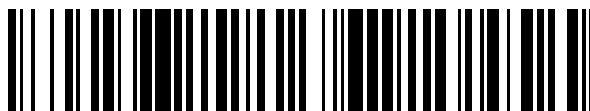


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 758**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 401/10** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61K 31/454** (2006.01)  
**A61K 31/4725** (2006.01)  
**A61K 31/4545** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.07.2015 PCT/IB2015/055006**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2016 WO16001875**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2015 E 15742103 (3)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 3164395**

54 Título: **Derivados de indano e indolina y su uso como activadores de guanilato-ciclasa soluble**

30 Prioridad:

**02.07.2014 US 201462020166 P**  
**29.05.2015 US 201562168627 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.11.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ADAMS, CHRISTOPHER MICHAEL;**  
**BEVAN, DOUG;**  
**CAPPARELLI, MICHAEL PAUL;**  
**EHARA, TAKERU;**  
**FERRARA, LUCIANA;**  
**JI, NAN;**  
**KATO, MITSUNORI;**  
**MAINOLFI, NELLO;**  
**MEREDITH, ERIK;**  
**MOGI, MUNETO;**  
**POWERS, JAMES J. y**  
**PRASANNA, GANESH**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 732 758 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de indano e indolina y su uso como activadores de guanilato-ciclase soluble

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a compuestos que activan la guanilato-ciclase soluble (sGC). La invención se refiere además al uso de dichos activadores de sGC en el tratamiento del glaucoma y en la reducción de la presión intraocular (IOP) tal como la asociada con el glaucoma y la hipertensión ocular.

10

Antecedentes de la invención

La enfermedad ocular del glaucoma se caracteriza por una pérdida permanente de función visual debido a un daño irreversible al nervio óptico. Los diversos tipos de glaucoma distintos desde el punto de vista morfológico o funcional habitualmente se caracterizan por un ascenso no deseado de la PIO, la cual se considera que está relacionada de forma causal con el curso patológico de la enfermedad. La PIO elevada de forma continua se ha asociado con la pérdida progresiva de células ganglionares de la retina, y un daño del nervio óptico que da como resultado, en última instancia, la pérdida de la función visual. En algunos casos, la hipertensión ocular, una condición en la que la PIO es elevada, se puede presentar sin pérdida aparente de la función visual. Sin embargo, se considera que los pacientes con hipertensión ocular se encuentran en riesgo elevado de desarrollar con el tiempo la pérdida visual asociada con el glaucoma. Por tanto, la reducción de la PIO es el tratamiento actual objetivo para los pacientes de glaucoma y para los pacientes con hipertensión ocular con el fin de disminuir el potencial, o la gravedad, de una retinopatía glaucomatosa. Desafortunadamente, muchos individuos no consiguen o mantienen un nivel deseado de reducción de la PIO cuando son tratados con las terapias del glaucoma existentes.

25

Los pacientes conocidos como pacientes con glaucoma normotensivo o glaucoma de tensión baja tienen una PIO relativamente baja, pero presentan pérdida del campo visual glaucomatosa. Estos pacientes se pueden beneficiar de agentes que reducen y controlan la PIO, ya que el glaucoma que se detecta de forma temprana y se trata con prontitud puede tener una pérdida de función visual reducida o retrasada. Los agentes terapéuticos convencionales que se ha demostrado que son eficaces para la reducción de la PIO incluyen tanto agentes que disminuyen la producción de humor acuoso como agentes que aumentan la capacidad de secreción. Dichos agentes se administran en general por una o dos rutas, por vía tópica mediante aplicación directa al ojo, o por vía oral. Sin embargo, muchos de estos agentes poseen efectos secundarios asociados que pueden hacer que sean indeseados como agentes terapéuticos oculares.

30

La guanilato-ciclase soluble (sGC) es una enzima receptora para el segundo mensajero, óxido nítrico (NO), en varios tipos de células que incluyen las células musculares, epiteliales, neuronales y endoteliales. En los seres humanos, la sGC funcional es un heterodímero compuesto por una subunidad alfa 1 o alfa 2 combinada con la subunidad beta 1 que tiene un grupo prostético heme. En condiciones fisiológicas, el NO se une al heme prostético de la sGC que activa la enzima para que catalice la conversión de guanosina-5'-trifosfato (GTP) a guanosina monofosfato cíclica (GMPc). La GMPc es un segundo mensajero que a su vez ejerce sus efectos activando isoformas de proteínas cinasas dependientes de GMPc (PKG), fosfodiesterasas y canales iónicos controlados por GMPc. Al hacer esto, la sGC puede modular así numerosas vías asociadas con enfermedades que incluyen la hipertensión (arterial y pulmonar), el fallo cardíaco, la aterosclerosis, la disfunción eréctil, la cirrosis hepática y la fibrosis renal. En las condiciones patológicas mencionadas anteriormente, el estrés oxidativo prolongado puede provocar la oxidación del grupo heme de la sGC (de estado ferroso a férrico), que no puede ser activado por NO y puede contribuir a la exacerbación de los procesos patológicos. Como consecuencia de la oxidación de sGC y la insensibilidad a NO, la disfunción endotelial, la aterosclerosis, la hipertensión, la angina pectoris estable o inestable, las trombosis, el infarto de miocardio, los ictus o la disfunción eréctil empeoran. Por lo tanto, la estimulación o la activación farmacológica de sGC ofrece una posibilidad para normalizar la producción de GMPc y, por lo tanto, hace posible el tratamiento y/o la prevención de dichos trastornos.

50

Para esta labor, se han identificado dos clases de compuestos, que incluyen estimuladores de sGC dependientes de heme reducido/independientes de NO y activadores de sGC independientes de heme/independientes de NO. Los estimuladores de sGC son dependientes de heme, pero no son activos una vez que la sGC se oxida. Los activadores de sGC, en cambio, aún pueden activar la enzima para generar GMPc incluso en ausencia de óxido nítrico (NO) y/o con oxidación inducida por estrés oxidativo de sGC en el tejido afectado por la enfermedad. Por tanto, la actividad de sGC en estas situaciones será corregida por los activadores de sGC, pero no por los estimuladores de sGC, y tendrá el potencial para proporcionar un beneficio en muchas enfermedades causadas por una señalización deficiente en la vía del NO, especialmente a continuación de un estrés oxidativo.

60

El documento D1 (WO 2008/073452) divulga derivados de indanona como inhibidores de colinesterasa, la síntesis de estos derivados, la composición y métodos para utilizar estos derivados en el tratamiento de una afección médica tal como la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas.

65

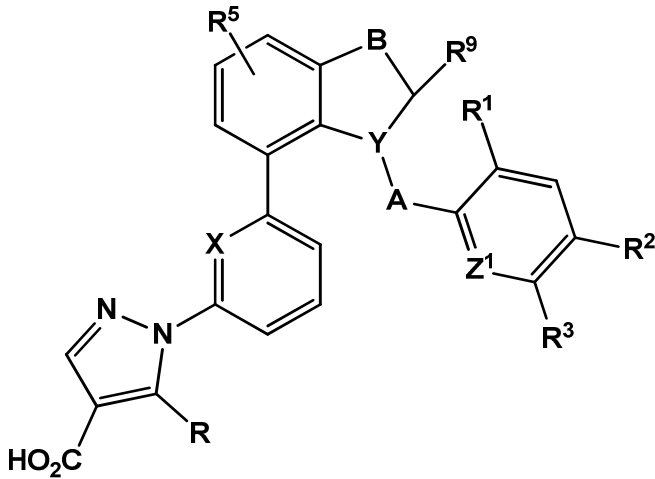
El documento D2 (WO 2010/099054) divulga activadores de guanilato-ciclase soluble y su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, pero no menciona los compuestos de la presente invención.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere en parte a nuevos activadores de sGC y a su uso en el tratamiento de una enfermedad. En un aspecto, los activadores de sGC proporcionados en la presente son adecuados para su uso en métodos de tratamiento del glaucoma en pacientes humanos u otros mamíferos. Se describen métodos para reducir o controlar la PIO normal o elevada en un paciente humano u otros mamíferos. En particular, se describen métodos para tratar y/o prevenir el glaucoma mediante la administración de un compuesto activador de sGC descrito más adelante.

En el ojo, la vía de secreción trabecular por la cual un 70-80% del humor acuoso saldría normalmente de la cámara anterior del ojo y reduciría la presión intraocular (PIO), está patológicamente comprometida en el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA). Se cree que el estrés oxidativo es un factor subyacente que puede afectar de forma adversa a la función de la red trabecular, lo que es/da como resultado una elevación de la PIO en el GPAA. Las especies de oxígeno reactivas (ROS, por sus siglas en inglés) no solamente disminuyen la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO), sino que también desplazan el equilibrio redox de la sGC a su forma oxidada, la cual como se ha mencionado anteriormente es insensible al NO. La activación selectiva de la forma oxidada de sGC debería dirigirse solamente al estado patológico de la enzima diana en el posible tejido diana, el tejido del canal de Schlemm/red trabecular, lo que ofrece, por tanto, una terapia sumamente innovadora para el glaucoma que debería funcionar de forma complementaria con las terapias actuales.

En un aspecto de la invención, se proporcionan activadores de sGC, y sales de estos, que tienen la estructura de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde las variables se definen más adelante.

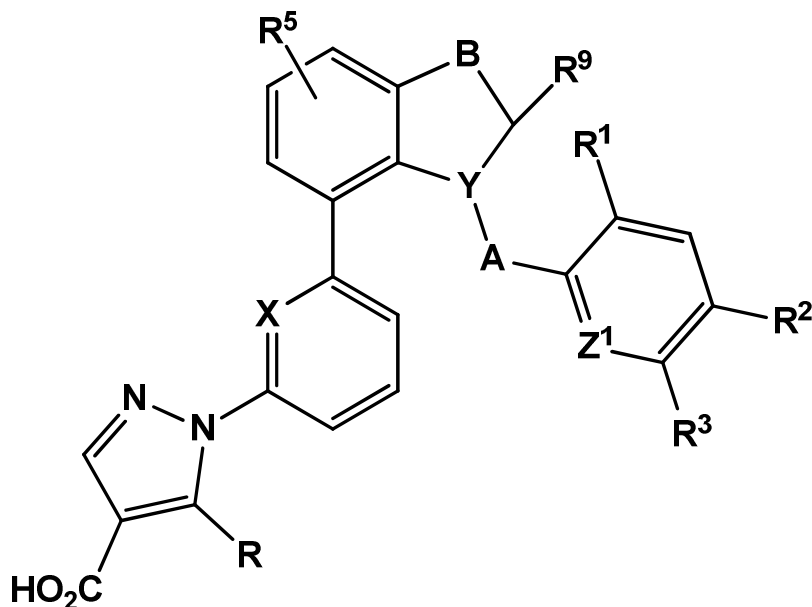
También se describen composiciones o métodos que incluyen o utilizan compuestos capaces de activar la sGC, con lo cual modulan así la presión intraocular en el ojo. Al activar la actividad del receptor de sGC, los compuestos objeto de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención son útiles, por consiguiente, para reducir y/o controlar la PIO asociada con el glaucoma normotensivo, la hipertensión ocular y el glaucoma, que incluye el glaucoma primario de ángulo abierto en humanos y otros animales de sangre caliente. Cuando se utilizan en dichas aplicaciones, los compuestos se pueden formular en composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro tópico al ojo.

El breve compendio anterior describe a grandes rasgos las características y ventajas técnicas de ciertas realizaciones de la presente invención. Algunas características y ventajas técnicas adicionales se describirán en la descripción detallada de la invención a continuación.

Descripción de la invención

Tal como se utiliza la expresión en la presente, un «activador de sGC» es un compuesto capaz de modular la actividad de sGC para generar una señalización de GMPc que de lo contrario sería insensible al óxido nítrico. Por el contrario, la expresión «estimuladores de sGC» se refiere a compuestos que son capaces de tener un efecto sinérgico con el óxido nítrico y pueden estimular directamente la producción de GMPc mientras el dominio heme reducido esté presente en la enzima.

