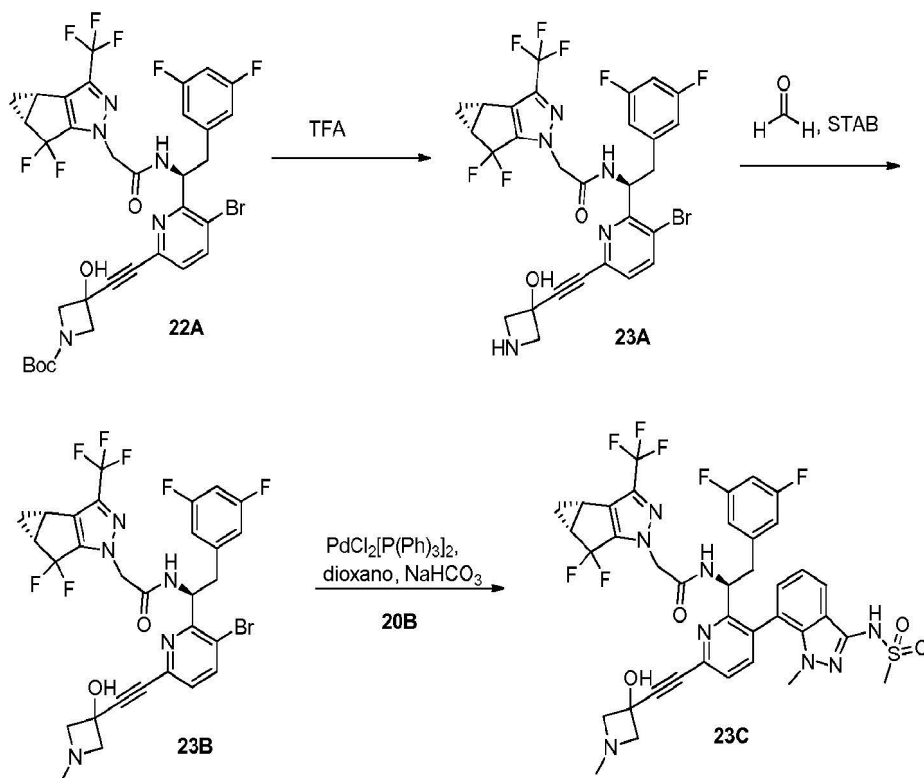
Síntesis de 3-((5-bromo-6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-2-il)etil)acetamida-1-carboxilato de terc-butilo (**22A**): A **10A** (200 mg, 0,3 mmol) en THF (8 ml) se añadió 3-hidroxi-3-

((trimetilsilil)etnil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (222 mg), 0,8 mmol), trietilamina (0,85 ml, 0,61 mmol), CuI (1,1 mg, 0,006 mmol) y $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{Ph})_3]_2$ (4 mg, 0,006 mmol). Los contenidos se enjuagaron con gas argón durante 5-10 minutos, seguido de la adición de TBAF (1 M en THF, 0,39 mmol). La mezcla de la reacción se selló y se calentó a 50° C durante 2 h. La mezcla de la reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título **22A**. MS (m/z) 656,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de 3-((6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-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)-5-(1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)etnil)-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato de terc-butilo (**22B**): A **22A** (30 mg, 0,04 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió N-(1-Metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (**20B**) (17 mg, 0,05 mmol), $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{Ph})_3]_2$ (2 mg, 0,003 mmol), y NaHCO_3 1M ac. (0,11 ml, 0,11 mmol). La mezcla de la reacción se selló y se calentó en un reactor de microondas a 150° C durante 20 min. Al enfriarse, la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con dos porciones de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró al vacío, para dar el compuesto del título en bruto **22B**. MS (m/z) 772,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(6-((3-hidroxiacetidin-3-il)etnil)-3-(1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)etil)acetamida (**22C**): A una solución de **22B** (~0,04 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA puro (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de la agitación, la mezcla de la reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con 5-100% de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar la sal TFA del producto **22C**. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.86 - 8.69 (m), 7.96 - 7.81 (m), 7.72 - 7.62 (m), 7.60 - 7.47 (m), 7.27 - 7.02 (m), 6.82 - 6.51 (m), 6.42 - 6.27 (m), 5.36 - 5.26 (m), 5.11 - 5.00 (m), 4.87 - 4.71 (m), 3.19-3.05 (m), 3.04 - 2.85 (m), 2.57 - 2.38 (m), 1.50 - 1.32 (m), 1.21 - 0.98 (m). MS (m/z) 817,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 23



Síntesis de N-((S)-1-(3-bromo-6-((3-hidroxiacetidin-3-il)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**23A**): a una solución de **22A** (75 mg, 0,09 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA puro (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Tras la eliminación completa del grupo protector Boc, la reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título **23A**. MS (m/z) 674,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

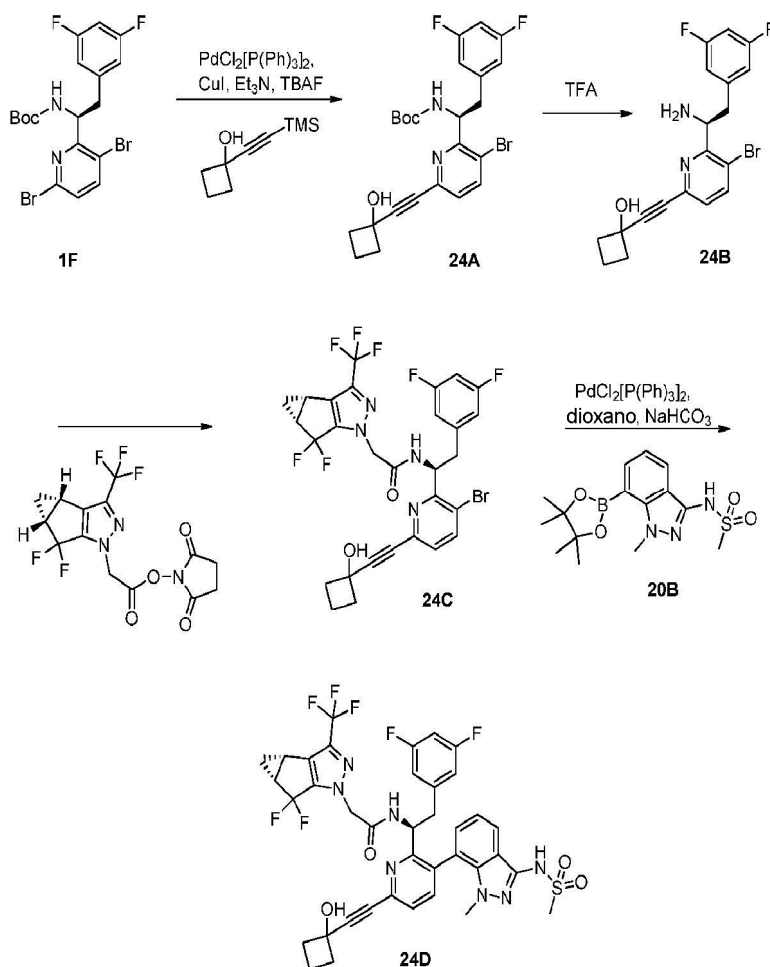
□ [0321]

Síntesis de N-((S)-1-(3-bromo-6-((3-hidroxi-1-metilazetidín-3-il)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenilo)etil)-2-((3bS,

4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b, 4,4a, 5-tetrahidro-1H-ciclopropa [3,4] ciclopenta [1,2-c] pirazol-1-il) acetamida (**23B**): se trató una solución de **23A** (50 mg, 0,007 mmol) en ACOH (2 ml) con formaldehído (0,166 ml, 37% en agua) seguido de triacetoxi borohidruro de sodio (79 mg, 0,03 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se lavó con dos porciones de salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a vacío para dar el compuesto del título en bruto **23B**. MS (*m/z*) 688.0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(6-((3-hidroxi-1-metilazetidín-3-il)etil)-3-(1-Metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)etil)acetamida (**23C**): el compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **22B** del Ejemplo 22 utilizando **23B** en lugar de **22a**. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.80 - 8.69 (m), 7.95 - 7.57 (m), 7.34 - 7.03 (m), 6.82 - 6.70 (m), 6.58 - 6.25 (m), 5.37 - 4.94 (m), 4.83 - 4.74 (m), 3.77 - 3.46 (m), 3.38 - 3.34 (m), 3.24 - 3.05 (m), 3.00 - 2.89 (m), 2.58 - 2.39 (m), 1.48 - 1.28 (m), 1.21 - 1.10 (m), 1.11 - 0.79 (m). MS (*m/z*) 831.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 24



Síntesis de (1-(3-bromo-6-((1-hidroxiciclobutil)etil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (**24A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **20A** del Ejemplo 20 utilizando 1-((trimetilsilil)etil)ciclobutanol en lugar de 3-((trimetilsilil)etil)oxetan-3-ol. MS (*m/z*) 507.8 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

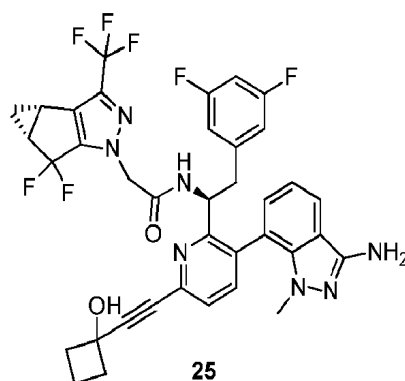
Síntesis de (S)-1-((6-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-5-bromopiridin-2-il)etil)ciclobutanol (**24B**): a una solución de **24A** (163 mg, 0,32 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA puro (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Tras la eliminación completa del grupo protector Boc, la reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título **24B**. MS (*m/z*) 407.0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Síntesis de N-((S)-1-(3-bromo-6-((1-hidroxiciclobutil)etil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**24C**): una

solución de **24B** (0.32 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se trató con 2,5-dioxopirrolidin-1-il-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato (0,146 mg, 0,38 mmol) durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada, seguido de dos porciones de salmuera. La capa orgánica se secó luego sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título bruto **24C**. MS (m/z) 672.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

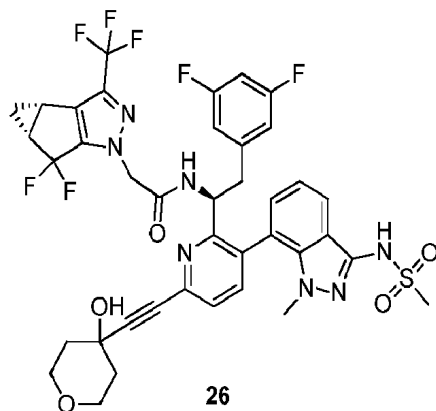
Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(6-((1-hidroxiciclobutil)etnil)-3-(1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)etil)acetamida (**24D**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **23C** del Ejemplo 23 utilizando **24C** en lugar de **23B**. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.82 - 8.71 (m), 7.89 - 7.78 (m), 7.75 - 7.68 (m), 7.62 - 7.53 (m), 7.28 - 7.07 (m), 6.78 - 6.67 (m), 6.66 - 6.48 (m), 6.42 - 6.26 (m), 5.35 - 5.25 (m), 5.07 - 4.97 (m), 4.86 - 4.69 (m), 3.34 (s, OH), 3.23 - 3.06 (m), 3.04 - 2.85 (m), 2.64 - 2.27 (m), 2.03 - 1.84 (m), 1.57 - 1.32 (m), 1.17 - 0.98 (m). MS (m/z) 816.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 25



Síntesis de N-((S)-1-(3-(3-amino-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-((1-hidroxi-ciclobutil)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**25**): el compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **24D** del Ejemplo 24, utilizando 1-metil-7-(4),4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina en lugar de N-(1-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.88 - 8.69 (m), 7.93 - 7.79 (m), 7.79 - 7.62 (m), 7.60 - 7.52 (m), 7.34-7.00 (m), 6.81 - 6.52 (m), 6.45 - 6.22 (m), 5.30 - 5.20 (m), 5.08 - 4.98 (m), 4.84 - 4.69 (m), 3.18 (s, OH), 3.15 - 3.05 (m), 3.01 - 2.91 (m), 2.86 (s, OH), 2.68 - 2.20 (m), 2.05 - 1.87 (m), 1.47 - 1.35 (m), 1.19 - 1.00 (m). MS (m/z) 738.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

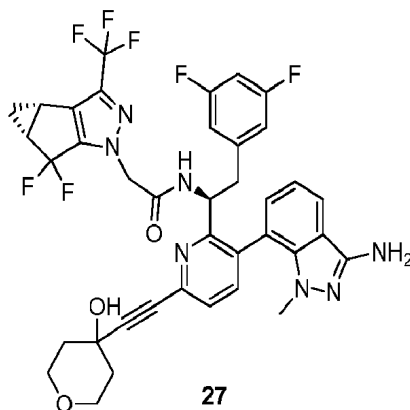
Ejemplo 26



Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(6-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etnil)-3-(1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)etil)acetamida (**26**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **24D** del Ejemplo 24, utilizando 4-etiniltetrahidro-2H-piran-4-ol en lugar de 1-((trimetilsilil)etnil)ciclobutanol y omitiendo la adición de TBAF. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.84 - 8.66 (m),

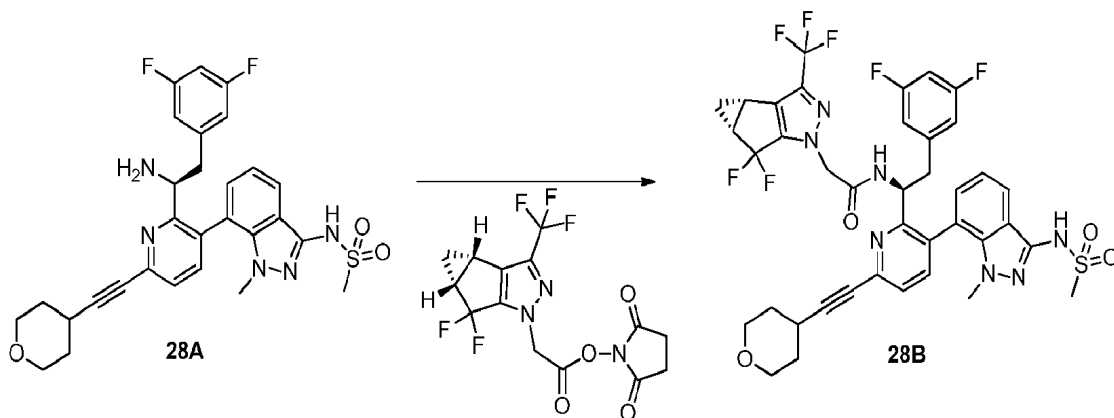
7.88 - 7.76 (m), 7.76 - 7.67 (m), 7.66 - 7.53 (m), 7.33 - 7.02 (m), 6.83 - 6.68 (m), 6.68 - 6.52 (m), 6.42 - 6.27 (m), 5.37 - 5.22 (m), 5.08 - 4.94 (m), 4.85 - 4.69 (m), 4.03 - 3.90 (m), 3.91 - 3.71 (m), 3.36 - 3.31 (m), 3.20 - 3.08 (m), 3.03 - 2.88 (m), 2.56 - 2.35 (m), 2.17 - 1.99 (m), 1.98 - 1.78 (m), 1.46 - 1.35 (m), 1.21 - 0.92 (m). MS (*m/z*) 846.1 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 27



Síntesis de N-((S)-1-(3-(3-amino-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**27**): el compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **25** del Ejemplo 25, utilizando 4-etinitetrahidro-2H-piran-4-ol en lugar de 1-((trimetilsilil)etinil)ciclobutanol y omitiendo la adición de TBAF. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.88 - 8.63 (m), 7.89 - 7.75 (m), 7.75 - 7.67 (m), 7.62 - 7.53 (m), 7.32 - 7.20 (m), 7.23 - 7.05 (m), 6.86 - 6.58 (m), 6.46 - 6.27 (m), 5.29 - 5.18 (m), 5.12-4.97 (m), 4.85 - 4.71 (m), 4.05 - 3.87 (m), 3.85 - 3.68 (m), 3.22 - 3.03 (m), 3.02 - 2.88 (m), 2.88 - 2.79 (m), 2.64 - 2.36 (m), 2.16 - 2.03 (m), 1.96 - 1.81 (m), 1.47 - 1.34 (m), 1.18 - 1.00 (m). MS (*m/z*) 768.1 [M+H]⁺.

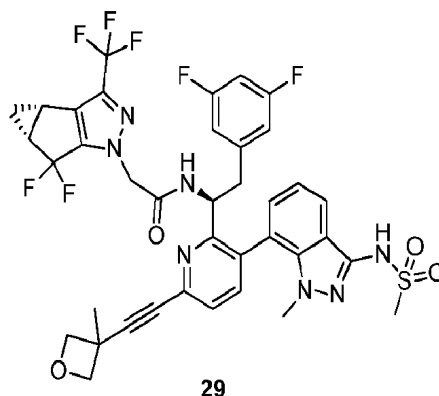
Ejemplo 28



Síntesis de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (**28A**): el compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **20D** del Ejemplo 20, utilizando 4-etinitetrahidro-2H-pirina en lugar de 3-((trimetilsilil)etinil) oxetan-3-ol y omitiendo TBAF. MS (*m/z*) 566.2 [M+H]⁺.

Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)etinil)piridin-2-il)etil)acetamida (**28B**): se trató una solución de **28A** (70 mg, 0,10 mmol) en acetonitrilo (1 ml) con 2,5-dioxopirrolidin-1-il-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato (44 mg, 0,11 mmol) durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de la agitación, la mezcla de la reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el producto **28B**. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7.90 - 7.77 (m), 7.73 - 7.65 (m), 7.57 - 7.45 (m), 7.29 - 7.13 (m), 6.77 - 6.68 (m), 6.64 - 6.48 (m), 6.38 - 6.27 (m), 5.35 - 5.23 (m), 5.05 - 4.94 (m), 4.05 - 3.89 (m), 3.64 - 3.55 (m), 3.34 - 3.33 (m), 3.23 - 3.06 (m), 3.05 - 2.86 (m), 2.57 - 2.39 (m), 2.08 - 1.91 (m), 1.90 - 1.74 (m), 1.48 - 1.34 (m), 1.19 - 1.00 (m). MS (*m/z*) 830.2 [M+H]⁺.

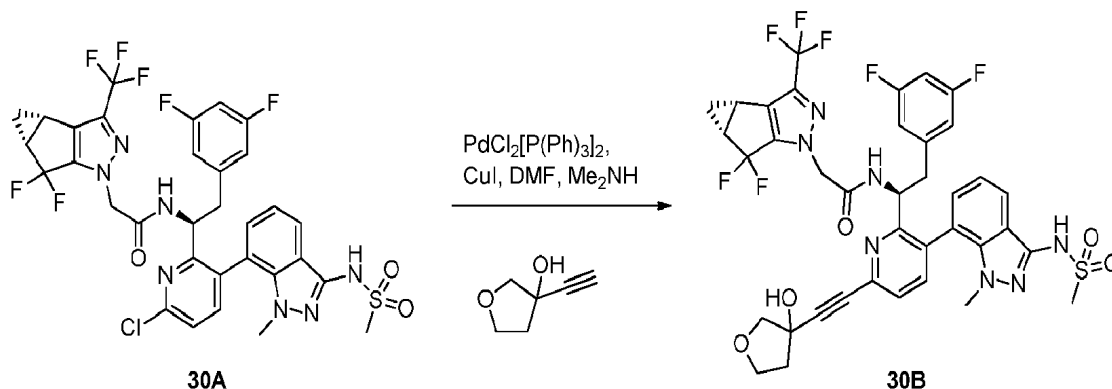
Ejemplo 29



29

Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((3-metiloxetan-3-il)etnil)piridin-2-il)etil)acetamida (**29**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **28B** del Ejemplo 28, utilizando 3-etini- 3-metiloxetano en lugar de 4-etiniltetrahidro-2H-piran-4-ol. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.81 - 8.53 (m), 7.89-7.79 (m), 7.74 - 7.66 (m), 7.60 - 7.48 (m), 7.32 - 7.01 (m), 6.80 - 6.66 (m), 6.66 - 6.49 (m), 6.41 - 6.23 (m), 5.39 - 5.23 (m), 5.06 - 4.91 (m), 4.64 - 4.47 (m), 3.79 - 3.59 (m), 3.35 - 3.32 (m), 3.24 - 3.07 (m), 3.05 - 2.87 (m), 2.60 - 2.36 (m), 1.93 - 1.67 (m), 1.50 - 1.31 (m), 1.20 - 0.98 (m). MS (m/z) 816.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 30

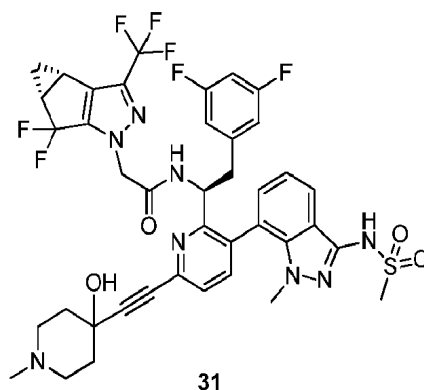


30A

30B

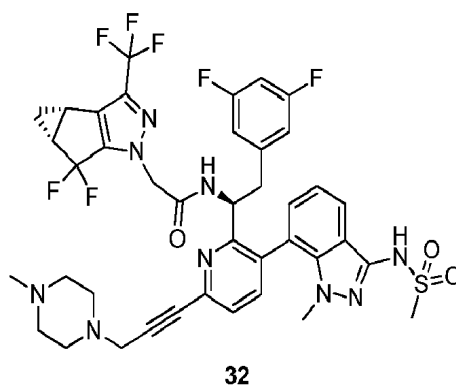
Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(6-((3-hidroxitetrahidrofuran-3-il)etnil)-3-(1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)etil)acetamida (**30B**): al vial de reacción que contenía **30A** (20 mg, 0,026 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió 3-etiniltetrahidrofuran-3-ol (15 mg, 0,13 mmol), $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{Ph})_3]_2$ (1,87 mg, 0,003 mmol) y dietilamina (19 mg, 0,26 mmol). La mezcla de la reacción se enjuagó con gas argón durante 5 min, luego se selló y se calentó en un reactor de microondas a 125° C durante 15 min. Tras enfriarse, la mezcla de la reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título **30B**. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.79 - 8.65 (m), 7.90 - 7.79 (m), 7.75 - 7.66 (m), 7.63 - 7.51 (m), 7.32 - 7.06 (m), 6.77 - 6.67 (m), 6.58 - 6.48 (m), 6.41-6.19 (m), 5.36 - 5.26 (m), 5.08 - 4.92 (m), 4.81 - 4.62 (m), 4.18 - 4.03 (m), 4.02 - 3.93 (m), 3.35 - 3.32 (m), 3.20 - 3.05 (m), 3.03 - 2.84 (m), 2.61 - 2.41 (m), 2.41 - 2.29 (m), 1.47 - 1.35 (m), 1.21 - 0.96 (m). MS (m/z) 832.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 31



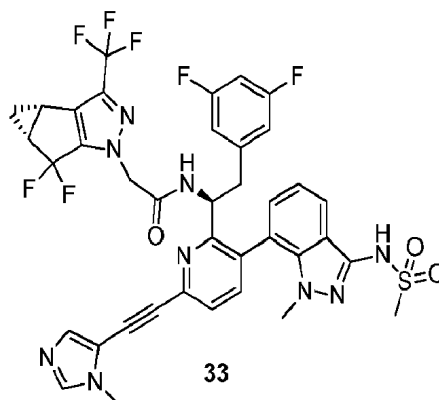
Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(6-((4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)etnil)-3-(1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)etil)acetamida (**31**): el compuesto del título (**31**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30B** del Ejemplo 30 utilizando 4-etnil-1-metilpiperidin-4-ol. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 3H), 7.79 - 7.63 (m, 5H), 7.57 (dd, 2H), 7.32 - 7.14 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.79 - 6.67 (m, 2H), 6.68 - 6.46 (m, 3H), 6.33 (dd, 7H), 5.29 (dd, 1H), 5.00 (q, 2H), 4.81 - 4.69 (m, 6H), 3.69 (d, 2H), 3.57 - 3.36 (m, 11H), 3.15 (dd, 12H), 3.04 - 2.84 (m, 16H), 2.48 (ddd, 4H), 2.36 - 2.25 (m, 7H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.40 (dt, 3H), 1.09 (d, 3H). MS (*m/z*) 859.30 [M+H]⁺.

Ejemplo 32



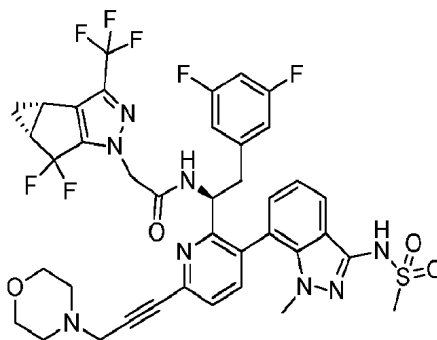
Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-in-1-il)piridin-2-il)etil)acetamida (**32**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30B** del Ejemplo 30, utilizando 1-metil-4-(prop-2-in-1-il)piperazina en lugar de 3-etniltetrahidrofuran-3-ol. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.72 - 8.54 (m), 7.91 - 7.79 (m), 7.78 - 7.67 (m), 7.65 - 7.50 (m), 7.31-7.00 (m), 6.84 - 6.57 (m), 6.57 - 6.47 (m), 6.42 - 6.19 (m), 5.38 - 5.22 (m), 5.04 - 4.93 (m), 4.82 - 4.67 (m), 3.92 - 3.70 (m), 3.34 - 3.31 (m), 3.21 - 3.10 (m), 3.01 - 2.88 (m), 2.58 - 2.37 (m), 1.50 - 1.34 (m), 1.16 - 1.02 (m). MS (*m/z*) 858.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 33



Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(6-((1-metil-1H-imidazol-5-il)etnil)-3-(1-Metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)etil)acetamida (**33**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30B** del Ejemplo 30, utilizando 5-etnil-1-metil-1H-imidazol en lugar de 3-etniltetrahydrofuran-3-ol. ¹H NMR (400 MHz, metanol- *d*₄) δ 8.93 - 8.82 (m), 8.80 - 8.61 (m), 8.03 - 7.69 (m), 7.37 - 7.04 (m), 6.82 - 6.67 (m), 6.67 - 6.57 (m), 6.45 - 6.30 (m), 5.40 - 5.25 (m), 5.10 - 4.98 (m), 4.82 - 4.65 (m), 4.15 - 3.94 (m), 3.35 (s, OH), 3.24 - 3.11 (m), 3.06 - 2.88 (m), 2.59 - 2.33 (m), 1.52 - 1.31 (m), 1.19 - 0.91 (m). MS (*m/z*) 826.1 [M+H]⁺.

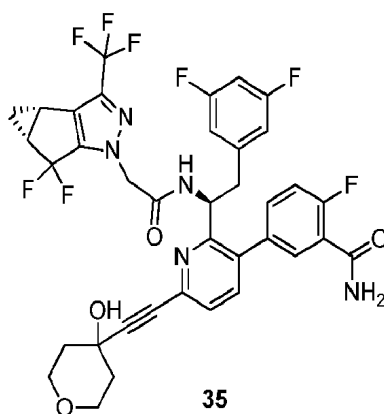
Ejemplo 34



34

Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(3-morfolinoprop-1-in-1-il)piridin-2-il)etil)acetamida (**34**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30B** del Ejemplo 30, utilizando 4-(prop-2-in-1-il)morfolina en lugar de 3-etniltetrahydrofuran-3-ol. ¹H NMR (400 MHz, metanol- *d*₄) δ 8.77 - 8.59 (m), 7.97 - 7.61 (m), 7.33 - 7.06 (m), 6.82 - 6.52 (m), 6.43 - 6.28 (m), 5.35 - 5.23 (m), 5.08 - 4.99 (m), 4.80 - 4.73 (m), 4.50 - 4.33 (m), 4.06 - 3.92 (m), 3.55 - 3.45 (m), 3.34-3.32 (m), 3.20 - 3.10 (m), 3.02 - 2.87 (m), 2.62 - 2.35 (m), 1.49 - 1.35 (m), 1.17 - 0.98 (m). MS (*m/z*) 845.1 [M+H]⁺.

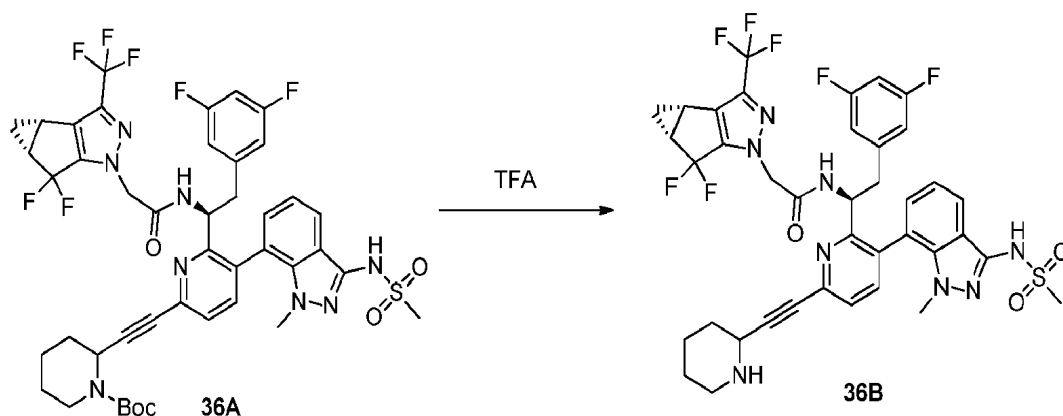
Ejemplo 35



35

Síntesis de 5-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-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)-6-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etnilo)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**35**): El compuesto del título (**35**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **26** del Ejemplo 26 utilizando ácido (3-carbamoil-4-fluorofenil)borónico. ¹H NMR (400 MHz, metanol- *d*₄) δ 7.61 - 7.46 (m), 7.44 - 7.29 (m), 7.27 - 7.17 (m), 6.72 - 6.60 (m), 6.40 - 6.28 (m), 5.42 - 5.29 (m), 4.86 (s, OH), 4.01 - 3.89 (m), 3.85 - 3.72 (m), 3.15 - 2.96 (m), 2.58 - 2.40 (m), 2.16 - 2.00 (m), 1.95 - 1.77 (m), 1.48 - 1.33 (m), 1.20 - 1.00 (m). MS (*m/z*) 760.2 [M+H]⁺.

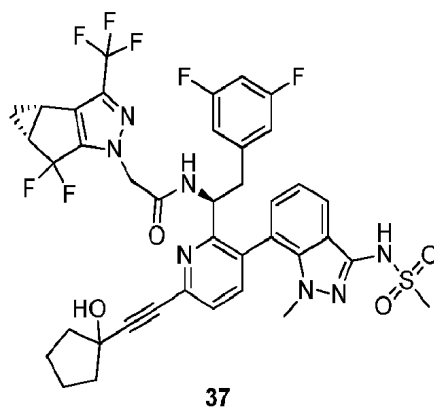
Ejemplo 36



Síntesis de 2-((6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-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)-5-(1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**36A**): el compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30B** del Ejemplo 30, utilizando 2-etinilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 3-etiniltetrahidrofuran-3-ol. MS (*m/z*) 929.0 [*M*+*H*]⁺.

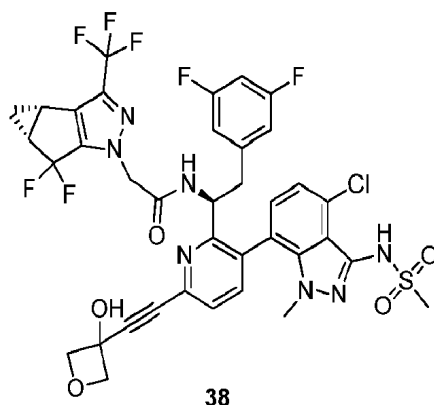
Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((1S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(3-(1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(piperidin-2-iletinil)piridin-2-il)etil)acetamida (**36B**): al vial de reacción que contenía **36B** (30 mg, 0,03 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con 5-100% de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título **36B**. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.76 - 8.64 (m), 7.95 - 7.73 (m), 7.71 - 7.55 (m), 7.33 - 7.05 (m), 6.83 - 6.59 (m), 6.61 - 6.50 (m), 6.44 - 6.19 (m), 5.32 - 5.23 (m), 5.07 - 4.94 (m), 4.81 - 4.72 (m), 4.65 - 4.47 (m), 3.57 - 3.46 (m), 3.33 - 3.32 (m), 3.26 - 3.08 (m), 3.01-2.87 (m), 2.58 - 2.37 (m), 2.34 - 2.24 (m), 2.04 (s, 0H), 1.95 - 1.68 (m), 1.51 - 1.31 (m), 1.21 - 0.98 (m). MS (*m/z*) 829.3 [*M*+*H*]⁺.

Ejemplo 37



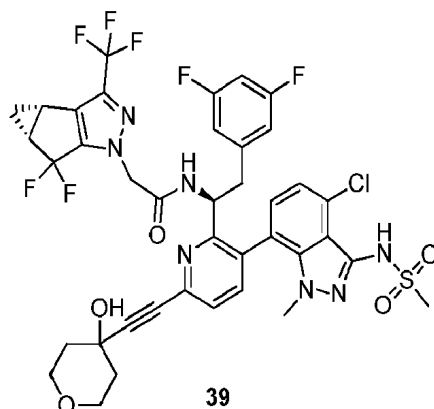
Síntesis de 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)-N-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(6-((1-hidroxiciclopentil)etinil)-3-(1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)etil)acetamida (**37**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **30B** del Ejemplo 30, utilizando 1-etinilciclopentanol en lugar de 3-etiniltetrahidrofuran-3-ol. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.80 - 8.61 (m), 7.91 - 7.80 (m), 7.76 - 7.65 (m), 7.60 - 7.44 (m), 7.31 - 7.17 (m), 7.14 - 7.05 (m), 6.85 - 6.46 (m), 6.47 - 6.22 (m), 5.38 - 5.23 (m), 5.03 - 4.93 (m), 4.81 - 4.71 (m), 3.34 - 3.32 (m), 3.24 - 3.06 (m), 3.03 - 2.86 (m), 2.56 - 2.36 (m), 2.16 - 2.02 (m), 1.97 - 1.76 (m), 1.48 - 1.31 (m), 1.20 - 1.00 (m). MS (*m/z*) 830.2 [*M*+*H*]⁺.

Ejemplo 38



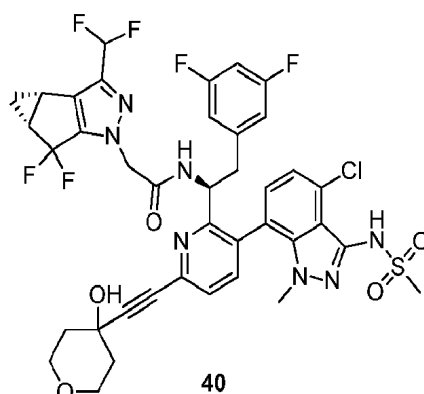
Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((3-hidroxioxetan-3-il)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**38**): el compuesto del título (**38**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **20E** del Ejemplo 20 utilizando N-(4-cloro-1-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida en lugar de **20B**. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.82 - 8.67 (m), 7.79 - 7.68 (m), 7.66 - 7.55 (m), 7.28 - 7.13 (m), 7.12 - 7.03 (m), 6.83 - 6.71 (m), 6.69 - 6.61 (m), 6.47 - 6.25 (m), 5.34 - 5.21 (m), 5.04 - 4.93 (m), 4.81 - 4.73 (m), 3.35 - 3.32 (m), 3.27 - 3.22 (m), 3.21 - 3.11 (m), 3.06 - 2.92 (m), 2.57 - 2.38 (m), 1.46 - 1.32 (m), 1.16 - 1.00 (m). MS (m/z) 852.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 39



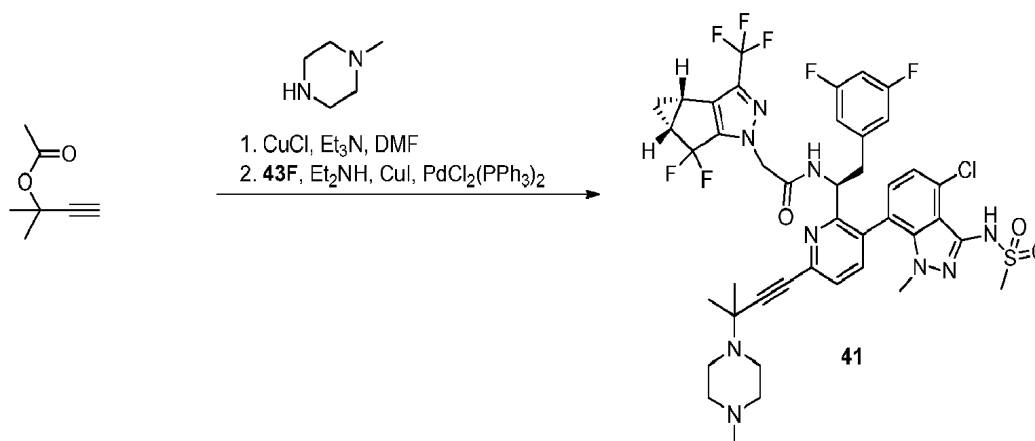
Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**39**): el compuesto del título (**39**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis de compuesto **38** del Ejemplo 38 utilizando 4-etiniltetrahidro-2H-piran-4-ol en lugar de 3-((trimetilsilil)etnil)oxetan-3-ol y omitiendo el TBAF. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.88 - 8.74 (m), 7.76 - 7.65 (m), 7.65 - 7.50 (m), 7.23 - 7.12 (m), 7.11 - 7.03 (m), 6.83 - 6.58 (m), 6.50 - 6.28 (m), 5.32 - 5.22 (m), 5.03 - 4.95 (m), 4.83 - 4.70 (m), 4.03 - 3.88 (m), 3.83 - 3.72 (m), 3.35 - 3.33 (m), 3.27 - 3.22 (m), 3.20 - 3.10 (m), 3.07 - 2.93 (m), 2.62 - 2.39 (m), 2.15 - 2.04 (m), 1.98 - 1.83 (m), 1.47 - 1.30 (m), 1.19 - 1.03 (m). MS (m/z) 880.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 40



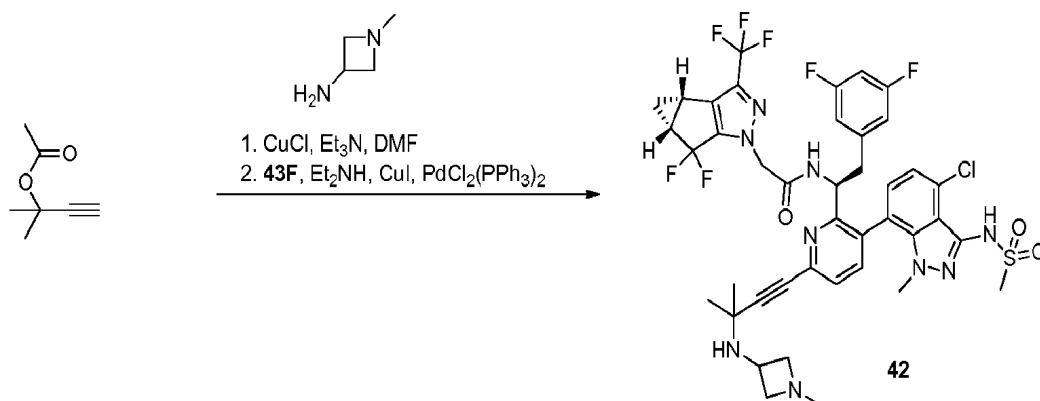
Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**40**): el compuesto del título (**40**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis de compuesto **39** del Ejemplo 38 utilizando ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(difluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético en lugar de ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.77 - 8.62 (m), 7.79 - 7.65 (m), 7.63 - 7.54 (m), 7.16 - 7.01 (m), 6.88 - 6.49 (m), 6.49 - 6.32 (m), 5.33 - 5.22 (m), 5.08 - 4.91 (m), 4.81 - 4.65 (m), 4.00 - 3.88 (m), 3.86 - 3.72 (m), 3.35 - 3.33 (m), 3.26 - 3.21 (m), 3.21 - 3.07 (m), 3.06 - 2.91 (m), 2.77 - 2.62 (m), 2.51 - 2.37 (m), 2.14 - 2.00 (m), 1.96 - 1.83 (m), 1.77 - 1.52 (m), 1.44 - 1.28 (m), 1.08 - 0.86 (m), 0.72 - 0.56 (m). MS (m/z) 862.0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 41