En una primera realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde

X es N o CH;

Y es CH o N;

5 A es CH<sub>2</sub>, O o N(H) cuando Y es CH, o

A es CH<sub>2</sub>, cuando Y es N;

B es O o CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

Z<sup>1</sup> es CR<sup>4</sup> o N;

R es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo;

10 R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o trifluorometilo

R<sup>2</sup> es piperidinilo que está sustituido en N con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, S(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C(O)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C(O)alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C(O)alquenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heteroarilo o CO(O)<sub>2</sub>bencilo, donde cada cicloalquilo está sustituido opcionalmente con hidroxilo y cada alquilo o alcoxi está sustituido opcionalmente con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y donde cada heteroarilo tiene 5 o 6 átomos anulares, 1, 2 o 3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente entre N, O y S y está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

20 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, tomados en conjunto, forman un anillo azacíclico saturado fusionado de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente con bencilo o heteroarilmetilo de 5 o 6 miembros, donde el heteroarilo tiene 1 o 2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente entre N, O y S;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>

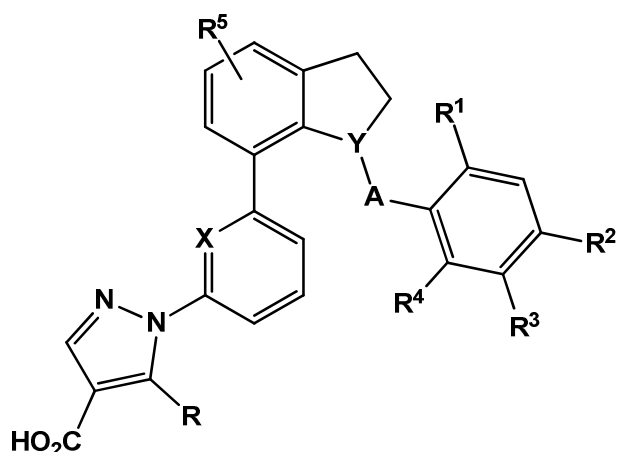
R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup>, tomados en conjunto con los átomos anulares a los que están unidos forman un enlace doble carbono-carbono;

25 R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y

R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

En una segunda realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ia)



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde

X es N o CH;

Y es CH o N;

5 A es CH<sub>2</sub>, O o N(H) cuando Y es CH, o

A es CH<sub>2</sub>, cuando Y es N;

R es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o trifluorometilo;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

10 R<sup>2</sup> es piperidinilo que está sustituido en N con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C(O)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o C(O)alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, tomados en conjunto, forman un anillo azacíclico saturado fusionado de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente con bencilo o heteroarilmetilo de 5 o 6 miembros, donde el heteroarilo tiene 1 o 2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente entre N, O y S;

15 R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y

R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

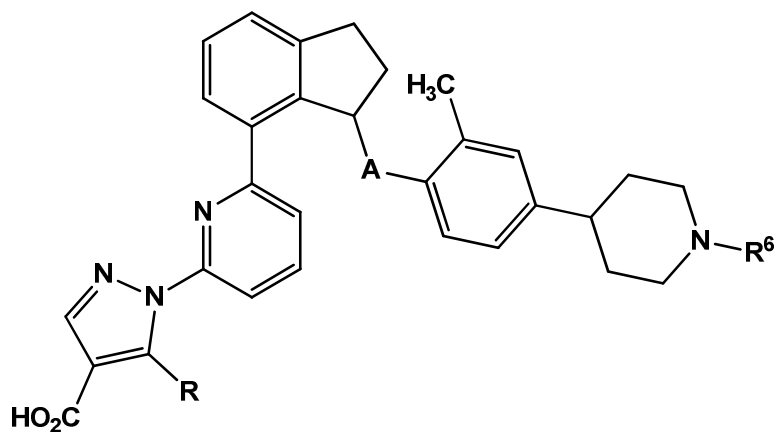
En una tercera realización, se proporcionan compuestos de la realización 1 o 2 en los que Y es CH y A es N(H).

20 En una cuarta realización, se proporcionan compuestos de cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en los que R<sup>2</sup> es piperidin-4-ilo sustituido en N, donde el sustituyente en N es 2,2,2-trifluoroetilo, C(O)ciclopropilo o C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En una quinta realización, se proporcionan compuestos de cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en los que R<sup>1</sup> es metilo y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno.

25 En una sexta realización, se proporcionan compuestos de cualquiera de las realizaciones 1 a 5, en los que R es metilo o etilo.

30 En una séptima realización, se proporcionan compuestos de la primera y segunda realización en los que el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (II):



(II)

donde

A es O, CH<sub>2</sub> o NH;

R es metilo, etilo o trifluorometilo;

R<sup>6</sup> es 2,2,2-trifluoroetilo, C(O)ciclopropilo o C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

- 5 En una realización de la invención, se proporcionan compuestos de la primera y la segunda realización que se seleccionan a partir del grupo compuesto por:
- ácido (-)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 10 ácido (+)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido (+)-(S)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 15 ácido (-)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido (+)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido (-)-1-(6-(3-((2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 20 ácido (+)-1-(6-(3-((2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido (±)-1-(6-(6-metil-3-((2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 25 ácido (±)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-6-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido (+)-(S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido (+)-(S)-1-(6-(3-(2-metil-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 30 ácido (+)-(S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido (+)-(S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 35 ácido (+)-(S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido (+)-(S)-5-etil-1-(6-(3-(2-metil-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido (+)-(S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 40 ácido (+)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido (-)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 45 ácido (+)-(S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido (-)-(R)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 50 ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 55 ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido (+)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 60 ácido (±)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-6-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido (±)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 65 ácido (±)-5-etil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;

- ácido (±)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 5 ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)bencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 10 ácido 1-(6-(1-(3-etil-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)bencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)bencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido (+)-(S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 15 Ácido 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)bencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1);
- Ácido 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)bencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2);
- Ácido (S)-5-etil-1-(6-(1-(4-(1-(2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 20 Ácido (+)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido (-)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 25 Ácido (+)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido (-)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido (+)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 30 Ácido (-)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido (+)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 35 Ácido (-)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 40 Ácido (+)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido (-)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 45 Ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3,3-dimetilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropilpiperidin-4-il)-2-metilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido 1-(6-(1-((2-(piridin-2-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 50 Ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropano carbonil)piperidin-4-il)bencil)-1*H*-indol-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-1*H*-indol-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido (S)-1-(6-(3-(4-(1-(etoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 55 Ácido 5-etil-1-(6-((S)-3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido 5-etil-1-(6-((S)-3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-pentanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 60 Ácido 5-etil-1-(6-((S)-3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-butanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido 5-etil-1-(6-((S)-3-(3-etil-4-(1-((S)-3-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido (S)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(1-hidroxiciclobutanocarbonil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 65 Ácido 5-etil-1-(6-((3S)-3-(3-etil-4-(1-(4-hidroxi-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1);

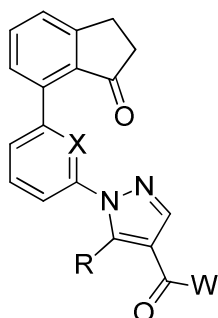
- Ácido 5-etil -1-(6-((3S)-3-(3-etil-4-(1-(4-hidroxi-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2);  
 Ácido (S)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 5 Ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;  
 Ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 10 Ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;  
 Ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 15 Ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;  
 Ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 20 Ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;  
 Ácido (+)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 25 Ácido (-)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;  
 Ácido (-)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 30 Ácido (+)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;  
 Ácido (-)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 35 Ácido (-)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;  
 Ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1);
- 40 ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2);  
 Ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopentanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1);
- 45 Ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopentanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2);  
 Ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1);
- 50 Ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2);  
 Ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxiopentanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1);
- 55 Ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxiopentanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2);  
 Ácido (+)-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 60 Ácido (-)-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;  
 Ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 65 Ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;  
 Ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-6-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-6-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido (+)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;





- ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 5 ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-2-fluoro-6-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 10 ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-2-fluoro-6-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 15 ácido (-)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido (+)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 20 ácido (-)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- ácido (+)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 25 Ácido (+)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido (+)-1-(3-(3-((4-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido (-)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 30 Ácido (+)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido (±)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido (±)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropilpiperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 35 Ácido 1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (enantiómero-1);
- Ácido 1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (enantiómero-2);
- 40 Ácido (±)-1-(6-(3-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido (+)-1-(6-(3-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-6-etilpiridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido (-)-1-(6-(3-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-6-etilpiridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 45 Ácido (S)-1-(6-(3-(4-(1-(benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido (S)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(isobutoxicarbonil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 50 Ácido (S)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(isopropoxicarbonil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido (S)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(propoxicarbonil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido (S)-1-(6-(3-(4-(1-(aliloxi)carbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 55 Ácido (S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropilmetoxi)carbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- Ácido (S)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico;
- 60 Ácido (S)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico; y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

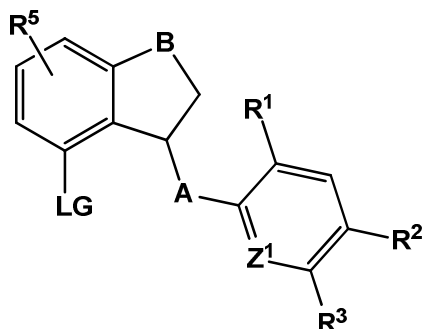
En otro aspecto de la invención, se proporcionan intermedios sintéticos que son adecuados para su uso en la preparación de compuestos de las realizaciones uno a veintidós de la invención. En un aspecto, se proporcionan intermedios de acuerdo con la fórmula:



Donde X es CH o N;  
 R es alquilo C1-C4, monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo;  
 Y W es OH o alcoxi C1-C4.

- 5 Determinados intermedios de indanona particularmente preferidos adecuados para su uso en la preparación de algunos de los compuestos de la invención incluyen,
- 5-Metil-1-(6-(3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo;  
 5-Etil-1-(6-(3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo;  
 10 1-(6-(3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo;  
 5-(Difluorometil)-1-(6-(3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo;  
 5-Metil-1-(3-(3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo;

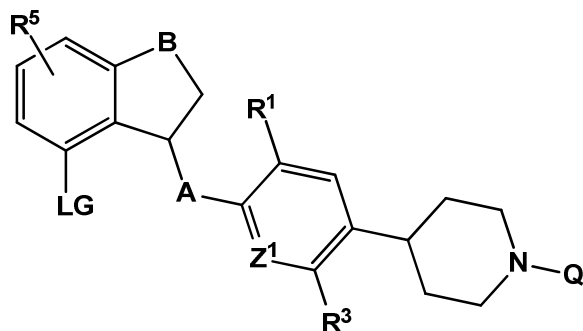
15 En otro aspecto, los intermedios sintéticos adecuados para su uso en la preparación de los compuestos de la invención incluyen los compuestos de la fórmula:



Donde A, B, Z<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son sustituyentes tal como se definen en la realización uno. LG es un resto adecuado para las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por metales de transición. En algunos intermedios preferidos, LG es un éster de ácido sulfónico (tal como triflato (OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), mesilato (OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), o tosilato (OSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me)) o LG es un haluro (cloro, bromo o yodo).

20

Determinados intermedios sintéticos preferidos incluyen los compuestos de la fórmula:

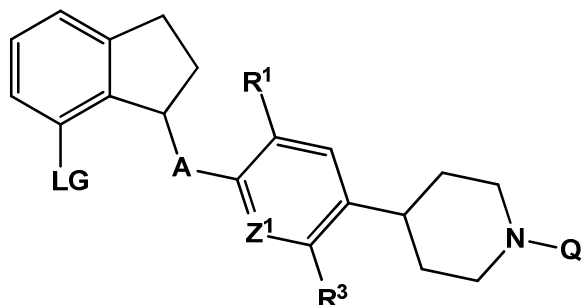


Donde A, B, Z<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son sustituyentes tal como se definen en la realización 1. Q es C(O)R<sup>7</sup> o -C(O)OR<sup>7</sup> donde R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ciclopropilo. LG es un resto adecuado para las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas

25

por metales de transición. En algunos intermedios preferidos, LG es un éster de ácido sulfónico (tal como triflato (OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), mesilato (OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), o tosilato (OSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me)) o LG es un haluro (cloro, bromo o yodo).

5 Determinados intermedios sintéticos particularmente preferidos adecuados para preparar los compuestos de la presente invención incluyen los compuestos de la fórmula:



10 Donde A, Z<sup>1</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son sustituyentes tal como se definen en la realización 1. Q es C(O)R<sup>7</sup> o -C(O)OR<sup>7</sup> donde R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ciclopropilo. LG es un resto adecuado para las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por metales de transición. En algunos intermedios preferidos, LG es un éster de ácido sulfónico (tal como triflato (OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), mesilato (OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), o tosilato (OSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me)) o LG es un haluro (cloro, bromo o yodo).

Determinados intermedios particularmente preferidos adecuados para su uso en la preparación de algunos de los compuestos de la invención incluyen,

15 (+)-(S)-4-(4-((7-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-metilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona  
 (+)-(S)-4-(4-((7-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-etilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona  
 (S)-4-(4-((7-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo  
 (±)-4-(4-((7-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona  
 (+)-(4-(4-((7-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona  
 20 (±)-4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)fenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona  
 (±)-4-(4-((7-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo  
 (±)-4-(4-((7-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo  
 (±)-4-(4-((4-Bromo-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo  
 (±)-4-(4-((4-Bromo-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo  
 (±)-4-(6-((7-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-etilpiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo  
 25 Trifluorometanosulfonato de (±)-3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo  
 Trifluorometanosulfonato de (±)-3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo  
 (±)-4-(2-Etil-4-((7-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo  
 (±)-4-(3-Metil-4-((7-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-  
 30 butilo

También se describe en la presente un método de tratamiento o prevención del glaucoma o reducción de la presión intraocular que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un activador de sGC seleccionado entre los compuestos de cualquiera de las realizaciones una a octava. La invención ha mostrado, sorprendentemente, que la administración de activadores de sGC a un paciente que necesite terapia tiene una eficacia sostenida deseable en la reducción de la PIO y en el tratamiento del glaucoma.

35 A menos que se especifique lo contrario, la expresión «compuestos de la presente invención» se refiere a compuestos de fórmula (I) y a subfórmulas de estos, y sales de estos, así como a todos los estereoisómeros (que incluyen diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (que incluyen sustituciones con deuterio), así como restos formados inherentemente.

40 Dependiendo de la elección de los materiales de partida y los procedimientos, los compuestos se pueden encontrar presentes en forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de estos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros tales como mezclas de racematos y diastereómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros de este tipo, incluidas las mezclas racémicas, las mezclas de diastereoisómeros y las formas ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (*R*)- y (*S*)- se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener la configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo sustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas.

Tal como se utiliza en esta memoria, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal por adición de ácidos o por adición de bases de un compuesto de la invención. El término "sales" incluye en particular "sales farmacéuticamente

aceptables". La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que habitualmente no son indeseadas desde un punto de vista biológico o de otra forma. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

5 Se pueden formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

10 Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

15 Se pueden formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; algunas sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

20 Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que se presentan de forma natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico de carácter básico, y similares. Determinadas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, camforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yohidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona ácido (+)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico en forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; algunas sales inorgánicas particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. La invención proporciona además ácido (+)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico en forma de sales de isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina. El compuesto de esta realización se proporciona en forma de sal en forma racémica o enantioméricamente enriquecida.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico en forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; algunas sales inorgánicas particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. La invención proporciona además ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico en forma de sales de isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina. El compuesto de esta realización se proporciona en forma de sal en forma racémica o enantioméricamente enriquecida.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona ácido (+)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico en forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre, algunas sales inorgánicas particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. La invención proporciona además ácido (+)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico en forma de sales de isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina. El compuesto de esta realización se proporciona en forma de sal en forma racémica o enantioméricamente enriquecida.

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona ácido (+)-(S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico en forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; algunas sales inorgánicas particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. La invención proporciona además ácido (+)-(S)-1-(6-(3-

(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico en forma de sales de isopropilamina, benzatrina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina. El compuesto de esta realización se proporciona en forma de sal en forma racémica o enantioméricamente enriquecida.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona ácido (+)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico en forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre, algunas sales inorgánicas particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. La invención proporciona además ácido (+)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-  
10 carboxílico en forma de sales de isopropilamina, benzatrina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina. El compuesto de esta realización se proporciona en forma de sal en forma racémica o enantioméricamente enriquecida.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona ácido 5-etil-1-(6-((*S*)-3-(3-etil-4-(1-((*S*)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico en forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre, algunas sales inorgánicas particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. La invención proporciona además ácido 5-etil-1-(6-((*S*)-3-(3-etil-4-(1-((*S*)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico en forma de  
20 sales de isopropilamina, benzatrina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina. El compuesto de esta realización se proporciona en forma de sal en forma racémica o enantioméricamente enriquecida.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((*S*)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico en forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre, algunas sales inorgánicas particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. La invención proporciona además ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((*S*)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-  
30 pirazol-4-carboxílico en forma de sales de isopropilamina, benzatrina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina. El compuesto de esta realización se proporciona en forma de sal en forma racémica o enantioméricamente enriquecida.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((*S*)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico en forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre, algunas sales inorgánicas particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. La invención proporciona además ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((*S*)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico en forma de sales de isopropilamina, benzatrina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina. El compuesto de esta realización se proporciona en forma de sal en forma racémica o enantioméricamente enriquecida.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona ácido 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-((*S*)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)bencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (diasterómero-1) en forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre, algunas sales inorgánicas particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. La invención proporciona además ácido 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-((*S*)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)bencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico en forma de sales  
45 de isopropilamina, benzatrina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina. El compuesto de esta realización se proporciona en forma de sal en forma racémica o enantioméricamente enriquecida.

También se pretende que cualquier fórmula proporcionada en la presente represente formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente, salvo por que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Algunos ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>F, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>Cl, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I, respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente tal como se definen en la presente, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos tales como <sup>3</sup>H y <sup>14</sup>C, o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos tales como <sup>2</sup>H y <sup>13</sup>C. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con <sup>14</sup>C), estudios de la cinética de reacción (con, por ejemplo, <sup>2</sup>H o <sup>3</sup>H), técnicas de detección o de obtención de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (TEP) o la tomografía de emisión monofotónica (SPECT, por sus siglas en inglés), que incluyen ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un <sup>18</sup>F o compuesto marcado puede ser particularmente deseable para estudios de TEP o SPECT. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

65

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir,  $^2\text{H}$  o  $\text{D}$ ) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se sobreentiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de fórmula (I). La concentración de un isótopo más pesado de este tipo, específicamente deuterio, puede estar definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", tal como se utiliza en la presente, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada uno de los átomos de deuterio designados de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada uno de los átomos de deuterio designados), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Algunos solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido con isótopos, p. ej.,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -acetona,  $\text{d}_6$ -DMSO.

Algunos compuestos de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como dadores y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos de formación de cocristales conocidos. Tales procedimientos incluyen moler, calentar, cosublimar, cofundir o poner en contacto en disolución los compuestos de fórmula (I) con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislar los cocristales formados de este modo. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona, además, cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «portador farmacéuticamente aceptable» incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (p. ej., agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes y similares y combinaciones de estos, tal como serían conocidos para los expertos en la técnica (remítase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.<sup>a</sup> ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Salvo en lo que concierne a cualquier portador convencional que sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

La expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que suscitará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la activación de la actividad de guanilato-ciclasa soluble, o mejorará síntomas, mitigará afecciones, ralentizará o retrasará la progresión de una enfermedad o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, la expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto es eficaz para (1) al menos parcialmente, mitigar, inhibir, prevenir y/o mejorar una afección o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por la activación de sGC, o (ii) asociada con una actividad de sGC reducida o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anormal) de sGC. En otra realización no limitante, la expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para aumentar, al menos parcialmente, la actividad de sGC.

Tal como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Generalmente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (p. ej., seres humanos, de sexo masculino o femenino), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones, el sujeto es un ser humano. En otras realizaciones, el sujeto es un ser humano. En otras realizaciones determinadas, los compuestos de la invención pueden ser adecuados para su uso en el tratamiento del glaucoma o la reducción de la PIO en perros.

Tal como se utiliza en la presente, el término «inhibir», «inhibición» o la expresión «que inhibe» se refiere a la reducción o supresión de una determinada afección, síntoma o trastorno, o enfermedad o una reducción significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

Tal como se utiliza en la presente, el término «activar», «activación» o la expresión «que activa» se refiere al aumento significativo en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

Tal como se utiliza en la presente, el término «tratar», la expresión «que trata» o el término «tratamiento» de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de esta). En otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a mitigar o mejorar al menos un parámetro físico que incluye los que pueden no

5 ser perceptibles por el paciente. En otra realización más, el término «tratar», la expresión «que trata» o el término «tratamiento» se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (p. ej., estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (p. ej., estabilización de un parámetro físico), o ambas. En otra realización más, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o avance de la enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza en la presente, un sujeto "necesita" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológica, médicamente, o en su calidad de vida, de dicho tratamiento.

10 Tal como se utiliza en la presente, se debe interpretar que el término «un», «una», «el/la» y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en la presente o se contradiga claramente por el contexto.

15 Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en la presente o se contradiga claramente por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos o el lenguaje ilustrativo (p. ej., "tal/es como") proporcionados en la presente tiene por objeto únicamente ilustrar mejor la invención y no supone ninguna limitación al alcance de la invención que por lo demás se reivindica.

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

30 Por consiguiente, tal como se utiliza en la presente invención, un compuesto de la invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de estos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (enantiómeros), racematos o mezclas de estos sustancialmente puros.

35 Cualesquiera mezclas resultantes de isómeros se pueden separar, basándose en las diferencias físicoquímicas de los constituyentes, en los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

40 Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o intermedios se pueden resolver en los enantiómeros ópticos mediante métodos conocidos, p. ej., mediante la separación de las sales diastereoméricas de estos, obtenidas con una base o ácido ópticamente activo, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear de este modo un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus enantiómeros ópticos, p. ej., mediante la cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, p. ej., ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver por cromatografía quiral, p. ej., cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

45 Además, los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos o incluir otros disolventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos de forma inherente o intencional con disolventes farmacéuticamente aceptables (que incluyen agua); por lo tanto, se pretende que la invención englobe tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluidas las sales farmacéuticamente  
50 aceptables de este) con una o más moléculas de disolvente. Tales moléculas de disolvente son aquellas utilizadas comúnmente en el campo farmacéutico, de las que se tiene constancia que son inocuas para el receptor, p. ej., agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua.

55 Los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, hidratos y solvatos, pueden formar polimorfos de forma inherente o intencional.

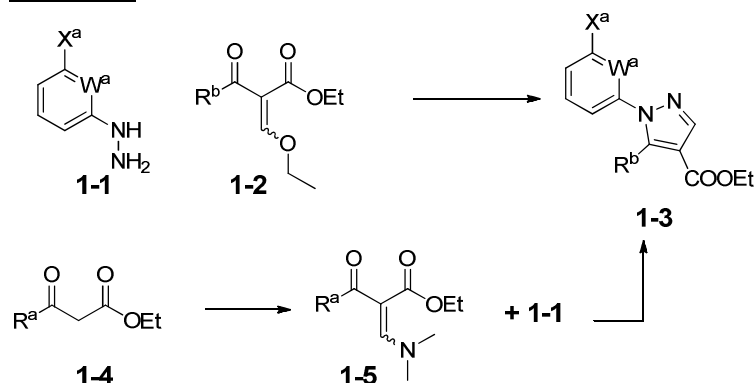
Habitualmente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas proporcionados más adelante.

## 60 Aspectos sintéticos generales

Habitualmente, los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas proporcionados a continuación. Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

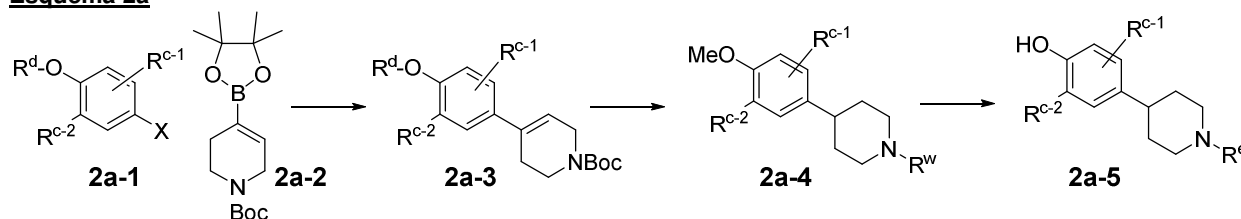
65 Algunos compuestos tales como **1-3**; donde R<sup>a</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (preferentemente metilo o etilo), R<sup>b</sup> es R<sup>a</sup> o trifluorometilo, W<sup>a</sup> es CH o N, y X<sup>a</sup> es Cl o Br; se pueden preparar de acuerdo con el **Esquema 1**.