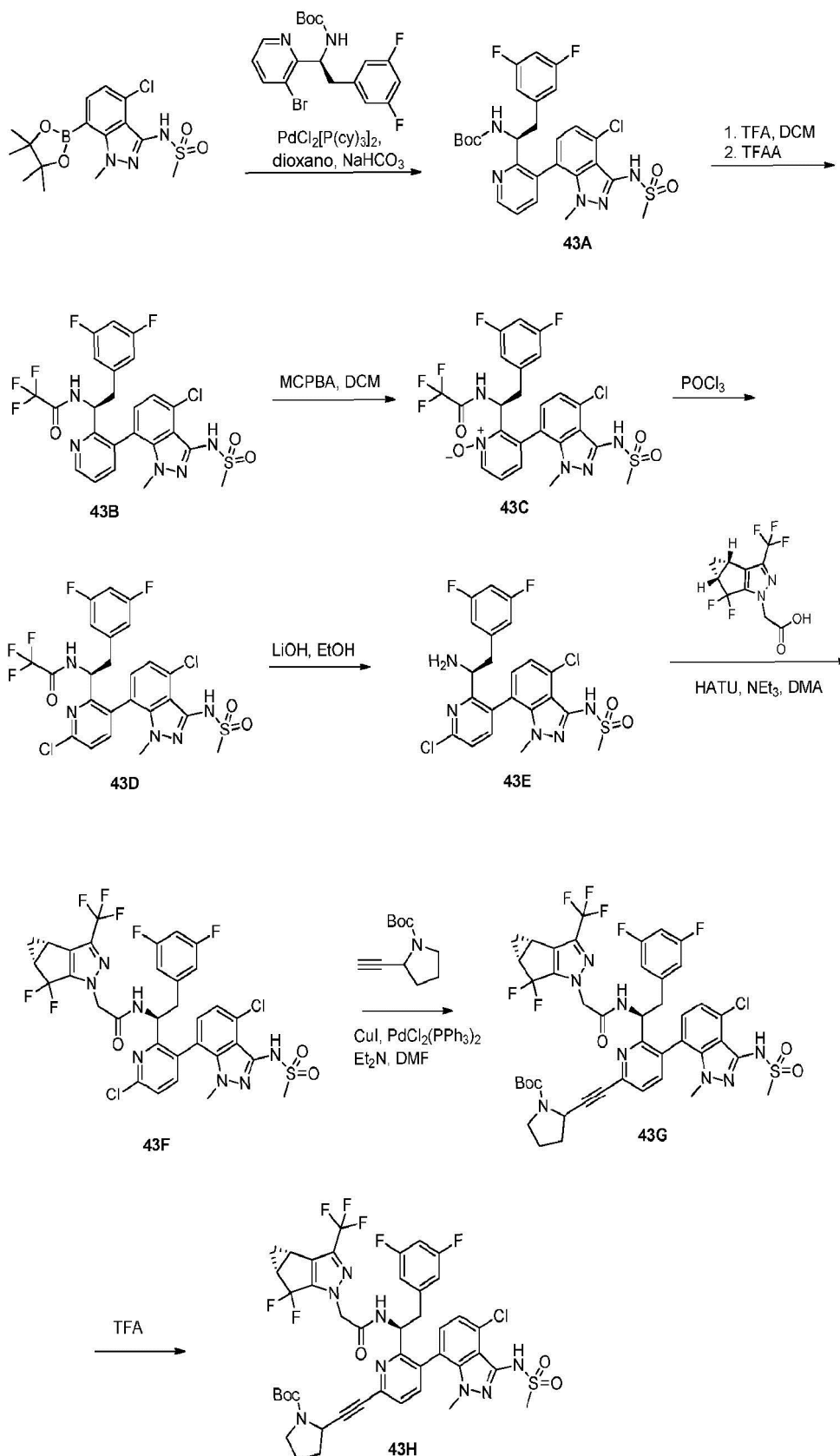
Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**41**): se burbujeó argón a través de una solución de acetato de 2-metilbut-3-in-2-ilo (15,96 mg, 126,5 μmol), cloruro de cobre (I) (0,25 mg, 2,53 μmol), trietilamina (17,63 μl , 126,5 μmol) y n-metilpiperazina (21,05 μl , 189,74 μmol) en DMF (0,4 ml). La mezcla se selló y se calentó en un reactor de microondas a 110° C durante 5 minutos. A la mezcla resultante se añadió **43F** (20 mg, 25,3 μmol), yoduro de Cu(I) (0,5 mg, 2,5 mol) y $\text{Pd}(\text{Cl}_2)(\text{Ph}_3)_2$ (1,8 mg, 2,5 μmol). Se burbujeó argón a través de la reacción y se añadió dietilamina (39,4 μl , 379 μmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 15 minutos a 125° C. Las aminas en exceso se eliminaron al vacío y el producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título **41** como una mezcla de atropisómeros. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.79 - 8.71 (m), 7.86 - 7.75 (m), 7.74 - 7.65 (m), 7.61 - 7.52 (m), 7.22 - 7.14 (m), 7.07 (d), 6.82 - 6.73 (m), 6.70 - 6.60 (m), 6.48 - 6.41 (m), 6.41-6.31 (m), 5.34 - 5.20 (m), 5.03 - 4.92 (m), 4.82 - 4.70 (m), 3.32 (s), 3.26 (s), 3.23 (s), 3.18 - 3.10 (m), 3.05 - 2.94 (m), 2.92 (s), 2.59 - 2.37 (m), 1.60 (s), 1.48 - 1.35 (m), 1.17 - 1.10 (m), 1.10 - 1.01 (m). MS (m/z) 920.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 42



Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-((1-metilazetidin-3-il)amino)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**42**): El compuesto del título (**42**) se preparó como una mezcla de atropisómeros de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **41** del Ejemplo 41 utilizando 1-metilazetidin-3-amina. ^1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.77 - 8.68 (m), 7.87 - 7.74 (m), 7.74 - 7.60 (m), 7.59 - 7.48 (m), 7.20 - 7.14 (m), 7.07 (d), 6.83 - 6.73 (m), 6.70 - 6.61 (m), 6.49 - 6.41 (m), 6.41 - 6.33 (m), 5.30 - 5.18 (m), 5.02 - 4.91 (m), 4.79 - 4.72 (m), 3.32 (s), 3.25 (s), 3.23 (s), 3.19 - 3.08 (m), 3.06 - 2.95 (m), 2.59 - 2.41 (m), 2.11 - 1.68 (m), 1.49 - 1.34 (m), 1.17 - 1.08 (m), 1.08 - 1.01 (m). MS (m/z) 906.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 43



Síntesis de (1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (**43A**): Se suspendieron 1-(3-bromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (1,0 g, 2,42 mmol), N-(4-cloro-1-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (1,12 g, 2,90 mmol), y $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{cy})_3]_2$ (89,0 mg, 0,121 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y NaHCO_3 acuoso 1.0 M (4 ml). La mezcla de la reacción se desgasificó burbujeando argón durante 5 minutos, luego se selló y se calentó a 150° C durante 15 minutos en un reactor de microondas. Al enfriarse, la mezcla de la reacción se diluyó con agua y se extrajo con tres porciones de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron al vacío, y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título **43A**. MS (*m/z*) 591.72 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5)-difluorofenil)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**43B**): A (1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5)-difluorofenil)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (**43A**, 3,39 g, 5,73 mmol) en DCM (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Tras completar la eliminación del grupo protector Boc, se añadió anhídrido trifluoroacético (2,02 ml, 14,31 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Al finalizar, la mezcla de la reacción se filtró a través de celite, se concentró al vacío, se tomó en EtOAc y se neutralizó cuidadosamente con NaHCO_3 acuoso 1 M hasta que la capa acuosa estaba a pH 10. Se recogió la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron al vacío, y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título **43B**. MS (*m/z*) 588.14 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Síntesis de (S)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(2,1-óxido-2,2-trifluoroacetamido)etil)piridina (**43C**): A una solución de (S)-N-(1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**43B**, 8,0 g, 13,61 mmol) en DCM (70 ml) se añadió MCPBA (3.659 g, 16,33 mmol) en 4 porciones durante un período de 15 minutos. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras completarse, la reacción se neutralizó con NaHSO_3 acuoso 1 M y NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo un tiempo adicional con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título **43C**. MS (*m/z*) 604.10 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Síntesis de (S)-N-(1-(6-cloro-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**43D**): se tomó 1-óxido de (S)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-2-(2-(3,5-difluorofenil)-1-(trifluoroacetamido-2,2,2)etil)piridina (**43C**, 1,0 g, 1,66 mmol) en POCl_3 (2,32 ml, 24,84 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 115° C durante 2 horas. Después de enfriarse, la reacción se concentró al vacío, se tomó en DCM, y se agitó vigorosamente con NaHCO_3 acuoso saturado durante 1 hora. La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo un tiempo adicional con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título **43D**. MS (*m/z*) 622.13 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Síntesis de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-cloropiridin-3-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (**43E**): a una solución de (S)-N-(1-(6-cloro-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**43D**, 870 mg, 1,40 mmol) en EtOH (16 ml) se añadió LiOH acuoso 2M (7,0 ml, 13,98 mmol). La reacción se calentó a 130° C durante 10 minutos. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se acidificó con HCl acuoso 2N hasta pH 5. La mezcla de la reacción se concentró luego al vacío y se tomó en EtOAc. A la solución se añadió NaHCO_3 acuoso saturado hasta que la capa acuosa estuvo a pH 10. La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo un tiempo adicional con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron al vacío para dar el compuesto del título **43E** que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 526.06 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

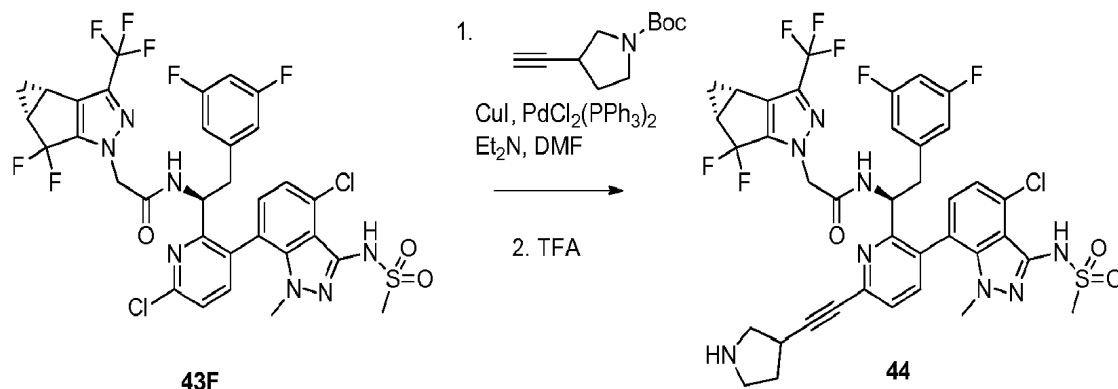
Síntesis de N-((S)-1-(6-cloro-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**43F**): El compuesto del título (**43F**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **10A** del Ejemplo 10 utilizando **43E**. MS (*m/z*) 790.0 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Síntesis de 2-((S)-1-(6-cloro-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-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-2-il)etil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (**43G**): A un vial de reacción que contenía **43F** (20 mg, 0,025 mmol) en DMF (1 ml) se añadió 2-etinilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (15 mg, 0,076 mmol), $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{Ph})_3]_2$ (1,8 mg, 0,003 mmol) y dietilamina (19 mg, 0,25 mmol). La mezcla de la reacción se enjuagó con gas de argón durante 2 minutos y luego se calentó en un reactor de microondas a 125° C durante 15 minutos. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se filtró y el eluyente se concentró al vacío. El residuo se dividió entre EtOAc y agua. Los orgánicos se separaron, se secaron y se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el producto deseado. MS (*m/z*) 949.1 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(pirrolidin-2-iletinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-

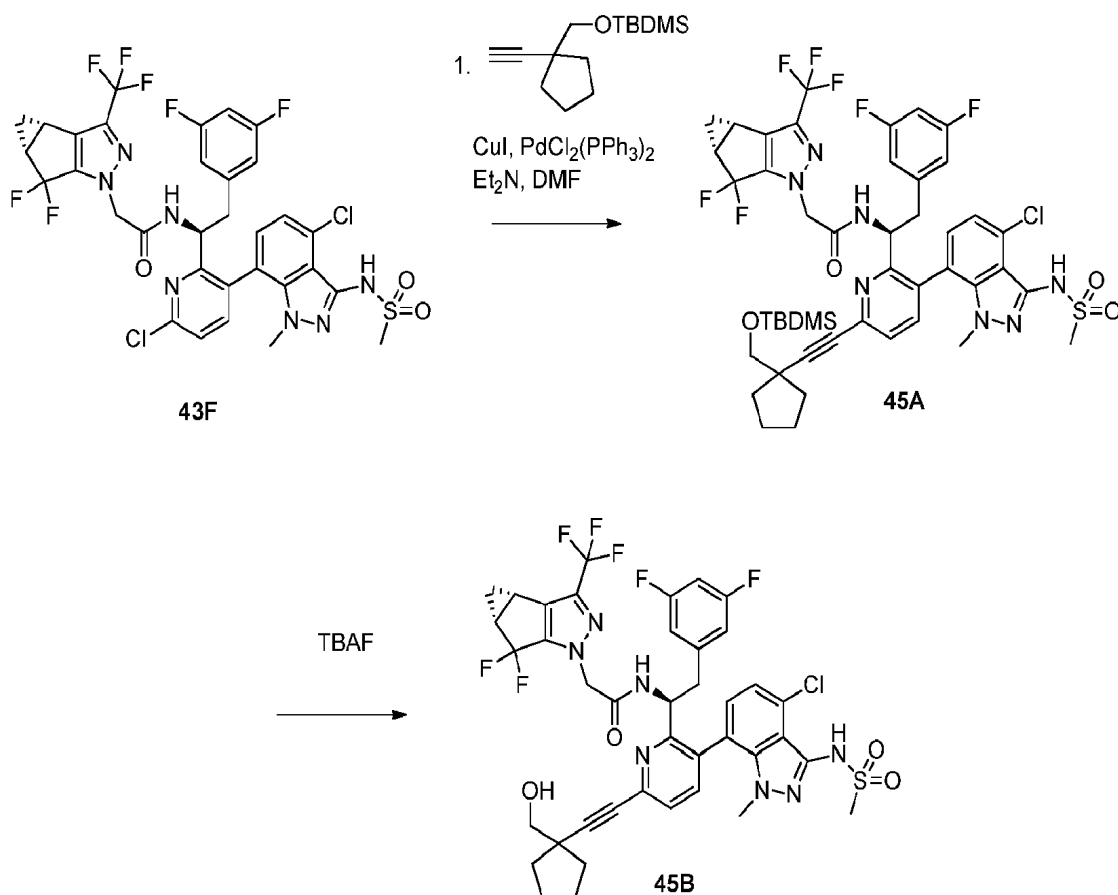
ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**43H**): se disolvió 2-((5-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-2-il)etnil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg) en DCM y se trató con TFA (0,5 ml). Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, los solventes se eliminaron al vacío. La mezcla bruta se purificó por RP HPLC para proporcionar el producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.97 (s), 7.78 (dd), 7.65 (dd), 7.25 - 7.13 (m), 7.07 (d), 6.78 (t), 6.65 (s), 6.42 (d), 6.39 - 6.31 (m), 5.25 (dd), 4.99 (t), 4.81 - 4.70 (m), 3.59 - 3.36 (m), 3.24 (d), 3.19 - 3.08 (m), 3.08 - 2.90 (m), 2.86 (d), 2.62 - 2.35 (m), 2.35-2.13 (m), 1.41 (dt), 1.16-1.01 (m).

Ejemplo 44



Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(pirrolidin-3-iletinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**44**): el compuesto del título (**44**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **43H** del Ejemplo 43 utilizando 3-etinilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.66 (t), 7.72 (dd), 7.56 (dd), 7.18 (d), 7.06 (d), 6.78 (t), 6.64 (s), 6.39 (dd), 5.26 (d), 5.04 - 4.92 (m), 4.81 - 4.66 (m), 3.75 - 3.52 (m), 3.44 (dt), 3.24 (d), 3.20 - 3.09 (m), 3.07 - 2.93 (m), 2.86 (d), 2.50 (dt), 2.28 (dd), 1.42 (dd), 1.10 (d). MS (*m/z*) 849.1 [M+H]⁺.

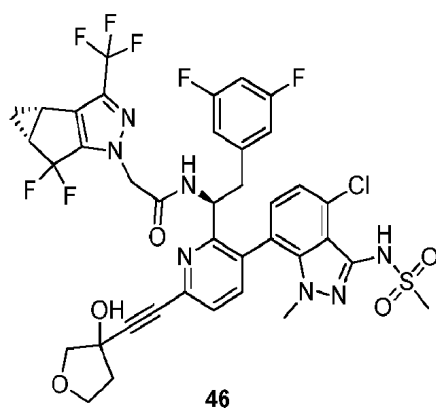
Ejemplo 45



Síntesis de N-((S)-1-(6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopentil)etnil)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropano[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**45A**): el compuesto del título (**44**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **43G** del Ejemplo 43 utilizando terc-butil((1-etnilciclopentil)metoxi)dimetilsilano (preparado como se describe en la US2012/214762). Se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

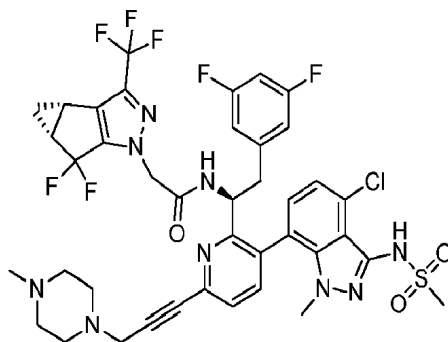
Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((1-(hidroximetil)ciclopentil)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropano[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**45B**): al compuesto **45A** (20 mg, 0,02 mmol) en THF (1 ml) se añadió TBAF (1 ml)). Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por RP HPLC para proporcionar el producto deseado. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7.56 - 7.31 (m), 7.15 (q), 6.89 (d), 6.47 (t), 6.22 (d), 6.05 (d), 5.52 (q), 4.76 (d), 4.72 (d), 3.66 (s), 3.54 (d), 3.39 (d), 3.03 (s), 3.00 - 2.89 (m), 2.49 (s), 2.13 - 2.01 (m), 1.87 (dt), 1.75 (s), 1.49 - 1.37 (m), 1.30 (d), 1.19 (s), 0.90 (q). MS (m/z) 878.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 46



Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((3-hidroxitetrahydrofuran-3-il)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**46**): el compuesto del título (**46**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **43G** del Ejemplo 43 utilizando 3-etiniltetrahydrofuran-3-ol en lugar de 2-etinilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.83 - 8.67 (m), 7.77 - 7.64 (m), 7.62 - 7.53 (m), 7.24 - 7.01 (m), 6.83 - 6.55 (m), 6.49 - 6.28 (m), 5.35 - 4.92 (m), 4.80 - 4.67 (m), 4.15 - 4.03 (m), 4.00 - 3.92 (m), 3.34 - 3.32 (m), 3.26 - 3.21 (m), 3.20 - 3.07 (m), 3.06 - 2.87 (m), 2.60 - 2.43 (m), 2.39 - 2.27 (m), 1.52 - 1.35 (m), 1.15 - 1.03 (m). MS (*m/z*) 866.1 [M+H]⁺.

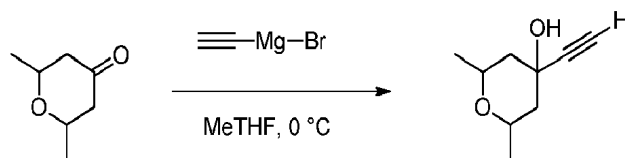
Ejemplo 47



47

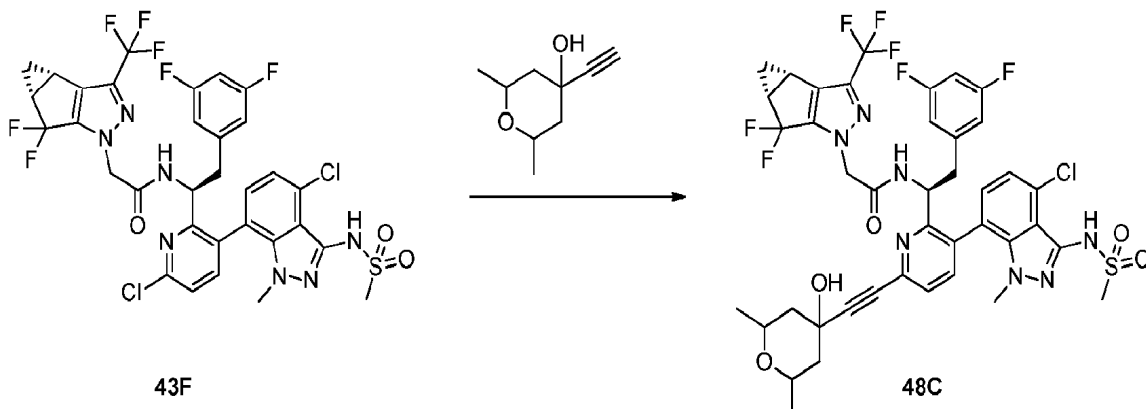
Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo))-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**47**): El compuesto del título (**47**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **43G** del Ejemplo 43 utilizando 2-etinilmorfolina en lugar de 2-etinilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. ¹H NMR (400 MHz, methanol-*d*₄) δ 8.74 - 8.56 (m), 7.80 - 7.64 (m), 7.62 - 7.48 (m), 7.22 - 6.98 (m), 6.84 - 6.57 (m), 6.49 - 6.30 (m), 5.32 - 4.92 (m), 4.78 - 4.72 (m), 3.88 - 3.73 (m), 3.56 (s, 0H), 3.34 - 3.32 (m), 3.27 - 3.10 (m), 3.05 - 2.90 (m), 2.84 - 2.66 (m), 2.61 - 2.37 (m), 1.53 - 1.32 (m), 1.19 - 0.97 (m). MS (*m/z*) 892.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 48



48A

48B



43F

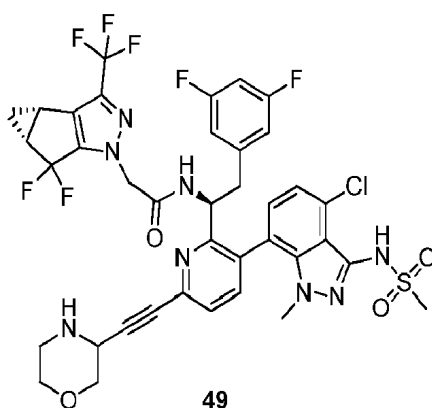
48C

Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((4-hidroxi-2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometilo))-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**48B**): A una solución de cetona (1 g,

7,8 mmol)) en tetrahidrofurano de metilo (100 ml) se añadió bromuro de etinilmagnesio (0,5 M en THF, 31 ml, 15,6 mmol) a 0° C. Después de 1 h, la mezcla de la reacción se vertió en una mezcla de EtOAc y solución de NH₄Cl saturada. Después de la separación, la capa orgánica se concentró para dar el alquino como un sólido. El material bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 3.90 - 3.61 (m, 2H), 2.50 (d, J = 28.3 Hz, 1H), 2.09 - 1.87 (m, 2H), 1.47 - 1.31 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 5H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 1H).

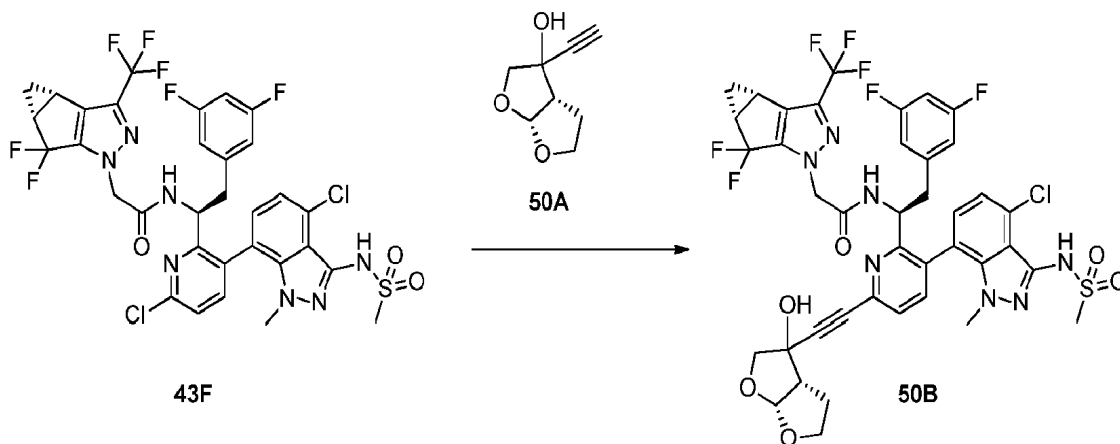
Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((4-hidroxi-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil))-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**48C**): el compuesto del título (**48C**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **43G** del Ejemplo 43 utilizando **48B** y **43F**. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.79 (t, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.83 - 6.58 (m, 1H), 6.48 - 6.33 (m, 3H), 5.32 - 4.91 (m, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 2H), 3.89 (dt, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.24 (d, 4H), 2.97 (d, 2H), 2.59 - 2.38 (m, 1H), 2.11 (d, 2H), 1.53 - 1.36 (m, 3H), 1.27 (dd, 6H), 1.23 - 1.01 (m, 2H). MS (m/z) 908.85 [M+H]⁺.

Ejemplo 49



Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(morfolin-3-iletinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil))-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**49**): el compuesto del título (**49**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **43G** del Ejemplo 43 utilizando 2-etinilmorfolina en lugar de 2-etinilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. MS (m/z) 865,3 [M+H]⁺. Tiempo de retención de HPLC de 6,27 minutos y 6,33 minutos (acetonitrilo al 2-98%: agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, gradiente de 8,5 minutos en una columna Phenomenex Kinetex C18). MS (m/z) 865,1 [M+H]⁺.

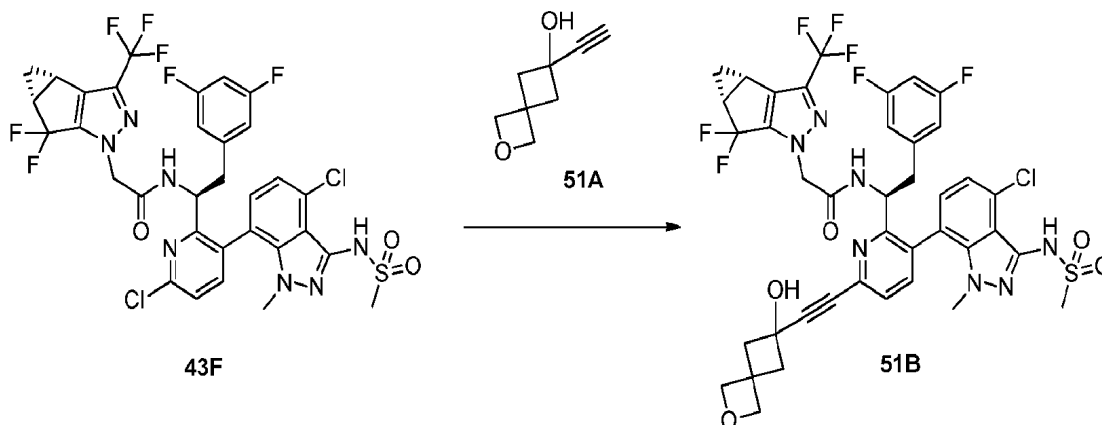
Ejemplo 50



Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(((3aS,6aR)-3-hidroxihexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil))-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**50B**): el compuesto del título (**50B**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **43G** del Ejemplo 43 utilizando un alquino **50A** (preparado de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **48B** del

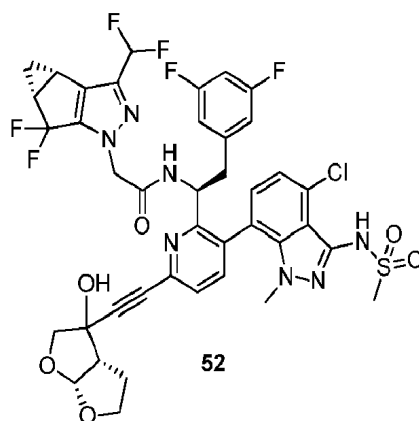
Ejemplo 48: ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo- d) δ 5.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.10 - 3.90 (m, 3H), 3.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.05 (ddd, J = 9.9, 5.2, 2.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.33 (ddt, J = 13.0, 5.5, 2.7 Hz, 1H), 1.92 (dtd, J = 13.3, 10.0, 8.5 Hz, 1H) and **43F**. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.77 (q, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.28 - 6.99 (m, 1H), 6.88 - 6.57 (m, 1H), 6.38 (dd, 3H), 5.84 (dd, 1H), 5.38 - 4.91 (m, 1H), 4.82 - 4.66 (m, 2H), 4.15 - 3.77 (m, 4H), 3.20 - 2.91 (m, 4H), 2.86 (d, 1H), 2.61 - 2.33 (m, 4H), 2.03 - 1.87 (m, 1H), 1.47 - 1.24 (m, 2H). MS (m/z) 908.55 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 51



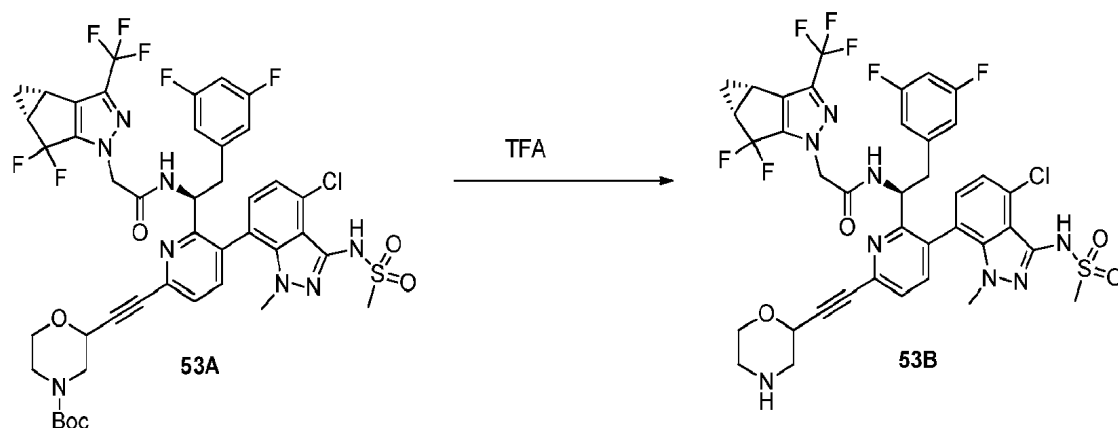
Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((6-hidroxi-2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)etil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**51**): el compuesto del título (**51B**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **43G** del Ejemplo 43 utilizando alquino **51A** (preparado de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **48B** del Ejemplo 48: ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo- d) δ 4.76 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.81 - 2.65 (m, 2H), 2.51 (s, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 2H)) and **43F**. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.74 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.22 - 7.00 (m, 2H), 6.87 - 6.59 (m, 1H), 6.49 - 6.26 (m, 3H), 5.36 - 4.92 (m, 1H), 4.80 - 4.68 (m, 4H), 3.22 - 2.94 (m, 4H), 2.86 (dt, 2H), 2.63 - 2.37 (m, 5H), 1.41 (dt, 1H), 1.10 (d, 1H). MS (m/z) 892.76 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 52



Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(((3aS,6aR)-3-hidroxihexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il)etil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**52**): El compuesto del título (**52**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **43G** del Ejemplo 32 utilizando **60A** y **50A**. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.71 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.88 - 6.52 (m, 3H), 6.39 (dd, 4H), 5.84 (d, 1H), 4.97 (t, 1H), 4.78 - 4.64 (m, 3H), 4.09 (d, 1H), 4.02 - 3.85 (m, 4H), 3.24 (d, 6H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 3.07 - 2.92 (m, 4H), 2.86 (d, 1H), 2.46 (dt, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.34 (dt, 2H), 1.02 (d, 1H). MS (m/z) 890.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

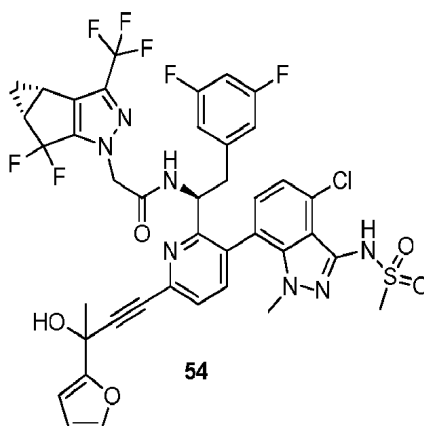
Ejemplo 53



Síntesis de 2-((5-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-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-2-il)etinil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (**53A**): El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **43G** del Ejemplo 43, utilizando 2-etinilmorfolina-4-carboxilato de terc-butilo en lugar de 2-etinilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. MS (*m/z*) 965.9 [*M*+*H*]⁺.

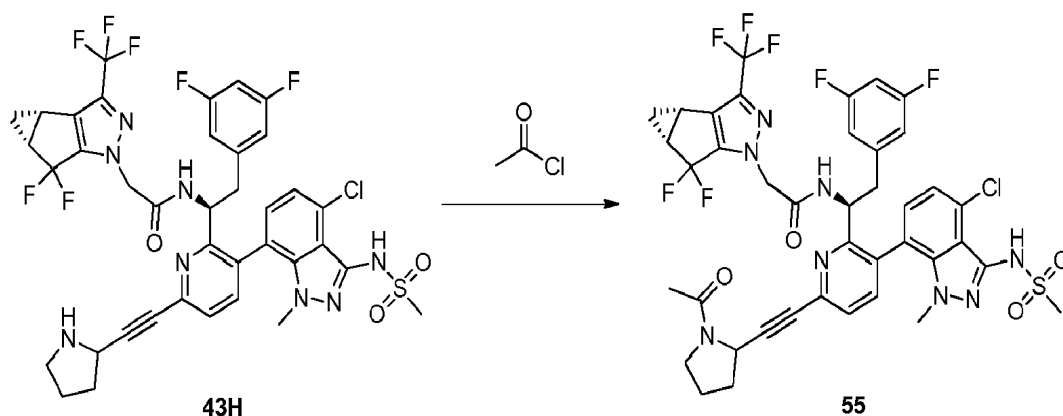
Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(morfolin-2-iletinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**53B**): Al vial de reacción que contenía **53A** (24 mg, 0,025 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título **53B**. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.69 - 8.50 (m), 7.84 - 7.57 (m), 7.27 - 7.00 (m), 6.75 - 6.53 (m), 6.49 - 6.30 (m), 5.36 - 4.93 (m), 4.78 - 4.65 (m), 4.35 - 4.22 (m), 4.00 - 3.80 (m), 3.71 - 3.58 (m), 3.46 - 3.36 (m), 3.37 - 3.32 (m), 3.28 - 3.21 (m), 3.18 - 2.95 (m), 2.56 - 2.32 (m), 1.49 - 1.24 (m), 1.13 - 0.93 (m). MS (*m/z*) 865.2 [*M*+*H*]⁺.

Ejemplo 54



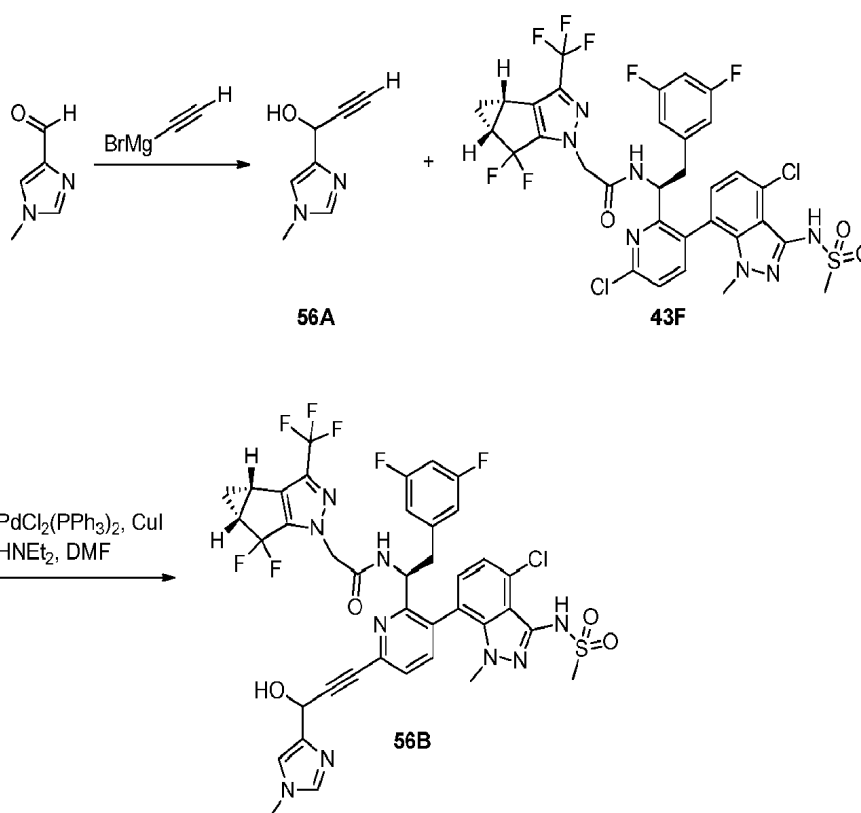
Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(3-(furan-2-il)-3-hidroxibut-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**54**): el compuesto del título (**54**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **43G** del Ejemplo 43 utilizando 2-(furan-2-il)but-3-in-2-ol en lugar de 2-etinilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.79 - 8.67 (m), 7.71 (m), 7.65 - 7.49 (m), 7.26 - 7.02 (m), 6.91 - 6.50 (m), 6.50 - 6.29 (m), 5.35 - 5.20 (m), 5.05 - 4.93 (m), 4.80 - 4.59 (m), 3.35 - 3.32 (m), 3.26 - 3.21 (m), 3.18 - 3.09 (m), 3.04 - 2.92 (m), 2.53 - 2.38 (m), 1.94 (s), 1.47 - 1.26 (m), 1.10 - 0.96 (m), 0.93 - 0.83 (m). MS (*m/z*) 890.1 [*M*+*H*]⁺.

Ejemplo 55



Síntesis de N-((1S)-1-(6-((1-acetilpirrolidin-2-il)etil)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**55**): al vial de reacción que contenía **43H** (21 mg, 0,025 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió acetilcloruro (0,005 ml, 0,075 mmol) seguido de trietilamina (0,01 ml, 0,075 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 5-100% en agua con 0,1% de TFA. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar la sal TFA del compuesto del título **55**. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.85 - 8.65 (m), 7.77 - 7.63 (m), 7.55 (ddd, 0H), 7.25 - 7.12 (m), 7.07 (dd, 0H), 6.85 - 6.70 (m), 6.62 (s, 0H), 6.51 - 6.28 (m), 5.36 - 4.91 (m), 4.83 - 4.63 (m), 3.80 - 3.70 (m), 3.69 - 3.53 (m), 3.54 - 3.41 (m), 3.37 - 3.31 (m), 3.28 - 3.20 (m), 3.19 - 3.07 (m), 3.05 - 2.91 (m), 2.59 - 2.42 (m), 2.34 - 2.28 (m), 1.49 - 1.27 (m), 1.17 - 0.97 (m). MS (m/z) 891.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 56

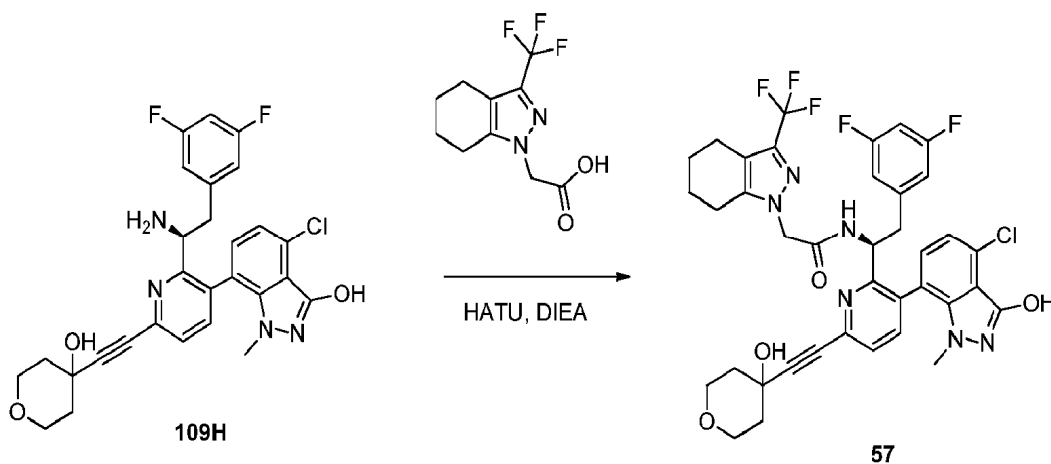


Síntesis de 1-(1-metil-1H-imidazol-4-il)prop-2-in-1-ol (**56A**): A bromuro de etinilmagnesio (0,5 M, 4,0 ml, 2,0 mmol) a 0° C se añadió 1-metil-1H-imadazol-4-carbaldehído (200,0 mg, 1,82 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con tres porciones de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título **56A** que se usó

sin purificación adicional.

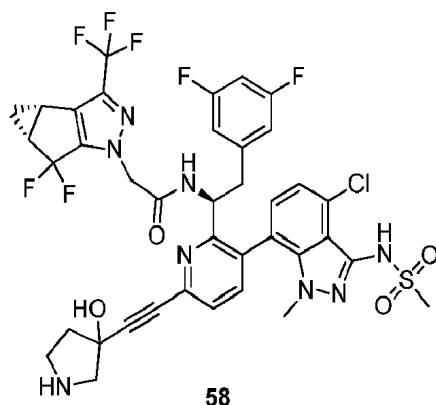
Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(3-hidroxi-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)prop-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**56B**): se tomaron N-((S)-1-(6-cloro-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**43F**, 20,0 mg, 0,025 mmol), 1-(1-metil-1H-imidazol-4-il)prop-2-in-1-ol (**56A**, 17,2 mg, 0,126 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (1,8 mg, 0,003 mmol) y Cul (0.5 mg, 0.003 mmol) en DMF (0.25 ml). A la mezcla de reacción se le añadió dietilamina (26 µl, 0,253 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó burbujeando argón durante 30 segundos, luego se selló y se calentó a 125° C durante 20 minutos en un reactor de microondas. Tras enfriarse, la mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título **56B** como una mezcla de atropisómeros. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.97 (s), 8.77 - 8.67 (m), 7.82 - 7.73 (m), 7.73 - 7.62 (m), 7.28 - 6.99 (m), 6.83 - 6.58 (m), 6.47 - 6.35 (m), 6.07 (s), 5.34 - 4.94 (m), 4.81 - 4.69 (m), 4.13 (s), 3.34 (s), 3.28 - 3.23 (m), 3.21 - 3.08 (m), 3.07 - 2.91 (m), 2.57 - 2.41 (m), 1.52 - 1.36 (m), 1.18 - 1.02 (m). MS (m/z) 890.18 [M+H]⁺.