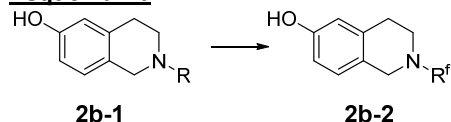
**Esquema 1**

Las arilhidrazinas **1-1** y los derivados beta-cetoéster **1-2** se pueden hacer reaccionar en un disolvente alcohólico tal como EtOH a temperaturas entre temperatura ambiente y a reflujo para proporcionar los derivados de pirazol **1-3**. Como alternativa, los derivados beta-cetoéster **1-5** se pueden preparar mediante una reacción de los beta-cetoésteres correspondientes **1-4** con acetal dimetilico de la dimetilformamida a temperatura ambiente. La reacción de **1-1** con **1-5** para proporcionar **1-3** se puede lograr aplicando condiciones similares descritas anteriormente para la reacción con **1-2**.

Algunos compuestos tales como **2a-4** o **2b-2**; donde  $R^{c-1}$  es H, F,  $R^a$ , alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o hidroximetilo;  $R^{c-2}$  es  $R^b$ , hidrógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o flúor; y  $R^d$  es hidrógeno o metilo;  $R^e$  es Boc, C(O)-Et, -C(O)-cPr, o CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;  $R^w$  es C(O)-Et, -C(O)-cPr, o CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; y  $R^f$  es bencilo o heteroarilmetilo de 5 o 6 miembros se pueden sintetizar según el **Esquema 2a** y el **Esquema 2b**.

**Esquema 2a**

**2a-1** se puede transformar en **2a-3** utilizando un acoplamiento de tipo Suzuki con el boronato **2a-2**. **2a-3**, cuando  $R^d = \text{Me}$ , se puede transformar en **2a-4** mediante hidrogenación sobre catalizadores tales como Pd/C u óxido de platino, seguida de tratamiento con un ácido tal como TFA en un disolvente apropiado tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y posterior reacción con un anhídrido de ácido tal como anhídrido propiónico o un cloruro de ácido tal como cloruro de ciclopropilcarbonilo junto con una base de tipo trialquilamina (p. ej., trimetilamina) o hacerse reaccionar con haluros de alquilo o reactivos tales como trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en un disolvente apropiado tal como DMF en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. **2a-4** se puede transformar en **2a-5** mediante tratamiento con tribromuro de boro en el disolvente apropiado tal como diclorometano a bajas temperaturas. Como alternativa, **2a-3**, cuando  $R^d = \text{H}$ , se puede convertir directamente en **2a-5** ( $R^e = \text{Boc}$ ) mediante hidrogenación sobre catalizadores tales como Pd/C u óxido de platino, o **2a-3**, cuando  $R^d = \text{H}$ , se puede convertir directamente en **2a-5** ( $R^e = R^w$ ) tratándolo con un ácido tal como TFA en un disolvente apropiado tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y posterior reacción con un anhídrido de ácido tal como anhídrido propiónico o un cloruro de ácido tal como cloruro de ciclopropilcarbonilo junto con una base de tipo trialquilamina (p. ej., trimetilamina) seguida de tratamiento con MeOH en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

**Esquema 2b**

$\square$  **2b-1a**; R=Boc  
 $\square$  **2b-1b**; R=H

El tratamiento de **2b-1a** con un ácido tal como TFA en un disolvente apropiado tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporciona **2b-1b**. **2b-1b** se puede hacer reaccionar entonces con un haluro de arilmetilo tal como bromuro de bencilo o (2-bromometil)piridina en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente aceptable tal como DCM puede proporcionar **2b-2**.

Los compuestos tales como **3-3** se pueden preparar según el **Esquema 3**.

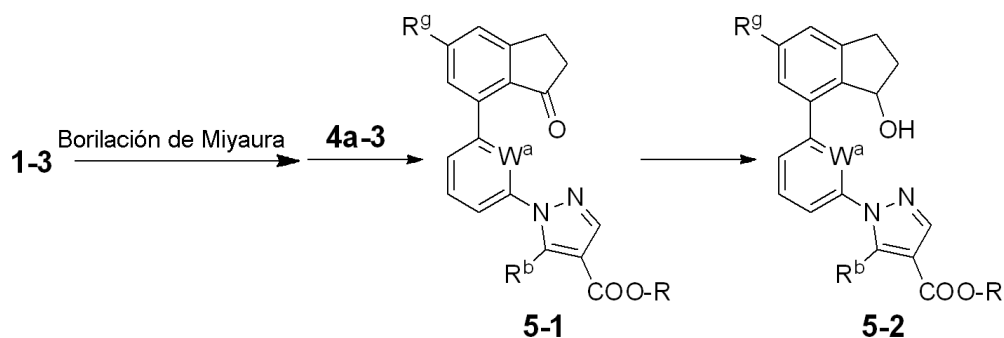
**Esquema 3**



ambiente y 50 °C pueden proporcionar **4b-1**. Como alternativa, la reacción de cetonas de tipo **4a-3** con anilinas tales como **3-3** en presencia de ácido tal como TsOH, en disolventes tales como tolueno o una mezcla de disolventes de tolueno y dimetilacetamida en las condiciones de reflujo con una trampa Dean-Stark puede proporcionar la imina correspondiente. La posterior reducción de la imina se puede lograr con reactivos tales como NaB(OAc)<sub>3</sub>H en presencia de un ácido apropiado tal como AcOH en disolventes tales como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y disolventes alcohólicos a temperaturas de entre 0 °C y temperatura ambiente.

Los compuestos tales como **5-1** y **5-2** se pueden preparar según el **Esquema 5**.

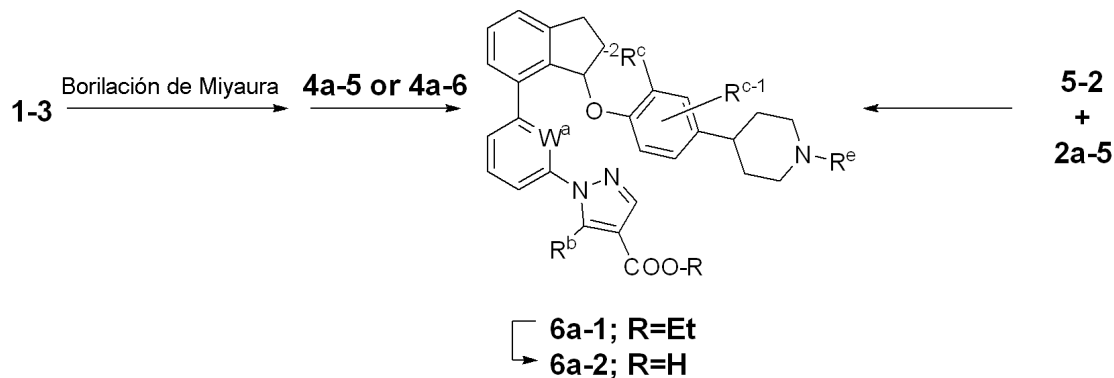
**Esquema 5**



Una borilación de tipo Miyaura de **1-3** con bis(pinacolato)diboro empleando condiciones tales como Pd(OAc)<sub>2</sub>, 2,2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo y acetato potásico en dioxano a temperaturas de entre 60 °C y 120 °C puede proporcionar el correspondiente éster borónico, que se puede hacer reaccionar a continuación directamente con **4a-3** o **4a-3a** mediante una reacción de tipo Suzuki utilizando condiciones tales como Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en presencia de una base acuosa adecuada tal como carbonato sódico acuoso en dioxano a temperaturas de entre 80 °C y 110 °C para proporcionar **5-1**. La cetona **5-1** se puede reducir a continuación utilizando un agente reductor tal como NaBH<sub>4</sub> en un disolvente adecuado tal como EtOH para proporcionar **5-2**.

Los compuestos tales como **6a-1**, **6a-2**, **6b-1** y **6b-2** se pueden preparar según el **Esquema 6a** y el **Esquema 6b**.

**Esquema 6a**

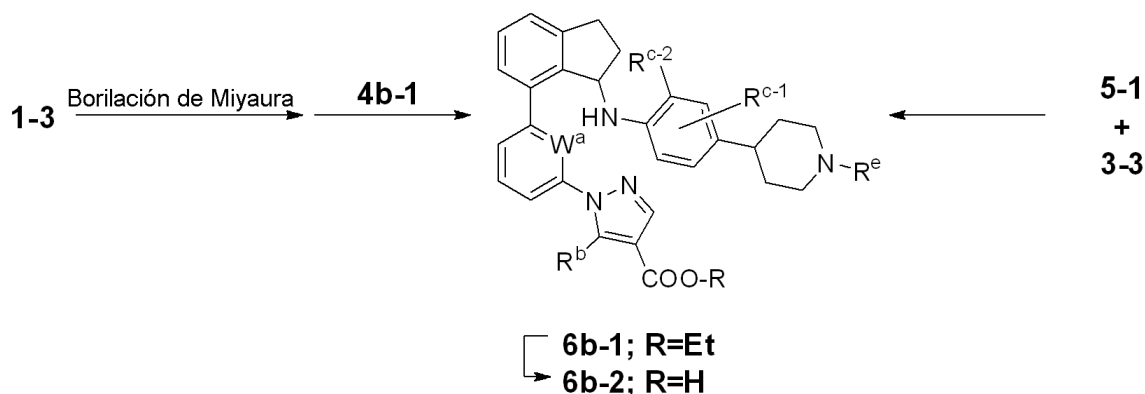


Una borilación de tipo Miyaura de **1-3** con bis(pinacolato)diboro empleando condiciones tales como Pd(OAc)<sub>2</sub>, 2,2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo y acetato potásico en dioxano a temperaturas de entre 60 °C y 120 °C puede proporcionar el correspondiente éster borónico, que se puede hacer reaccionar a continuación directamente con **4a-5** o **4a-6** mediante una reacción de tipo Suzuki utilizando condiciones tales como Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en presencia de una base acuosa adecuada tal como carbonato sódico acuoso en dioxano a temperaturas de entre 80 °C y 110 °C para proporcionar **6a-1**.

Como alternativa, **5-2** se puede hacer reaccionar con una amplia variedad de derivados de fenol tales como **2a-5** empleando triaril- o trialquilfosfinas tales como trifenilfosfina y un azodicarboxilato tal como DIAD en un disolvente adecuado tal como THF a temperaturas de entre 0 °C y temperatura ambiente para proporcionar **6a-1**.

La saponificación de **6a-1** se puede conseguir empleando condiciones tales como LiOH acuoso en una mezcla de disolventes de MeOH y THF a temperaturas de entre temperatura ambiente y 70 °C para proporcionar **6a-2**.

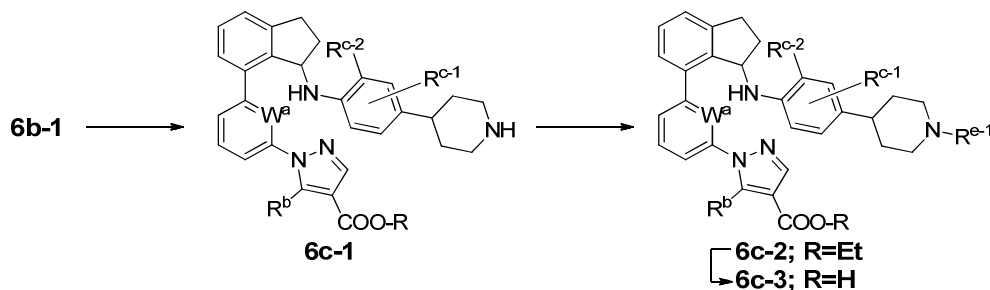
**Esquema 6b**



Una borilación de tipo Miyaura de **1-3** con bis(pinacolato)diboro empleando condiciones tales como Pd(OAc)<sub>2</sub>, 2,2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo y acetato potásico en dioxano a temperaturas de entre 60 °C y 120 °C puede proporcionar el correspondiente éster borónico, que se puede hacer reaccionar a continuación directamente con uno de **4b-1** mediante una reacción de tipo Suzuki utilizando condiciones tales como Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en presencia de una base acuosa adecuada tal como carbonato sódico acuoso en dioxano a temperaturas de entre 80 °C y 110 °C para proporcionar **6b-1**.

Como alternativa, algunos compuestos tales como **6b** se pueden obtener a través de la cetona **5-1** mediante tratamiento con anilinas tales como **3-3** en tolueno a reflujo en presencia de ácido catalítico tal como TsOH, seguido de tratamiento con un agente reductor tal como NaBH<sub>4</sub> en un disolvente adecuado tal como EtOH para proporcionar **6b-1**. La saponificación de **6b-1** se puede conseguir empleando condiciones tales como LiOH acuoso en una mezcla de disolventes de MeOH y THF a temperaturas de entre temperatura ambiente y 70 °C para proporcionar **6b-2**.

Los compuestos tales como **6c-3**, donde R<sup>e-1</sup> = C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o C(O)-cicloalquilo, se pueden preparar según el **Esquema 6c**.

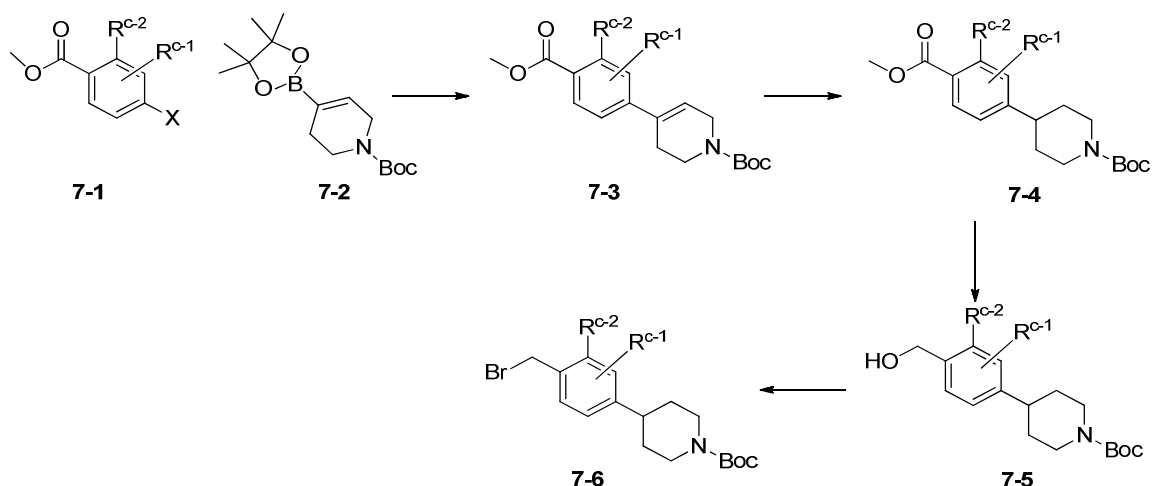


El tratamiento de **6b-1** (R<sup>e</sup> = Boc) con ácidos adecuados tales como HCl anhidro (p. ej., una solución de HCl en 1,4-dioxano o en THF) en disolventes tales como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperaturas de entre 0 °C y temperatura ambiente puede proporcionar **6c-1**, el cual se puede transformar a continuación en compuestos de tipo **6c-2** (R<sup>e-1</sup> = C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o C(O)-cicloalquilo) mediante reacciones con cloruros de acilo tales como cloruro de ciclopropanocarbonilo o anhídridos de ácido tales como ácido 2-ciclopropilacético, en condiciones de acoplamiento peptídico (p. ej., HATU y DIPEA).

La saponificación de **6c-2** se puede conseguir empleando condiciones tales como LiOH acuoso en una mezcla de disolventes de MeOH y THF a temperaturas de entre temperatura ambiente y 70 °C para proporcionar **6c-3**.

Los compuestos tales como **7-6** se pueden preparar según el **esquema 7**.

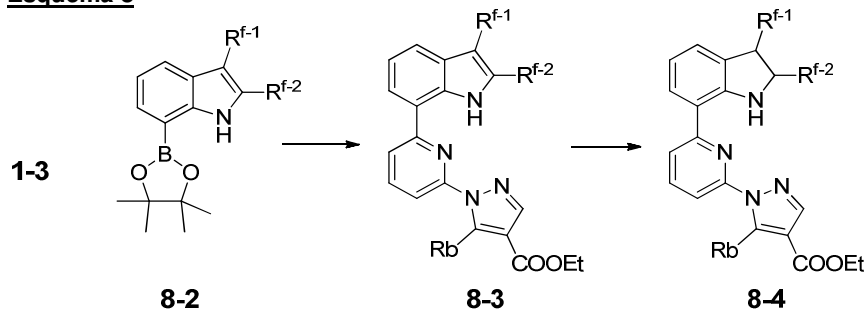
**Esquema 7**



La transformación de **7-1** en **7-3** se puede lograr según la ruta descrita en el **Esquema 2a**. (es decir, **2a-1**→**2a-3**). **7-3** puede experimentar hidrogenación sobre catalizadores tales como Pd/C u óxido de platino para proporcionar **7-4**. El éster **7-4** se puede reducir a continuación con reactivos tales como LiAlH<sub>4</sub> en un disolvente tal como THF, preferentemente a 0 °C para proporcionar **7-5**. Por último, el tratamiento de **7-5** con reactivos tales como trifenilfosfina y tetrabromo de carbono en disolventes tales como diclorometano a temperaturas de entre 0 °C y temperatura ambiente pueden proporcionar **7-6**.

Un compuesto tal como **8-4**, donde R<sup>f-1</sup> y R<sup>f-2</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C1-C4, se puede sintetizar según el **Esquema 8**.

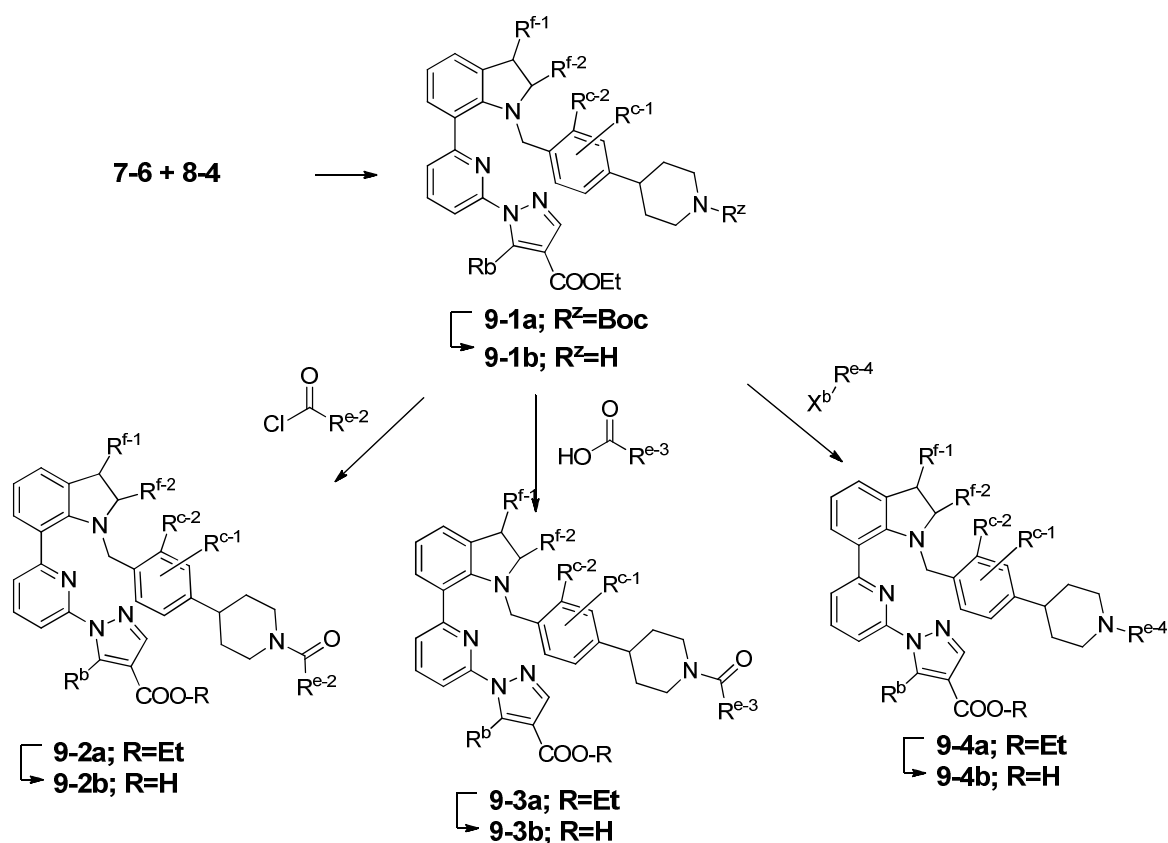
**Esquema 8**



La transformación de **1-3** (W<sup>a</sup>=N) en **8-3** se puede lograr utilizando un acoplamiento de tipo Suzuki con un boronato apropiado tal como 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol, **8-2**. La reducción del indol **8-3** a la correspondiente indolina **8-4** se puede conseguir entonces mediante reacción con trietilsilano en presencia de TFA en diclorometano a temperatura ambiente.

Un compuesto tal como **9-2b**, **9-3b** y **9-4b** se puede sintetizar según el **Esquema 9** donde R<sup>e-2</sup> = R<sup>e-3</sup> = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo, y R<sup>e-4</sup> = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

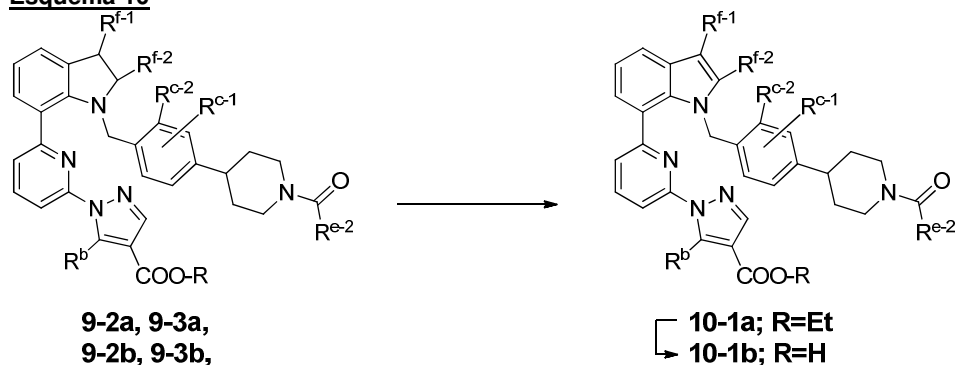
**Esquema 9**



La reacción del compuesto 7-6 con indolina 8-4 se puede lograr empleando bases tales como carbonato de potasio en disolventes tales como DMF a temperaturas de entre 0 °C y 80 °C para proporcionar 9-1a. El tratamiento de 9-1a con ácidos adecuados tales como TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o HCl en dioxano a temperaturas de entre 0 °C y temperatura ambiente puede proporcionar 9-1b, el cual posteriormente se puede funcionalizar adicionalmente para obtener 9-2a 9-3a según el Esquema 6c (es decir, 6c-1→6c-2). Como alternativa, la amina 9-1b se puede alquilar con electrófilos tales como trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil en presencia de bases tales como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en disolventes tales como DMF a temperaturas de entre temperatura ambiente y 100 °C para proporcionar 9-4a. Por último, la saponificación de 9-2a, 9-3a o 9-4a se puede conseguir empleando condiciones tales como LiOH acuoso en una mezcla de disolventes de MeOH y THF a temperaturas de entre temperatura ambiente y 70 °C para proporcionar 9-2b, 9-3b o 9-4b respectivamente.

Un compuesto tal como 10-1b se podría sintetizar según el Esquema 10.

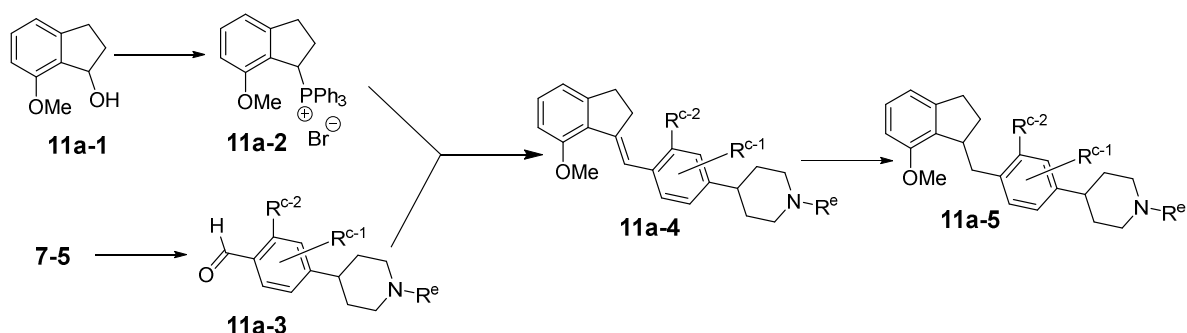
#### Esquema 10



El tratamiento de compuestos tipo 9-2a, 9-2b, 9-3a y 9-3b con agentes oxidantes tales como o-cloranilo en disolventes adecuados tales como éter ciclopentilmetílico a temperatura ambiente podría proporcionar compuestos tipo 10-1a y 10-1b. Para un compuesto tipo 10-1a, la saponificación con métodos tales como los descritos anteriormente puede proporcionar un Compuesto tipo 10-1b.