Ejemplo 57



Síntesis de (S)-N-((1S)-1-(3-(4-cloro-3-hidroxi-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acetamida (**57**): el compuesto **57** se preparó como una mezcla de atropisómeros de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **108F** del Ejemplo 108 utilizando el compuesto **109H** y ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético. ¹H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 7.69 (d), 7.57 (dd), 7.24 - 6.96 (m), 6.88 - 6.72 (m), 6.73 - 6.59 (m), 6.51 - 6.33 (m), 5.47 (s), 5.25 (q), 5.01 (td), 4.70 - 4.56 (m), 3.97 - 3.81 (m), 3.74 (ddd), 3.60 (s), 3.41 (s), 3.14 - 2.78 (m), 2.57 (q), 2.46 - 2.23 (m), 2.13 - 1.97 (m), 1.96 - 1.65 (m), 1.40 - 1.17 (m), 0.95-0.82 (m). MS (m/z) 769.

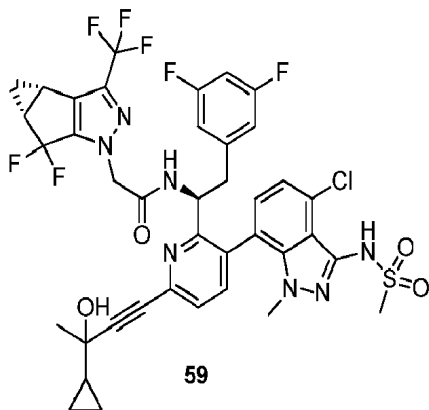
Ejemplo 58



Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((3-hidroxipirrolidin-3-il)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**58**): el compuesto del título (**58**) se preparó de acuerdo con el

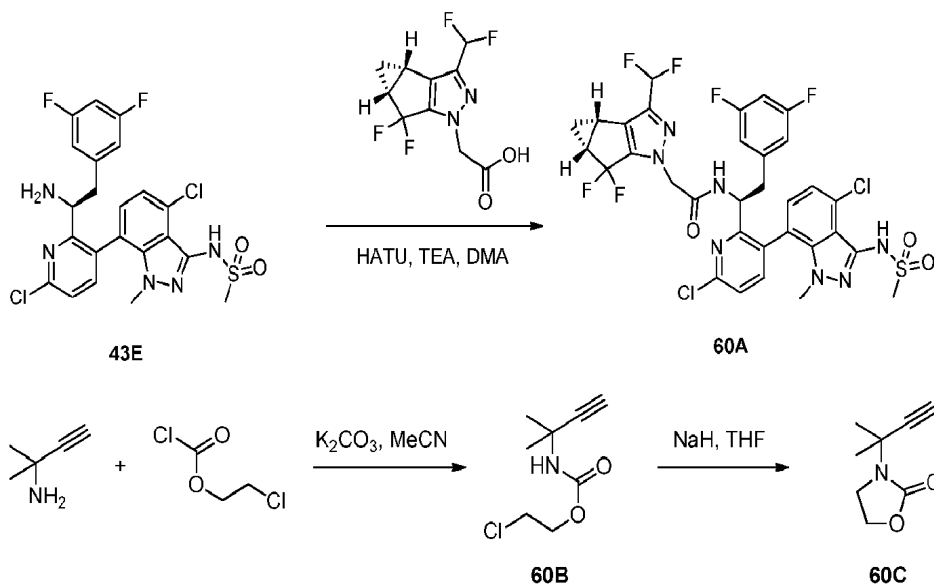
método presentado para la síntesis del compuesto **53B** del Ejemplo 53, utilizando 3-etinil-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de 2-etinilmorfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.83 - 8.65 (m), 7.85 - 7.52 (m), 7.26 - 7.01 (m), 6.86 - 6.59 (m), 6.48 - 6.31 (m), 5.37 - 4.90 (m), 4.77 - 4.66 (m), 3.70 - 3.43 (m), 3.35 - 3.31 (m), 3.20-2.87 (m), 2.59 - 2.39 (m), 1.54 - 1.20 (m), 1.18 - 0.96 (m). MS (m/z) 865.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

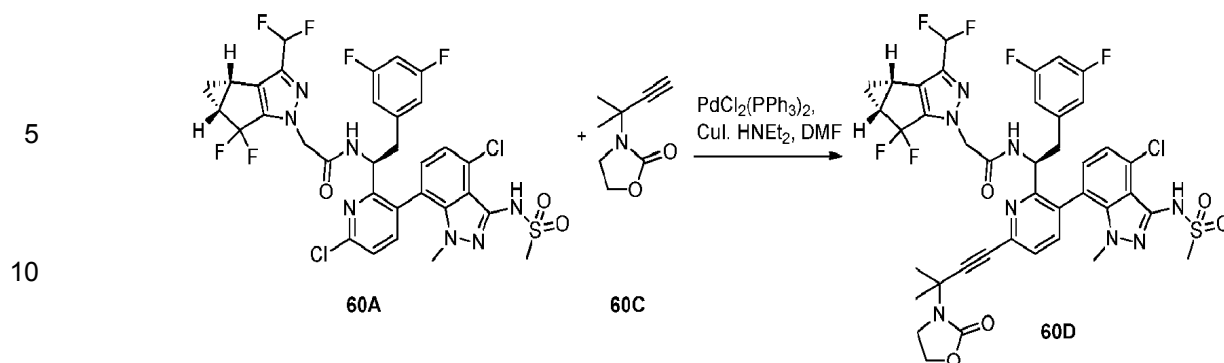
Ejemplo 59



Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(3-ciclopropil-3-hidroxibut-1-il)-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**59**): el compuesto del título (**59**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **43G** del Ejemplo 43 utilizando 2-ciclopropilbut-3-in-2-ol en lugar de 2-etinilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.86 - 8.64 (m, 1H), 7.77 - 7.41 (m, 2H), 7.23 - 6.99 (m, 2H), 6.84 - 6.58 (m, 1H), 6.51 - 6.31 (m, 2H), 5.32 - 4.92 (m, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 3H), 3.28 - 3.21 (m, 3H), 3.19 - 2.85 (m, 3H), 2.61 - 2.36 (m, 3H), 2.14 - 1.61 (m, 3H), 1.48 - 1.34 (m, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 1H), 1.17 - 0.99 (m, 1H), 0.88 - 0.66 (m, 1H), 0.67 - 0.47 (m, 3H). MS (m/z) 864.0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 60





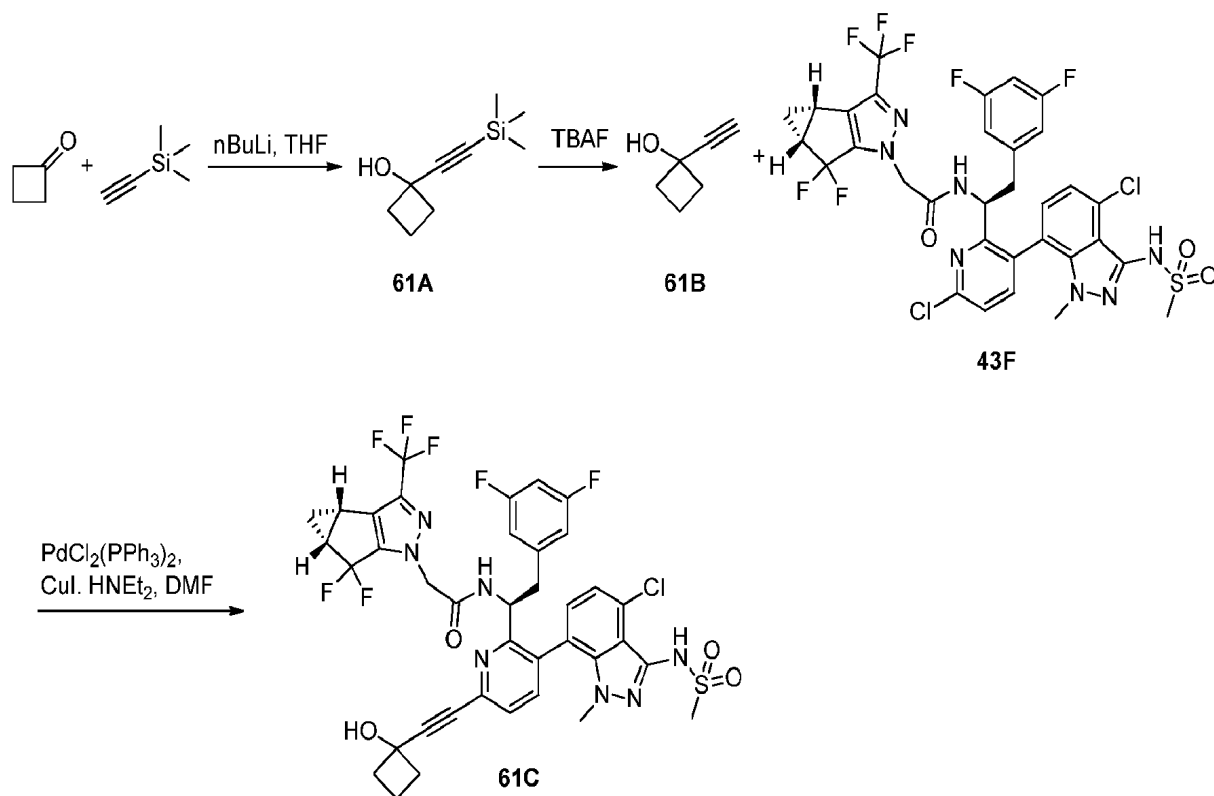
Síntesis de N-((S)-1-(6-cloro-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**60A**): A una solución de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-cloropiridin-3-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida bruta (**43E**, 400 mg, 0,76 mmol) en DMA (6 ml) se añadió NEt_3 (0,32 ml, 2,28 mmol), ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (160,6 mg, 0,61 mmol), luego HATU (173,4 mg, 0,46 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se añadió HATU adicional (86,7 mg, 0,23 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos adicionales. Una vez completada, la mezcla de la reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título **60A**. MS (m/z) 772.03 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Síntesis de 2-cloroetil (2-metilbut-3-en-2-il)carbamato (**60B**): A una solución de 2-metil-3-butin-2-amina (500 mg, 6,01 mmol) en MeCN (25 ml) a 0° C se añadió carbonato de potasio sólido seguido de cloroformiato de 2-cloroetilo (0,65 ml, 6,32 mmol) en MeCN (10 ml) durante 10 minutos. La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la mezcla de la reacción se calentó a 90° C durante 60 minutos. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc, se filtró, se concentró, se tomó en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título **60B** que se usó sin purificación adicional.

Síntesis de 3-(2-metilbut-3-en-2-il) oxazolidin-2-ona (**60C**): En una solución de 2-cloroetil (2-metilbut-3-en-2-il)carbamato bruto (**60B**, 630 mg, 3,32 mmol) en THF seco (12 ml) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 398,61 mg, 9,97 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se extrajo con dos porciones de EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado. Después, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título **60C**. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo- d) δ 4.26 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.74 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50 - 2.35 (m, 1H), 1.78 - 1.63 (m, 6H).

Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(2-oxooxazolidin-3-il)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**60D**): el compuesto del título (**60D**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **56B** del Ejemplo 56 utilizando N-((S)-1-(6-cloro-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**60A**) y 3-(2-metilbut-3-en-2-il)oxazolidin-2-ona (**60C**). ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.75 - 7.65 (m), 7.63 - 7.48 (m), 7.23 - 7.02 (m), 6.94 - 6.28 (m), 5.08 - 4.89 (m), 4.78 - 4.65 (m), 4.43 - 4.30 (m), 3.96 - 3.85 (m), 3.33 (s), 3.30 - 3.20 (m), 3.19 - 3.10 (m), 3.06 - 2.91 (m), 2.55 - 2.35 (m), 1.86 (s), 1.48 - 1.29 (m), 1.14 - 0.95 (m). MS (m/z) 889.13 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 61

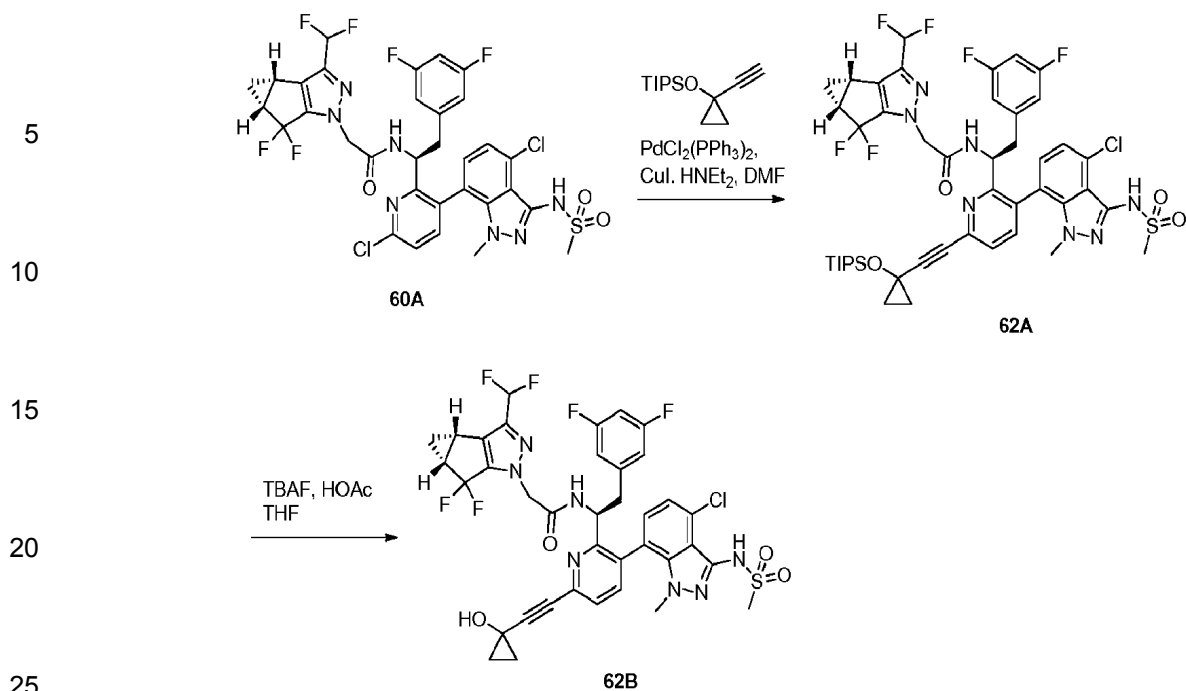


Síntesis de 1-((trimetilsilil)etnil)ciclobutanol (**61A**): a una solución de trimetilsililacetileno (1,86 ml, 14,3 mmol) en THF (60 ml) a -78°C se añadió nBuLi (2,5 M en hexanos, 5,1 ml, 12,8 mmol) gota a gota. La mezcla de la reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, luego se añadió ciclobutanona (1,0 g, 14,3 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó con cloruro de amonio acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con tres porciones de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título **61A** que se utilizó sin purificación adicional.

Síntesis de 1-etnilciclobutanol (**61B**): A una solución de 1-((trimetilsilil) etnil) ciclobutanol en bruto (**61A** , 300 mg, 1,8 mmol) en THF (1 ml) se añadió TBAF (1 M en THF, 2,4 ml, 2,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se neutralizó con cloruro de amonio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con 2 porciones de éter dietílico, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron cuidadosamente al vacío para dar el compuesto del título **61B** que se usó sin purificación adicional.

Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)-6-((1-hidroxíciclobutil)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**61C**): el compuesto del título (**61C**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **56B** del Ejemplo 56 utilizando N-((S)-1-(6-cloro-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-yl)piridin-2-il)-2-(3,5)-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**43F**) y 1-etnilciclobutanol (**61B**). ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.86 - 8.70 (m), 7.71 (dd), 7.56 (dd), 7.26 - 6.98 (m), 6.88 - 6.52 (m), 6.50 - 6.30 (m), 5.32 - 4.94 (m), 4.83 - 4.71 (m), 3.35 (s), 3.28 - 3.22 (m), 3.21 - 3.13 (m), 3.07 - 2.94 (m), 2.66 - 2.29 (m), 2.07 - 1.84 (m), 1.51 - 1.24 (m), 1.20 - 1.00 (m). MS (m/z) 850.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

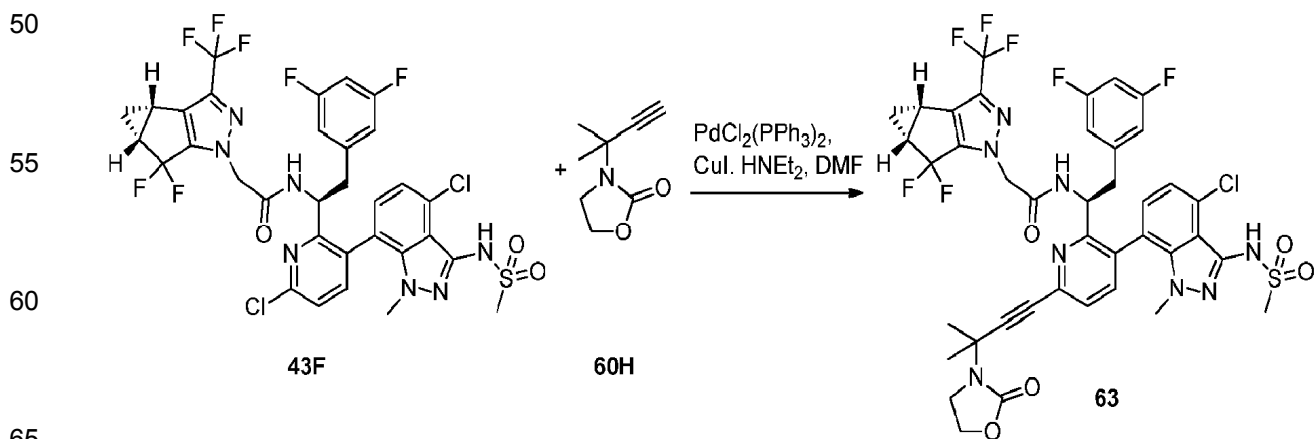
Ejemplo 62



Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((1-((triisopropilsilil)oxi)ciclopropil)etinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**62A**): el compuesto del título (**62A**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **56B** del Ejemplo 56 utilizando N-((S)-1-(6-cloro-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**60A**) y (1-etinilciclopropoxi)triisopropilsilano. MS (*m/z*) 974.10 [*M*+H]⁺.

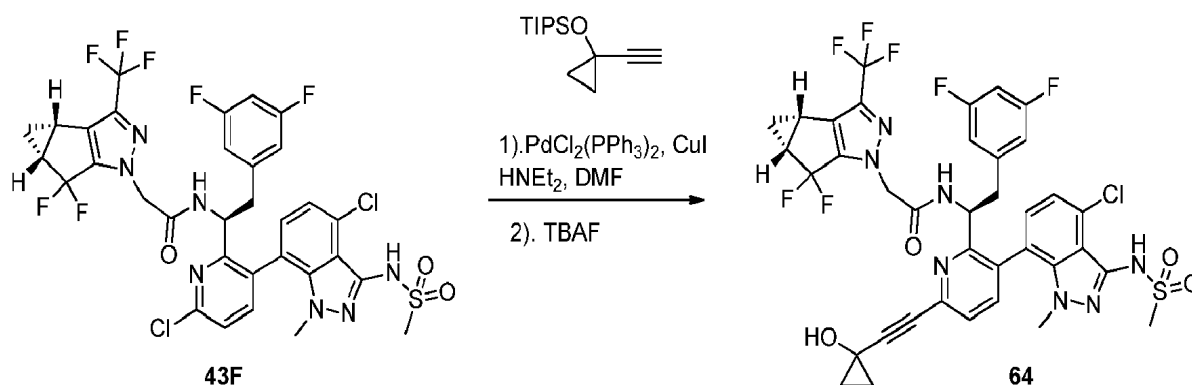
Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((1-hidroxiciclopropil)etinil)piridina-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**62B**): A una solución de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((1-((triisopropilsilil)oxi)ciclopropil)etinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**62A**, 20 mg, 0,021 mmol) en THF se añadió ácido acético (1,4 µl, 0,025 mmol) seguido de TBAF (1M en THF, 24,6 µl, 0,025 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez completada, la reacción se concentró, se tomó en DMF y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título **62B** en forma de una mezcla de atropisómeros. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.67 - 8.43 (m), 7.68 (dd), 7.50 (dd), 7.28 - 6.98 (m), 6.87 - 6.52 (m), 6.46 - 6.31 (m), 5.01 - 4.91 (m), 4.79 - 4.61 (m), 3.33 (s), 3.28 - 3.19 (m), 3.16 - 3.07 (m), 3.04 - 2.91 (m), 2.55 - 2.38 (m), 1.46 - 1.26 (m), 1.19 - 1.14 (m), 1.11 - 0.98 (m). MS (*m/z*) 818.12 [*M*+H]⁺.

Ejemplo 63



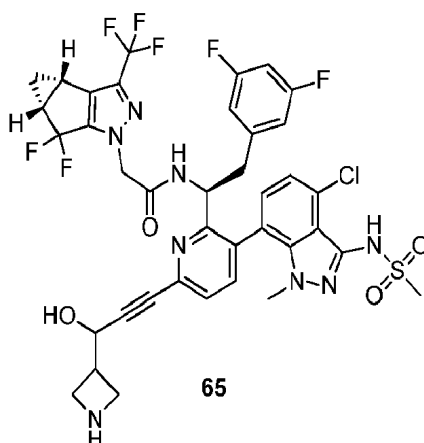
Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(2-oxooxazolidin-3-il)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida: el compuesto del título (**63**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **56B** del Ejemplo 56 utilizando N-((S)-1-(6-cloro-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**43F**) y 3-(2-metilbut-3-in-2-il)oxazolidin-2-ona (**60H**). ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.84 - 8.75 (m), 7.74 - 7.67 (m), 7.62 - 7.51 (m), 7.20 - 7.02 (m), 6.83 - 6.57 (m), 6.47 - 6.33 (m), 5.03 - 4.95 (m), 4.81 - 4.70 (m), 4.40 - 4.34 (m), 3.97 - 3.83 (m), 3.33 (s), 3.28 - 3.21 (m), 3.16 - 3.08 (m), 3.06 - 2.93 (m), 2.60 - 2.36 (m), 1.85 (s), 1.50 - 1.32 (m), 1.18 - 1.00 (m). MS (m/z) 907.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 64



Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((1-hidroxiciclopropil)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**64**): el compuesto del título (**64**) se preparó como una mezcla de atropisómeros de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **56B** del Ejemplo 56 utilizando (1-etnilciclopropoxi)trisopropilsilano y un paso de elaboración adicional tomando la fracción concentrada de origen orgánico y ejecutándola a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con EtOAc seguido de concentración. La mezcla se trató luego con TBAF hasta que se hizo, luego se concentró y se purificó por HPLC H NMR (Cloroformo- d) δ : 7.55 - 7.39 (m), 7.30 - 7.19 (m), 7.12 (dd), 6.91 (d), 6.66 (t), 6.24 - 6.12 (m), 6.11 - 6.02 (m), 5.02 - 4.89 (m), 4.80 - 4.66 (m), 4.73 (d, 1H), 3.53(d), 3.41 (s), 3.40 (s), 3.29 - 3.27 (m), 3.26 (s), 3.11 (s), 3.02 - 3.00 (m), 2.98 - 2.90 (m), 2.54 - 2.45 (m), 1.45 (q), 1.39 - 1.17 (m), 1.13 (d). MS (m/z) 836.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

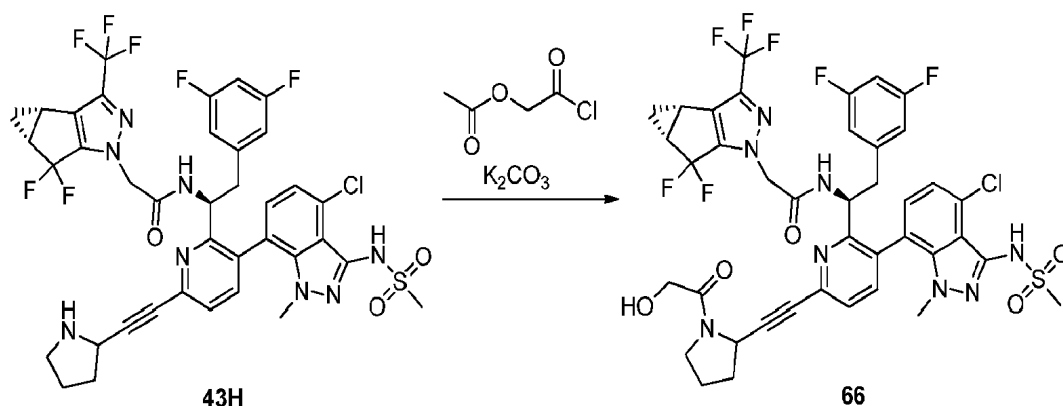
Ejemplo 65



Síntesis de N-((1S)-1-(6-(3-(azetidin-3-il)-3-hidroxi-prop-1-in-1-il)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**65**): el compuesto del título (**65**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **53B** del Ejemplo 53 utilizando 3-(1-hidroxi-prop-2-in-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 2-etnilmorfolina-4-carboxilato de terc-butilo. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.85 - 8.60 (m, 1H), 7.81 - 7.45 (m, 2H), 7.25 - 6.98 (m, 1H), 6.87 - 6.55 (m, 1H), 6.49 - 6.32 (m, 3H), 5.31 - 4.92 (m, 1H), 4.79 - 4.73 (m, 2H), 4.30 - 4.09 (m, 4H), 3.33 - 3.32 (m, 4H), 3.27 - 3.21 (m, 4H), 3.18 - 2.94 (m, 3H), 2.69 - 2.33

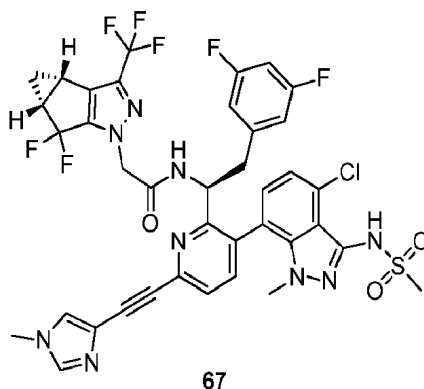
(m, 2H), 1.56 - 1.33 (m, 1H), 1.15 - 1.01 (m, 1H). MS (*m/z*) 865.2 [M+H]⁺

Ejemplo 66



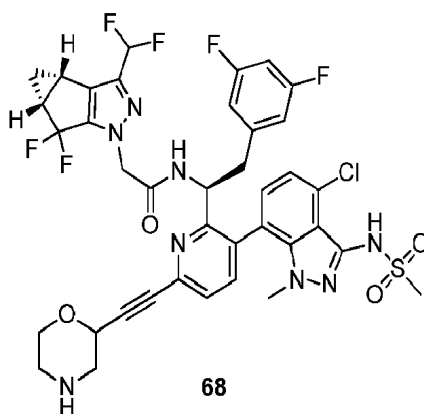
Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((1-(2-hidroxiacetil)pirrolidina-2-il)etinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**66**): Al vial de reacción que contenía **43H** (21 mg, 0,025 mmol) en DCM (1 ml) se añadió cloruro de acetoxiacetilo (7 mg, 0,05 mmol) seguido de DMAP (6 mg, 0,05 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió metanol (1 ml) a la mezcla de la reacción seguido de carbonato de potasio sólido (10 mg, 0,075 mmol), esta solución heterogénea se agitó durante 30 minutos, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título **66**. MS (*m/z*) 907.4 [M+H]⁺. Tiempo de retención de HPLC: 6,99 min y 7,18 min (2-98% de acetonitrilo: agua con 0,1% de ácido trifluoroacético, 8,5 min de gradiente en una columna Phenomenex Kinetex C18).

Ejemplo 67



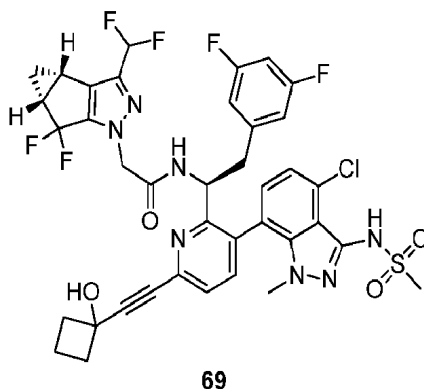
Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)etinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**67**): el compuesto del título (**67**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis de compuesto **43G** del Ejemplo 43 utilizando 4-etinil-1-metil-1H-imidazol en lugar de 2-etinilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.95-8.78 (s, 1H), 8.77-8.73 (m, 1H), 8.10-8.00 (s, 1H), 7.97-7.63 (m, 2H), 7.35-7.02 (m, 1H), 6.87-6.60 (m, 2H), 6.55-6.31 (m, 2H), 5.28-4.98 (m, 1H), 4.82-4.62 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.36-3.29 (m, 3H), 3.26-3.24 (m, 3H), 3.11-2.95 (m, 2H), 2.62-2.37 (m, 2H), 1.46-1.30 (m, 1H), 1.15-1.01 (m, 1H). MS (*m/z*) 860.1 [M+H]⁺

Ejemplo 68



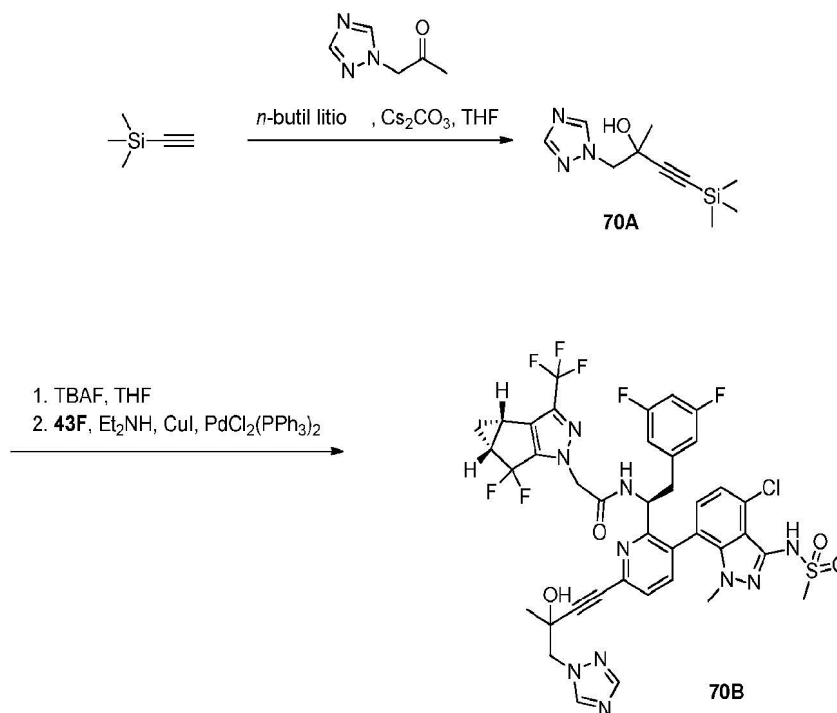
Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(morfolin-2-iletinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**68**): el compuesto del título (**68**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **60D** del Ejemplo 60 utilizando 2-etinilmorfolina-4-carboxilato de terc-butilo en lugar de 3-(2-metilbut-3-in-2-il)oxazolidin-2-ona, seguido de la adición de TFA (1 ml) antes de la purificación. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.69 - 8.50 (m, 1H), 7.84 - 7.57 (m, 2H), 7.27 - 7.00 (m, 1H), 6.90 - 6.53 (m, 2H), 6.49 - 6.30 (m, 3H), 5.36 - 4.93 (m, 2H), 4.78 - 4.65 (m, 2H), 4.35 - 4.22 (m, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 4H), 3.28 - 3.21 (m, 3H), 3.18 - 2.90 (m, 3H), 2.56 - 2.32 (m, 2H), 1.49 - 1.24 (m, 2H), 1.13 - 0.93 (m, 1H). MS (m/z) 847.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

Ejemplo 69



Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((1-hidroxiciclobutil)etnil)piridina-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**69**): el compuesto del título (**69**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **60D** del Ejemplo 60 utilizando 1-etinilciclobutanol en lugar de 3-(2-metilbut-3-in-2-il)oxazolidin-2-ona. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.80 - 8.57 (m, 1H), 7.82 - 7.47 (m, 2H), 7.26 - 6.98 (m, 1H), 6.90 - 6.50 (m, 2H), 6.49 - 6.30 (m, 3H), 5.38 - 4.89 (m, 1H), 4.80 - 4.64 (m, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 3H), 3.19 - 2.92 (m, 3H), 2.64 - 2.30 (m, 7H), 2.07 - 1.85 (m, 2H), 1.52 - 1.24 (m, 1H), 1.14 - 0.94 (m, 1H). MS (m/z) 832.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

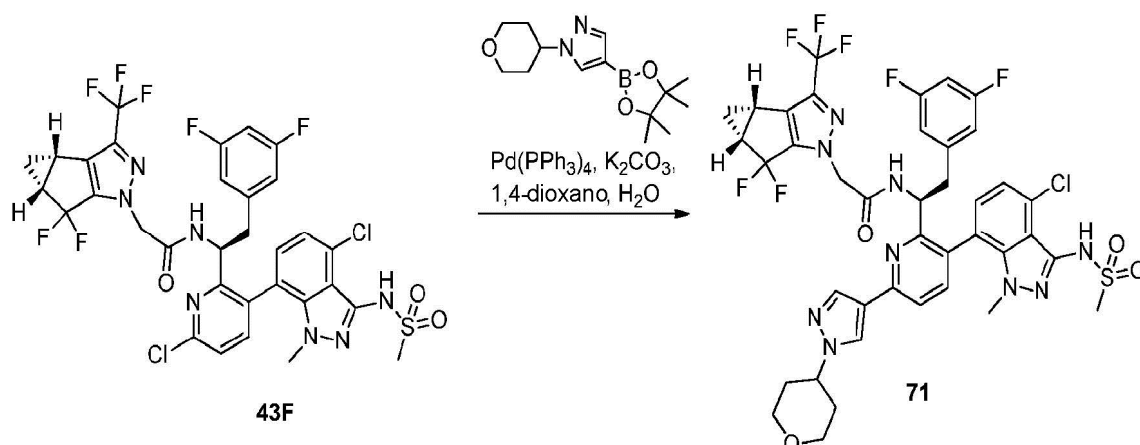
Ejemplo 70



Síntesis de 2-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ol (**70A**): A una solución de trimetilsililacetileno (0,64 ml, 4,50 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota *n*-butillitio 2.5M en hexanos (1,8 ml, 4,50 mmol) a -78°C . Después de agitar durante 45 minutos, se añadió cloruro de cerio(III) (1,11 g, 4,50 mmol) y la mezcla se agitó durante 45 minutos a -78°C . A la reacción se le añadió 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ona (112 mg, 0,90 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 3 horas, luego, se calentó gradualmente a 0°C . La reacción se neutralizó con cloruro de amonio 4,0 M, se suspendió en celite y se filtró. El producto se extrajo con 2MeTHF y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se llevó al paso siguiente sin purificación adicional. MS (m/z) 224,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

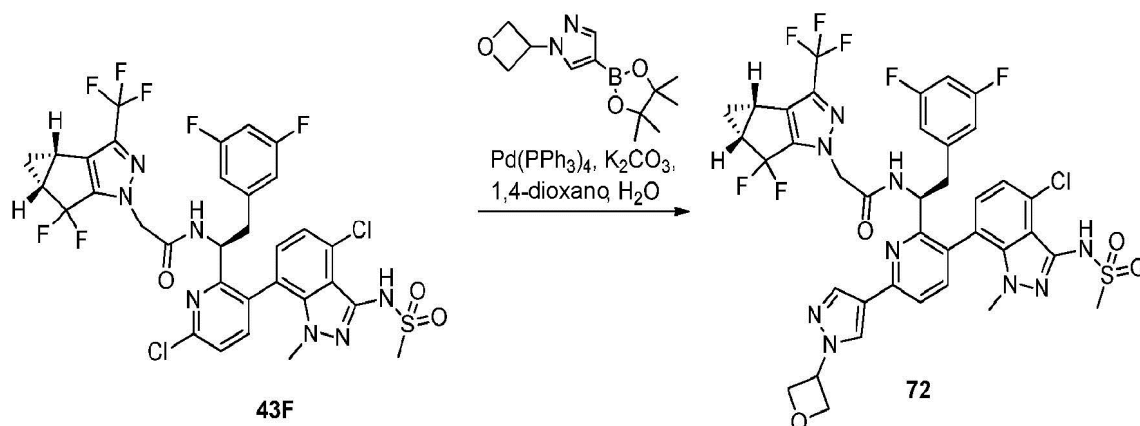
Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(3-hidroxi-3-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-diflorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**70B**): A **70A** (28,3 mg, 126,5 μmol) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (126 μl). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió **43F** (20 mg, 25,3 μmol), yoduro de cobre(I) (1,9 mg, 10,1 μmol), $\text{Pd}(\text{Cl}_2)(\text{Ph}_3)_2$ (3,6 mg, 5,1 μmol) y dietilamina (39,4 μl , 379,5 μmol) en DMF (0,4 ml) a la reacción. Se hizo burbujear argón a través de la reacción durante 1 minuto y la mezcla se calentó en un reactor de microondas durante 15 minutos a 125°C . Las aminas en exceso se eliminaron al vacío y el producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título **70B** en forma de una mezcla de atropisómeros. ^1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.90 - 8.75 (m), 8.19 (s), 7.75 - 7.66 (m), 7.56 - 7.47 (m), 7.20 - 7.11 (m), 7.06 (dd), 6.81 - 6.71 (m), 6.68 - 6.59 (m), 6.47 - 6.39 (m), 6.39 - 6.32 (m), 5.25 (dd), 5.10 (s), 4.97 (t), 4.84 - 4.73 (m), 4.66 - 4.53 (m), 3.51 - 3.35 (m), 3.35 - 3.31 (m), 3.25 (s), 3.22 (s), 3.18 - 3.10 (m), 3.04 - 2.95 (m), 2.95 - 2.93 (m), 2.57 - 2.36 (m), 1.65 (s), 1.64 (s), 1.48 - 1.28 (m), 1.29 - 1.21 (m), 1.16 - 1.10 (m), 1.08 - 1.03 (m). MS (m/z) 905.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 71



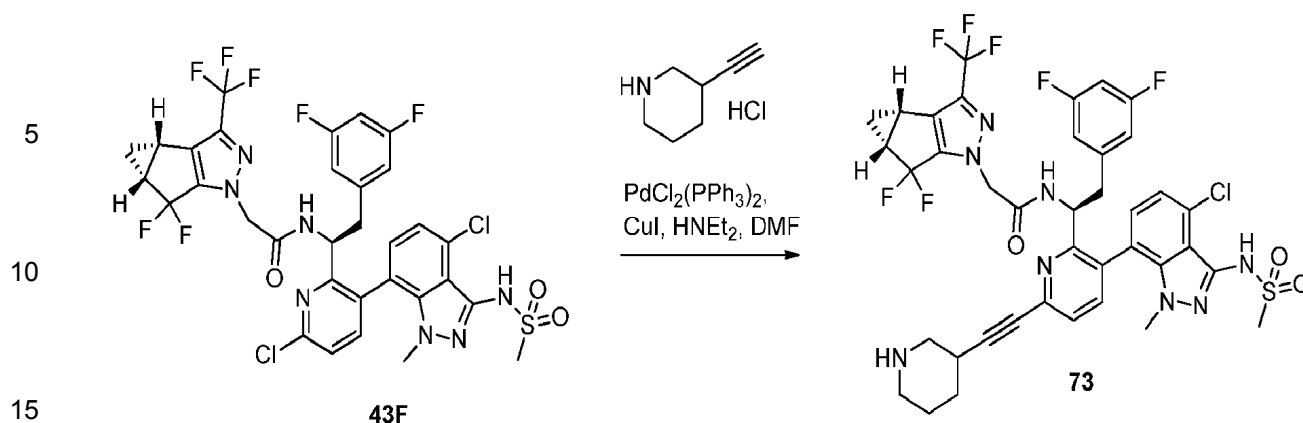
Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(1-(tetrahydro-2H-piran)-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**71**): se suspendieron N-((S)-1-(6-cloro-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**43F**, 20 mg, 0,025 mmol), 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-ilboronic acid pinacol ester (8,4 mg, 0,030 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1,5 mg, 0,0013 mmol) y K₂CO₃ (10,5 mg, 0,076 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (0,2 ml) y agua (0,05 ml). La mezcla de la reacción se desgasificó con argón durante 60 segundos, luego se calentó térmicamente a 110° C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla de la reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo bruto se tomó en DMF, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título **71** como una mezcla de atropisómeros. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.54 - 8.45 (m), 8.28 - 8.21 (m), 7.75 - 7.59 (m), 7.18 - 7.02 (m), 6.81 - 6.56 (m), 6.48 - 6.31 (m), 5.32 - 4.97 (m), 4.60 - 4.46 (m), 4.19 - 4.08 (m), 3.64 (td), 3.47 - 3.37 (m), 3.28 - 3.18 (m), 3.08 - 2.91 (m), 2.62 - 2.37 (m), 2.28 - 2.11 (m), 1.49 - 1.35 (m), 1.20 - 1.02 (m). MS (*m/z*) 906.22 [M+H]⁺.