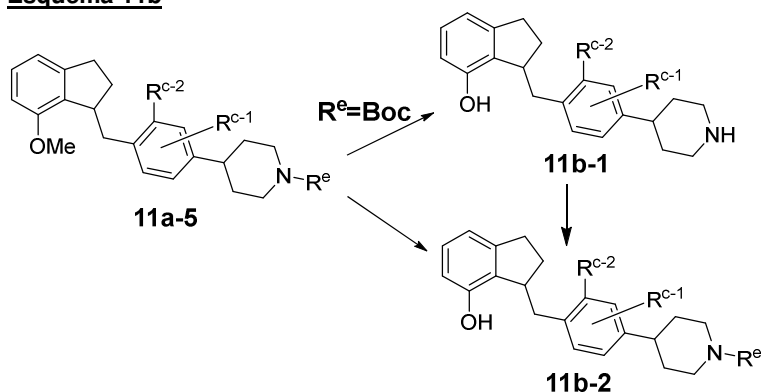
Un compuesto tal como 11c-3, 11d-3, 11d-5 y 11d-7 se podría sintetizar según el Esquema 11.

#### Esquema 11 Esquema 11a



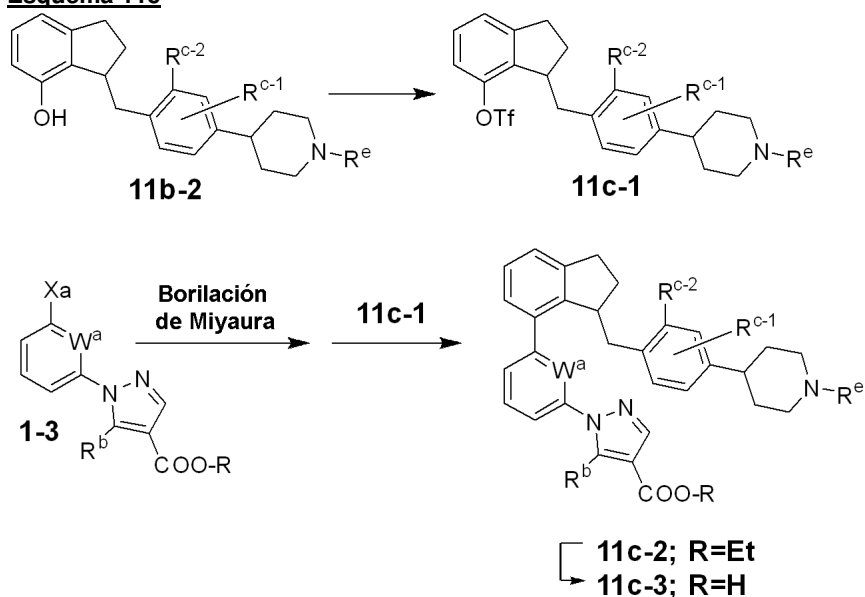
5 Los compuestos tales como **11a-5** se pueden preparar partiendo de 7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (N.º CAS 34985-44-9), **11a-1**. **11a-1** se puede hacer reaccionar con bromhidrato de trifenilfosfina en tolueno a temperaturas elevadas, preferentemente 90 °C, para proporcionar la sal **11a-2**. La sal **11a-2** puede experimentar un acoplamiento de tipo Wittig con aldehídos de tipo **11a-3** (preparados mediante oxidación de **7-5**) haciéndola reaccionar con una base fuerte tal como *tert*-butóxido potásico, en disolventes tales como THF a temperaturas elevadas, preferentemente a 70 °C para proporcionar olefinas de tipo **11a-4**. Los compuestos de tipo **11a-4** pueden experimentar hidrogenación mediada por paladio para proporcionar compuestos tales como de tipo **11a-5**.

#### Esquema 11b



10 Los compuestos tales como **11a-5**, cuando  $R^e = \text{Boc}$ , se pueden tratar con un ácido de Lewis fuerte tal como  $\text{BBr}_3$  a temperaturas bajas, preferentemente 0 °C, para proporcionar fenoles de tipo **11b-1**. **11b-1** se puede convertir entonces en **11b-2**, mediante reacción con cloruros de acilo tales como cloruro de ciclopropanocarbonilo o anhídridos de ácido tales como anhídrido propiónico o ácidos carboxílicos en condiciones de acoplamiento peptídico. **11b-1** también se puede hacer reaccionar con dicarbonato de di-*tert*-butilo para proporcionar **11b-2**, donde  $R^e = \text{Boc}$ . Como alternativa, cuando **11a-5** emplea  $R^e$  como un resto estable de tipo ácido de Lewis estos compuestos se pueden tratar con  $\text{BBr}_3$  a temperaturas bajas, preferentemente -78 °C para proporcionar **11b-2** directamente.

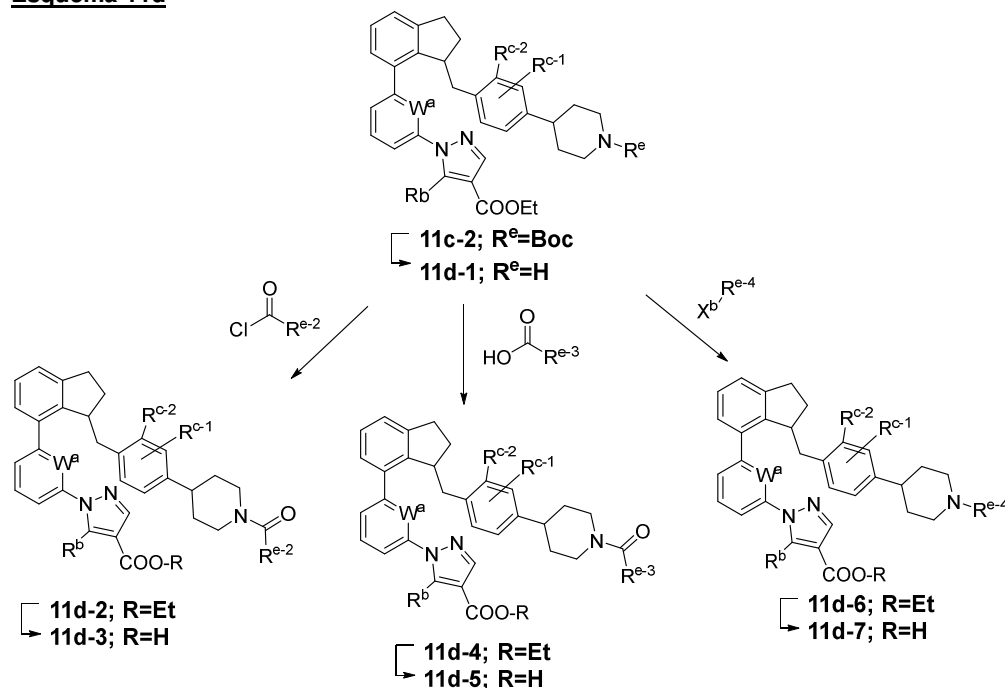
#### Esquema 11c



20 Los fenoles de tipo **11b-2** se pueden convertir en trifluorometanosulfonatos de tipo **11c-1** mediante tratamiento con un

agente triflatante tal como anhídrido trifluorometanosulfónico en un disolvente apropiado tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en presencia de una base apropiada tal como piridina. Una borilación de tipo Miyaura de **1-3** con bis(pinacolato)diboro empleando condiciones tales como  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 2,2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo y acetato potásico en dioxano a temperaturas de entre 60 °C y 120 °C puede proporcionar el correspondiente éster borónico, que se puede hacer reaccionar a continuación directamente con compuestos de tipo **11c-1** mediante una reacción de tipo Suzuki utilizando condiciones tales como  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  en presencia de una base acuosa adecuada tal como carbonato sódico acuoso en dioxano a temperaturas de entre 80 °C y 110 °C para proporcionar ésteres de tipo **11c-2**. La saponificación de los ésteres de tipo **11c-2** se puede conseguir empleando condiciones tales como LiOH acuoso en una mezcla de disolventes de MeOH y THF a temperaturas de entre temperatura ambiente y 70 °C para proporcionar ácidos de tipo **11c-3**.

#### Esquema 11d



Como alternativa, los compuestos de tipo **11c-2** donde  $\text{R}^e=\text{Boc}$  se pueden tratar con ácidos adecuados tales como TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o HCl en dioxano a temperaturas de entre 0 °C y temperatura ambiente para proporcionar **11d-1**, el cual posteriormente se puede funcionalizar adicionalmente para obtener **11d-2** y **11d-4** según el Esquema 6c (es decir, **6c-1**→**6c-2**). Como alternativa, la amina **11d-2** se puede alquilar con electrófilos tales como trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en presencia de bases tales como  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en disolventes tales como DMF a temperaturas de entre temperatura ambiente y 100 °C para proporcionar compuestos de tipo **11d-6**.

Por último, la saponificación de **11d-2**, **11d-4** y **11d-6** se puede conseguir empleando condiciones tales como LiOH acuoso en una mezcla de disolventes de MeOH y THF a temperaturas de entre temperatura ambiente y 70 °C para proporcionar **11d-3**, **11d-5** y **11d-7** respectivamente.

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en la que se utilice un producto intermedio que se puede obtener en cualquier etapa de estos como material de partida y se lleven a cabo los pasos restantes o en la que los materiales de partida se formen *in situ* en las condiciones de reacción, o en la que los componentes de reacción se utilicen en forma de sus sales o material ópticamente puro.

Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir entre sí de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la materia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la composición comprende al menos dos portadores farmacéuticamente aceptables tales como los descritos en la presente. A efectos de la presente invención, a menos que se designen de otro modo, los solvatos e hidratos se consideran, por lo general, composiciones. Preferentemente, los portadores farmacéuticamente aceptables son estériles. La composición farmacéutica se puede formular para vías particulares de administración como administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en forma sólida (que incluye, pero no exclusivamente, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluidas, sin carácter limitante, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a las operaciones farmacéuticas convencionales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes o



agentes tamponantes convencionales así como ayudantes, tales como conservantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

Habitualmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que contienen el principio activo junto con uno o más de:

- 5 a) diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también
- c) aglutinantes, p. ej., silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- 10 d) desintegrantes, p. ej., almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y
- e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes.

Los comprimidos pueden estar recubiertos con películas o recubiertos de forma entérica de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

15 Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y las composiciones de este tipo pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente refinadas y de gusto agradable. Los comprimidos pueden contener el principio activo mezclado con excipientes atóxicos, farmacéuticamente aceptables, que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no se recubren o se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, donde el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

35 Determinadas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente un 0.1-75%, o contienen aproximadamente un 1-50%, del principio activo.

45 Las composiciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un portador adecuado. Los portadores adecuados para la administración transdérmica incluyen disolventes absorbibles, farmacológicamente aceptables, para facilitar el paso a través de la piel del hospedador. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos tienen la forma de un vendaje que comprende un miembro de refuerzo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para administrar el compuesto de la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y un medio para asegurar el dispositivo a la piel.

50 Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, p. ej., a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, p. ej., para la administración por aerosol o similares. Dichos sistemas de administración tópica serán particularmente apropiados para la aplicación dérmica, p. ej., para el tratamiento del cáncer de piel, p.ej., para uso profiláctico en cremas para protección solar, lociones, aerosoles y similares. Por lo tanto, son particularmente adecuadas para su uso en formulaciones tópicas, incluidas las cosméticas, muy conocidas en la técnica. Estas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

60 Tal como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede referirse a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se pueden administrar convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, con fosfolípidos) desde una presentación de inhalador de polvo seco o un rociador de aerosol desde un recipiente presurizado, una bomba, un aerosol, un atomizador o un nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

65 Las composiciones de la presente invención se pueden utilizar en varios regímenes de dosificación conocidos por los expertos en la técnica. Dicha frecuencia de dosificación se mantiene durante una duración variable de tiempo en

función del régimen terapéutico. La duración de un régimen terapéutico particular puede variar de una dosificación de una sola vez hasta un régimen de mantenimiento que se extiende durante un mes, un año o más. Un experto en la técnica estaría familiarizado con la determinación de un régimen terapéutico para una indicación específica. Los regímenes de dosificación preferidos de la presente invención incluyen, sin carácter limitante, una dosificación de una vez al día y dos veces al día.

En los métodos para el tratamiento de la enfermedad ocular y, particularmente, para el tratamiento del glaucoma, expuestos en la presente, la administración a un sujeto de una composición de la presente invención puede ser mediante varios métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, sin carácter limitante, la administración tópica, subconjuntiva, periocular, retrobulbar, subtenoiana, intraocular, subretinal, juxtascleral posterior o supracoroidal. En realizaciones preferidas, la administración de una composición de la presente invención es mediante administración tópica a la superficie ocular.

Se contempla que la concentración del activador de sGC en las composiciones de la presente invención pueda variar, pero es preferentemente de un 0.01 a un 3.0% p/v y, más preferentemente, de un 0.05-1.0% p/v. El intervalo de concentraciones más preferido es de un 0.05-0.5% p/v y la concentración más preferida es de aproximadamente un 0.01% p/v. Los activadores de sGC de la presente invención comprenden los hidratos y sales farmacéuticamente útiles de dichos compuestos y estereoisómeros (cuando proceda) y se pueden formular con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los métodos para tratar el glaucoma pueden incluir la administración del compuesto activador de sGC mediante una técnica seleccionada del grupo compuesto por administración tópica ocular, inyección periocular, inyección subconjuntiva, inyección subtenoiana, inyección intracameral, inyección intravítrea, inyección intracanalicular, implantación de un dispositivo de suministro en el lagrimal, implantación de un dispositivo de suministro adyacente a la esclerótica, implantación de un dispositivo de suministro dentro del ojo, administración oral, administración intravenosa, administración subcutánea, administración intramuscular, administración parenteral, administración dérmica y administración nasal.

En determinados aspectos de la invención, los compuestos de la invención se pueden formular en combinaciones fijadas y no fijadas de dos agentes terapéuticos eficaces en el tratamiento del glaucoma, donde un agente terapéutico es un activador de sGC divulgado anteriormente y el segundo agente terapéutico es un fármaco eficaz para el glaucoma. En otras realizaciones, una composición farmacéutica de la invención que comprende un activador de sGC se puede administrar a un paciente sola o combinada con otros agentes reductores de la PIO para aumentar la potencia, eficacia y/o duración de la reducción de la PIO. En determinadas combinaciones preferidas, el segundo agente reductor de la PIO se selecciona entre inhibidores de anhidrasa carbónica, beta-bloqueantes, prostaglandinas, agonistas de alfa 2, agonistas de serotonina 2, agonistas de alfa 1, antagonistas de dopamina, inhibidores de Rho cinasa, miosina II-Ca<sup>2+</sup>-ATPasa, inhibidores, activadores de metaloproteinasas de matriz, activadores de la proteína activadora 1 (AP-1), agonistas B del receptor peptídico natriurético, inhibidores de fosfodiesterasa, bloqueadores de canal de K<sup>+</sup> y activadores de maxicanal de K. La terapia combinada de la invención proporciona el beneficio de reducir la PIO mediante dos mecanismos, que incluyen la inducción de una secreción uveoscleral de humor acuoso y la inhibición de la entrada de humor acuoso, que puede permitir dosificaciones reducidas de los compuestos, con lo cual se reduce el riesgo de efectos secundarios.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden combinar de forma ventajosa con agentes neuroprotectores adecuados tales como memantina, eliprodilo, bloqueadores del canal de Ca<sup>2+</sup> y betaxolol.

En un aspecto adicional de la invención, el activador de sGC se puede administrar solo o combinado con un segundo agente terapéutico que es adecuado para el tratamiento del glaucoma. Determinados agentes terapéuticos secundarios preferidos incluyen beta-bloqueantes, análogos de prostaglandina, inhibidores de anhidrasa carbónica, agonistas de  $\alpha_2$ , mióticos, inhibidores de PDE-V, inhibidores de Rho cinasa y neuroprotectores. En una combinación preferida, un análogo de prostaglandina F2 $\alpha$  seleccionado del grupo compuesto por Latanaprost y Travoprost se administra combinado con un activador de sGC de Fórmula (I) o subfórmula de esta. En otra combinación preferida, un inhibidor de PDE-V seleccionado del grupo compuesto por Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, Udenafil, Avanafil, Lodenafil y Mirodenafil se administra combinado con un activador de sGC de Fórmula (I) o una subfórmula de esta. En otra combinación preferida, un activador de sGC de Fórmula (I) o una subfórmula de este se administra combinado con un estimulador de sGC (tal como Riociguat) o un precursor de NO (tal como nitroprusiato sódico o nitroglicerina). En otra combinación preferida, un activador de sGC de Fórmula (I) o una subfórmula de este se administra combinado con un inhibidor de Rho cinasa (tal como AR-13324 solo o una combinación de AR-13324 y Latanaprost).

En una realización adicional de la invención, se administra un activador de sGC de Fórmula (I) combinado con un inhibidor de anhidrasa carbónica (tal como brinzolamida) para el tratamiento del glaucoma o para reducir la PIO. En otra realización, se administra un activador de sGC de Fórmula (I) combinado con un agonista adrenérgico  $\alpha_2$  (tal como Brimonidina) para el tratamiento del glaucoma o para reducir la PIO. En una terapia combinada particularmente preferida, un activador de sGC de Fórmula (I) se administra combinado con una combinación fija de brimonidina y brinzolamida (tal como SIMBRINZA™ de Alcon, Fort Worth, Texas) para el tratamiento del glaucoma o para reducir la PIO.

En determinadas realizaciones, se administran simultáneamente un activador de sGC y el segundo agente farmacéutico en composiciones farmacéuticas diferentes. En otras realizaciones, un activador de sGC y el segundo agente farmacéutico formulados se administran conjuntamente en una formulación farmacéutica. En otras realizaciones más, el activador de sGC y el segundo agente farmacéutico se administran secuencialmente en composiciones farmacéuticas separadas.

En las terapias combinadas de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser fabricados y/o formulados por el mismo o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden integrar en una terapia combinada: (i) antes de dispensar el producto combinado a los facultativos (p. ej., en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico), (ii) por parte de los mismos facultativos (o bajo la supervisión del facultativo) poco antes de la administración; (iii) en los mismos pacientes, p. ej., durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

Además de un activador de sGC, las composiciones de la presente invención comprenden opcionalmente uno o más excipientes. Los excipientes habitualmente utilizados en las composiciones farmacéuticas incluyen, sin carácter limitante, agentes de tonicidad, conservantes, agentes quelantes, agentes tamponantes, tensioactivos y antioxidantes. Otros excipientes comprenden agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes para aumentar el comfort, polímeros, emolientes, agentes para ajustar el pH y/o lubricantes. Se puede utilizar cualquiera de una serie de excipientes en las composiciones de la presente invención que incluyen agua, mezclas de agua y disolventes miscibles con agua tales como alcanoles C1-C7, aceites vegetales o aceites minerales que comprenden de un 0.5 a un 5% de polímeros hidrosolubles no tóxicos, productos naturales tales como alginatos, pectinas, tragacanto, goma karaya, goma xantano, carragenina, agar y acacia, derivados de almidón tales como acetato de almidón e hidroxipropilcelulosa o almidón, y también otros productos sintéticos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, éter polivinil metílico, óxido de polietileno, preferentemente ácido poliacrílico reticulado y mezclas de esos productos. La concentración del excipiente es, habitualmente, de 1 a 100 000 veces la concentración del activador de sGC. En algunas realizaciones preferidas, los excipientes se seleccionan basándose en su naturaleza inerte hacia el activador de sGC.

Respecto a las formulaciones oftálmicas, los agentes para ajustar la tonicidad adecuados incluyen, sin carácter limitante, manitol, cloruro sódico, glicerina, sorbitol y similares. Los agentes tamponantes adecuados incluyen, sin carácter limitante, fosfatos, boratos, acetatos y similares. Los tensioactivos adecuados incluyen, sin carácter limitante, tensioactivos iónicos y no iónicos (aunque se prefieren los tensioactivos no iónicos), RLM 100, POE 20 éteres cetilestearílicos tales como Procol® CS20 y poloxámeros tales como Pluronic® F68. Los antioxidantes adecuados incluyen, sin carácter limitante, sulfitos, ascorbatos, hidroxianisol butilado (BHA) e hidroxitolueno butilado (BHT).

Las composiciones expuestas en la presente pueden comprender uno o más conservantes. Los ejemplos de dichos conservantes incluyen éster del ácido *p*-hidroxibenzoico, clorita sódica, cloruro de benzalconio, parabenos tales como metilparabeno o propilparabeno, alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico o feniletanol, derivados de guanidina tales como polihexametilendibiguanida, compuestos de amonio cuaternario poliméricos tales como Onamer M y Polyquaterium-1 (POLYQUAD® de Alcon), perborato sódico o ácido sórbico. En determinadas realizaciones, la composición se puede autoconservar, que no se requiere ningún agente conservante.

En algunas composiciones preferidas, se formulará un activador de sGC de la presente invención para la aplicación tópica al ojo en solución acuosa en forma de gotas. El término «acuoso» habitualmente designa una composición acuosa en la que la composición es >50%, más preferentemente >75% y, en particular, >90% en peso de agua. Estas gotas se pueden suministrar a partir de una ampolla monodosis que preferentemente puede ser estéril y, por tanto, hacer innecesarios los componentes bacteriostáticos de la composición. Como alternativa, las gotas se pueden suministrar desde una botella multidosis que puede comprender, preferentemente, un dispositivo que extraiga cualquier conservante de la composición cuando este se suministra, conociéndose dichos dispositivos en la técnica.

En otros aspectos, se pueden suministrar componentes de la invención al ojo como un gel concentrado o como un vehículo similar o como insertos que se pueden disolver que se colocan bajo los párpados. En otros aspectos más, los componentes de la invención se pueden suministrar al ojo como pomadas, emulsiones de agua en aceite y de aceite en agua, soluciones o suspensiones.

Las composiciones de la presente invención y, particularmente, las composiciones tópicas, son preferentemente isotónicas o ligeramente hipotónicas con el fin de contrarrestar cualquier hipertonicidad de las lágrimas causada por evaporación y/o una enfermedad. Esto puede requerir un agente de tonicidad para llevar la osmolalidad de la composición hasta un nivel de 210-320 miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg) o próximo a este. Las composiciones de la presente invención tienen por lo general una osmolalidad en el intervalo de 220-320 mOsm/kg, y preferentemente tienen una osmolalidad en el intervalo de 235-300 mOsm/kg. Las composiciones oftálmicas generalmente se formularán como soluciones acuosas estériles.

En determinadas realizaciones, un activador de sGC de la presente invención se formula en una composición que comprende uno o más sustitutos de las lágrimas. En la técnica se conocen una serie de sustitutos de las lágrimas e

incluyen, sin carácter limitante: polioles monoméricos tales como glicerol, propilenglicol y etilenglicol; polioles poliméricos tales como polietilenglicol; ésteres de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio e hidroxipropilcelulosa, dextranos tales como dextrano 70; polímeros vinílicos tales como alcohol polivinílico; guares tales como HP-guar y otros derivados de guares, y carbómeros tales como carbómero 934P, carbómero 941, carbómero 940 y carbómero 974P. Determinadas composiciones de la presente invención se pueden utilizar con lentes de contacto u otros productos oftálmicos.

En determinadas realizaciones, las composiciones expuestas en la presente tienen una viscosidad de 0.5-100 cps, preferentemente de 0.5-50 cps, y de la forma más preferente de 1-20 cps. Estas viscosidades aseguran que el producto es cómodo, no provoca visión borrosa, y se procesa fácilmente durante las operaciones de fabricación, transferencia y llenado.