Ejemplo 72



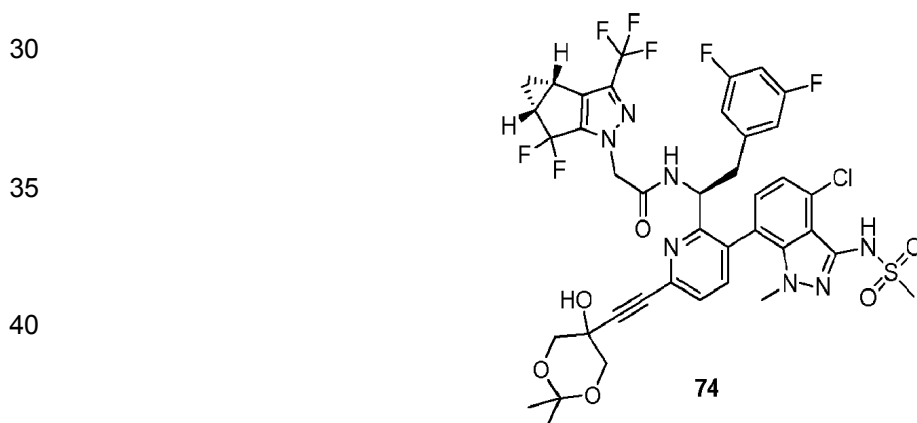
Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**72**): el compuesto del título (**72**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **71** del Ejemplo 71 utilizando N-((S)-1-(6-cloro-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**43F**) y 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-4-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-ilboronic acid pinacol ester. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.61 - 8.54 (m), 8.40 - 8.31 (m), 7.77 - 7.60 (m), 7.18 - 7.00 (m), 6.85 - 6.57 (m), 6.51 - 6.33 (m), 5.68 (p), 5.30 - 4.95 (m), 3.48 - 3.36 (m), 3.27 - 3.18 (m), 3.09 - 2.94 (m), 2.60 - 2.39 (m), 1.52 - 1.34 (m), 1.21 - 0.98 (m). MS (*m/z*) 878.18 [M+H]⁺.

Ejemplo 73



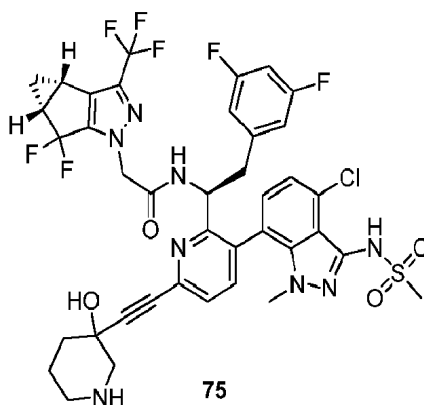
Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(piperidin-3-iletinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**73**): El compuesto del título (**73**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **57B** del Ejemplo 57 utilizando N-((S)-1-(6-cloro-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**43F**) y clorhidrato de 3-etinilpiperidina. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.73 (dd), 7.58 (dd), 7.23 - 7.02 (m), 6.83 - 6.55 (m), 6.50 - 6.33 (m), 5.31 - 4.93 (m), 4.83 - 4.67 (m), 3.63 - 3.55 (m), 3.34 - 3.32 (m), 3.27 - 3.15 (m), 3.08 - 2.92 (m), 2.56 - 2.42 (m), 2.31 - 2.06 (m), 1.93 - 1.82 (m), 1.50 - 1.34 (m), 1.17 - 1.03 (m). MS (*m/z*) 863.20 [M+H]⁺.

Ejemplo 74



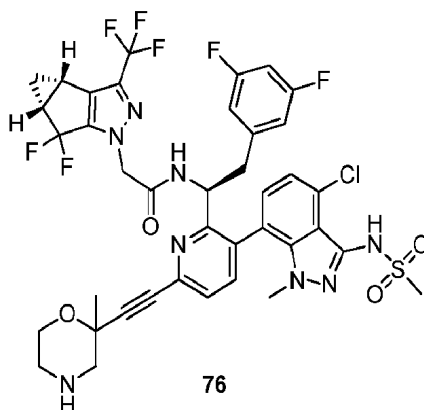
Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((5-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)etinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**74**): el compuesto del título (**74**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **43G** del Ejemplo 32 utilizando 5-etinil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ol en lugar de 3-(2-metilbut-3-in-2-il) xazolidin-2-ona. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7.71 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.21 - 7.06 (m, 2H), 6.76 - 6.63 (m, 1H), 6.45 - 6.31 (m, 2H), 5.28 - 4.98 (m, 1H), 4.77 (d, 2H), 4.15 (dd, 2H), 3.89 (dd, 2H), 3.36 - 3.29 (m, 3H), 3.24 (m, 3H), 3.15 - 2.90 (m, 1H), 3.06 - 2.91 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 1.55 - 1.33 (m, 7H), 1.15 - 1.01 (m, 1H). MS (*m/z*) 910.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 75



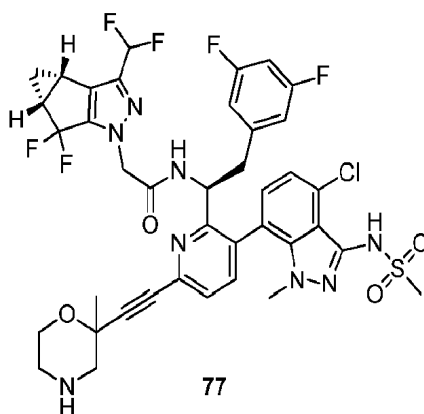
Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((3-hidroxipiperidin-3-il)etinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**75**): el compuesto del título (**75**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **43G** del Ejemplo 43 utilizando 3-etinil-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 3-(2-metilbut-3-in-2-il)oxazolidin-2-ona. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7.80 - 7.52 (m, 2H), 7.24 - 7.00 (m, 1H), 6.83 - 6.58 (m, 1H), 6.45 - 6.32 (m, 3H), 5.35 - 4.89 (m, 1H), 4.81 - 4.66 (m, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.99-3.82 (m, 2H), 3.33-3.31 (m, 3H), 3.26--3.23 (m, 3H), 3.18 - 2.90 (m, 3H), 2.65 - 2.36 (m, 2H), 1.54-1.35 (m, 7H), 1.12-1.06 (m, 1H). MS (m/z) 879.4 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

Ejemplo 76



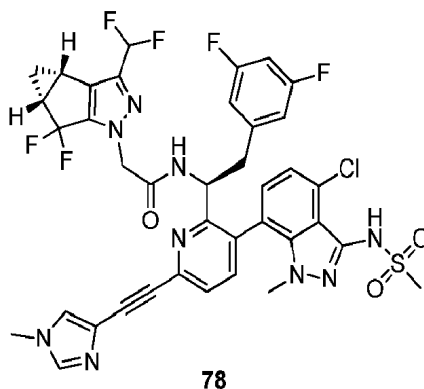
Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((2-metilmorfolina-2-il)etinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**76**): el compuesto del título (**76**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **43G** del Ejemplo 43 utilizando 2-etinil-2-metilmorfolina-4-carboxilato de terc-butilo en lugar de 2-etinilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.74-8.69 (m, 1H), 7.86 - 7.60 (m, 2H), 7.32 - 7.02 (m, 2H), 6.88 - 6.59 (m, 1H), 6.48 - 6.33 (m, 3H), 5.38 - 4.91 (m, 1H), 4.78-4.64 (m, 2H), 4.48-4.30 (m, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 4H), 3.26--3.23 (m, 5H), 3.12 - 2.92 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 2H), 1.93 - 1.72 (m, 3H), 1.59-1.29 (m, 1H), 1.12-1.06 (m, 1H). MS (m/z) 879.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

Ejemplo 77



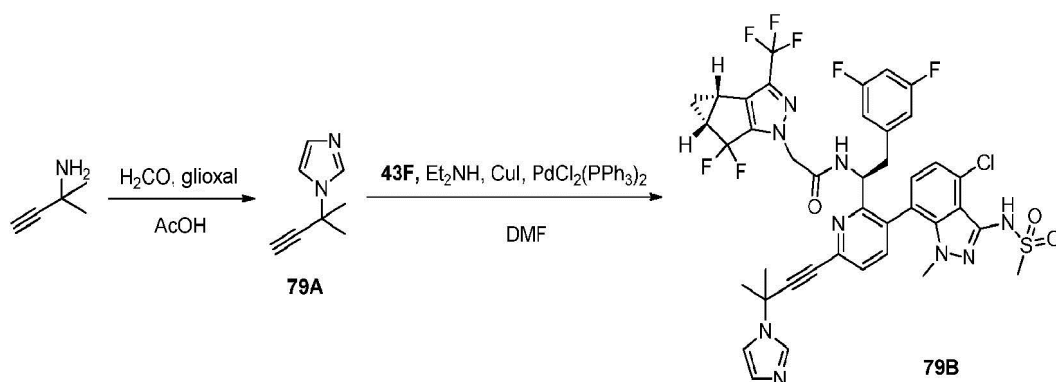
Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((2-metilmorfolina-2-il)etinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**77**): el compuesto del título (**77**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **60D** del Ejemplo 60 utilizando 2-etinil-2-metilmorfolina-4-carboxilato de terc-butilo en lugar de 3-(2-metilbut-3-in-2-il)oxazolidin-2-ona y la adición de TFA (1 ml) antes de la purificación. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.66-8.58 (m, 1H), 7.81 - 7.68 (m, 2H), 7.24 - 7.07 (m, 1H), 6.85 - 6.54 (m, 2H), 6.44 - 6.32 (m, 3H), 5.32 - 4.96 (m, 1H), 4.75-4.66 (m, 2H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 4H), 3.26-3.23 (m, 4H), 3.02 - 2.97 (m, 3H), 2.49-2.42 (m, 2H), 1.93 - 1.72 (m, 3H), 1.41-1.35 (m, 1H), 1.07-1.01 (m, 1H). MS (m/z) 861.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

Ejemplo 78



Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)etinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**78**): el compuesto del título (**78**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis de compuesto **60X** del Ejemplo 60 utilizando 4-etinil-1-metil-1H-imidazol en lugar de 3-(2-metilbut-3-in-2-il)oxazolidin-2-ona. MS (m/z) 842.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ tiempo de retención de HPLC 6,21 min y 6,34 min (2-98% de acetonitrilo: agua con 0,1% de ácido trifluoroacético, 8,5 min de gradiente en una columna Phenomenex Kinetex C18).

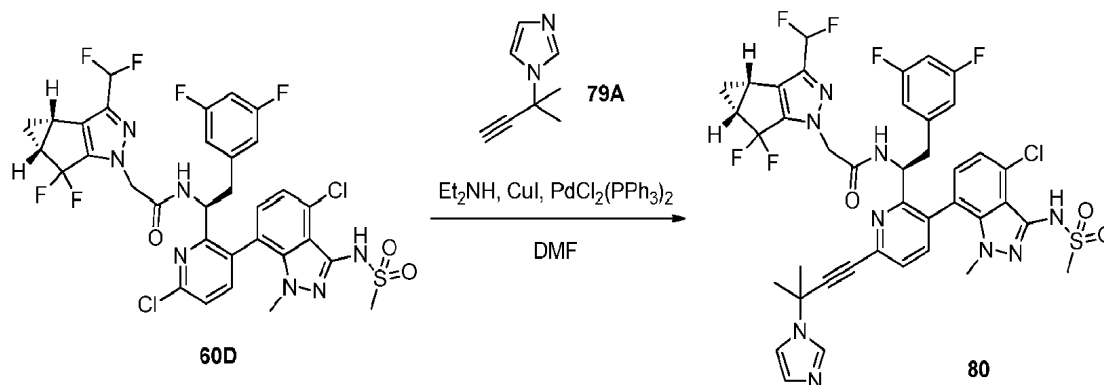
Ejemplo 79



Síntesis de 1-(2-metilbut-3-in-2-il)-1H-imidazol (**79A**): Una solución de 2-metilbut-3-in-2-amina (0,51 ml, 4,82 mmol), 40% de glioxal en agua (0,55 ml, 4,82 mmol), 36% de formaldehído en agua (0,37 ml, 4,82 mmol) y ácido acético (0,28 ml, 4,82 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cloruro de amonio 4M en agua (1,3 ml) y la reacción se calentó en un reactor de microondas a 120° C durante 20 minutos. La mezcla se concentró al vacío, se disolvió en diclorometano, se secó bajo sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía de sílice para dar el compuesto del título **79A**. MS (*m/z*) 135.0 [M+H]⁺.

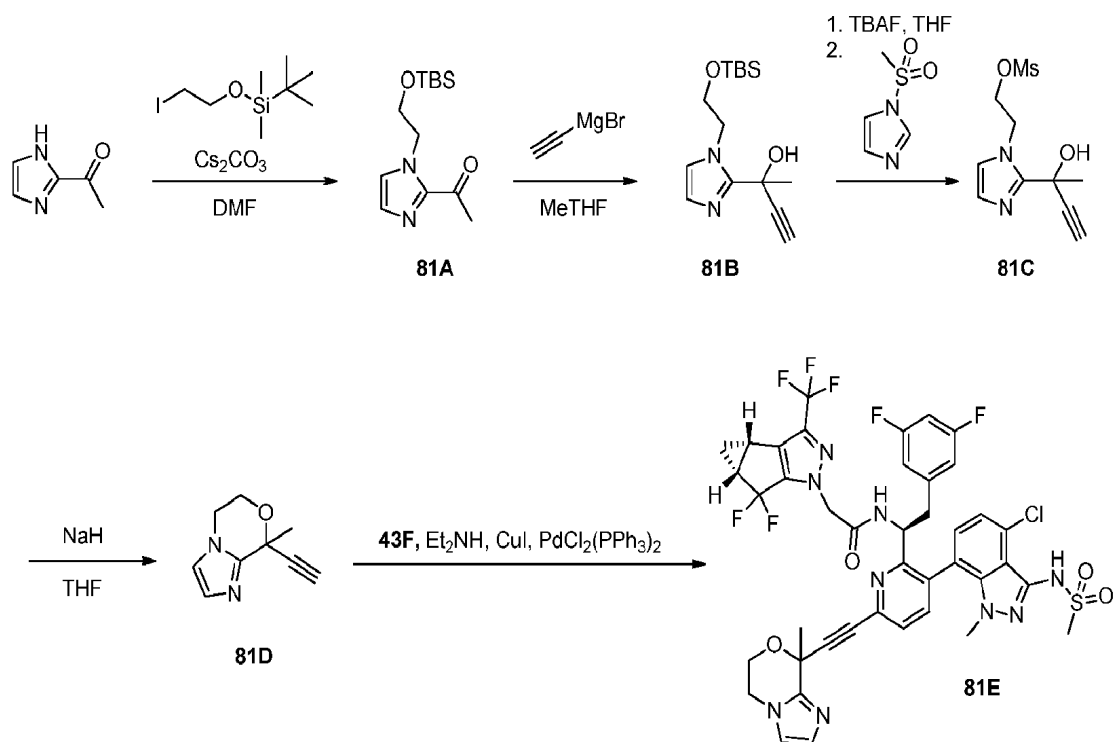
Síntesis de N-((S)-1-(6-(3-(1H-imidazol-1-il)-3-metilbut-1-in-1-il)-3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**79B**): una solución de **43F** (20 mg, 25,3 μmol), 1-(2-metilbut-3-in-2-il)-1H-imidazol (**79A**) (6,79 mg, 50,6 μmol), yoduro de cobre(I) (0,5 mg, 2,5 μmol), Pd(Cl₂)(Ph₃)₂ (1,8 mg, 2,5 μmol) y dietilamina (30 μl, 250 μmol) en DMF (0,2 ml) se desgasificó con argón y se calentó en un reactor de microondas a 125° C durante 20 minutos. El exceso de dietilamina se eliminó al vacío y el producto se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título **79B** en forma de una mezcla de atropisómeros. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.57 (s), 8.00 - 7.93 (m), 7.31 - 7.27 (m), 7.00 - 6.94 (m), 6.93 - 6.85 (m), 6.44 - 6.36 (m), 6.28 (d), 6.01 - 5.93 (m), 5.87 - 5.79 (m), 5.65 - 5.53 (m), 4.54 - 4.46 (m), 4.22 - 4.15 (m), 4.00 - 3.88 (m), 2.51 (s), 2.45 (s), 2.42 (s), 2.38 - 2.29 (m), 2.26 - 2.14 (m), 1.76 - 1.60 (m), 1.34 (s), 0.65 - 0.53 (m), 0.34 - 0.28 (m), 0.27 - 0.20 (m). MS (*m/z*) 888.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 80



Síntesis de N-((S)-1-(6-(3-(1H-imidazol-1-il)-3-metilbut-1-in-1-il)-3-(4-cloro-1-metilo-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**80**): se preparó el compuesto del título (**80**) como una mezcla de atropisómeros de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **79B** del Ejemplo 79 utilizando el compuesto **60D**. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.57 (s), 7.92 - 7.83 (m), 7.29 (s), 7.00 - 6.78 (m), 6.77 - 6.69 (m), 6.44 - 6.34 (m), 6.28 (d), 6.05 - 5.70 (m), 5.66 - 5.52 (m), 4.55 - 4.45 (m), 4.22 - 4.15 (m), 3.93 (s), 3.89 (d), 2.51 (s), 2.45 (s), 2.42 (s), 2.33 (dd), 2.24 - 2.13 (m), 2.04 (s), 1.71 - 1.57 (m), 1.34 (s), 0.62 - 0.52 (m), 0.29 - 0.23 (m), 0.22 - 0.16 (m). MS (*m/z*) 870.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 81



Síntesis de 1-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-imidazol-2-il)etanona (**81A**): A una solución de 1-(1H-imidazol-2-il)etanona (0,31 g, 2,79 mmol) en DMF (3 ml) se añadió carbonato de cesio (1,82 g, 5,59 mmol) seguido de terc-butil(2-yodoetoxi)dimetilsilano (0,8 g, 2,79 mmol). Después de agitar durante la noche a 40° C, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, seguido de salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título **81A**. MS (*m/z*) 269,9 [M+H]⁺.

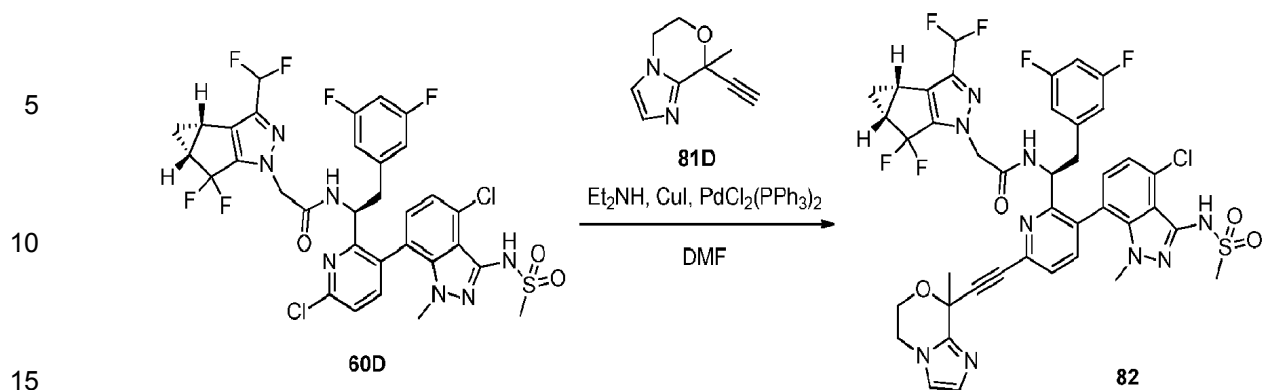
Síntesis de 2-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-imidazol-2-il)but-3-in-2-ol (**81B**): A una solución en agitación de etinilmagnesio 0,5 M se añadió gota a gota bromuro en THF (2,4 ml) a 0° C una solución de 1-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-imidazol-2-il)etanona en 2-MeTHF (7 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla resultante se vertió en una mezcla de hielo y cloruro de amonio 4.0M. La capa orgánica se diluyó con MeTHF, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título **81B**. MS (*m/z*) 295,2 [M+H]⁺.

Síntesis de metanosulfonato de 2-(2-(2-hidroxibut-3-in-2-il)-1H-imidazol-1-il)etilo (**81C**): A una solución de **81B** (90 mg, 0,31 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió TBAF 1,0 M en THF (0,32 ml). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió 1-(metilsulfonyl)-1H-imidazol (44,61 mg, 0,31 mmol) y la mezcla se sonicó hasta que la solución se volvió homogénea. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se concentró y el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título **81C**. MS (*m/z*) 259,5 [M+H]⁺.

Síntesis de 8-etinil-8-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina (**81D**): A una solución de **81C** (27 mg, 0, mmol) en THF (1 ml) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 5,4 mg, 0,14 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la reacción se diluyó con metanol (1 ml), el sólido se cargó en gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título **81D**. MS (*m/z*) 163,1 [M+H]⁺.

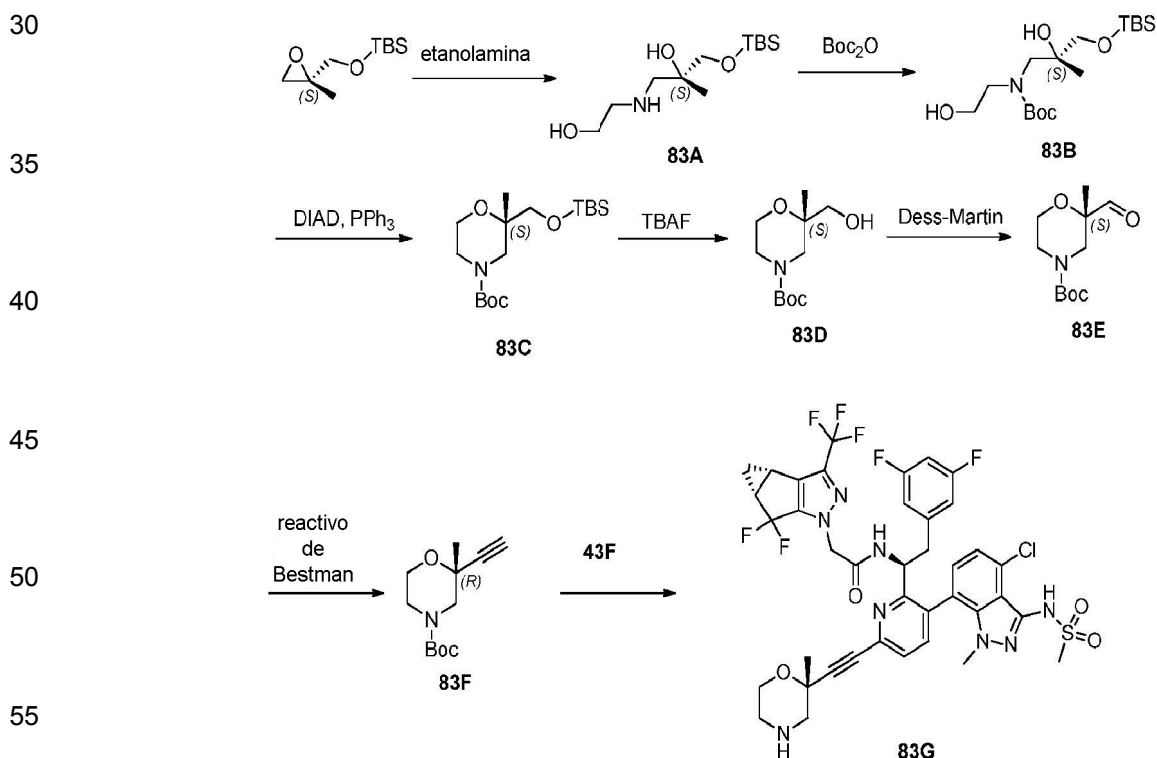
Síntesis de N-((S)-1-(6-(3-(1H-imidazol-1-il)-3-metilbut-1-in-1-il)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-imidazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**81E**): se preparó el compuesto del título (**81E**) como una mezcla de atropisómeros de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **79B** del Ejemplo 79 utilizando 8-etinil-8-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 7.90 - 7.82 (m), 7.16 (s), 6.98 - 6.91 (m), 6.91 - 6.78 (m), 6.42 - 6.33 (m), 6.27 (dd), 6.04 - 5.70 (m), 5.66 - 5.51 (m), 4.51 - 4.43 (m), 4.21 - 4.11 (m), 3.91 (s), 3.87 (d), 3.83 - 3.71 (m), 3.69 - 3.52 (m), 2.44 (s), 2.41 (s), 2.36 - 2.26 (m), 2.22 - 2.11 (m), 2.04 (s), 1.70 - 1.58 (m), 1.33 (s), 0.63 - 0.52 (m), 0.29 - 0.23 (m), 0.22 - 0.16 (m). MS (*m/z*) 916,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 82



Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((8-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)etil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**82**): El compuesto del título (**82**) se preparó como una mezcla de atropisómeros de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **80** del Ejemplo 80 utilizando 8-etinil-8-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina. ^1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 7.99 - 7.92 (m), 7.16 (s), 6.98 - 6.90 (m), 6.90 - 6.78 (m), 6.42 - 6.33 (m), 6.29 - 6.24 (m), 6.01 - 5.91 (m), 5.86 - 5.78 (m), 5.65 - 5.51 (m), 4.47 (d), 4.21 - 4.11 (m), 3.99 - 3.86 (m), 3.84 - 3.71 (m), 3.68 - 3.52 (m), 2.44 (s), 2.41 (s), 2.36 - 2.27 (m), 2.24 - 2.13 (m), 2.04 (s), 1.76 - 1.60 (m), 1.33 (s), 0.65 - 0.55 (m), 0.33 - 0.28 (m), 0.25 - 0.20 (m). MS (m/z) 898.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 83



Síntesis de (S)-1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-((2-hidroxi)etil)amino-2-metilpropan-2-ol (**83A**): Una solución de (S)-terc-butildimetilo((2-metilo-xiran-2-il)metoxi)silano (0,198 g, 0,97 mmol) en THF (1 ml) se trató con etanolamina (0,58 ml, 9,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de la reacción se concentró, se disolvió en Me-THF y luego se lavó con salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. MS (m/z) 264.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Síntesis de (S)-terc-butyl(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxi-2-metilpropil)(2-hidroxi)etil)carbamato (**83B**): se

disolvió el material bruto **83A** (~0.7 mmol) en acetonitrilo y se trató con anhídrido de Boc durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el material bruto se purificó mediante gel de sílice para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 3.76-3.73 (m, 3H), 3.44-3.41 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.12 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

Síntesis de 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-metilmorfolina-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (**83C**): se trató una solución de **83B** (0,12 g, 0,34 mmol) en tolueno. PPh_3 (0,10 g, 0,4 mmol) seguido de una solución en tolueno de azodicarboxilato de diisopropilo (0,08 g, 0,4 mmol) en tolueno (1 ml) añadida gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de la reacción se vertió en salmuera, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 3.72-3.15 (m, 8H), 1.43 (s, 9H), 1.15 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

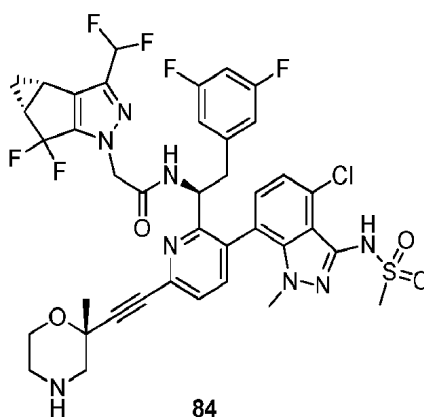
Síntesis de 2-(hidroximetil)-2-metilmorfolina-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (**83D**): se trató una solución de **83C** (0,59 g, 1,7 mmol) en THF con TBAF (3,42 mmol, 1 M en THF) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio y el producto se extrajo con éter etílico, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título bruto que se usó como está para el paso siguiente.

Síntesis de 2-formil-2-metilmorfolina-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (**83E**): una solución de **83C** se trató en bruto (0,39 g, 1,7 mmol) en DCM (10 ml) con reactivo de Dess-Martin (1,0 g, 2,3 mmol) luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de la reacción se vertió en éter etílico, se lavó dos veces con una solución de bicarbonato de sodio saturada y luego salmuera. La fase orgánica se separó luego, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 9.55 (s, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.83-3.63 (m, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.89-2.85 (d, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.14 (s, 3H).

Síntesis de 2-formil-2-metilmorfolina-4-carboxilato de (S)-terc-butilo (**83F**): una solución de **83E** en bruto (0,78 g, 3,4 mmol) se trató en MeOH (10 ml) con carbonato de potasio (4,7 g, 34 mmol), se enfrió a 0°C , seguido de la adición de dimetil-1-diazo-2-oxopropilfosfonato (0,78 g, 4 mmol). Se permitió que la reacción alcanzase lentamente la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de la reacción se filtró luego a través de Celite, el filtrado se lavó dos veces con agua, luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 4.14-4.00 (m, 4H), 3.70-3.63 (m, 2H), 2.42 (s, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.45 (s, 3H).

Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(((R)-2-metilmorfolin-2-yl)etil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**83G**): el compuesto del título (**83G**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis de compuesto **43G** del Ejemplo 43 utilizando 2-formil-2-metilmorfolina-4-carboxilato de (S)-terc-butilo en lugar de 2-etilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.74-8.69 (m, 1H), 7.86-7.60 (m, 2H), 7.32-7.02 (m, 2H), 6.88-6.59 (m, 1H), 6.48-6.33 (m, 3H), 5.38-4.91 (m, 1H), 4.78-4.64 (m, 2H), 4.48-4.30 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 4H), 3.26-3.23 (m, 5H), 3.12-2.92 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 2H), 1.93-1.72 (m, 3H), 1.59-1.29 (m, 1H), 1.12-1.06 (m, 1H). MS (m/z) 879.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

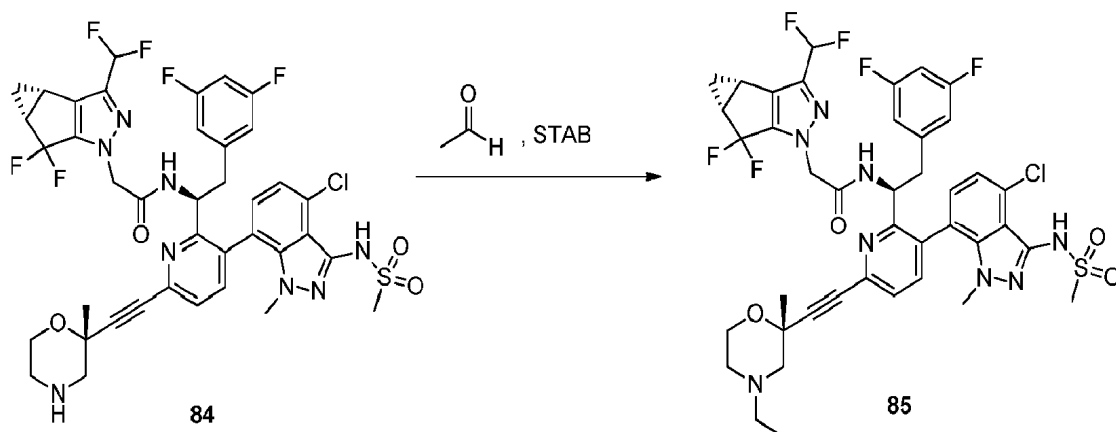
Ejemplo 84



84

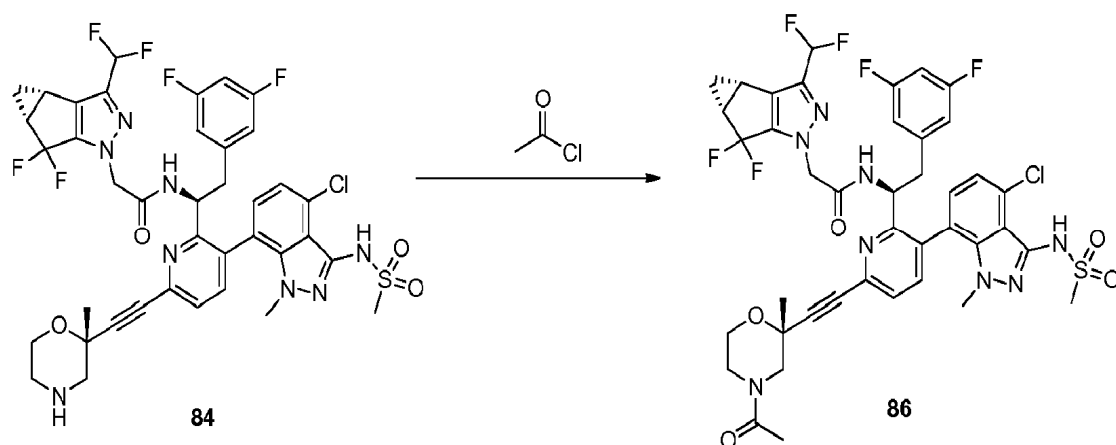
Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(((R)-2-metilmorfolin-2-il)etinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**84**): el compuesto del título (**84**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis de compuesto **60D** del Ejemplo 60 utilizando 2-etinilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 3-(2-metilbut-3-in-2-il)oxazolidin-2-ona. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.64-8.62 (m, 1H), 7.81 - 7.68 (m, 2H), 7.24 - 7.07 (m, 2H), 6.85 - 6.54 (m, 2H), 6.44 - 6.32 (m, 2H), 5.32 - 4.96 (m, 1H), 4.75-4.66 (m, 2H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 4H), 3.26-3.23 (m, 5H), 3.02 - 2.97 (m, 3H), 2.49-2.42 (m, 2H), 1.93 - 1.72 (m, 3H), 1.41-1.35 (m, 1H), 1.07-1.01 (m, 1H). MS (*m/z*) 861.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 85



Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(((R)-4-etil-2-metilmorfolin-2-il)etinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**85**): Al vial de reacción que contenía **84** (14 mg, 0,016 mmol) en DCM (0,25 ml) y ácido acético (0,25 ml) se añadió acetaldehído (4 mg, 0,08 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (10 mg, 0,048 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con 5-100% de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar la sal TFA del compuesto del título **85**. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.63-8.61 (m, 1H), 7.82 - 7.67 (m, 2H), 7.26 - 7.07 (m, 2H), 6.85 - 6.54 (m, 2H), 6.44 - 6.32 (m, 2H), 5.35 - 4.97 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.44-4.37 (m, 1H), 4.18 - 4.15 (m, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 5H), 3.26 - 3.12 (m, 6H), 3.02 - 2.97 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 2H), 1.93 - 1.75 (m, 3H), 1.45-1.37 (m, 4H), 1.03-1.01 (m, 1H). MS (*m/z*) 889.3 [M+H]⁺.

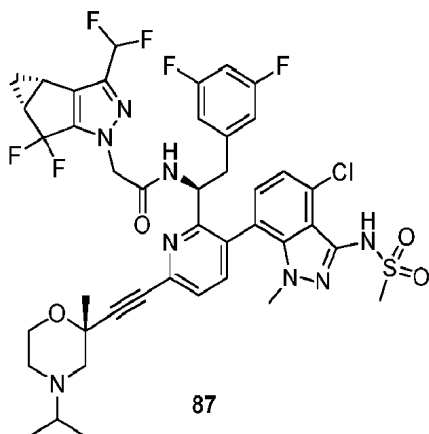
Ejemplo 86



Síntesis de N-((S)-1-(6-(((R)-4-acetil-2-metilmorfolin-2-il)etinil)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido))-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**86**): el vial de reacción que contenía **84** (14 mg, 0,016 mmol) en DCM (1 ml) se trató con cloruro de acetilo (0,05 mg, 0,048 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró, se disolvió en metanol (1 ml) y se trató con carbonato de potasio sólido (0,1 mmol) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase

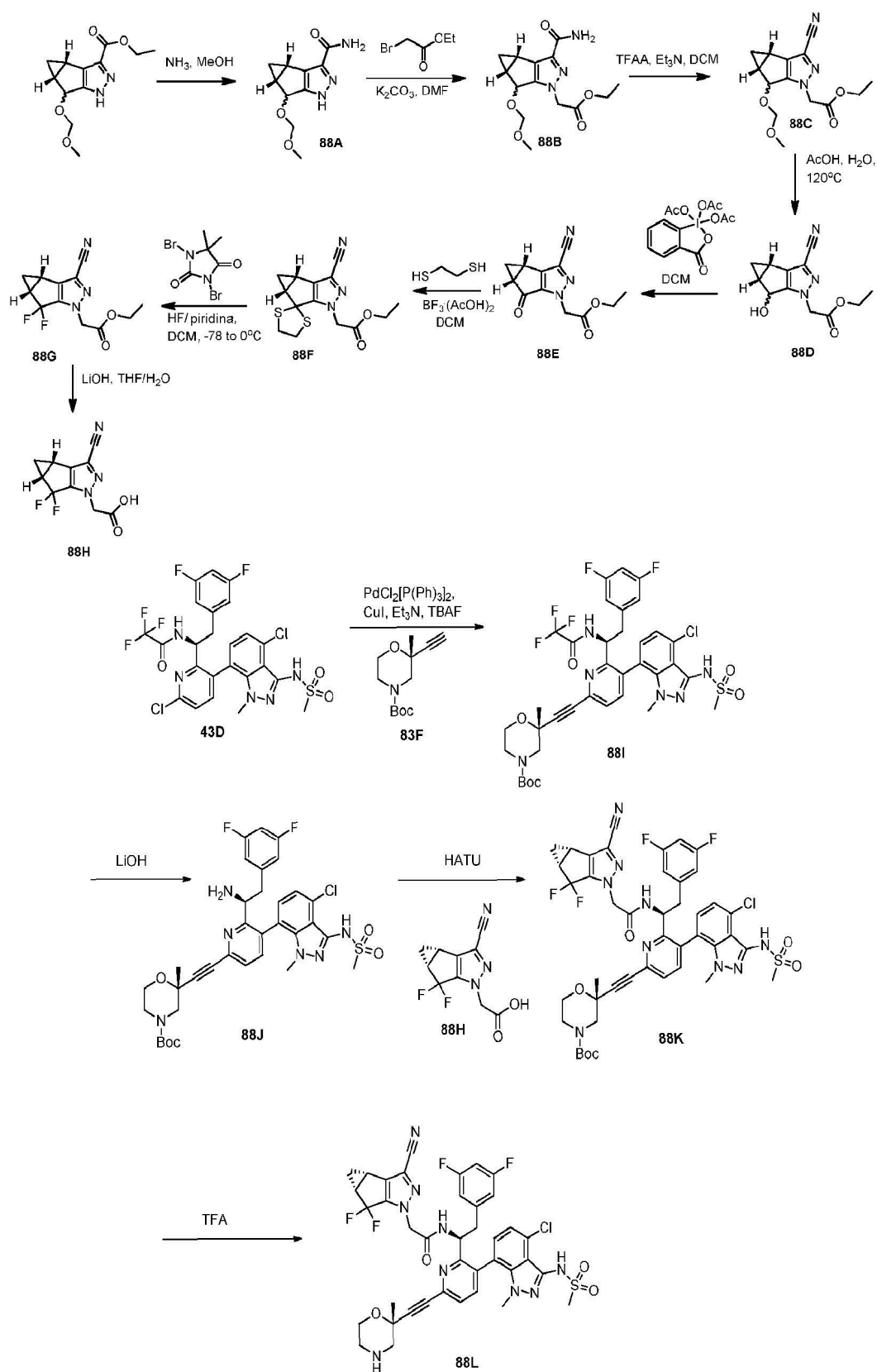
inversa, eluyendo con acetonitrilo al 5-100% en agua con 0,1% de TFA. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título **86**. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.68-8.66 (m, 1H), 7.81 - 7.49 (m, 2H), 7.27 - 7.00 (m, 1H), 6.93 - 6.52 (m, 2H), 6.51 - 6.32 (m, 3H), 5.36 - 4.92 (m, 1H), 4.82 - 4.59 (m, 2H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.25 - 4.01 (m, 2H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.34-3.33 (m, 4H), 3.25-3.23 (m, 3H), 3.15-3.11 (m, 1H), 3.03 - 2.79 (m, 3H), 2.51-2.40 (m, 2H), 2.34 - 2.14 (m, 3H), 2.00 - 1.56 (m, 3H), 1.39-1.34 (m, 1H), 1.08-1.01 (m, 1H). MS (m/z) 903.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 87



Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((R)-4-isopropil)-2-metilmorfolin-2-il)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**87**): el compuesto del título (**87**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **85** del Ejemplo 85 utilizando acetona en lugar de acetaldehído y cianoborohidruro de sodio en lugar de triacetoxiborohidruro de sodio. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.65-8.61 (m, 1H), 7.87 - 7.60 (m, 2H), 7.30 - 7.01 (m, 1H), 6.89 - 6.50 (m, 2H), 6.47-6.37 (m, 3H), 5.42 - 4.92 (m, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 2H), 4.45-4.39 (m, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.26-3.21 (m, 4H), 3.18-3.13 (m, 1H), 3.08 - 2.93 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 3H), 1.46 (dd, 6H), 1.38-1.37 (m, 1H), 1.16 - 0.95 (m, 1H). MS (m/z) 903.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 88



Síntesis de (3bS,4aR)-5-(metoximetoxi)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-3-carboxamida (**88A**): se disolvió (3bS, 4aR)-etil-5-(metoximetoxi)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-3-carboxilato (7,49 g, 29,7 mmol) en amoníaco 7N en metanol (20 ml). La solución se calentó a 145°C en una bomba de metal durante la noche. Después de enfriarse, los volátiles se

evaporaron al vacío y el residuo se disolvió en metanol al 10% en DCM. La solución se filtró a través de un tapón de gel de sílice y se eluyó con 1 l de metanol al 10% en DCM. La evaporación de los solventes al vacío dio el compuesto del título. MS (m/z) 224,1 [M+H]⁺.

Síntesis de 2-((3bS,4aR)-3-carbamoil-5-(metoximetoxi)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (**88B**): se disolvió (3bS,4aR)-5-(metoximetoxi)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-3-carboxamida (**88A**, 4,3 g, 19,26 mmol) en DMF (30 ml) y se añadió carbonato de potasio (8 g, 57,8 mmol). Se añadió gota a gota 2-bromoacetato de etilo (3,86 g, 23,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la dilución con acetato de etilo (200 ml), la solución se lavó con agua y salmuera y se evaporó al vacío. La purificación en 120 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50-100% en hexano dio el compuesto del título. MS (m/z) 310,2 [M+H]⁺.

Síntesis de 2-((3bS,4aR)-3-ciano-5-(metoximetoxi)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (**88C**): a una solución de 2-((3bS,4aR)-3-carbamoil-5-(metoximetoxi)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (**88B**, 3,34 g, 10,8 mmol) en diclorometano (100 ml) enfriado en un baño de hielo, se añadió trietilamina (3,31 ml, 24 mmol), seguido de la adición gota a gota de anhídrido de ácido trifluoroacético (1,68 ml, 12 mmol). La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos, luego se neutralizó con 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se evaporaron al vacío. La purificación en 120 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10-60% en hexano dio el compuesto del título. MS (m/z) 292,1 [M+H]⁺.

Síntesis de 2-((3bS,4aR)-3-ciano-5-hidroxi-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (**88D**): se disolvió 2-((3bS,4aR)-3-ciano-5-(metoximetoxi)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (**88C**, 6,0 g, 20,6 mmol) en acetonitrilo (20 ml), agua (10 ml) y ácido acético (1,5 ml). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 125° C durante 2 horas. Los volátiles se evaporaron al vacío y el compuesto del título se obtuvo después de la purificación en 120 g de gel de sílice, acetato de etilo al 10-100% en hexano. MS (m/z) 248,1 [M+H]⁺.

Síntesis de 2-((3bS,4aR)-3-ciano-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (**88E**): a una solución de 2-((3bS,4aR)-3-ciano-5-hidroxi-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (**88D**, 3,07g, 12,42 mmol) en diclorometano (60 ml) se añadió periodinano de Dess-Martin (6,32 g, 15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se neutralizó con una solución de tiosulfato de sodio y una solución de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con diclorometano, las fases orgánicas se lavaron con salmuera y se evaporaron al vacío. La purificación en 80 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-80% en hexano dio el compuesto del título. MS (m/z) 246,1 [M+H]⁺.

Síntesis de 2-((3bS,4aR)-3-ciano-4,4a-dihidrospiro[ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-5,2'-[1,3]ditiolano-1(3bH)-il)acetato de etilo (**88F**): a una solución de 2-((3bS,4aR)-3-ciano-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (**88E**, 2,48 g, 10,1 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió etanoditiol (1,45 ml, 17,2 mmol) seguido de complejo de ácido acético trifluoruro de boro (2,39ml, 17,2mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se neutralizó con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas se lavaron con salmuera y se evaporaron al vacío. La purificación en 40 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-50% en hexano dio el compuesto del título. MS (m/z) 322,1 [M+H]⁺.

Síntesis de 2-((3bS,4aR)-3-ciano-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (**88G**): en una botella de teflón, se suspendió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en diclorometano (30 ml) y se enfrió a -78° C. Se añadió HF/piridina (8 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió una solución de 2-((3bS,4aR)-3-ciano-4,4a-dihidrospiro[ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-5,2'-[1,3]ditiolano-1(3bH)-il)acetato de etilo (**88F**, 3,01 g, 9,36 mmol) en diclorometano (15 ml) y se agitó durante 30 minutos a -78° C. Luego, la solución naranja-roja se calentó a 0° C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se vertió lentamente en 400 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con diclorometano, las fases orgánicas se lavaron con salmuera y se evaporaron al vacío. La purificación en 80 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-50% en hexano dio el compuesto del título. MS (m/z) 268,2 [M+H]⁺.

Síntesis de ácido 2-((3bS,4aR)-3-ciano-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (**88H**): se disolvió 2-((3bS,4aR)-3-ciano-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (**88G**, 1,92g, 7,19 mmol) en THF (20 ml), metanol (6 ml) y agua (12 ml). Después de enfriar a 0° C, se añadió hidróxido de litio (0,344 g, 14,37 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min. La acidificación con 1N HCl fue seguida por extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. La cristalización en acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (br, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.58 - 2.46 (m, 2H), 1.49 - 1.43 (m, 1H), 1.19 - 1.14 (m, 1H). MS (m/z) 240,1 [M+H]⁺.

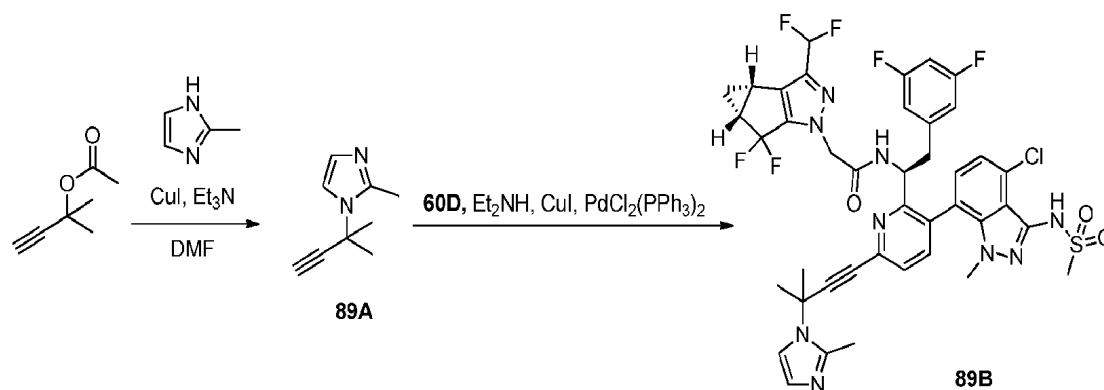
Síntesis de 2-((5-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroacetamido)etil)piridin-2-il)etnil)-2-metilmorfolina-4-carboxilato de (R) -terc-butilo (**88I**): A **43D** (60 mg, 0,096 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió (R)-terc-butil-2-etnil-2-metilmorfolina-4-carboxilato (27 mg, 0,12 mmol), dietilamina (0,1 ml, 0,96 mmol), CuI (1,8 mg, 0,01 mmol) y $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{Ph})_3]_2$ (7 mg, 0,01 mmol). Los contenidos se lavaron con gas argón durante 5-10 min se sellaron y se calentaron en un reactor de MW a 125° C durante 20 min. La mezcla de la reacción se vertió en salmuera, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título **88I**. Este material se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. MS (*m/z*) 811.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis de 2-((6-((S)-1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-5-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)etnil)-2-metilmorfolina-4-carboxilato de (R) -terc-butilo (**88J**): al vial de reacción que contenía **88I** (78 mg, 0,09 mmol) en etanol (5 ml) Se añadió hidróxido de litio (0,48 ml, 2M). Los contenidos se sellaron y se calentaron en un reactor de MW a 130° C durante 10 min. La mezcla de la reacción se acidificó con HCl 2 M, se concentró, se disolvió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título **88J**. Este material se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. MS (*m/z*) 717.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis de 2-((5-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-ciano-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)piridin-2-il)etnil)-2-metilmorfolina-4-carboxilato de (R) -terc-butilo (**88K**): a una solución de **88J** (0,09 mmol asumiendo 100% de pureza) en DMF (0,5 ml) se añadió trietilamina (0,012 ml, 0,08 mmol), seguido de ácido 2-((3bS,4aR)-3-ciano-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (20 mg, 0,08 mmol) y HATU (32 mg, 0,08 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de la reacción se vertió en salmuera, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título **88K**. Este material se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. MS (*m/z*) 936.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((R)-2-metilmorfolin)2-il)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-ciano-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**88L**): a una solución de **88K** (~0,09 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA puro (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de agitarse, la mezcla de la reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el producto **88L**. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8.77 (bs, 1H), 7.93 - 7.55 (m, 2H), 7.33 - 6.95 (m, 1H), 6.79 (td, 1H), 6.54 - 6.29 (m, 2H), 5.37 - 4.95 (m, 1H), 4.82 - 4.65 (m, 2H), 4.50 - 4.34 (m, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.34-3.32 (m, 3H), 3.26-3.24 (3H), 3.22-3.12 (m, 2H), 3.18 - 2.93 (m, 1H), 2.52 (b, 2H), 1.80-1.72 (m, 3H), 1.46-1.42 (m, 1H), 1.10-1.08 (m, 1H). MS (*m/z*) 836.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 89



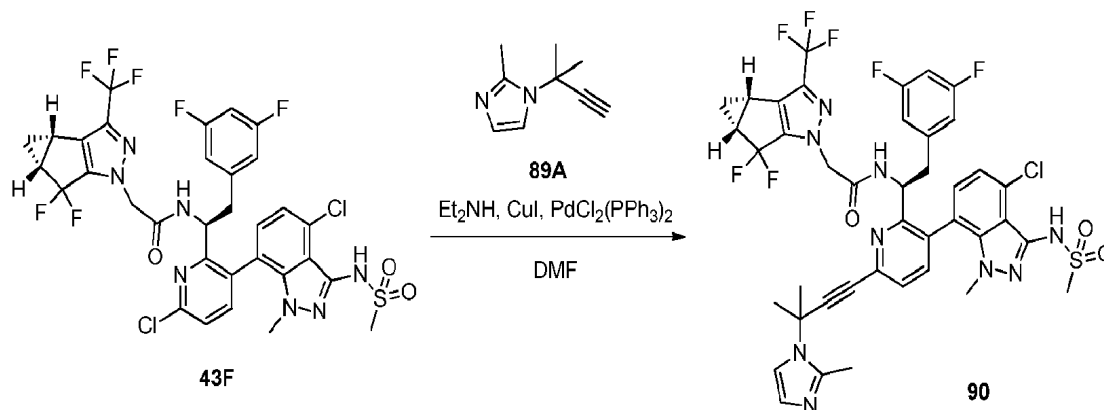
Síntesis de 2-metil-1-(2-metilbut-3-in-2-il)-1H-imidazol (**89A**): Una solución de acetato de 2-metilbut-3-in-2-ilo (160 mg, 1,27 mmol), 2-metilimidazol (156 mg, 1,9 mmol), cloruro de cobre(I) (13 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (0,27 ml, 1,9 mmol) en DMF (0,5 ml) se degasificó con argón. La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 125° C durante 10 minutos. El solvente se eliminó a vacío y el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título **89A**. MS (*m/z*) 149,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de N-((1S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((8-metil-6,8-dihidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**89B**):

El compuesto del título (**89B**) se preparó como una mezcla de atropisómeros de acuerdo con el método

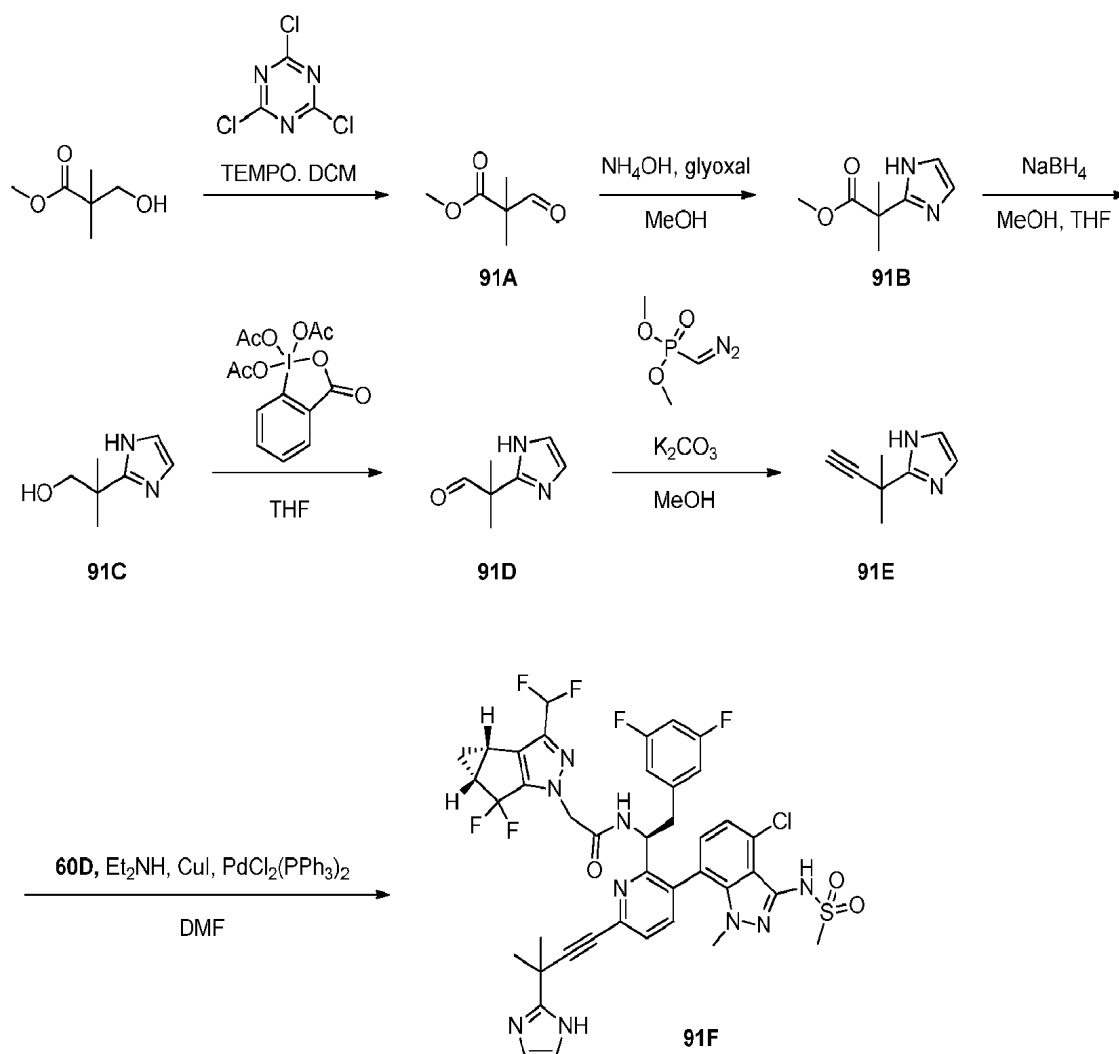
presentado para la síntesis del compuesto **80** del Ejemplo 80 utilizando 2-metil-1-(2-metilbut-3-in-2-il)-1H-imidazol. ^1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.69 - 8.59 (m), 7.84 (d), 7.80 - 7.75 (m), 7.71 - 7.61 (m), 7.59 - 7.51 (m), 7.20 (q), 7.10 (d), 6.85 - 6.46 (m), 6.45 - 6.34 (m), 5.33 - 5.24 (m), 5.04 - 4.95 (m), 4.73 (s), 4.69 (d), 3.33 (s), 3.25 (s), 3.23 (s), 3.17 - 3.11 (m), 3.09 (s), 3.07 (s), 3.04 - 2.94 (m), 2.52 - 2.39 (m), 2.16 (s), 1.44 - 1.33 (m), 1.09 - 1.04 (m), 1.01 - 0.96 (m). MS (m/z) 884.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 90



Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**90**): El compuesto del título (**90**) se preparó como una mezcla de atropisómeros de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **79B** del Ejemplo 79 utilizando 2-metil-1-(2-metilbut-3-in-2-il)-1H-imidazol. ^1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.78 - 8.68 (m), 7.84 (d), 7.82 - 7.74 (m), 7.73 - 7.59 (m), 7.60 - 7.51 (m), 7.25 - 7.15 (m), 7.10 (d), 6.82 - 6.73 (m), 6.68 - 6.60 (m), 6.50 - 6.45 (m), 6.45 - 6.34 (m), 5.32 - 5.23 (m), 5.04 - 4.94 (m), 4.80 - 4.67 (m), 3.32 (s), 3.26 (s), 3.23 (s), 3.18 - 3.11 (m), 3.09 (s), 3.07 (s), 3.06 - 2.94 (m), 2.57 - 2.410 (m), 2.16 (s), 1.46 - 1.35 (m), 1.15 - 1.08 (m), 1.08 - 0.99 (m). MS (m/z) 902.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 91



Síntesis de 2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (**91A**): A una suspensión de 2,2-dimetil-3-hidroxipropionato de metilo (1,93 ml, 15,1 mmol) y ácido tricloroisocianúrico (3,52 g, 15,1 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió TEMPO (50 mg, 0,3 mmol) a 0° C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con bicarbonato de sodio 1 M (30 ml), seguido de HCl 1 M (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se llevó al paso siguiente sin purificación adicional.

Síntesis de 2-(1H-imidazol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (**91B**): En una solución de **91A** (1,96 g, 15,1 mmol, asumiendo una pureza del 100%) en metanol (10 ml) se agregó hidróxido de amonio concentrado (3,2 ml) a 0° C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió gota a gota una mezcla de glioxal al 40% en agua (40%, 2,19 g, 15,1 mmol) y metanol (5 ml) durante 2 horas. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con MeTHF (30 ml) y se lavó con salmuera (30 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con MeTHF (30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se suspendió en EtOAc: hexanos (2:1) y se filtró para dar el compuesto del título **91B**. MS (*m/z*) 169.1 [M+H]⁺.

Síntesis de 2-(1H-imidazol-2-il)-2-metilpropan-1-ol (**91C**): A una solución de **91B** (510 mg, 3,03 mmol) en THF (8 ml) y metanol (2 ml) se añadió en porciones borohidruro de sodio (229,43 mg, 6,06 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío, se extrajo dos veces con MeTHF (20 ml) y salmuera (20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se diluyó con diclorometano (5 ml) y el precipitado se filtró para dar **91C**. El producto restante en el filtrado se purificó por cromatografía en gel de sílice y se combinó con el precipitado para dar el compuesto del título **91C**. MS (*m/z*) 141.1 [M+H]⁺.

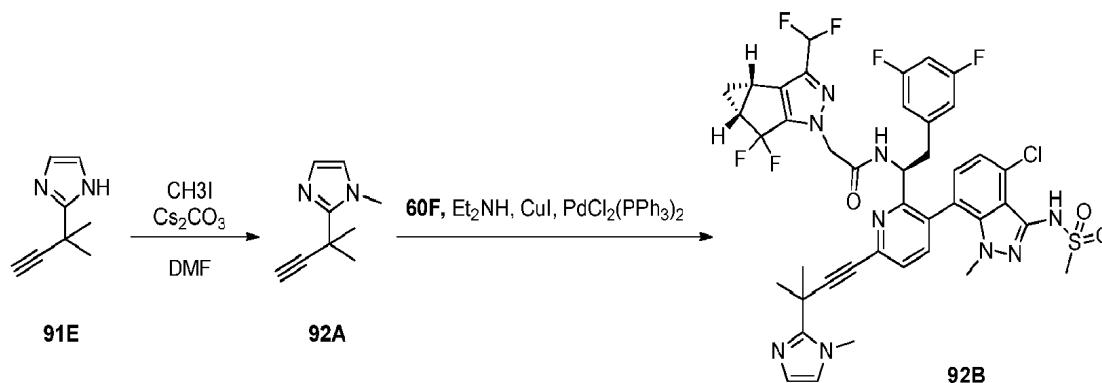
Síntesis de 2-(1H-imidazol-2-il)-2-metilpropanal (**91D**): A una solución de **91C** (140 mg, 1,0 mmol) en THF (4 ml) se añadió periodinano de Dess-Martin (467 mg, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío, se diluyó con 2MeTHF (10 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio 1,0 M (10 ml) y agua (10 ml). Los precipitados se filtraron a través de celite, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título **91D**. MS (*m/z*) 139.1 [M+H]⁺.

Síntesis de 2-(2-metilbut-3-in-2-il)-1H-imidazol (**91E**): A una solución de **91D** (80 mg, 0,58 mmol) en metanol (3 ml) se le añadió carbonato de potasio (80 mg, 0,58 mmol) seguido de una adición gota a gota de dimetil (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato (122 mg, 0,64 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El material bruto se recogió en metanol, el sólido se cargó en sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título **91E**. MS (*m/z*) 135.1 [M+H]⁺.

Síntesis de N-((S)-1-(6-(3-(1H-imidazol-2-il)-3-metilbut-1-in-1-il)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**91F**): se preparó el compuesto del título (**91F**) como una mezcla de atropisómeros de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **80** del Ejemplo 80 utilizando 2-(2-metilbut-3-in-2-il)-1H-imidazol. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 7.72 - 7.64 (m), 7.63 - 7.54 (m), 7.20 - 7.14 (m), 7.08 - 6.97 (m), 6.90 - 6.51 (m), 6.43 - 6.32 (m), 5.34 - 5.26 (m), 5.00 - 4.92 (m), 4.80 - 4.64 (m), 3.32 (s), 3.25 (s), 3.22 (s), 3.17 - 3.06 (m), 3.04 - 2.93 (m), 2.52 - 2.36 (m), 1.81 (s), 1.43 - 1.31 (m), 1.10 - 1.04 (m), 1.04 - 0.97 (m). MS (*m/z*) 870.4 [M+H]⁺.

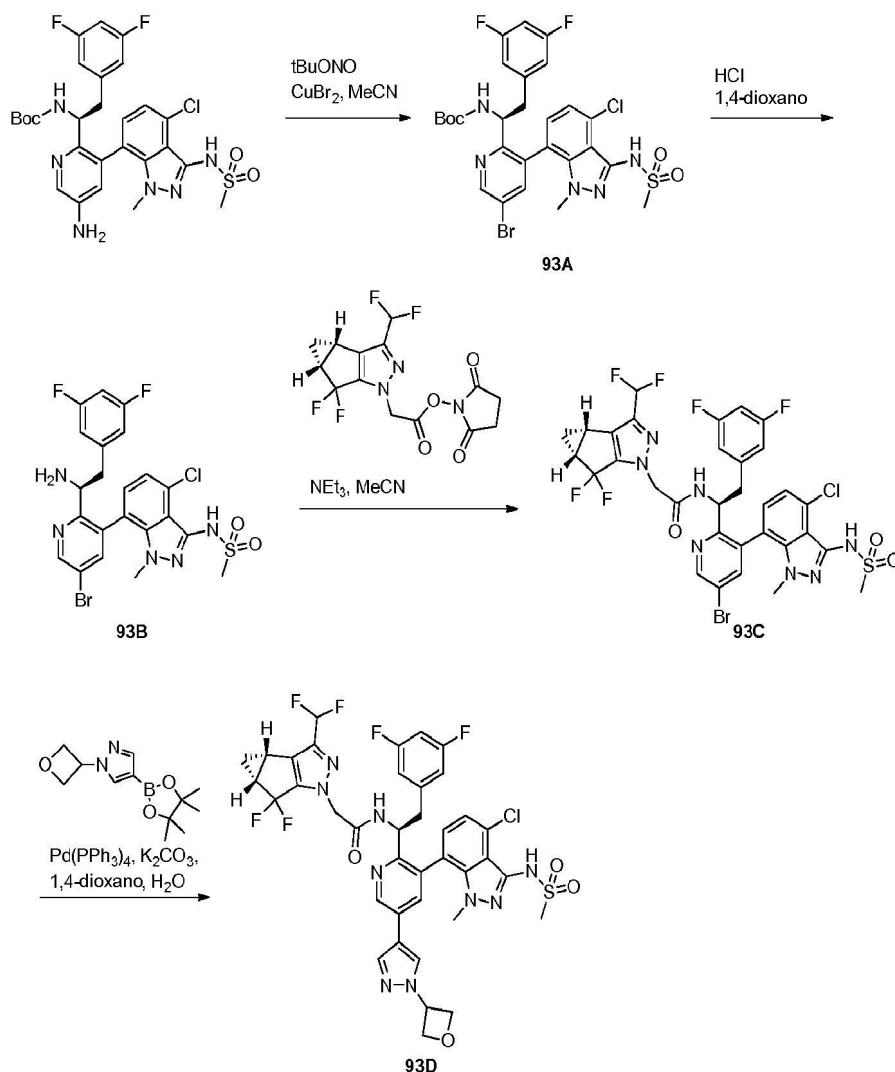
Ejemplo 92



Síntesis de 1-metil-2-(2-metilbut-3-in-2-il)-1H-imidazol (**92A**): Una solución de **91E** (10,4 mg, 0,08 mmol), carbonato de cesio (30 mg, 0,09 mmol), y yodometano (0,01 ml, 0,12 mmol) se agitó en DMF (0,2 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo con 2MeTHF y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título **91E**. El producto bruto se llevó al paso siguiente sin purificación adicional. MS (*m/z*) 149.1 [M+H]⁺.

Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**92B**): el compuesto del título (**92B**) se preparó como una mezcla de atropisómeros de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **80** del Ejemplo 80, utilizando 1-metil-2-(2-metilbut-3-in-2-il)-1H-imidazol. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 7.66 (m), 7.59 - 7.52 (m), 7.21 - 7.14 (m), 7.12 - 7.07 (m), 6.91 - 6.87 (m), 6.84 - 6.34 (m), 5.27 (dd), 4.97 (t), 4.79 - 4.56 (m), 4.07 (s), 4.05 (s), 3.33 (s), 3.27 - 3.17 (m), 3.18 - 3.08 (m), 3.03 - 2.91 (m), 2.50 - 2.33 (m), 1.84 (s), 1.54 (d), 1.42 - 1.20 (m), 1.10 - 1.04 (m), 1.03 - 0.96 (m). MS (*m/z*) 884.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 93



Síntesis de (1-(5-bromo-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de (S) -terc-butilo (**93A**): a una solución agitada de tBuONO (0,15 ml, 1,24 mmol) y CuBr₂ (275,9 mg, 1,24 mmol) en MeCN (5 ml) a 0° C se añadió (1-(5-amino-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de (S) -terc-butilo (500,0 mg, 0,82 mmol). La suspensión se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al finalizar, la mezcla de la reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con 3 porciones de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título **93A**. MS (*m/z*) 668.85, 670.30 [M+H]⁺.

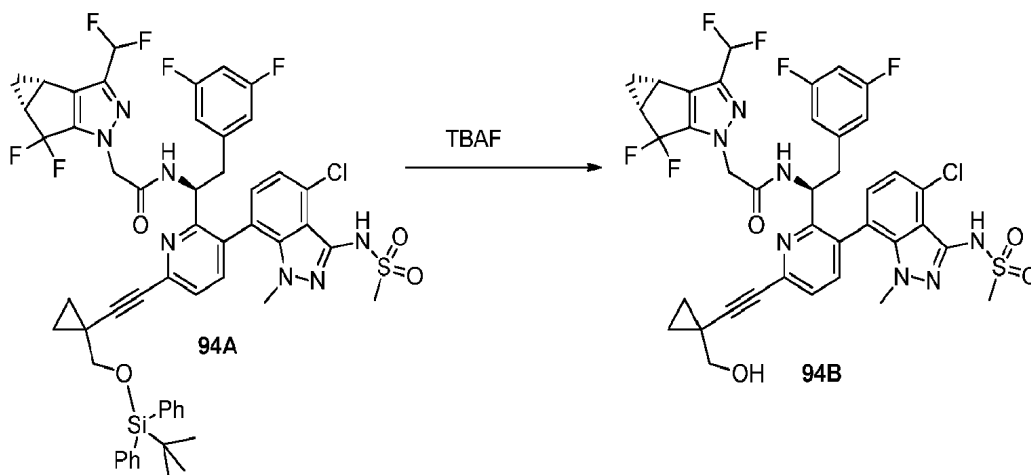
Síntesis de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-5-bromopiridin-3-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (**93B**): a una solución de (1-(5-bromo-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de (S) -terc-butilo (**93A**, 359,6 mg, 0,54 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió HCl (4M en 1,4-dioxano, 1,34 ml, 5,4 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 35° C durante 4 horas. Al finalizar, la mezcla de la reacción se concentró al vacío, se recogió en DCM y se agitó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con dos porciones de DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron al vacío para dar el compuesto del título **93B** que se usó sin purificación adicional. MS (*m/z*) 570.18, 572.02 [M+H]⁺.

Síntesis de N-((S)-1-(5-bromo-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**93C**): A una solución de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-5-bromopiridin-3-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (**93B**, 305,9 mg, 0,54 mmol) en MeCN (9 ml) se añadió trietilamina (0,08 ml, 0,56 mmol) seguido de una adición lenta y en porciones de 2,5-dioxopirrolidin-1-il-2-((3bS,4aR)-3-Difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato (203,3 mg, 0,56 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15

minutos. La mezcla de la reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título **93C**. MS (*m/z*) 816.16, 818.06 [*M*+*H*]⁺.

Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-5-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**93D**): se suspendieron N-((S)-1-(5-bromo-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**93C**, 20 mg, 0,024 mmol), 1-(oxetan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (7,3 mg, 0,029 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1,4 mg, 0,0012 mmol) y K₂CO₃ (10,2 mg, 0,073 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (0,2 ml) y agua (0,05 ml). La mezcla de la reacción se desgasificó con argón durante 60 segundos, luego se calentó a 120° C durante 20 minutos en un reactor de microondas. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se tomó en DMF, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título **93D** como una mezcla de atropisómeros. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9.08 - 9.02 (m), 8.37 - 8.31 (m), 8.27 - 8.22 (m), 8.12 (s), 8.11 (s), 8.05 - 8.02 (m), 7.96 - 7.86 (m), 7.20 (q), 7.10 - 7.03 (m), 6.89 - 6.53 (m), 6.47 - 6.35 (m), 5.71 - 5.49 (m), 5.32 - 5.23 (m), 5.10 - 5.03 (m), 5.01 - 4.92 (m), 4.78 (s), 4.75 - 4.72 (m), 4.01 - 3.87 (m), 3.37 (s), 3.26 (s), 3.24 (s), 3.22 - 3.11 (m), 3.08 - 2.93 (m), 2.54 - 2.35 (m), 1.49 - 1.32 (m), 1.14 - 0.98 (m). MS (*m/z*) 860.17 [*M*+*H*]⁺.

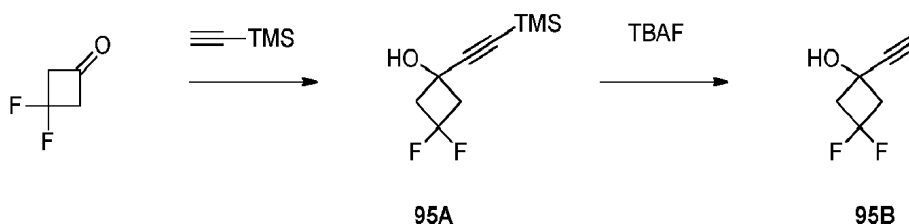
Ejemplo 94

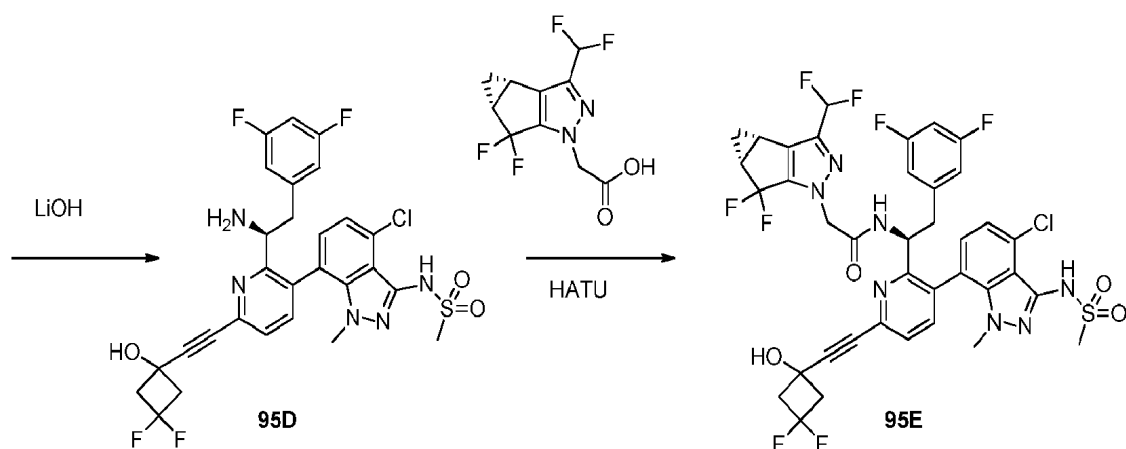
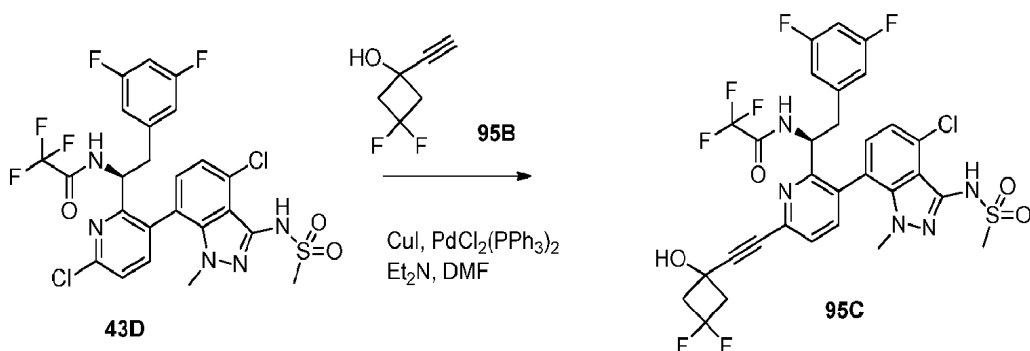


Síntesis de N-((S)-1-(6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclopropil)etil)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**94A**): el compuesto del título (**94A**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **60D** del Ejemplo 60 utilizando terc-butyl((1-etinilciclopropil)metoxi)difenilsilanoinalugarde3-(2-metilbut-3-in-2-il)oxazolidin-2-ona. MS (*m/z*) 1070.0 [*M*+*H*]⁺

Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((1-(hidroximetil)ciclopropil)etil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**94B**): A una solución de **94B** (21 mg, 0,02 mmol) en THF (1 ml) se añadió TBAF (0,037 ml, 1M). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de agitarse, la mezcla de la reacción se concentró, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa, eluyendo con 5-100% de acetonitrilo en agua con 0,1% de TFA. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar la sal de TFA del producto **94B**. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.59 (bs, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.23 - 6.98 (m, 1H), 6.90 - 6.50 (m, 2H), 6.46 - 6.21 (m, 3H), 5.34-4.94 (m, 1H), 4.80 - 4.58 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.25-3.22 (m, 3H), 3.29 - 3.18 (m, 3H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 3.04 - 2.81 (m, 2H), 2.45 (bs, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.11-1.10 (m, 1H), 1.14 - 1.08 (m, 3H). MS (*m/z*) 832.1 [*M*+*H*]⁺.

Ejemplo 95





Síntesis de 3,3-difluoro-1-((trimetilsilil) etinil)ciclobutanol (**95A**): se disolvió trimetilsililacetileno (2 ml, 0,01 mol) en THF (15 ml) y se enfrió a -78°C . Se añadió gota a gota nBuLi 1,6 M en hexanos (9,43 ml) y se agitó 20 min a -78°C . Este se transfirió mediante una cánula a una solución enfriada (0°C) de CeCl_3 (3,53 g, 14,33 mmol) en THF (20 ml). La suspensión se agitó 20 min a 0°C y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Después de volver a enfriar a 0°C , se añadió una solución de 3,3-difluorociclobutano (2200 mg, 0,02 mol) en THF (8 ml) al reactivo de organocerio. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. La reacción se neutralizó con la adición de una solución de NH_4Cl acuoso saturado. La reacción se dividió entre EtOAc y H_2O . La solución bifásica se filtró sobre celite. Los compuestos orgánicos se separaron, se lavaron, se secaron y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el producto deseado. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 2.88 (ddd, 2H), 2.78-2.56 (m, 2H), 0.13-0.14 (m, 9H).

Síntesis de 1-etinil-3,3-difluorociclobutanol (**95B**): Al compuesto **95A** (455 mg, 2,23 mmol) en éter (10 ml) a 10°C se le añadió TBAF (2,23 ml, 1 M en THF). La reacción se agitó 5 min y después se cargó directamente en una columna de SiO_2 y se purificó por cromatografía en columna. TLC: 3: 1 H/EA, r_f 0.35, tinción con KMnO_4 .

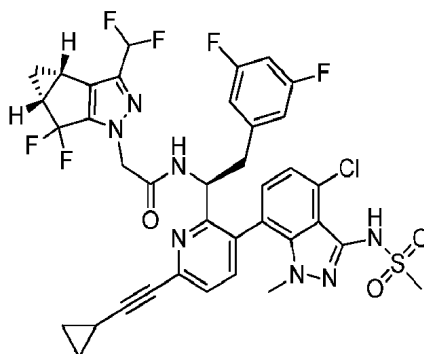
Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)etinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**95C**): el compuesto del título (**95C**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **881** del Ejemplo 88 utilizando 1-etinil-3,3-difluorociclobutanol (**95B**). MS (m/z) 718.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$.

Síntesis de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-((3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)etinil)piridin-3-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (**95D**): El compuesto del título (**95D**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **88J** del Ejemplo 88 utilizando **95C**. MS (m/z) 622.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$.

Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)etinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**95E**): el compuesto del título (**95E**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **10A** del Ejemplo 10 utilizando **95D** y ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.72 (dd), 7.57 (dd), 7.17 (d), 7.07 (d), 6.88 - 6.50 (m), 6.48 - 6.31 (m), 5.33 - 5.22 (m), 4.98 (t), 4.77 - 4.61 (m), 3.51 - 3.45 (m), 3.30 (p), 3.27 - 3.07 (m), 3.07 - 2.88 (m), 2.45 (ddt), 1.38 (p), 1.27 (s),

1.05 (d). MS (*m/z*) 868.3 [M+H]⁺.

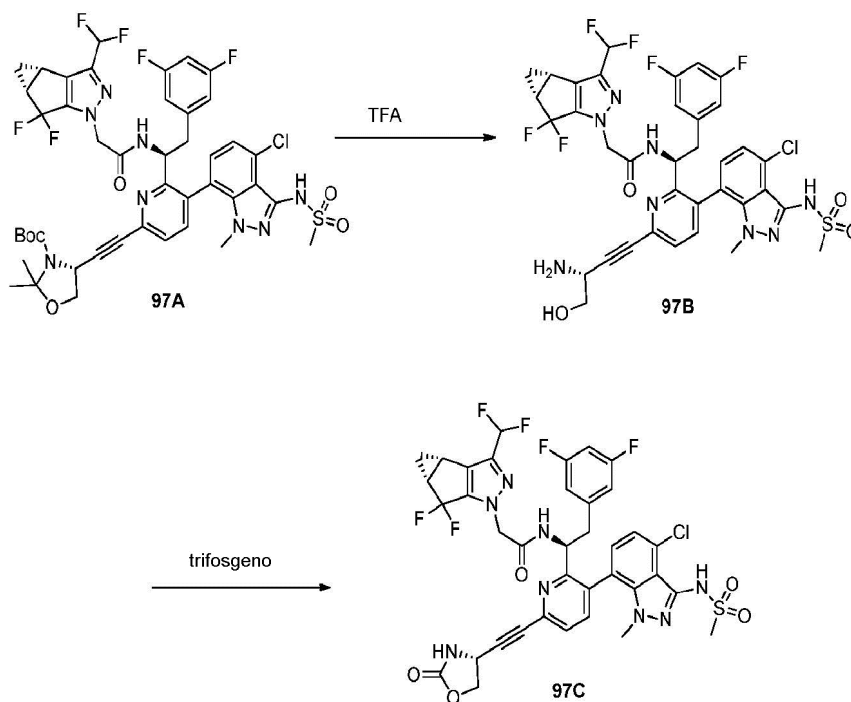
Ejemplo 96



96

Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(ciclopropiletinil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**96**): el compuesto del título (**96**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **60D** del Ejemplo 60 utilizando etinilciclopropano en lugar de 3-(2-metilbut-3-in-2-il) oxazolidin-2-ona. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7.64 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.23 - 6.99 (m, 1H), 6.89 - 6.52 (m, 2H), 6.45 - 6.26 (m, 3H), 5.34 - 4.88 (m, 1H), 4.79 - 4.59 (m, 2H), 3.30 (d, 3H), 3.24 (d, 3H), 3.10 (dd, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 2H), 2.45 (ddd, 2H), 1.71 - 1.48 (m, 1H), 1.38 (d, 1H), 1.09 - 0.92 (m, 3H), 0.89 (dt, 2H). MS (*m/z*) 802.2 [M+H]⁺

Ejemplo 97



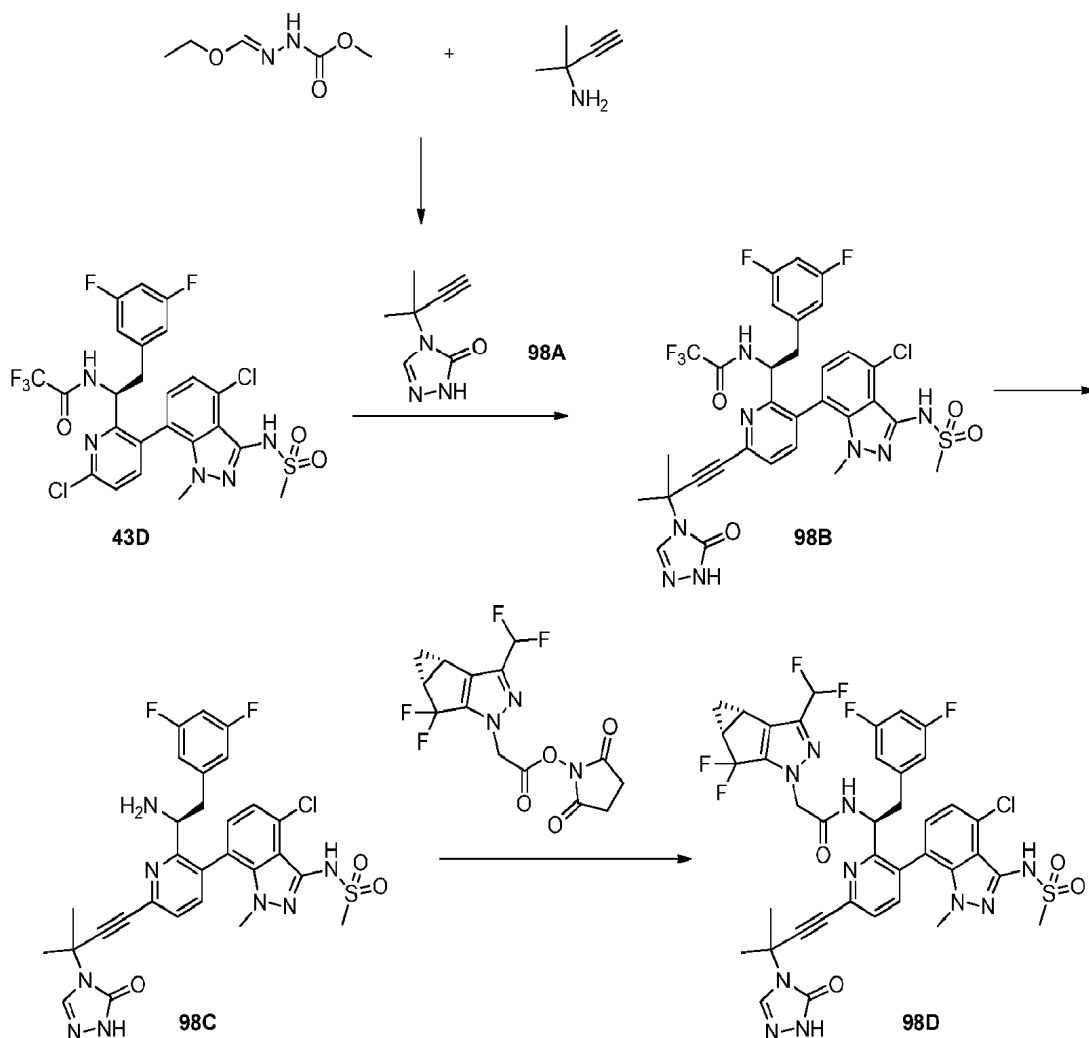
Síntesis de 4-((5-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamido)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-2-il)etinil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de (R)-terc-butilo (**97A**): el compuesto del título (**97A**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **60D** del Ejemplo 60 utilizando 4-etinil-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de (R)-terc-butilo en lugar de 3-(2-metilbut-3-in-2-il)oxazolidina-2-ona. MS (*m/z*) 961.0 [M+H]⁺

Síntesis de N-((S)-1-(6-((R)-3-amino-4-hidroxibut-1-in-1-il)-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-

ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**97B**): A una solución de **97B** (35 mg, 0,03 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de agitar, la mezcla de la reacción se concentró, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el producto **94B**. MS (m/z) 821.3 $[M+H]^+$.

Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(((R)-2-oxooxazolidina)4-il)etil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**97C**): A una solución de **97C** (15 mg, 0,02 mmol) en DCM (1 ml) enfriada a 0° C se añadió trietilamina (6 mg, 0,06 mmol) seguido de trifosgeno (6 mg, 0,02 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de agitarse, la mezcla de la reacción se concentró, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para proporcionar el producto **97C**. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7.71 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.21-7.06 (m, 2H), 6.76-6.63 (m, 1H), 6.45-6.31 (m, 2H), 5.28-4.98 (m, 1H), 4.77 (d, 2H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.36-3.29 (m, 3H), 3.24 (m, 3H), 3.15-2.90 (m, 1H), 3.06-2.91 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 1.55-1.33 (m, 7H), 1.15-1.01 (m, 1H). MS (m/z) 847.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 98



Síntesis de 4-(2-metilbut-3-in-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (**98A**): la semicarbazida se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía (Tetrahedron Letters, 2006, 6743-6746). ^1H NMR (400 MHz, Acetonitrilo- d_3) δ 8.21 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). El alquino terminal se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía (Tetrahedron Letters, 2006, 6743-6746). MS (m/z) 151.98 $[M+H]^+$.

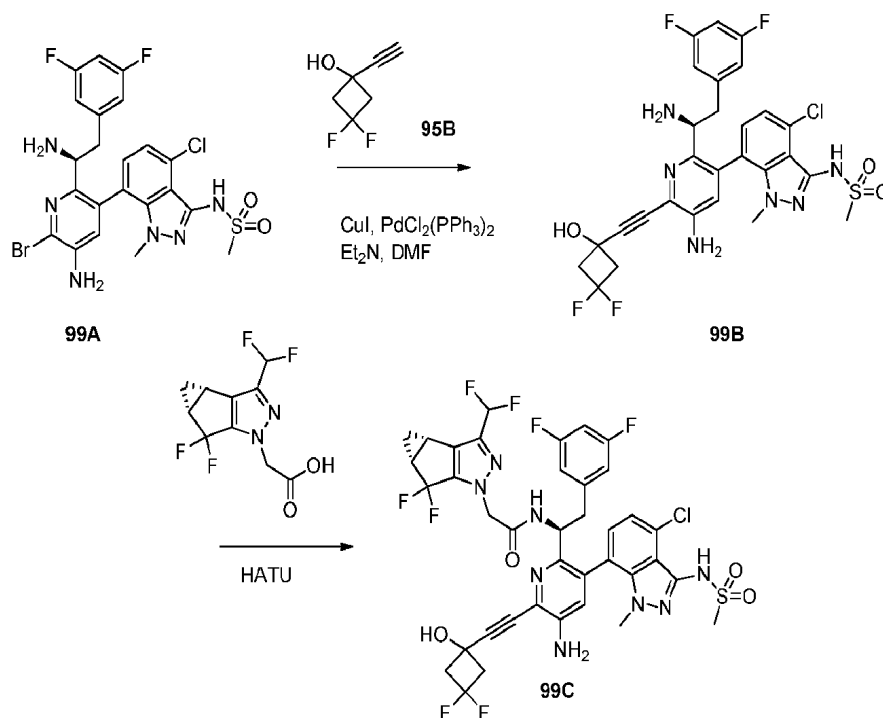
Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**98B**): el compuesto del título

(98B) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 881 del Ejemplo 88 utilizando 98A.

Síntesis de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (98C): El compuesto del título (98C) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 88J del Ejemplo 88 utilizando 98B.

Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (98D): el compuesto del título (98D) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 93C del Ejemplo 93 utilizando 98C. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.95 - 8.60 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.90 (d, 3H), 7.83 - 7.50 (m, 3H), 7.28 - 6.95 (m, 2H), 6.89 - 6.50 (m, 3H), 6.52 - 6.26 (m, 4H), 5.43 - 4.92 (m, 1H), 4.80 - 4.63 (m, 4H), 3.24 (d, 5H), 3.14 (dd, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.45 (d, 3H), 2.02 (d, 8H), 1.97 - 1.81 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.12 - 0.92 (m, 2H). MS (m/z) 887.13[M+H]⁺.

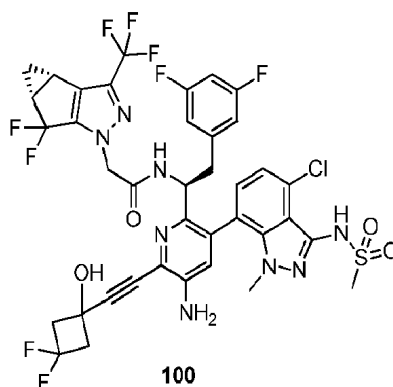
Ejemplo 99



Síntesis de (S)-N-(7-(5-amino-2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-((3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)etilino)piridin-3-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (99B): el compuesto del título (99B) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 95C del Ejemplo 95 utilizando 99A. MS (m/z) 637.0 [M+H]⁺.

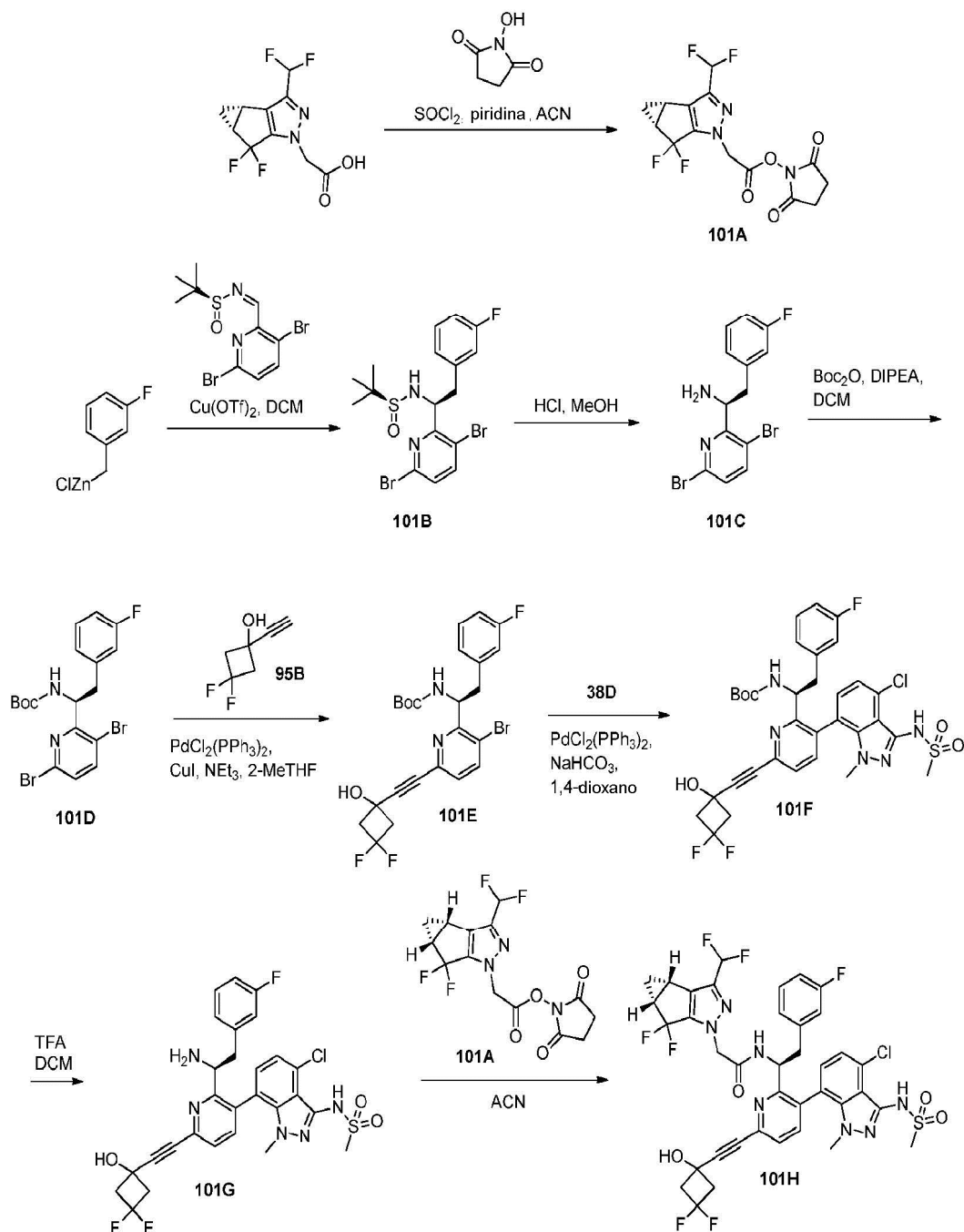
Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)etilino)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (99C): el compuesto del título (99C) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto 10A del Ejemplo 10 utilizando 99B y ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético. MS (m/z) 883.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 100



Síntesis de N-((S)-1-(5-amino-3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((3,3-difluoro-1-hidroxibutyl)etil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**100**): el compuesto del título (**100**) se preparó de acuerdo con el método presentado para el síntesis del compuesto **99B** del Ejemplo 99 utilizando ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7.11 (d, 1H), 6.98 (dd, 2H), 6.85 - 6.70 (m, 1H), 6.69 - 6.56 (m, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.41 - 6.31 (m, 2H), 6.23 (d, 1H), 5.07 - 4.93 (m, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.24 (d, 6H), 3.16 - 2.85 (m, 7H), 2.61 - 2.42 (m, 3H), 1.41 (dt, 1H), 1.18 - 0.98 (m, 1H). MS (m/z) 901.19 [M+H]⁺.

Ejemplo 101



Síntesis de 2,5-dioxopirrolidin-1-il-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato (**101A**): Una solución de ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (1,5 g, 5,68 mmol) y N-hidroxisuccinimida (0,98 g, 8,52 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se enfrió a 0° C. A la reacción se le añadió piridina (1,56 ml) seguido de una adición gota a gota de cloruro de tionilo (0,7 ml, 9,65 mmol). La reacción se agitó a 0° C durante 45 minutos. La reacción se concentró al vacío, se recogió en diclorometano y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título **101A**. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6.62 (t, J = 54.7, 54.7 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.84 (s, 4H), 2.52 - 2.42 (m, 2H), 1.42 - 1.34 (m, 1H), 1.17 - 1.10 (m, 1H).

Síntesis de (S)-N-((S)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**101B**): A una solución de (S,Z)-N-((3,6-dibromopiridin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,0 g, 2,717 mmol) y Cu(OTf)₂ (49,1 mg, 0,136 mmol) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de 3-fluorobencil cinc (0,5 M en THF, 7,6 ml, 3,803 mmol) gota a gota durante 7 minutos a 0° C. La mezcla de la reacción se agitó a 0° C durante 1 hora, después se neutralizó con NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo un tiempo adicional con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se

concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título **101B**. MS (*m/z*) 476.93, 478.84, 480.79 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)etanamina (**101C**): A una solución de **101B** (714,2 mg, 1,493 mmol) en MeOH (3,7 ml) se añadió HCl (4M en 1,4-dioxano, 3,7 ml, 14,93 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Al finalizar, la mezcla de la reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título **101C**, que se usó sin purificación. MS (*m/z*) 373.08, 374.92, 376.86 [M+H]⁺.

Síntesis de (1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (**101D**): A una solución de **101C** (558,62 mg, 1,493 mmol) en DCM se añadió DIPEA (0,52 ml, 2,987 mmol). La mezcla de la reacción se enfrió a 0° C, luego se añadió Boc₂O (358,6 mg, 1,643 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Al finalizar, la mezcla de la reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título **101D**. MS (*m/z*) 472.71, 474.68, 476.68 [M+H]⁺.

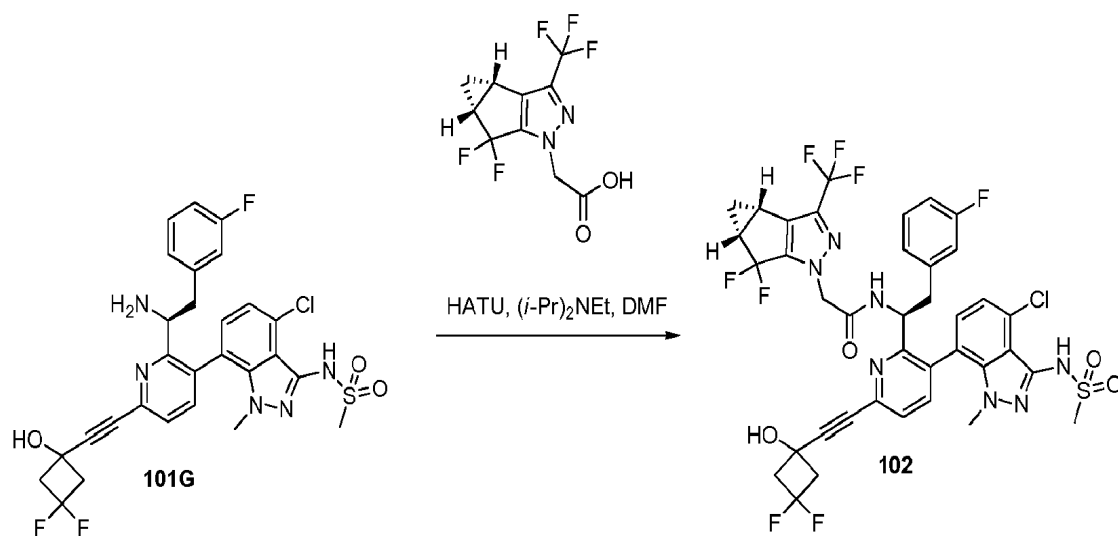
Síntesis de (1-(3-bromo-6-((3,3-difluoro-1-hidroxyciclobutil)etil)piridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (**101E**): Se desgasificó una solución de **101D** (240 mg, 0,51 mmol) en 2-MeTHF (2,5 ml) burbujeando argón durante 60 segundos. A la solución desgasificada se añadieron NEt₃ (0,21 ml, 1,52 mmol) y **95B** (66,9 mg, 0,51 mmol), seguido de CuI (2,9 mg, 0,02 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (10,7 mg, 0,02 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Al finalizar, la mezcla de la reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título **101E**. EM (*m/z*) 424,9 [M+H]⁺.

Síntesis de (1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((3,3-difluoro-1-hidroxyciclobutil)etil)piridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (**101F**): se recogieron **101E** (60 mg, 0,11 mmol), **38D** (66 mg, 0,17 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (4,2 mg, 0,006 mmol) en 1,4-dioxano (0,75 ml) y NaHCO₃ (1 M en agua, 0,22 ml). La solución resultante se desgasificó burbujeando argón durante 5 minutos, luego el matraz de reacción se selló y la reacción se calentó a 150° C durante 10 minutos en un reactor de microondas. Al enfriarse, la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título **101F** como una mezcla de atropisómeros. MS (*m/z*) 703,9 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3-fluorofenil)etil)-6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)piridina)3-il)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (**101G**): A una solución de **101F** (80 mg, 0,39 mmol) en DCM (0,2 ml) se añadió TFA (0,1 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Al finalizar, la mezcla de la reacción se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con NaHCO₃ 1M. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título **101G** en forma de una mezcla de atropisómeros. MS (*m/z*) 604,1 [M+H]⁺.

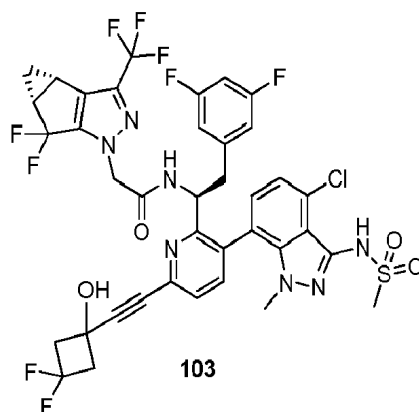
Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((3,3-difluoro-1-hidroxyciclobutil)etil)piridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**101H**): A una solución de **101G** (14 mg, 0,02 mmol) en acetonitrilo (0,25 ml) se añadió **101A** (8,37 mg, 0,02 mmol). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título **101H** en forma de una mezcla de atropisómeros. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.62 - 7.54 (m), 7.49 - 7.42 (m), 7.12 - 7.03 (m), 6.91 (d), 6.89 - 6.79 (m), 6.77 - 6.57 (m), 6.51 - 6.38 (m), 6.07 (d), 5.25 - 5.19 (m), 4.92 - 4.84 (m), 4.70 - 4.57 (m), 3.23 (s), 3.18 - 3.02 (m), 2.94 - 2.82 (m), 2.74 (s), 2.44 - 2.28 (m), 1.37 - 1.16 (m), 1.02 - 0.96 (m), 0.94 - 0.89 (m). MS (*m/z*) 850,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 102



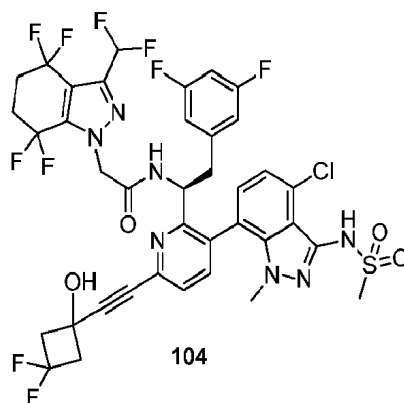
Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)etnil)piridin-2-il)-2-(3-fluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**102**): En una solución de ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (6,5 mg, 0,023 mmol), **101G** (14 mg), 0,023 mmol y DIPEA (4,0 µl, 0,023 mmol) en DMF (0,1 ml) se añadió gota a gota una solución de HATU (8,8 mg, 0,023 mmol) en DMF (0,2 ml). Después de agitar durante 1 h, el producto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título **102** en forma de una mezcla de atropisómeros. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.72 - 7.62 (m), 7.60 - 7.51 (m), 7.22 - 7.13 (m), 6.99 (d), 6.97 - 6.89 (m), 6.81 - 6.73 (m), 6.60 - 6.48 (m), 6.14 (d), 5.35 - 5.26 (m), 5.01 - 4.94 (m), 4.81 - 4.71 (m), 3.32 (s), 3.26 (s), 3.22 (s), 3.22 - 3.14 (m), 3.04 - 2.91 (m), 2.81 (s), 2.58 - 2.39 (m), 1.48 - 1.35 (m), 1.18 - 1.10 (m), 1.11 - 1.03 (m). MS (m/z) 868.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 103



Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**103**): el compuesto del título (**103**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **95E** del Ejemplo 95 utilizando **95D** y ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.75 (d, 1H), 7.72 (dd, 2H), 7.57 (dd, 2H), 7.25 - 7.11 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.85 - 6.51 (m, 2H), 6.39 (dd, 4H), 5.35 - 4.93 (m, 1H), 4.77 (d, 2H), 3.24 (d, 6H), 3.07 - 2.88 (m, 5H), 2.58 - 2.39 (m, 1H), 1.41 (m, 2H), 1.18 - 1.01 (m, 2H). MS (m/z) 886.14 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

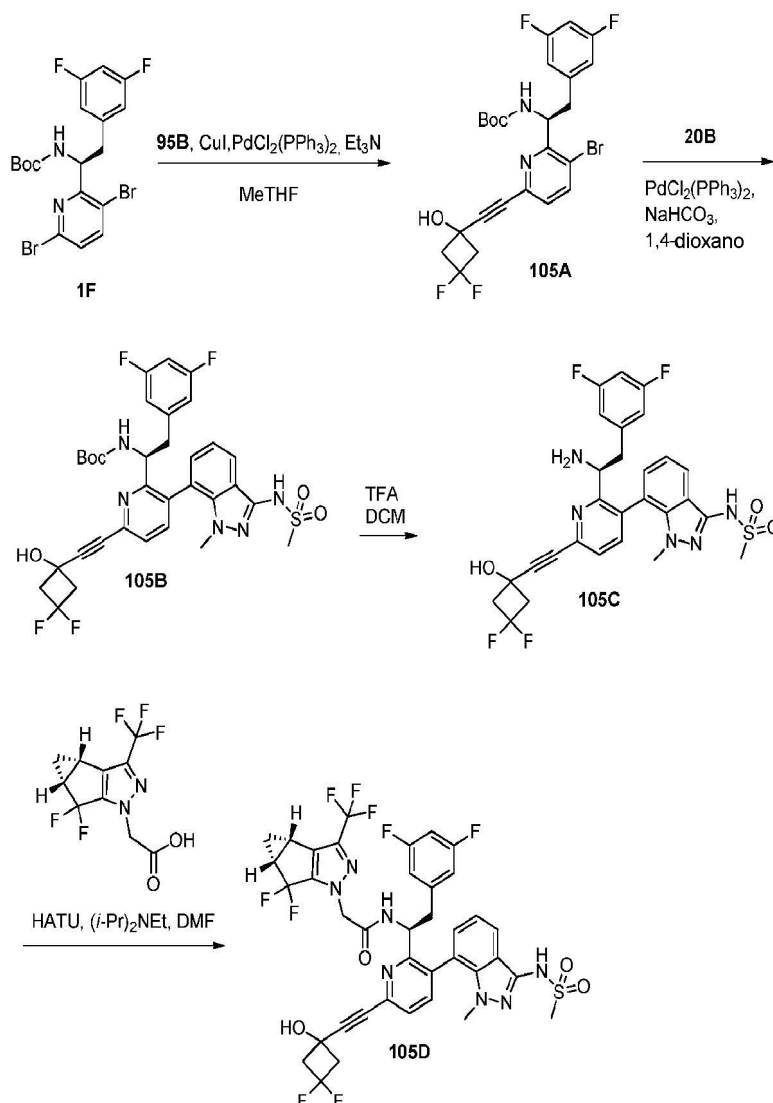
Ejemplo 104



Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)etnil)piridin-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 (**104**):

El compuesto del título (**104**) se preparó de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **95E** del Ejemplo 95 utilizando **95D** y ácido 2-(3-(difluorometil)-4,4,7,7-tetrafluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-1-il)acético. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.84 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.29 - 7.13 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.00 - 6.53 (m, 3H), 6.51 - 6.26 (m, 3H), 5.39 - 4.88 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.27 - 3.11 (m, 7H), 3.07 - 2.81 (m, 5H), 2.52 (dd, 8H). MS (m/z) 906.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 105



Síntesis de (1-(3-bromo-6-((3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (**105A**): se burbujeó argón a través de una solución de **1F** (850 mg, 1,73 mmol), **95B** (228,2 mg, 1,73 mmol), Pd(Cl₂)(Ph₃)₂ (24,2 mg, 0,03 mmol), CuI (6,6 mg, 0,03 mmol) y trietilamina (0,72 ml, 5,18 mmol) en MeTHF (5 ml) durante 1 minuto. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se lavó con agua, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título **105A**. MS (*m/z*) 542.9 [M+H]⁺.

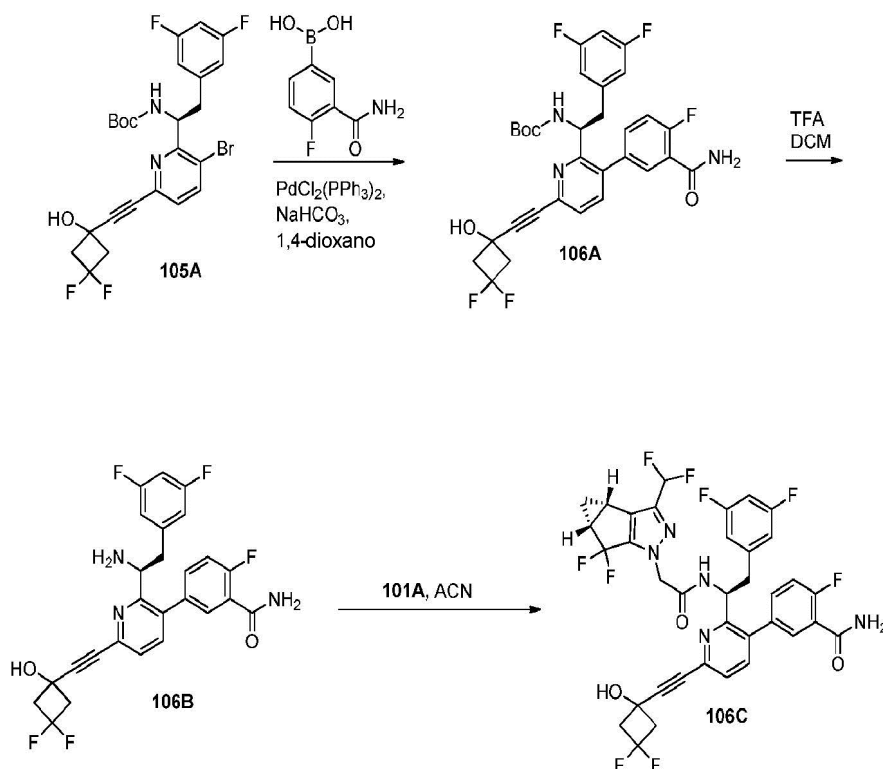
Síntesis de (1-(6-((3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)etnil)-3-(1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-ilo)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de (S)-terc-butil o (**105B**): se burbujeó argón a través de una suspensión de **105A** (50 mg, 0,09 mmol), el **20B** (48 mg, 0,13 mmol), y PdCl₂(P(cy)₃)₂ (3,5 mg, 0,01 mmol) en dioxano (0,6 ml) y NaHCO₃ 1M (0,2 ml) durante 1 min. La mezcla se calentó a 150° C durante 10 minutos en un reactor de microondas. La solución resultante se diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó con salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título **105B**. El producto bruto se llevó al paso siguiente sin purificación adicional. MS (*m/z*) 687.9 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-((3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)etnil)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (**105C**): el compuesto del título (**105C**) se preparó como una mezcla de atropisómeros de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **101G** del Ejemplo 101 utilizando el compuesto **105B**. MS (*m/z*) 588.2 [M+H]⁺.

Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)etnil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**105D**): El compuesto del título (**105D**) se preparó como una mezcla de atropisómeros de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **102** del

Ejemplo 102 utilizando el compuesto **105C**. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.79 - 8.70 (m), 7.88 - 7.79 (m), 7.76 - 7.68 (m), 7.62 - 7.53 (m), 7.26 (d), 7.22 - 7.14 (m), 7.12 - 7.06 (m), 6.78 - 6.69 (m), 6.66 - 6.56 (m), 6.55 - 6.51 (m), 6.37 - 6.26 (m), 5.35 - 5.26 (m), 5.05 - 4.96 (m), 4.84 - 4.71 (m), 3.33 (s), 3.28 - 3.07 (m), 3.03 - 2.84 (m), 2.57 - 2.40 (m), 1.47 - 1.35 (m), 1.17 - 1.10 (m), 1.10 - 1.03 (m). MS (m/z) 852.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 106

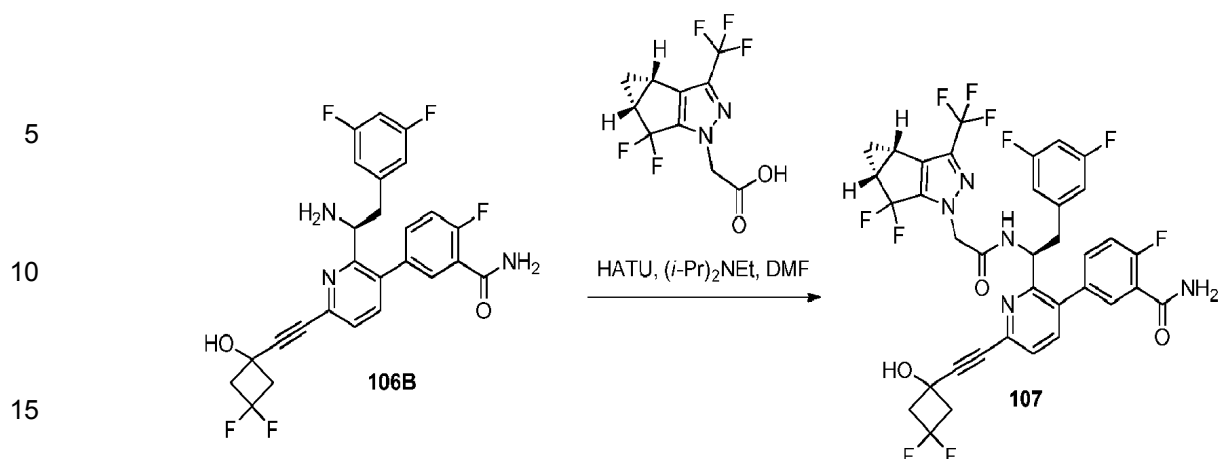


Síntesis de (1-(3-bromo-6-((3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)etil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (**106A**): el compuesto del título (**106A**) se preparó como una mezcla de atropisómeros de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **105B** del Ejemplo 105 utilizando ácido (3-carbamoyl-4-fluorofenil)borónico. MS (m/z) 602.0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Síntesis de (S)-5-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-((3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)etil)piridin-3-il)-2-fluorobenzamida (**106B**): el compuesto del título (**106B**) se preparó como una mezcla de atropisómeros de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **105C** del Ejemplo 105 utilizando el compuesto **106A**. MS (m/z) 502.0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Síntesis de 5-(6-((3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)etil)-2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-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)piridina-3-il)-2-fluorobenzamida (**106C**): El compuesto del título (**106C**) se preparó como una mezcla de atropisómeros de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **101H** del Ejemplo 101 utilizando el compuesto **106B**. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.59 - 7.48 (m), 7.41 - 7.35 (m), 7.35 - 7.28 (m), 7.27 - 7.19 (m), 6.83 (s), 6.71 - 6.63 (m), 6.56 (s), 6.38 - 6.28 (m), 5.40 - 5.33 (m), 4.80 (s), 3.25 - 3.11 (m), 3.12 - 2.84 (m), 2.51 - 2.42 (m), 1.42 - 1.33 (m), 1.10 - 1.03 (m). MS (m/z) 748.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

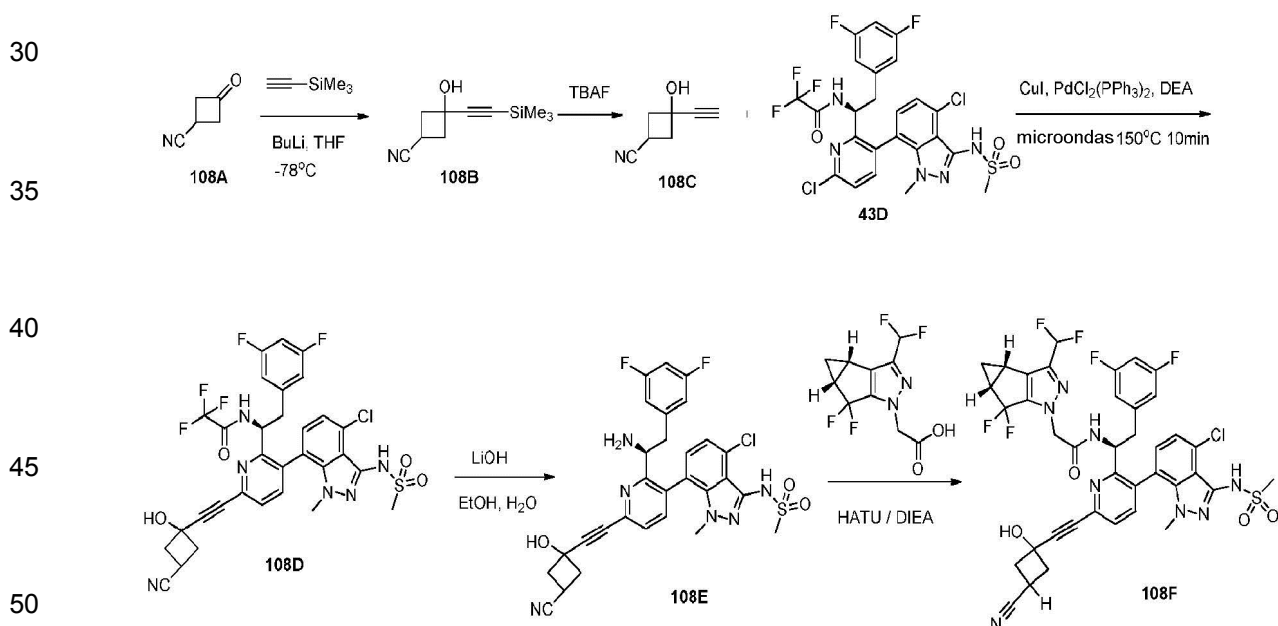
Ejemplo 107



20 Síntesis de 5-(6-((3,3-difluoro-1-hidroxiciclobutil)etnil)-2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-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)piridina-3-il)-2-fluorobenzamida (**107**): El compuesto del título (**107**) se preparó como una mezcla de atropisómeros de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **102** del Ejemplo 102 utilizando el compuesto **106B**. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.56 (d), 7.50 (d), 7.42 - 7.35 (m), 7.35 - 7.27 (m), 7.22 (dd), 6.72 - 6.61 (m), 6.40 - 6.30 (m), 5.43 - 5.31 (m), 3.26 - 3.11 (m), 3.11 - 3.00 (m), 3.00 - 2.83 (m), 2.58 - 2.42 (m), 1.46 - 1.34 (m), 1.15 - 1.06 (m). MS (*m/z*) 766.2 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 108



55 Síntesis de 3-hidroxi-3-((trimetilsilil) etnil)ciclobutanocarbonitrilo (**108B**): a -78° C, se añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 3,8 ml) gota a gota a una solución agitada de trimetilsililacetileno (0,99 ml, 7,0 mmol) en THF (4 ml) durante 3 minutos. La reacción se agitó durante 55 min a -78° C. Se añadió el compuesto **108A** en 1 ml de THF. La reacción se agitó a -78° C durante 2 horas. La reacción se neutralizó con una solución de NH₄Cl acuosa saturada, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto **108B**.

60

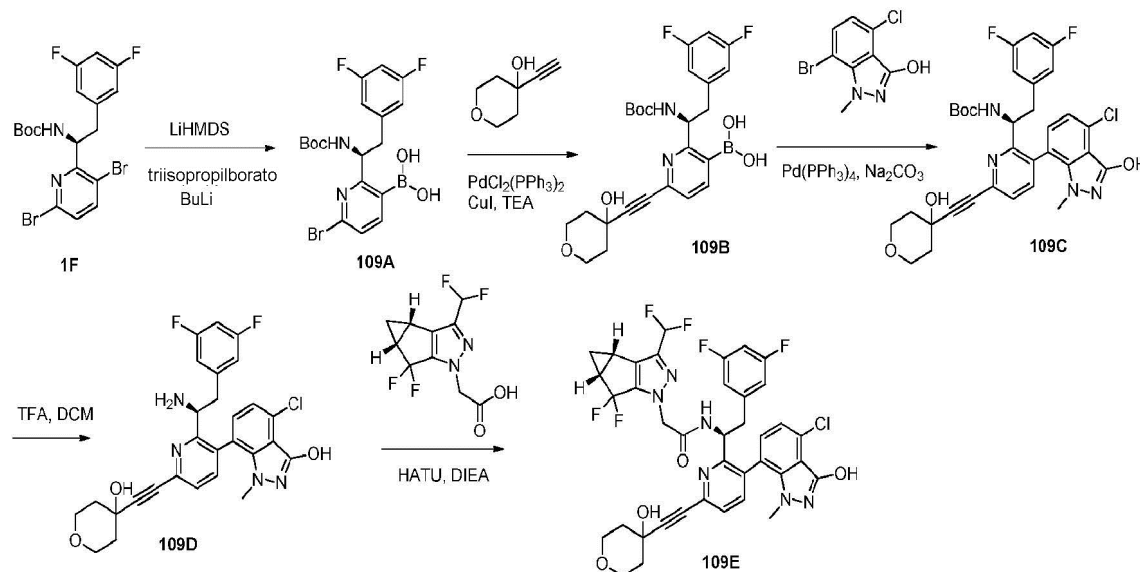
65 Síntesis de 3-etnil-3-hidroxiciclobutanocarbonitrilo (**108C**): el Compuesto **108B** (53,5 mg, 0,28 mmol) se disolvió en 1 ml de THF, luego se trató con TBAF (1M en THF, 0,33 ml, 0,33 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió la reacción en solución de cloruro de amonio acuoso saturado, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna en sílice para proporcionar el compuesto **108C**.

Síntesis de (S)-N-(1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((3-ciano-1-hidroxiciclobutilo)etil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**108D**): se disolvieron compuesto **43D** (75 mg, 0,12 mmol) y compuesto **108C** (54 μ l, 0,39 mmol) en DMF. Se añadió dietilamina (125 μ l, 1,21 mmol) seguido por CuI (16 mg, 0,08 mmol) y PDCH(PPh₃)₂ (59 mg, 0,08 mmol). La mezcla de la reacción se burbujeó con N₂ durante 1 minuto. La reacción se calentó en microondas a 150° C durante 10 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (40-90% de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto **108D** como una mezcla de atropisómeros. MS (m/z) 707 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-((3-ciano-1-hidroxiciclobutilo)etil)piridin-3-ilo)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-il)metanosulfonamida (**108E**): El Compuesto **108D** (28 mg, 0,04 mmol) se disolvió en EtOH. Se añadió una solución acuosa 2M de hidróxido de litio (0,20 ml, 0,40 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 80° C durante 1 hora. Al finalizar, la reacción se neutralizó con HCl, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto bruto **108E** en forma de una mezcla de atropisómeros. MS (m/z) 611 [M+H]⁺.

Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-1-metil-3-(metilsulfonamido)-1H-indazol-7-il)-6-((3-ciano-1-hidroxiciclobutilo)etil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**108F**): Se disolvió compuesto bruto **108E**, ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (9 mg, 0,035 mmol) en DMF. Se añadieron DIEA (30 μ l, 0,18 mmol) y HATU (16 mg, 0,042 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 2 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró. El producto bruto resultante se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto **108F** como una mezcla de atropisómeros. H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 7.82 (d), 7.72 (dd), 7.58 (dd), 7.37 (d), 7.27 - 7.17 (m), 7.13 (d), 6.85 - 6.73 (m), 6.69 - 6.53 (m), 6.46 - 6.35 (m), 5.26 (q), 4.92 (q), 4.74 - 4.60 (m), 3.34 - 2.87 (m), 2.77 - 2.66 (m), 2.55 - 2.40 (m), 2.02 - 1.97 (m), 1.45 - 1.34 (m), 1.05 - 0.96 (m). MS (m/z) 857 [M+H]⁺.

Ejemplo 109



Síntesis de ácido (S)-(6-bromo-2-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(3,5-difluorofenil)etil)piridin-3-il)borónico (**109A**): a la solución del compuesto **1F** (6,2 g, 12,6 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (25 ml) se añadió gota a gota LiHMDS 1M en THF (12,6 ml) a 0° C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, la reacción se concentró al vacío, se disolvió en tolueno (30 ml), se concentró al vacío y se volvió a disolver en 2-MeTHF (25 ml). A la solución resultante se le añadió borato de triisopropilo (7,11 ml, 37,8 mmol) a -78° C, seguido de la adición gota a gota de n-butilitio 1M en hexanos (20 ml) durante 15 minutos. Después de agitar durante 5 minutos, las reacciones se calentaron gradualmente a 0° C y se neutralizaron con NH₄Cl acuoso (75ml). Se añadió 2-MeTHF adicional (25 ml) y la capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto bruto **109A**. MS (m/z) 457 [M+H]⁺.

Síntesis de ácido (S)-(2-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etil)piridin-3-il)borónico (**109B**): el compuesto **109A** (154 mg, 0,34 mmol) se disolvió en THF desgasificado (1,7 ml), se añadieron TEA (0,14 ml) y 4-etinitetrahidro-2H-piran-4-ol (64 mg, 0,51 mmol), seguido de

CuI (13 mg, 0,067 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (47 mg, 0,067 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y luego se dividió entre EtOAc y agua. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto **109B**. MS (*m/z*) 503 [M+H]⁺.

Síntesis de (1-(3-(4-cloro-3-hidroxi-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (**109C**): se añadieron 7-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-ol (91mg, 0,35 mmol), Na₂CO₃ (31 mg, 0,29 mmol), Pd (PPh₃)₄ (7 mg, 0,006 mmol) a un tubo de microondas. Se añadió el Compuesto **109B** (29 mg, 0,058 mmol) en 1,4-dioxano desgasificado (2,5 ml) y se añadió agua (0,5 ml). La mezcla de la reacción se burbujeó con N₂ durante 2 minutos, se calentó con microondas a 150° C durante 14 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto bruto **109C** en forma de una mezcla de atropisómeros. MS (*m/z*) 639 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etil)piridin-3-yl)-4-cloro-1-metil-1H-indazol-3-ol (**109D**): El compuesto **109D** se preparó como una mezcla de atropisómeros de acuerdo con el método presentado para la síntesis del compuesto **3C** del Ejemplo 3 utilizando el compuesto **109C**. MS (*m/z*) 539 [M+H]⁺.

Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-3-hidroxi-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etil)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (**109E**): el compuesto **109E** se preparó como una mezcla de atropisómeros de acuerdo con el método presentado para la síntesis de compuesto **108F** del Ejemplo 108 utilizando el compuesto **109C**. 1H NMR (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ 7.68 (dd), 7.56 (dd), 7.30 (d), 7.20 - 6.88 (m), 6.87 - 6.72 (m), 6.71 - 6.60 (m), 6.52 (d), 6.48 - 6.30 (m), 5.47 (s), 5.25 (q), 4.98 (dt), 4.75 - 4.64 (m), 3.97 - 3.87 (m), 3.79 - 3.68 (m), 3.30 (s), 3.09 (s), 3.05 - 2.83 (m), 2.55 - 2.41 (m), 2.13 - 2.01 (m), 1.99 (s), 1.87 (ddd), 1.80 - 1.71 (m), 1.48 - 1.20 (m), 1.08 - 0.96 (m), 0.95 - 0.70 (m). MS (*m/z*) 785 [M+H]⁺.

Ejemplo 110

A continuación se ilustran formas de dosificación farmacéuticas representativas, que contienen un compuesto de fórmula I ("Compuesto X"), para su uso terapéutico o profiláctico en 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 de sodio	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
5	Compuesto X' (forma de ácido libre)	1.0
	Fosfato de sodio dibásico	12.0
	Fosfato de sodio monobásico	0.7
	Cloruro de sodio	4.5
10	Solución de hidróxido de sodio 1.0 N (ajuste de pH a 7.0-7.5)	q.s.
	Agua para inyección	q.s. ad 1 ml
	(v) Inyección 2 (10 mg/ml)	mg/ml
15	Compuesto X' (forma de ácido libre)	10.0
	Fosfato de sodio monobásico	0.3
	Fosfato de sodio dibásico	1.1
	Polietilenglicol 400	200.0
20	Solución de hidróxido de sodio 1.0 N (ajuste de pH a 7.0-7.5)	q.s.
	Agua para inyección	q.s. ad 1 ml
	(vi) Aerosol	mg/bombona
25	Compuesto X'	20.0
	Ácido oleico	10.0
	Tricloromonofluorometano	5,000.0
	Diclorodifluorometano	10,000.0
30	Diclorotetrafluoroetano	5,000.0

Las formulaciones anteriores pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica.

La presente divulgación proporciona referencia a varias realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, debe entenderse que pueden hacerse muchas variaciones y modificaciones mientras se mantienen dentro del alcance de las reivindicaciones.

El uso de los términos "un" y "uno" y "el" y referencias similares en el contexto de esta divulgación (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) debe interpretarse de modo que cubra tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente o se contradiga claramente con el contexto. Todos los métodos descritos en la presente pueden realizarse en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en la presente o se contradiga claramente con el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, *ti* como, preferido, preferiblemente) proporcionado en la presente, se pretende que simplemente ilustre adicionalmente el contenido de la divulgación y no plantea una limitación en el alcance de las reivindicaciones. Ningún lenguaje en la especificación debe interpretarse como indicativo de que cualquier elemento no reivindicado es esencial para la práctica de la presente divulgación.

En la presente se describen realizaciones alternativas de la divulgación reivindicada. De estas, las variaciones de las realizaciones divulgadas serán evidentes para los expertos en la técnica tras leer la descripción anterior. Se espera que los expertos en la materia empleen dichas variaciones según sea apropiado (por ejemplo, alterando o combinando características o realizaciones), y se espera que la materia de la presente divulgación se ponga en práctica de otra manera que la descrita específicamente en la presente.

Por consiguiente, esta divulgación incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia enunciada en las reivindicaciones adjuntas a la misma según lo permitido por la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos anteriormente descritos en todas las variaciones posibles de la misma está abarcada por la presente divulgación, a menos que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente.

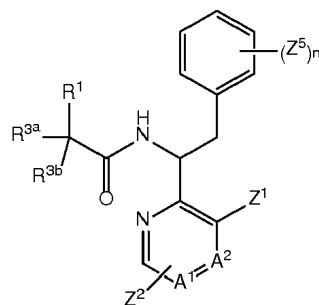
El uso de valores numéricos individuales se expresa como aproximaciones como si los valores estuvieran precedidos por la palabra "alrededor de" o "aproximadamente". De manera similar, los valores numéricos en los diversos intervalos especificados en esta solicitud, a menos que se indique expresamente lo contrario, se presentan como aproximaciones, como si los valores mínimos y máximos dentro de los intervalos establecidos estuvieran precedidos por la palabra "alrededor de" o "aproximadamente". De esta manera, las variaciones por encima y por debajo de los intervalos indicados pueden usarse para lograr sustancialmente los mismos resultados que los valores dentro de los intervalos. Como se usa en la presente, los términos "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se

refiera a un valor numérico, tendrán sus significados simples y ordinarios para una persona experta en la técnica con la que la materia divulgada está más estrechamente relacionada o la técnica relevante para el intervalo o elemento en cuestión. La cantidad de ampliación desde el límite numérico estricto depende de muchos factores. Por ejemplo, algunos de los factores que pueden considerarse incluyen la criticidad del elemento y/o el efecto que tendrá una cantidad dada de variación en el cumplimiento de la materia reivindicada, así como otras consideraciones conocidas por los expertos en la técnica °. Como se usa en la presente, el uso de diferentes cantidades de dígitos significativos para diferentes valores numéricos no pretende limitar la forma en que el uso de las palabras "alrededor de" o "aproximadamente" servirá para ampliar un valor o intervalo numérico particular. También, la divulgación de los intervalos está pretendida como un intervalo continuo que incluye cada valor entre los valores mínimos y máximos más la ampliación del intervalo permitido por el uso del término "alrededor de" o "aproximadamente". Por tanto, la enumeración de los intervalos de valores en la presente o simplemente pretende servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en la presente, y cada valor separado se incorpora en la especificación como si se hubiera enumerado individualmente en la presente. En un aspecto, aproximadamente un valor incluye y pretende ese valor *per se*. Por ejemplo, aproximadamente x incluye y pretende x *per se*.

Debe entenderse que cualquier intervalo, proporción e intervalo de relaciones que pueda formarse por, o derivarse de, cualquiera de los datos divulgados en la presente representa realizaciones adicionales de la presente divulgación y se incluyen como parte de la divulgación como si se hubieran expuesto explícitamente. Esto incluye intervalos que puedan formarse que incluyan o no un límite superior y/o inferior finitos. Por consiguiente, un experto en la técnica más estrechamente relacionada con un intervalo, relación o intervalo de relaciones particular apreciará que tales valores pueden derivarse sin ambigüedad de los datos presentados en la presente.

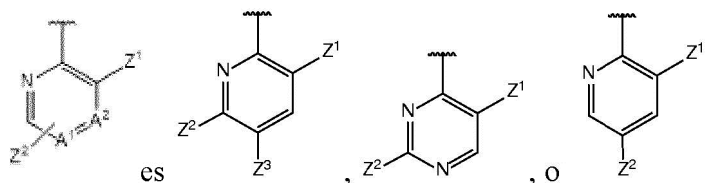
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

en donde la fracción



R^1 es arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclo de 3-12 miembros, en el que cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclo de 3-12 miembros de R^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^4 , en donde los grupos Z^4 son iguales o diferentes;

cada R^{3a} y R^{3b} es independientemente H o alquilo (C_1-C_3);

Z^1 es arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros, o heterociclo de 3-14 miembros, en donde cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros o heterociclo de 3-14 miembros de Z^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1a} o Z^{1b} , en donde los grupos Z^{1a} y Z^{1b} son iguales o diferentes;

cada Z^{1a} es independientemente oxo, carbociclo (C_3-C_7), heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclo de 3-12 miembros, halógeno, $-CN$, $-OR^{n1}$, $-OC(O)R^{p1}$, $-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$, $-SR^{n1}$, $-S(O)R^{p1}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p1}$, $-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}COR^{p1}$, $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$, $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2O^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-C(O)R^{n1}$, $-C(O)OR^{n1}$, $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$ y $-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$, en donde cualquier carbociclo (C_3-C_7), heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclo de 3-12 miembros de Z^{1a} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes;

cada Z^{1b} es independientemente alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 halógenos, que son iguales o diferentes;

cada Z^{1c} es independientemente halógeno, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-C(O)NR^{q2}R^{r2}$, o heteroalquilo (C_1-C_8);

cada Z^{1d} es independientemente alquilo (C_1-C_8) o haloalquilo (C_1-C_8);

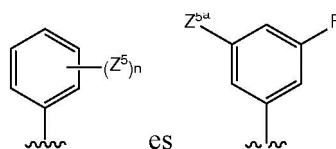
cada R^{n1} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde cualquier carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros de R^{n1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes, y en donde cualquier alquilo (C_1-C_8) de R^{n1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} , en donde los grupos Z^{1c} son iguales o diferentes;

cada R^{p1} es independientemente alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde cualquier carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros de R^{p1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes, y en donde cualquier alquilo (C_1-C_8) de R^{p1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} , en donde los grupos Z^{1c} son iguales o diferentes;

cada R^{q1} y R^{r1} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en donde cualquier carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros de R^{q1} o R^{r1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes, y en donde cualquier alquilo (C_1-C_8) de R^{q1} o R^{r1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} , en donde los grupos Z^{1c} son iguales o diferentes, o R^{q1} y R^{r1} 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 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o

Z^{1d} , en donde los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes ;
 cada R^{q2} y R^{r2} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7) o R^{q2} y R^{r2} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros;
 Z^2 es alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclo de 3-12 miembros, en donde cualquier alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclo de 3-12 miembros de Z^2 está sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} , en donde los grupos Z^{2b} y Z^{2c} son iguales o diferentes;
 cada R^{n3} es independientemente H o alquilo (C_1-C_4);
 cada R^{q3} y R^{r3} es independientemente H o alquilo (C_1-C_4);
 cada Z^{2b} es independientemente arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, carbociclo de 3-9 miembros, heterociclo de 3-12 miembros o amino sustituido con heterociclo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, carbociclo de 3-9 miembros, o heterociclo de 3-12 miembros, en donde cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, carbociclo de 3-9 miembros o heterociclo de 3-12 miembros de Z^{2b} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos Z^{2d} ;
 cada Z^{2c} es independientemente oxo, halógeno, -CN, -ORⁿ⁴, -OC(O)R^{p4}, -OC(O)NR^{q4}R^{r4}, -SRⁿ⁴, -S(O)R^{p4}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p4}, -S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, -NR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴COR^{p4}, -NRⁿ⁴CO₂R^{p4}, -NRⁿ⁴CONR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴S(O)₂R^{p4}, -NRⁿ⁴S(O)₂OP⁴, -NRⁿ⁴S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, -NO₂, -C(O)Rⁿ⁴, -C(O)ORⁿ⁴, -C(O)NR^{q4}R^{r4}, o alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos o -ORⁿ⁴;
 cada Z^{2d} es independientemente oxo, halógeno, -CN, -ORⁿ⁴, -OC(O)R^{p4}, -OC(O)NR^{q4}R^{r4}, -SRⁿ⁴, -S(O)R^{p4}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p4}, -S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, -NR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴COR^{p4}, -NRⁿ⁴CO₂R^{p4}, -NRⁿ⁴CONR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴S(O)₂R^{p4}, -NRⁿ⁴S(O)₂OP⁴, -NRⁿ⁴S(O)₂NR^{q4}R^{r4}-NO₂, -C(O)Rⁿ⁴, -C(O)ORⁿ⁴, -C(O)NR^{q4}R^{r4}, o alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos o -ORⁿ⁴;
 cada R^{n4} es independientemente H, alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos -OH, haloalquilo (C_1-C_4), o heteroalquilo (C_1-C_4);
 cada R^{p4} es independientemente alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_4), o heteroalquilo (C_1-C_4);
 cada R^{q4} y R^{r4} es independientemente H, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), o heteroalquilo (C_1-C_4);
 cada Z^3 es independientemente H o -NR^{q4}R^{r4};
 cada Z^4 es independientemente oxo, alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7), halógeno, -CN, -ORⁿ⁵, -NR^{q5}R^{r5}, -NRⁿ⁵COR^{p5}, -NRⁿ⁵CO₂R^{p5}, -C(O)Rⁿ⁵, -C(O)ORⁿ⁵, o -C(O)NR^{q5}R^{r5}, en donde cualquier carbociclo (C_3-C_7) o alquilo (C_1-C_8) de Z^4 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{4a} , en donde los grupos Z^{4a} son iguales o diferentes;
 cada Z^{4a} es independientemente halógeno, -CN o -ORⁿ⁶;
 cada R^{n5} , R^{p5} , R^{q5} , R^{r5} , y R^{n6} es independientemente H o alquilo (C_1-C_4);
 y

en el que la fracción



en donde Z^{5a} es H o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

- (a) Z^2 es alquino (C_2-C_8 o heteroarilo monocíclico C-enlazado de 5-6 miembros, en donde cualquier alquino (C_2-C_8 o heteroarilo monocíclico C-enlazado de 5-6 miembros de Z^2 está sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} ; o en donde
 (b) Z^2 es alquino (C_2-C_8) sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} y opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} .

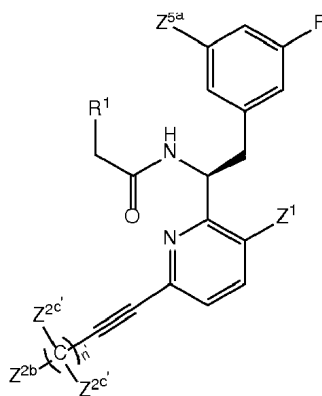
3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- (a) cada Z^{2c} es independientemente halógeno, -ORⁿ⁴, NR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴CO₁R^{p4}, -C(O)ORⁿ⁴, o -C(O)NR^{q4}R^{r4}; o en donde
 (b) cada Z^{2c} es independientemente halógeno o -ORⁿ⁴.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^2 está sustituido con un Z^{2b} , en donde

- (a) Z^{2b} es independientemente fenilo, heteroarilo C-enlazado de 5-10 miembros, carbociclo de 3-7 miembros, heterociclo C-enlazado de 4-6 miembros o amino sustituido con heterociclo de 4-5 miembros, en donde cualquier fenilo, heteroarilo C-enlazado de 5-10 miembros, carbociclo de 3-7 miembros, heterociclo C-enlazado de 4-6 miembros o heterociclo de 4-5 miembros de Z^{2b} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{2d} , en donde cada Z^{2d} es independientemente oxo, halógeno, -CN, -ORⁿ⁴, -OC(O)R^{p4}, -OC(O)NR^{q4}R^{r4}, -SRⁿ⁴, -S(O)R^{p4}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p4}, -S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, -NR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴COR^{p4}, -NRⁿ⁴CO₂R^{p4}, -NRⁿ⁴CONR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴S(O)₂R^{p4}, -NRⁿ⁴S(O)₂OP⁴, -NRⁿ⁴S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, -NO₂, -C(O)Rⁿ⁴, -C(O)ORⁿ⁴, -C(O)NR^{q4}R^{r4} o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos o -ORⁿ⁴; o en donde
- (b) Z^{2b} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, dihidroquinolinilo, dihidropiridinilo, oxetanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, hexahidrofuro[2,3-b]furanilo, oxaspiro[3,3]heptanilo, oxazolidinilo, dioxanilo, dihidroimidazo[2,1-c][1,4]oxazinilo, oxotriazolilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolo[2,3 -b]piridinilo, imidazolilo, furanilo o triazolilo, en donde cada Z^{2b} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2d} ; o en donde
- (c) Z^{2b} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2d} , en donde cada grupo Z^{2d} es independientemente halógeno, -CN, ORⁿ⁴, -NR^{q4}R^{r4}, oxo, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con -OH, C(O)Rⁿ⁴, donde Rⁿ⁴ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos OH; o en donde
- (d) Z^{2b} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2d} , en donde cada grupo Z^{2d} es independientemente -CN, halógeno o -OH.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un compuesto de fórmula IV

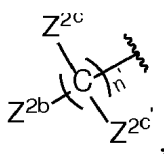


Formula IV

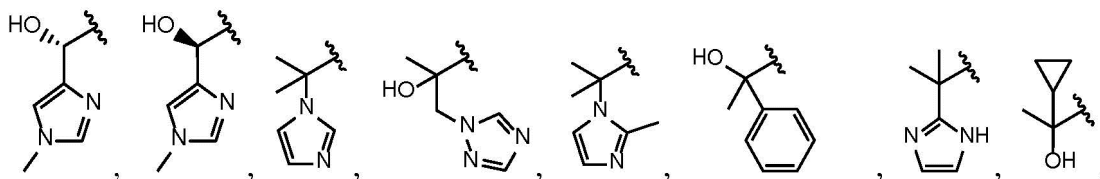
en donde cada $Z^{2c'}$ es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), o ORⁿ⁴ donde Rⁿ⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄); y n' es 1, 2 o 3.

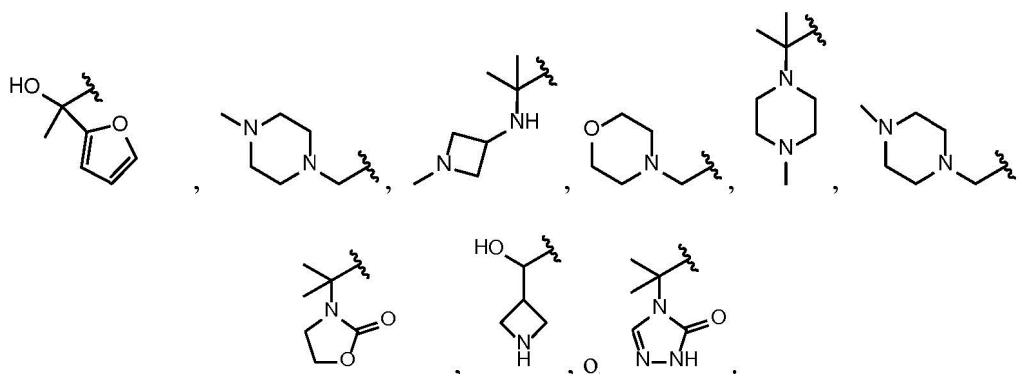
6. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- (a) cada $Z^{2c'}$ es independientemente hidrógeno, metilo o -OH; y/o en donde
- (b) Z^{2b} es fenilo, piperazinilo, morfolinilo, triazolilo, azetidinilo, imidazoilo, furanilo, ciclopropilo, oxazolidinilo o amino sustituido con azetidinilo, en donde cada Z^{2b} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2d} , en donde cada grupo Z^{2d} es independientemente halógeno, oxo o alquilo (C₁-C₄); y/o en donde
- (c) la fracción



en donde Z^{2b} está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2d} , es





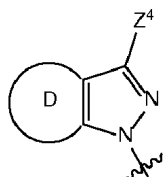
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^2 es heteroarilo monocíclico C-enlazado de 5-6 miembros sustituido con un Z^{2b} y opcionalmente 1, 2, o 3 grupos Z^{2c} ; por ejemplo, en donde Z^2 es pirazolilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos Z^{2d} ;

y/o en donde

(a) Z^{2b} es un heterociclo C-enlazado de 4-6 miembros; o en donde

(b) Z^{2b} es oxetanilo, tetrahydrofurano, o tetrahydropirano.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es



en donde

(a) D, junto con los dos átomos de carbono a los que está unido, forma un carbociclo monocíclico de 3-7 miembros, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros o carbociclo bicíclico de 5-9 miembros, en donde cualquier carbociclo monocíclico de 3-7 miembros, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros o carbociclo bicíclico de 5-9 miembros de D está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^4 , en donde los grupos Z^4 son iguales o diferentes; o en donde

(b) D, junto con los dos átomos de carbono a los que está unido, forma un carbociclo monocíclico de 5-6 miembros, arilo de 6 miembros o carbociclo bicíclico de 6 miembros, en donde cualquier carbociclo monocíclico de 5-6 miembros, arilo de 6 miembros, o carbociclo bicíclico de 6 miembros de D está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^4 , en donde los grupos Z^4 son iguales o diferentes; o en donde

(c) D, junto con los dos átomos de carbono a los que está unido, forma un grupo fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo o biciclohexilo, en donde cualquier grupo fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo o biciclohexilo de D está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^4 , en donde los grupos Z^4 son iguales o diferentes.

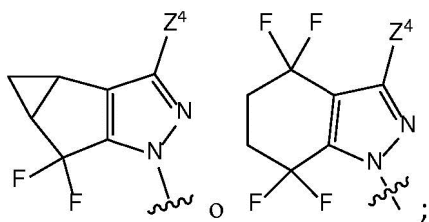
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

(a) cada Z^4 es independientemente alquilo (C_1-C_6), -CN, o halógeno, en donde cualquier alquilo (C_1-C_6) de Z^4 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 halógenos, que pueden ser iguales o diferentes; o en donde

(b) cada Z^4 es independientemente alquilo (C_1-C_3), -CN o halógeno, en donde cualquier alquilo (C_1-C_3) de Z^4 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 halógenos, que pueden ser iguales o diferentes.

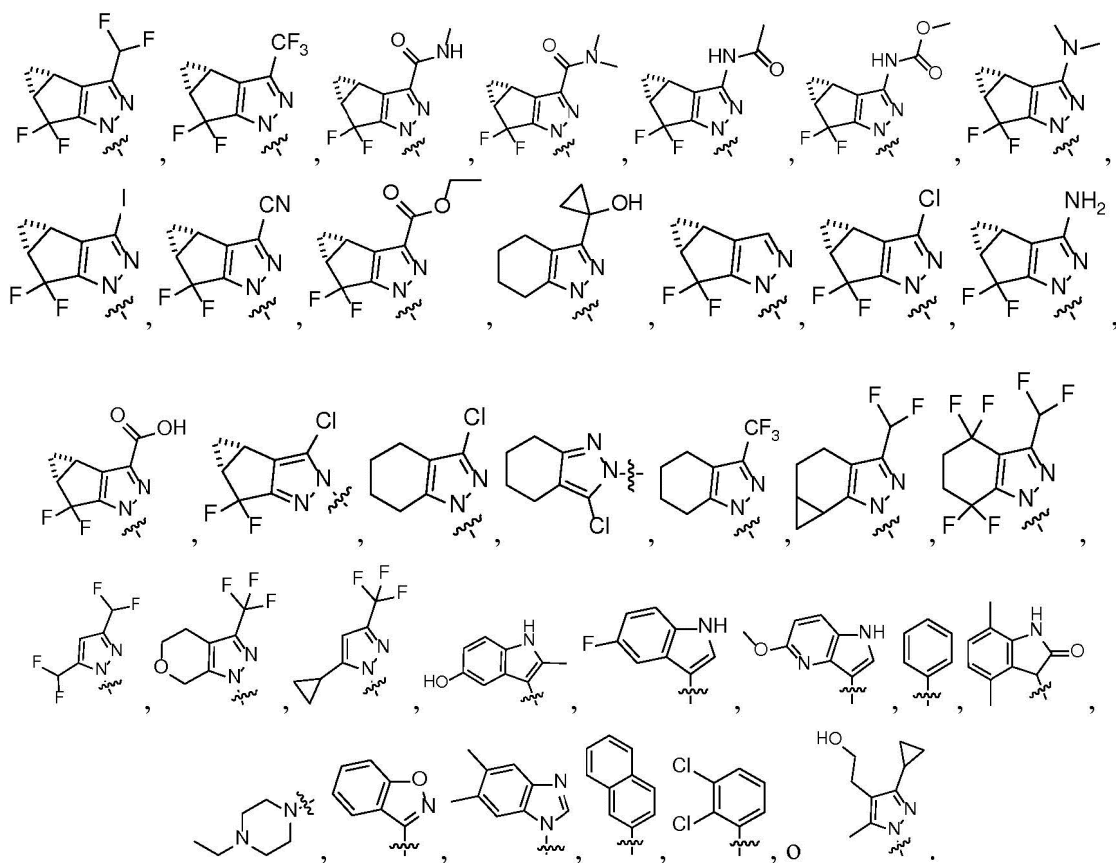
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

(a) R^1 es

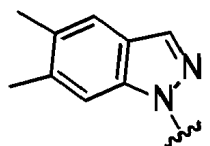
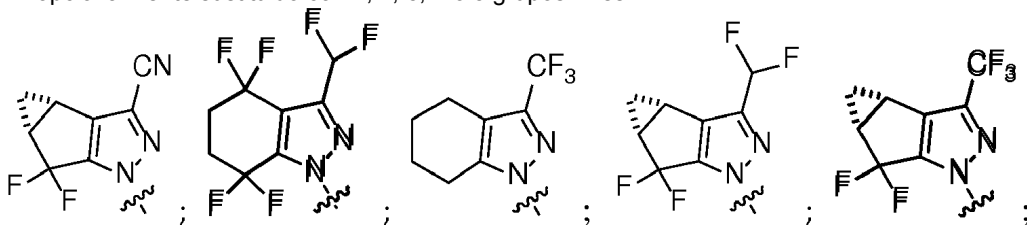


o en donde

(b) R^1 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^4 es



(c) R^1 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^4 es

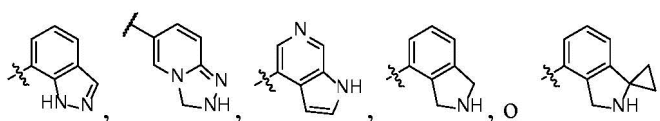


11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

(a) Z^1 es fenilo, heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo tricíclico de 9-12 miembros, en donde cualquier fenilo, heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros, heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo tricíclico de 9-12 miembros de Z^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos Z^{1a} o Z^{1b} ; o en donde

(b) Z^1 es fenilo, heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros o heterociclo bicíclico de 8-10 miembros, en donde cualquier heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros o heterociclo bicíclico de 8-10 miembros tiene 3-9 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos en el sistema de anillo, y en donde cualquier fenilo, heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros, o heterociclo bicíclico de 8-10 miembros de Z^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1a} o Z^{1b} o en donde

(c) Z^1 es



opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 Z^{1a} o Z^{1b}

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

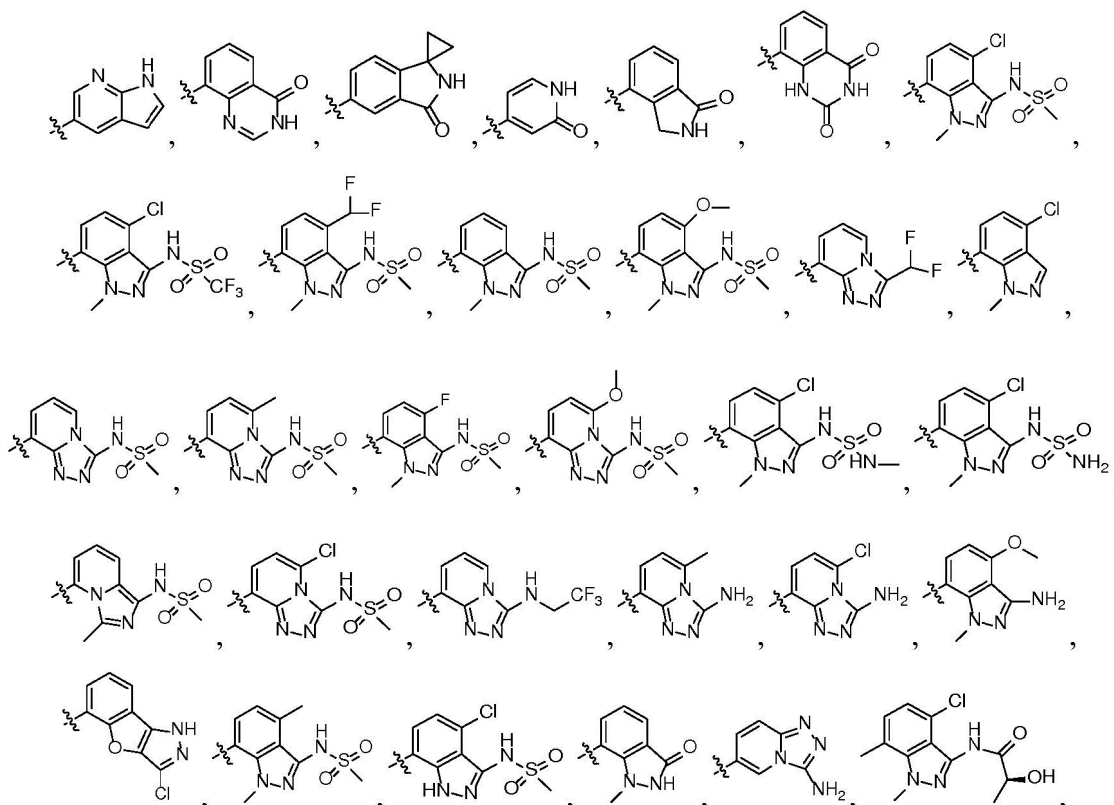
(a) cada Z^{1a} es independientemente oxo, carbociclo (C_3 - C_7), halógeno, -CN, -OH, alquilo -O- (C_1 - C_8), - $NR^{q1}R^{r1}$, - $NR^{n1}COR^{p1}$, - $NR^{n1}CO_2R^{p1}$, - $NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, - $NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, - $NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, o - $C(O)NR^{q1}R^{r1}$; o en donde

(b) cada Z^{1a} es independientemente oxo, - $NR^{q1}R^{r1}$, -OH, halógeno, o - $NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$; o en donde

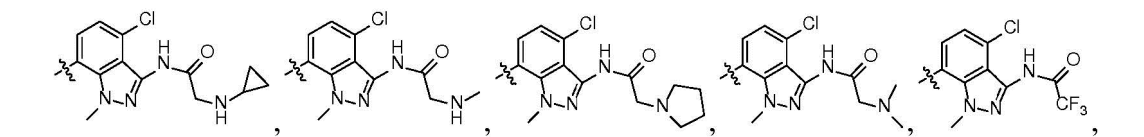
(c) Z^1 está sustituido con 2 grupos Z^{1a} , en donde cada Z^{1a} es independientemente oxo, - $NR^{q1}R^{r1}$, - $NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, - $NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $C(O)NR^{q1}R^{r1}$, -OH, o halógeno.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

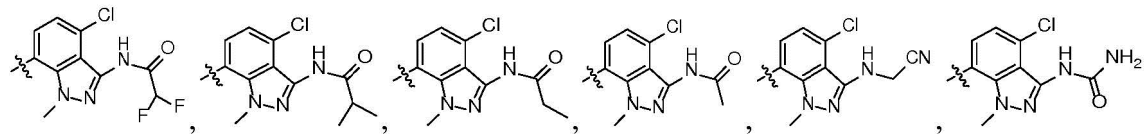
(a) Z^1 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1a} o Z^{1b} es



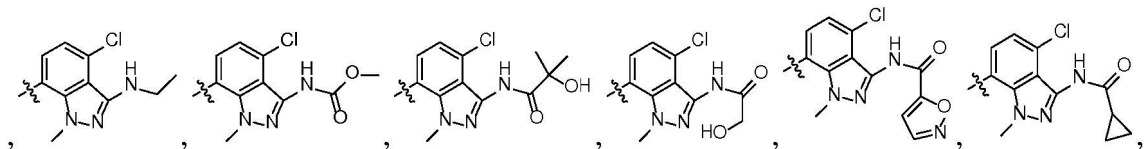
5



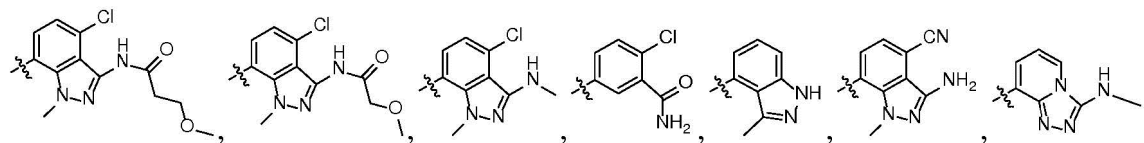
10



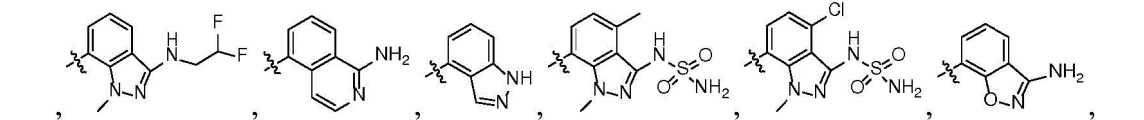
15



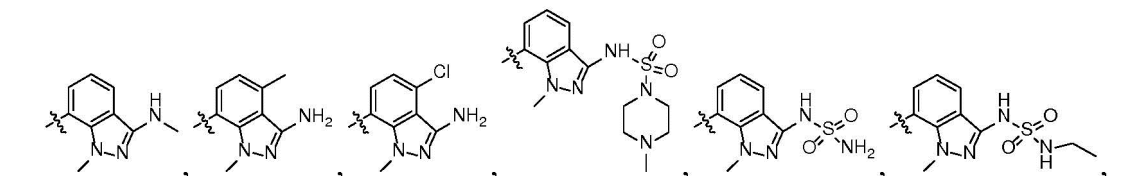
20



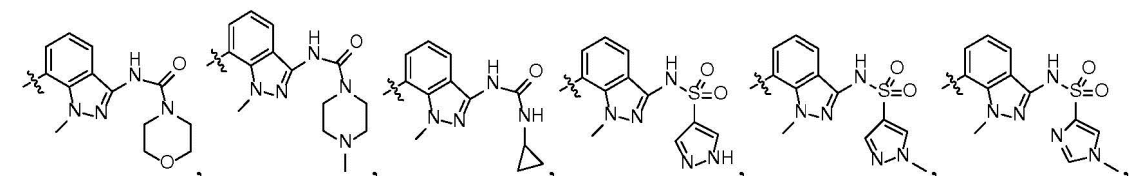
25



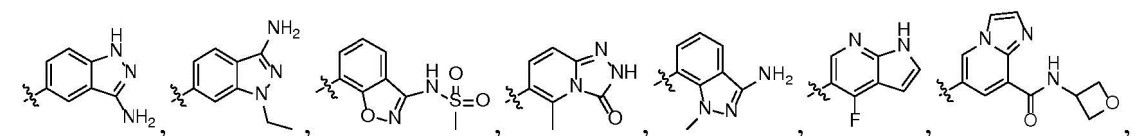
30



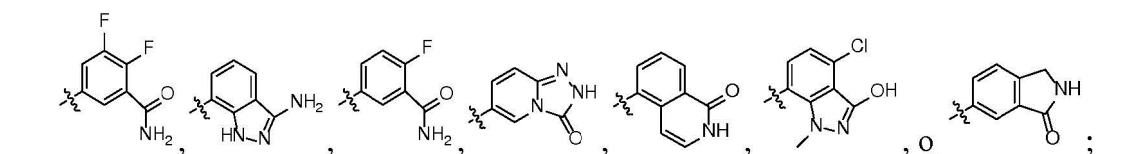
35



40



45



50

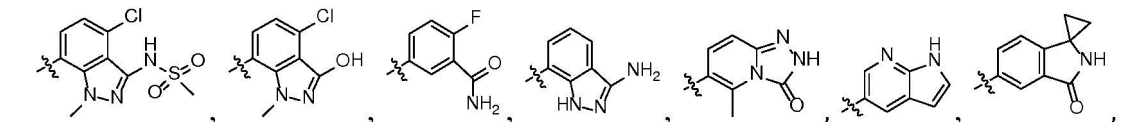
55

o en donde

60

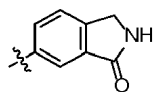
(b) Z¹ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1a} o Z^{1b} es

65



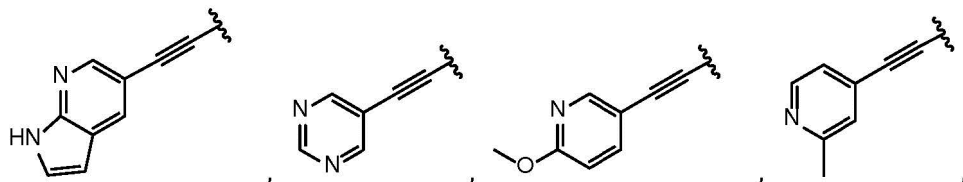
o

5



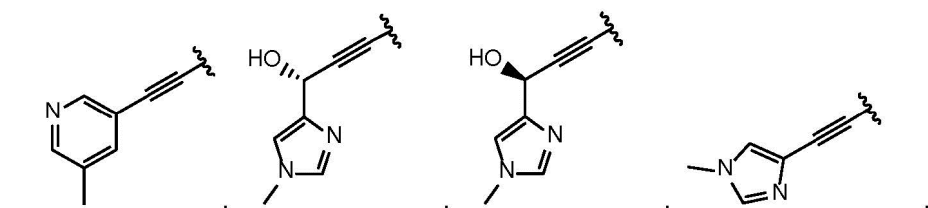
14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 8-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z^2 sustituido con 1 o 2 grupos Z^{2b} , y opcionalmente 1, 2 o 3 grupos Z^{2c} , se selecciona de

10



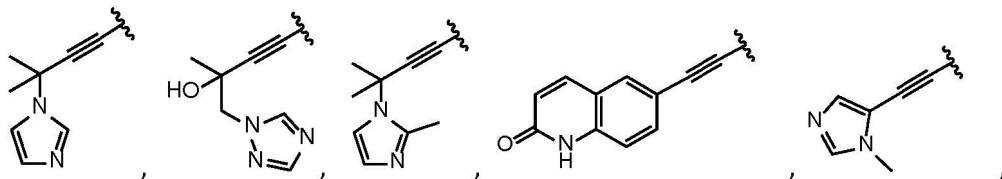
15

20

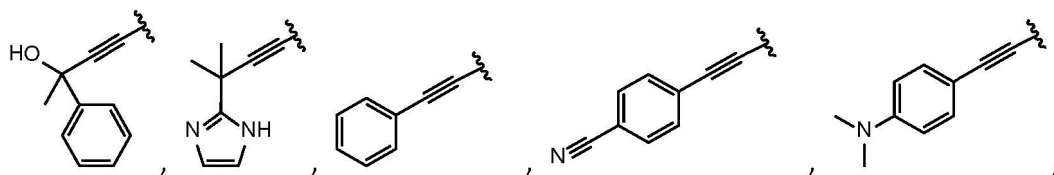


25

30

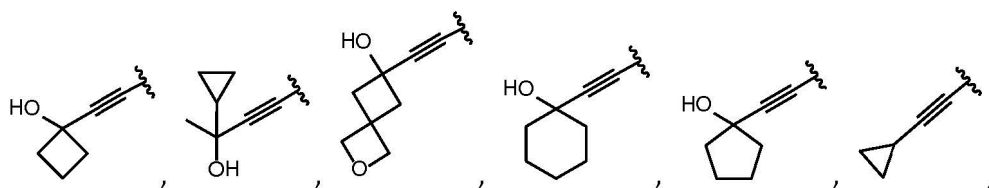


35

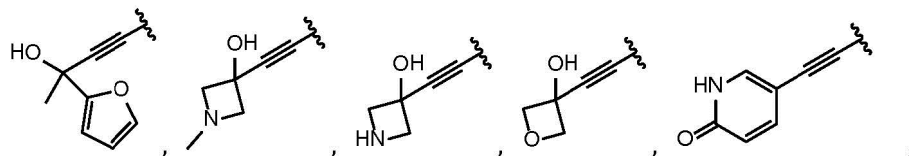


40

45

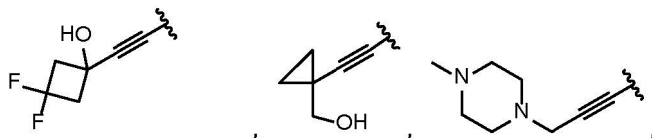


50

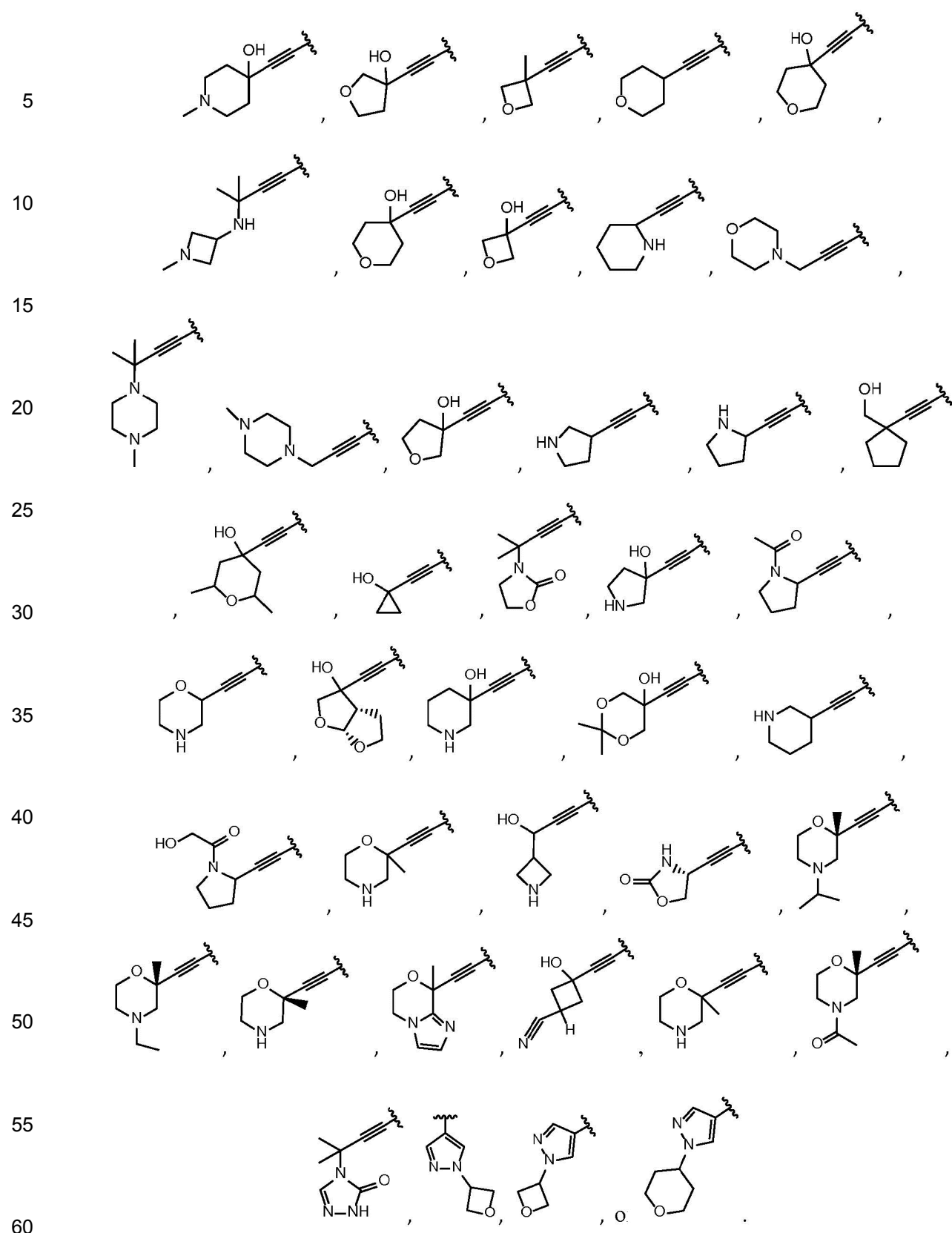


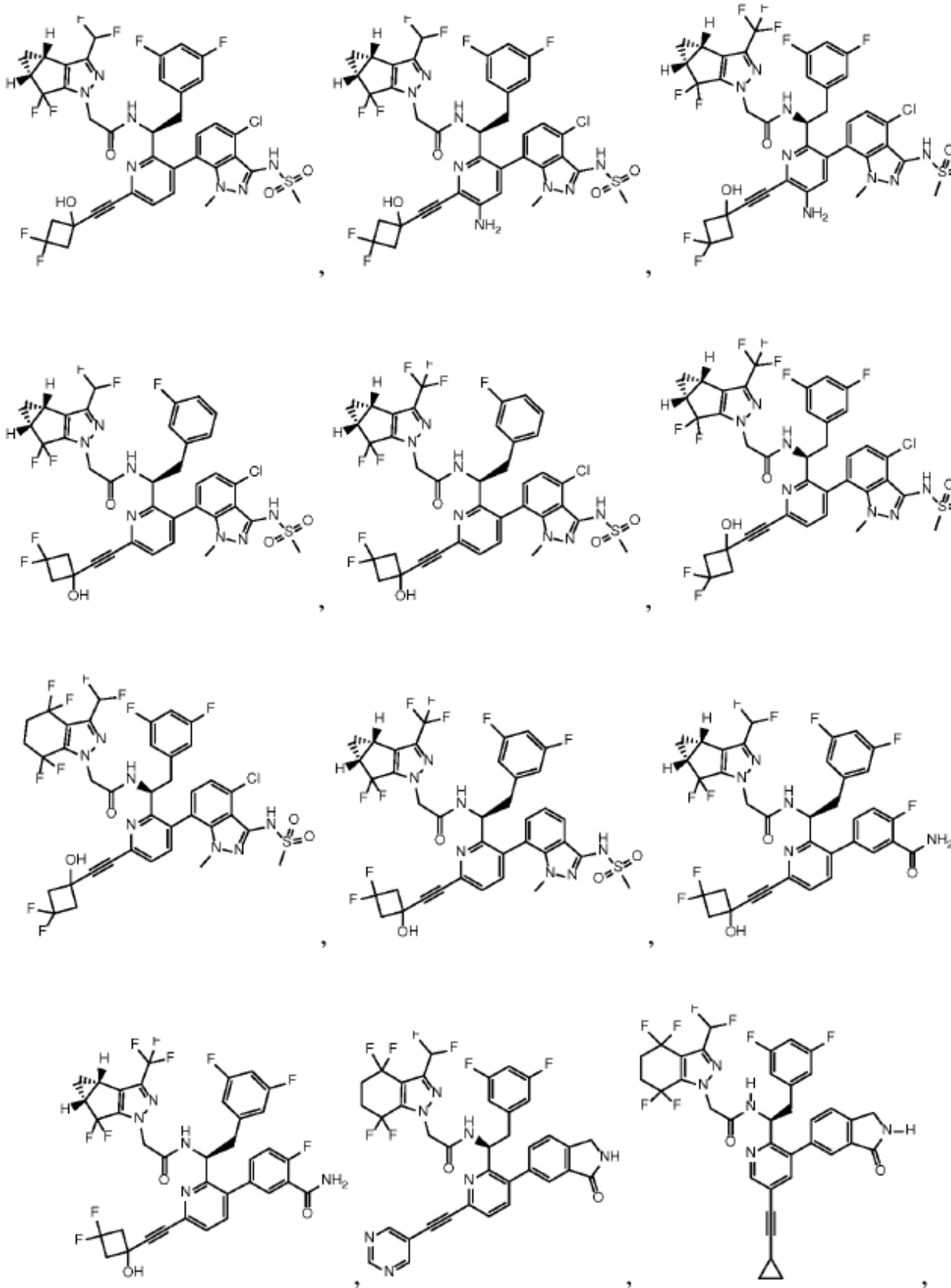
55

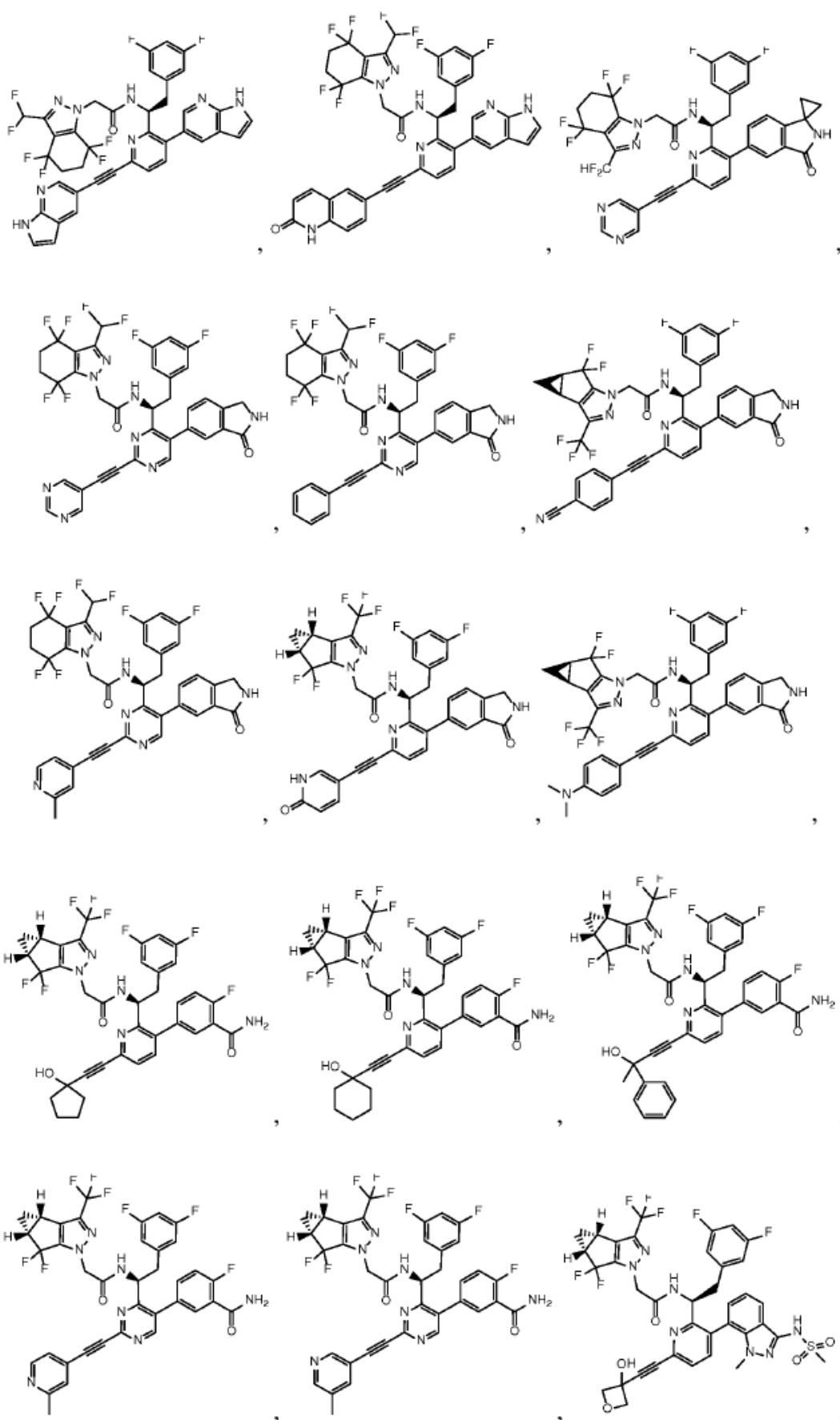
60

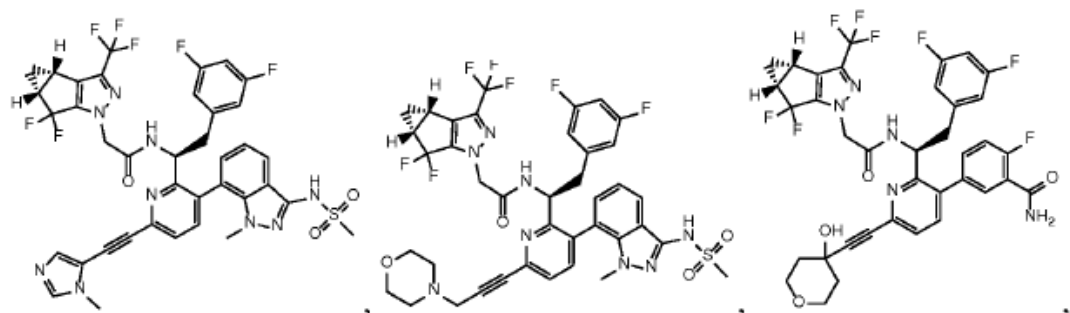
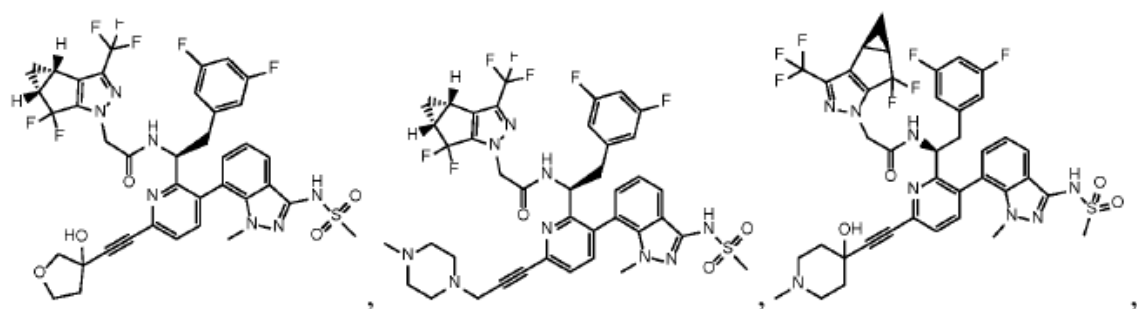
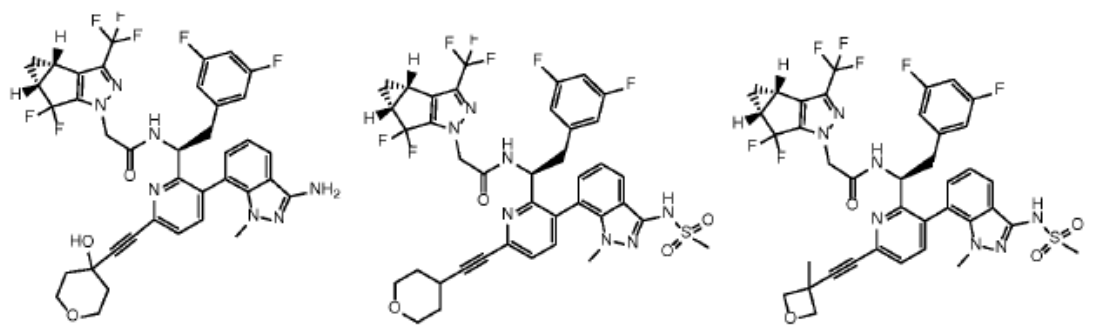
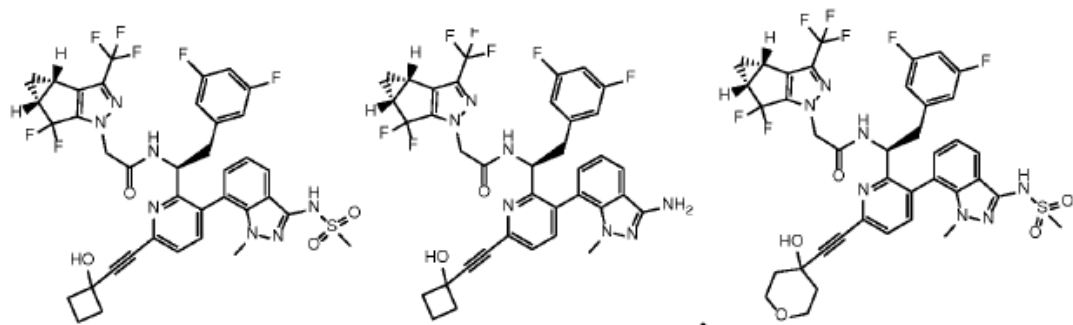
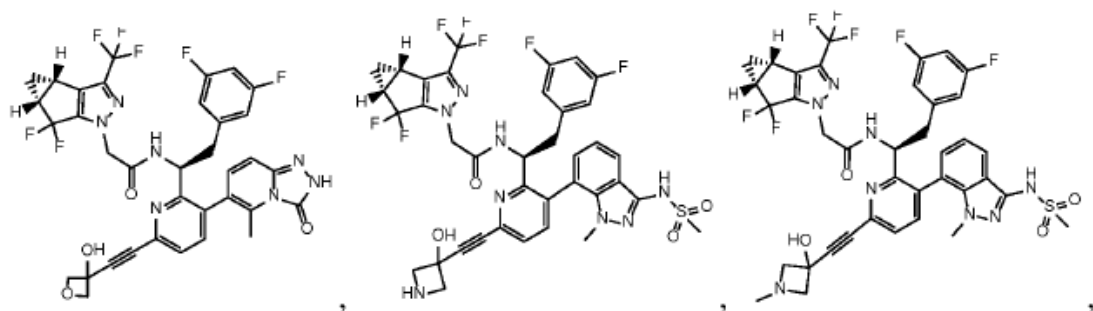


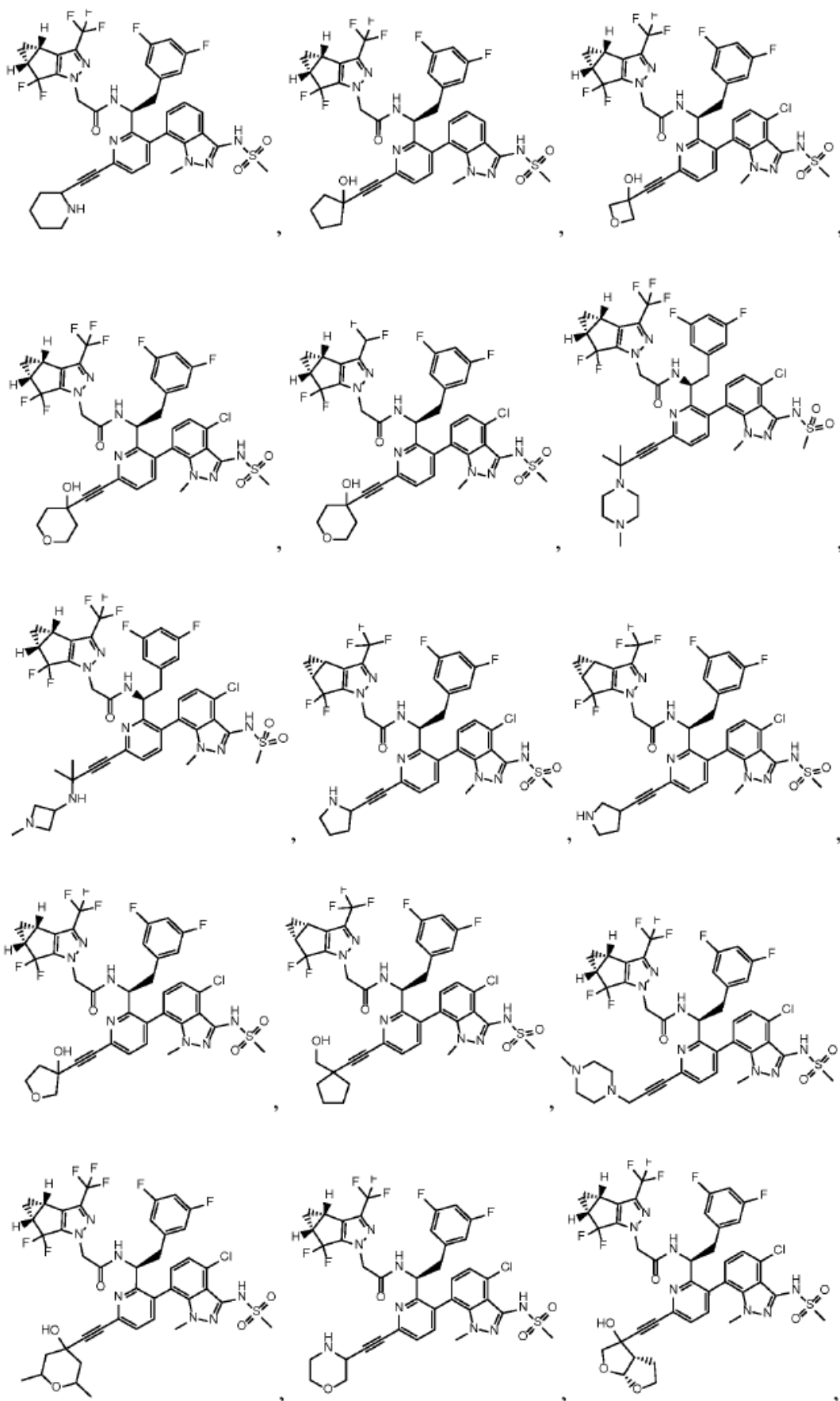
65

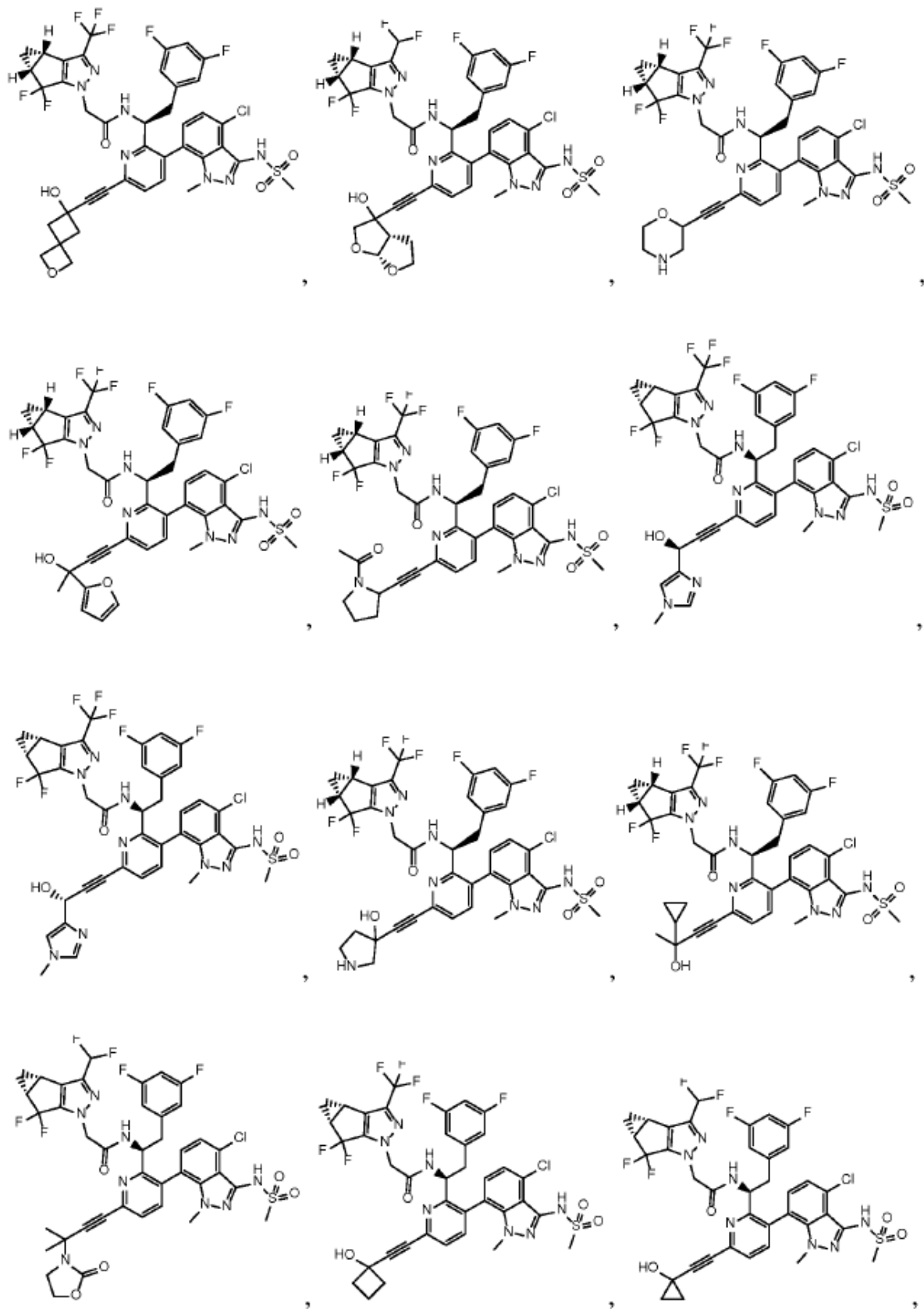


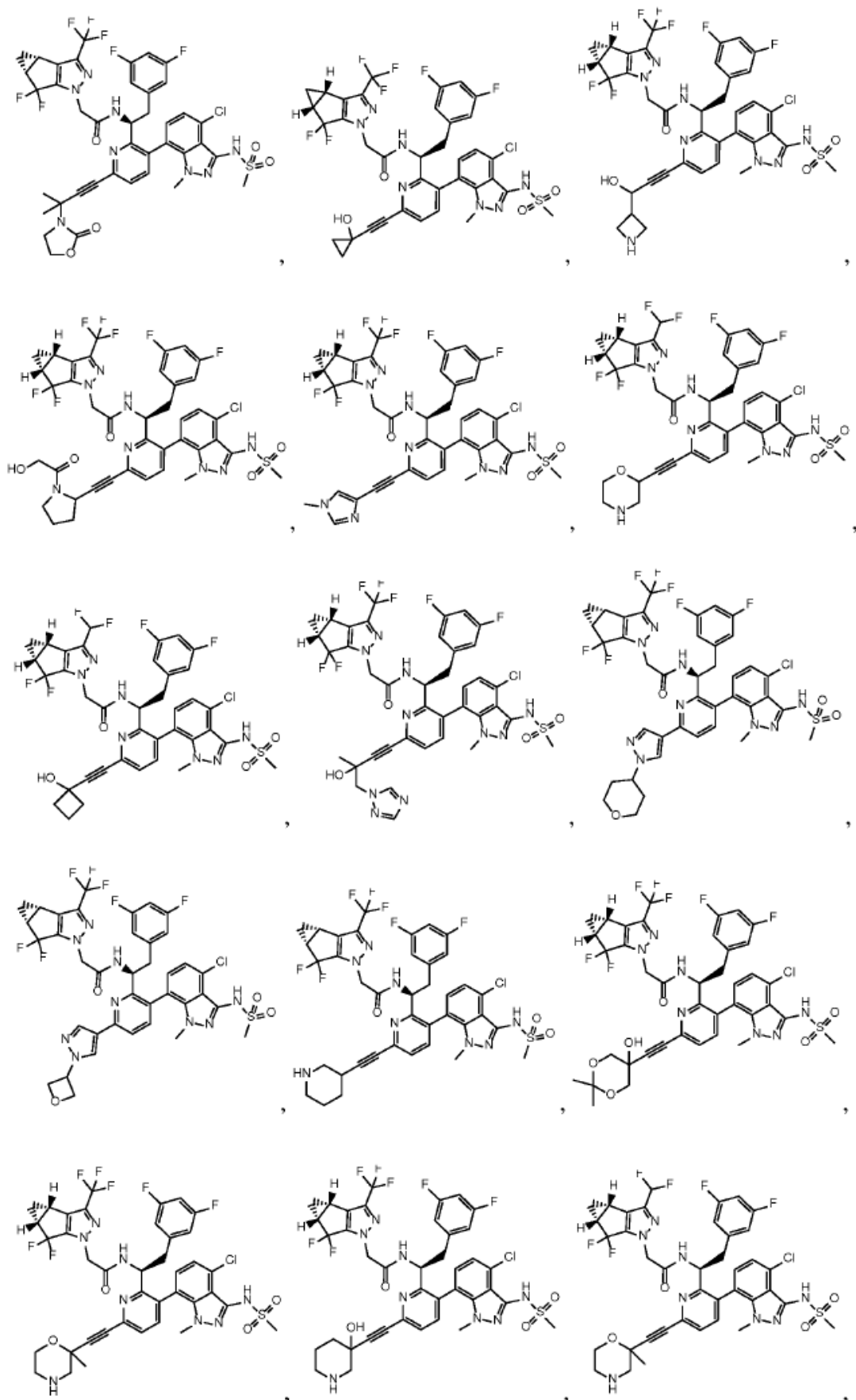


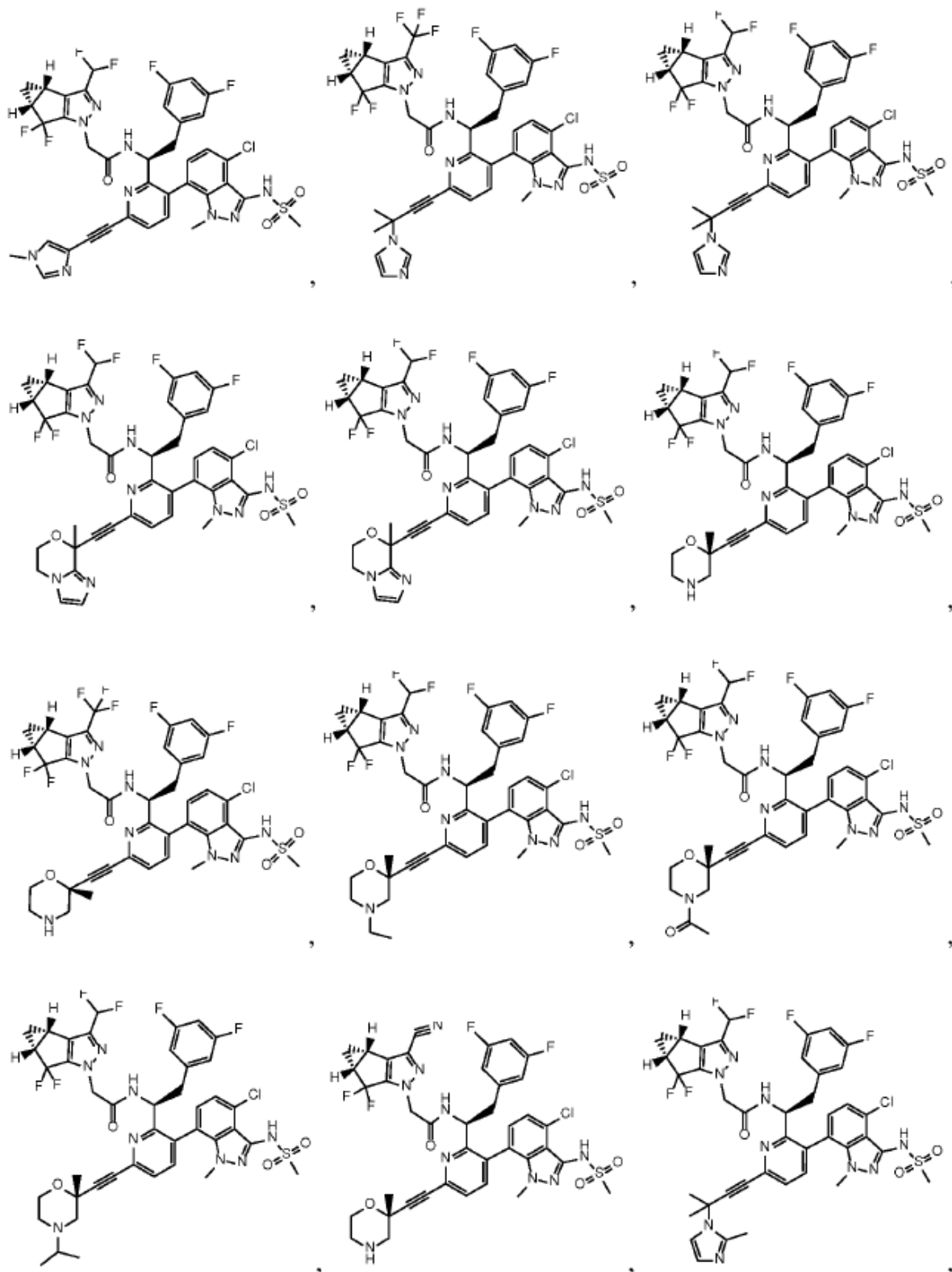


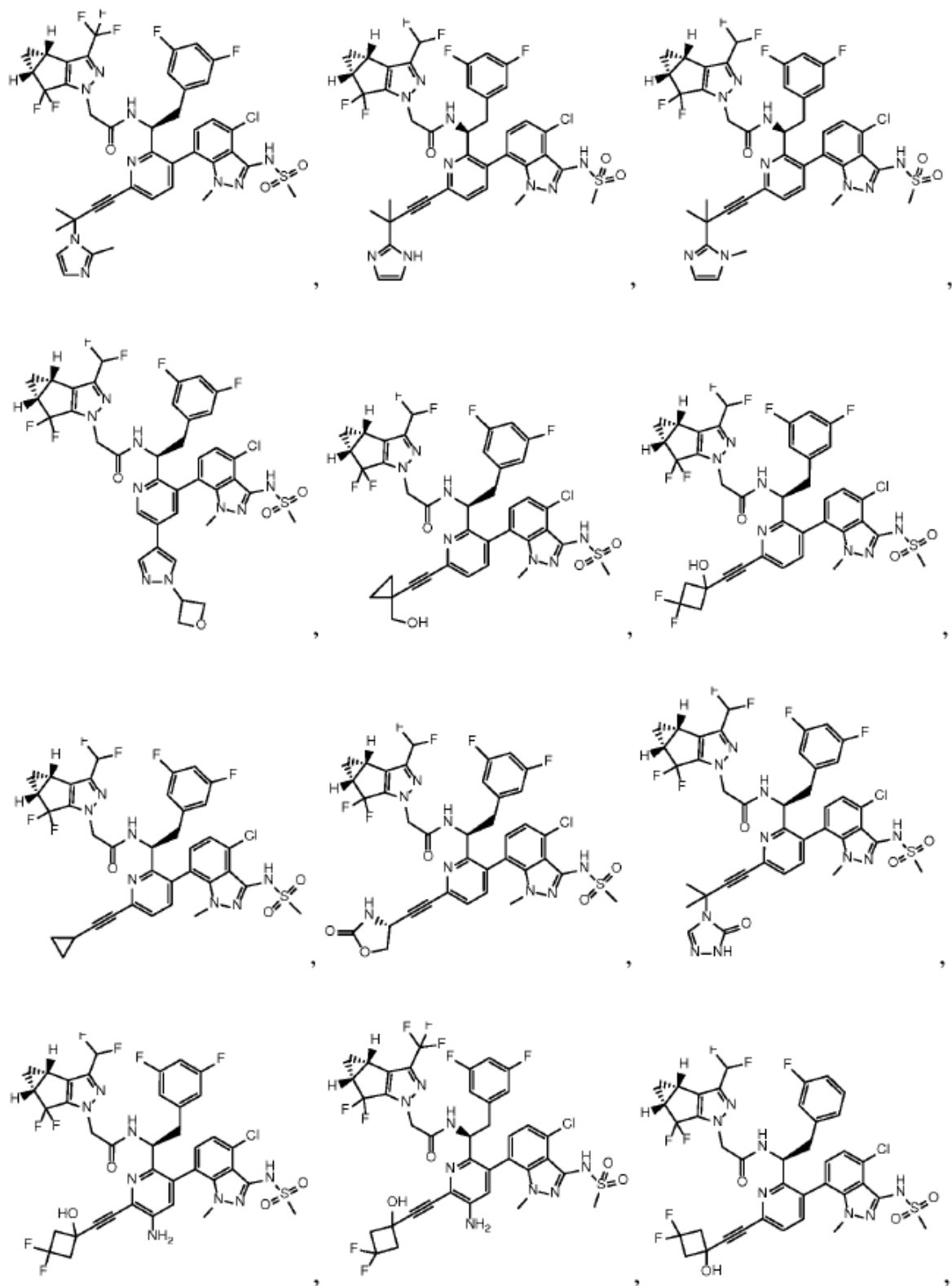


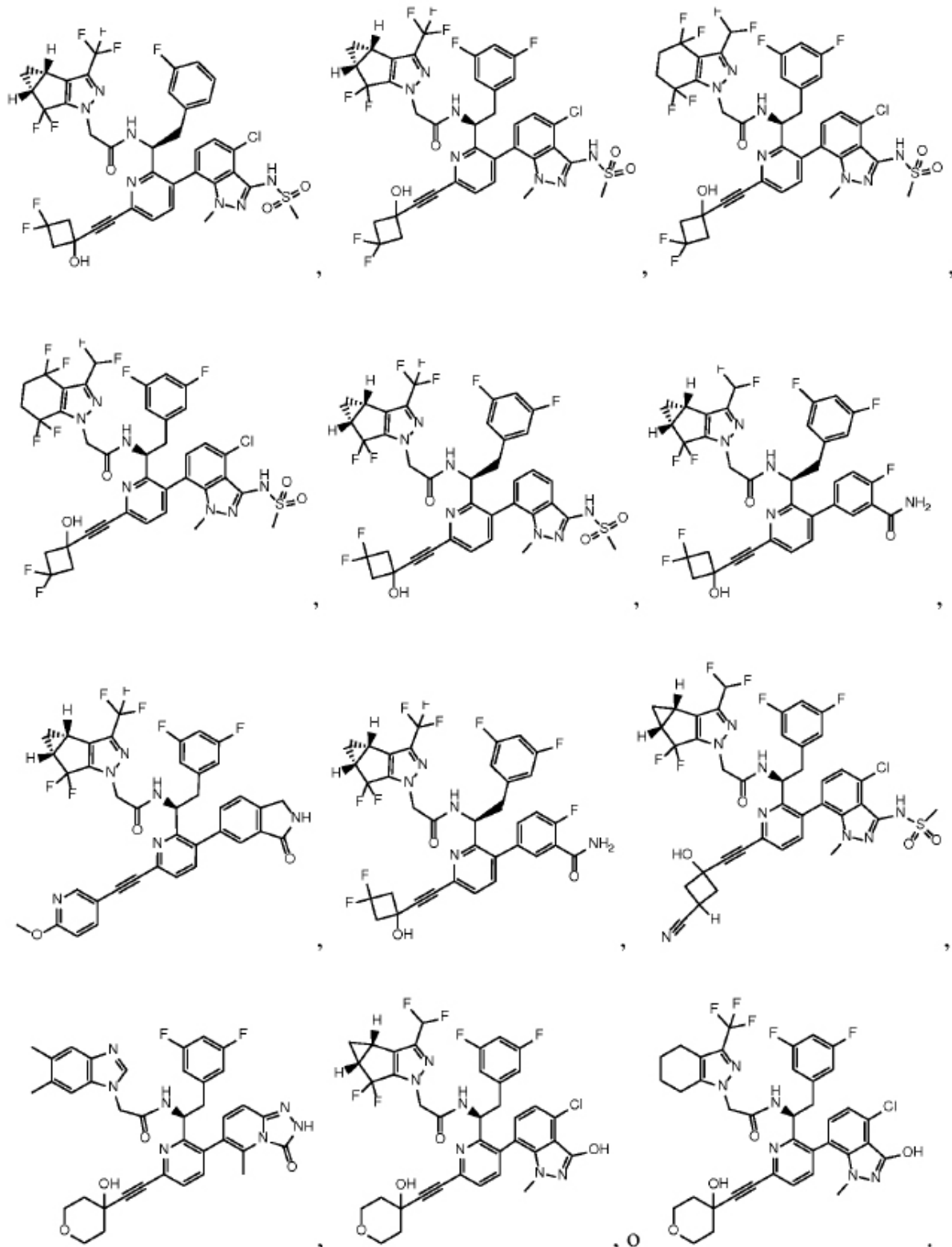












VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la integrasa del VIH, un inhibidor de gp41, un inhibidor de CXCR4, un inhibidor de gp120, un inhibidor de CCR5, un inhibidor de la polimerización de la cápside, o un inhibidor de la integrasa del VIH de sitio no catalítico y combinaciones de los mismos.