Las composiciones preferidas se preparan utilizando un sistema tamponante que mantiene la composición a un pH de aproximadamente 3 a un pH de aproximadamente 8.0, preferentemente de 5.5-7.5 y, más preferentemente, de 6.0-7.4. Se prefieren las composiciones tópicas (particularmente composiciones oftálmicas tópicas) que tienen un pH fisiológico que coincide con el tejido al que se va a aplicar o dispensar la composición.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar adicionalmente las realizaciones seleccionadas de la presente invención.

#### Ejemplo de formulación ocular tópica

<b>Ingrediente</b>	<b>Concentración (% p/v)</b>
activador de sGC	0,1 %
Fosfato sódico dibásico	0,2%
Cloruro sódico	0,75%
EDTA disódico	0,01%
Polisorbato 80	0,05%
Solución de cloruro de benzalconio	0,01%
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,5%

Los compuestos de fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, presentan propiedades farmacológicas valiosas, p. ej., propiedades moduladoras de sGC, p. ej., como las indicadas en las pruebas *in vitro* e *in vivo* tal como se proporcionan en las siguientes secciones y, por tanto, están indicadas para terapia o para uso como productos químicos de investigación, p. ej., como compuestos de referencia. Más particularmente, los compuestos de fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, activan la sGC, la cual es adecuada para su uso en el tratamiento de la enfermedad.

En un uso preferido, los compuestos de Fórmula I son adecuados para su uso en la reducción de la presión intraocular (PIO) y en el tratamiento del glaucoma. Los compuestos de la invención se pueden utilizar solos o combinados con un segundo agente terapéutico para el tratamiento del glaucoma. Se describen además métodos de tratamiento del glaucoma o de reducción de la presión intraocular en un sujeto, comprendiendo el método administrar un compuesto de Fórmula I solo o combinado con un segundo agente terapéutico. En determinados aspectos, el método contempla la administración ocular tópica del compuesto de Fórmula I al sujeto que necesite dicha terapia. En algunos aspectos preferidos, el método comprende la administración del compuesto de Fórmula I como una monoterapia. En determinados aspectos diferentes, el método comprende la coadministración (de forma conjunta o secuencial) de un compuesto de Fórmula I y un inhibidor de PDE-V.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada entre: enfermedad renal, trastornos urológicos, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, restenosis, accidente cerebrovascular, fallo cardíaco, vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar tromboembólica, hipertensión arterial pulmonar, angina estable e inestable, trastornos tromboembólicos. Además, los compuestos de la invención tienen el potencial para tratar enfermedad renal, diabetes, trastornos fibróticos (que incluyen los hepáticos, renales y pulmonares), trastornos urológicos (que incluyen la vejiga hiperactiva), hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil, dolor neuropático y trastornos neurológicos (que incluyen la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson). El tratamiento con un activador de sGC de la invención puede proporcionar además un beneficio en el tratamiento de un trastorno inflamatorio tal como psoriasis, esclerosis múltiple, artritis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Por tanto, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona a partir de una enfermedad que se puede tratar con activación de sGC. En una aplicación preferida, la enfermedad se selecciona a partir de la lista mencionada anteriormente, de forma adecuada, es glaucoma.

En otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad que se trata con activación de sGC, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o una sal de este. En un aspecto adicional, la enfermedad se selecciona a partir de la lista mencionada anteriormente, de forma adecuada, es glaucoma.

5 En un uso particularmente preferido, el ácido (+)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, ácido (+)-(S)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-yl)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, (+)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico o ácido (+)-(S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de estos son adecuados para su uso en la reducción de la presión intraocular (PIO) y en el tratamiento del glaucoma. El ácido (+)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, (+)-(S)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, ácido (+)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico o ácido (+)-(S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de estos se puede utilizar sola o combinada con un segundo agente terapéutico para el tratamiento del glaucoma. Se describen además métodos de tratamiento del glaucoma o de reducción de la presión intraocular en un sujeto, comprendiendo el método administrar uno de los compuestos específicos enumerados anteriormente solo o combinado con un segundo agente terapéutico. En determinados aspectos, el método contempla la administración ocular tópica de uno de los compuestos específicos enumerados anteriormente al sujeto que necesite dicha terapia. En aspectos preferidos, el método comprende la administración de uno de estos compuestos específicos como una monoterapia. En determinados aspectos diferentes, el método comprende la coadministración (de forma conjunta o secuencial) de un compuesto de Fórmula I y un inhibidor de PDE-V. El ácido (+)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, ácido (+)-(S)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-yl)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, (+)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico o ácido (+)-(S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico se pueden utilizar en el tratamiento del glaucoma o la reducción de la presión intraocular en forma racémica o enantioméricamente enriquecida.

35 Por tanto, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una subfórmula de este para la fabricación de un medicamento. En una realización adicional, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad que se puede tratar con activación de sGC. En otra realización, la enfermedad se selecciona a partir de la lista mencionada anteriormente, de forma adecuada, es glaucoma.

40 Para la administración sistémica, la composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en dosis unitarias de aproximadamente 1-1000 mg de principio o principios activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0.5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de principios activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de estos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y del estado individual, del trastorno o enfermedad, o de la gravedad de este, que se esté tratando. Un facultativo, clínico o veterinario con experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los principios activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o la enfermedad.

50 Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo* que utilizan convenientemente mamíferos, p. ej., ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparados de estos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, p. ej., soluciones acuosas, e *in vivo* por vía enteral, parenteral, convenientemente por vía intravenosa, p. ej., en forma de una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre concentraciones de aproximadamente  $10^{-3}$  molar y  $10^{-9}$  molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar en función de la vía de administración, entre aproximadamente 0.1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo*.

60 Los ejemplos siguientes pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas se indican en grados Celsius. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se llevan a cabo a presión reducida, habitualmente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, productos intermedios y materiales de partida se confirma por métodos analíticos estándar, p. ej., microanálisis y características espectroscópicas, p. ej., MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

5 Todos los materiales de partida, componentes, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención se pueden adquirir en el comercio o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica. Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica tales como se muestran en los siguientes ejemplos.

#### Abreviaturas

Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
AIBN	azobisisobutironitrilo
App	aparente
ac.	acuoso
atm	atmósfera
Bis(pinacolato)diboro	4,4,4',4',5,5,5'-Octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano
Boc	butilcarboxi terciario
Boc-anhídrido	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
(BOC) <sub>2</sub> O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
a	ancho
BSA	seroalbúmina bovina
BuOH	butanol
calcd.	calculado
CHAPS	1-propanosulfonato de 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]
CH <sub>3</sub> CN	acetonitrilo
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de cesio
d	doblete
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dd	doblete de dobletes
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4,4-dimetilaminopiridina
DME	1,4-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
Peryodinano de Dess-Martin	reactivo de Dess-Martin; 1,1,1-Triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i> )-ona (N.º CAS 87413-09-0)
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EDCI	<i>N</i> <sup>1</sup> -((etilimino)metileno)- <i>N</i> <sup>2</sup> , <i>N</i> <sup>2</sup> -dimetiletano-1,2-diamina
ESI	ionización por electropulverización
EtOAc, AcOEt	acetato de etilo
Et	etilo
EtOH	etanol
FCC	cromatografía en columna flash
g	gramos
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de 2-(1 <i>H</i> -7-azabenzotriazol-1-il)--1,1,3,3-tetrametil uronio metanaminio
HBSS	Solución salina equilibrada de Hanks
HBTU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HC	condición de HPLC
HEPES	ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinoetanosulfónico
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
IBMX	1-metil-3-(2-metilpropil)-7 <i>H</i> -purin-2,6-diona
IPA	2-propanol
IR	espectroscopía infrarroja
L	litro(s)
LDA	diisopropilamida de litio
LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
M	molar
MHz	megahertzio

m	multiplete
<i>m</i> -CPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeI	yodometano
MeOH	metanol
Mg	miligramo(s)
mm	milímetro(s)
min	minuto(s)
mL	mililitro(s)
mmol	milimoles
MP	punto de fusión
MS	espectrometría de masas
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
Ms <sub>2</sub> O	anhídrido de metanosulfonilo
MsOH	ácido metanosulfónico
MTBE	éter <i>tert</i> -butil metílico
M/z	relación entre masa y carga
N	normal
NaBH <sub>4</sub>	borohidruro sódico
Na(AcO) <sub>3</sub> BH	triacetoxiborohidruro sódico
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NH <sub>4</sub> Cl	cloruro amónico
RMN	resonancia magnética nuclear
PBS	solución salina tamponada con fosfato
ODQ	1H-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-ona (N.º CAS 41443-28-1)
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II)
Aducto de Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) y diclorometano
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio
rac	racémico
RP	fase inversa
ta	temperatura ambiente
s	singlete
sat.	saturado
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
t	triplete
t <sub>r</sub>	tiempo de retención
T3P	anhídrido propilfosfónico
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBAT	difluorotrifeniilsilicato de tetrabutilamonio
TBSCI	cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
TEA, Et <sub>3</sub> N	triethylamina
<i>tert</i> -	terciario
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
CCF	Cromatografía en capa fina
TMP	2,2',6,6'-tetrametilpiperidina, 2,2',6,6'-tetrametilpiperidilo
TMSCF <sub>3</sub>	trifluorometiltrimetilsilano
TMS	trimetilsililo
TMSOTf	trifluorometanosulfonato de trimetilsililo
Ts	<i>p</i> -toluenosulfonilo
Tsdpn	<i>N</i> -(2-amino-1,2-difeniletíl)-4-metilbencenosulfonamida
TsOH	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
UPLC	cromatografía líquida de ultrarresolución
v/v	volumen por volumen
p/v	peso por volumen
p/p	peso por peso

Los ejemplos siguientes pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. A menos que se indique lo contrario, una o más formas tautoméricas de los compuestos de los ejemplos descritos más adelante en la presente pueden prepararse *in situ* y/o aislarse. Se debería considerar que se divulgan todas las formas tautoméricas de compuestos de los ejemplos descritos más adelante en la presente. Las temperaturas se indican en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, preferentemente entre alrededor de 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, productos intermedios y materiales de partida se confirma por métodos analíticos estándar, p. ej., microanálisis y características espectroscópicas, p. ej., MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en el área.

5  
10  
15 Todos los materiales de partida, componentes, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención se pueden adquirir en el comercio o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica (Houben-Weyl 4.<sup>a</sup> Ed. 1952, *Methods of Organic Synthesis*, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica tales como se muestran en los siguientes ejemplos.

Todas las reacciones se llevan a cabo en atmósfera de nitrógeno o argón a menos que se indique lo contrario. Las rotaciones ópticas se midieron en MeOH, utilizando la línea D de una lámpara de sodio.

20 La RMN de protón (<sup>1</sup>H RMN) se lleva a cabo en disolvente deuterado. En determinados compuestos divulgados en la presente, uno o más desplazamientos de <sup>1</sup>H se superponen con señales de disolventes próticos residuales; estas señales no se han publicado en la parte experimental proporcionada más adelante en la presente.

25 Se publican masas de iones moleculares múltiples para los datos de espectrometría de masas cuando el compuesto de la invención contiene uno o más átomos de bromo. El bromo existe como una relación molar de aproximadamente 1:1 de <sup>79</sup>Br:<sup>81</sup>Br. Por tanto, un compuesto con un único átomo de bromo presentará dos iones de masas moleculares que tienen una diferencia de 2 uma. La masa menor se publica en la Parte experimental más adelante.

30 Se utilizaron los siguientes métodos de preparación para la HPLC de fase inversa (RP-HPLC).

HC-A:

- Fase estacionaria: Waters SunFire™ Prep C18 OBD™ 5µm, 30x100 mm

- Fase móvil: gradiente, agua con un 0.1% de TFA / acetonitrilo

HC-B

35 - Fase estacionaria: Gemini® NX 5µ C18 110A 100x30 mm

- Fase móvil: gradiente, agua con un 0.1% (28% de hidróxido amónico) / acetonitrilo

HC-C

40 - Fase estacionaria: X-bridge® BEH C18 OBD Prep 5 µm, 30 mm x 50 mm

- Fase móvil: gradiente, agua con un 0.1% (28% de hidróxido amónico) / acetonitrilo

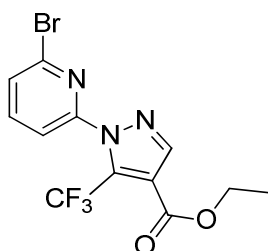
45 Se proporcionan la estereoquímica absoluta y/o las rotaciones ópticas para las realizaciones de la invención cuando corresponda. La invención contempla todas las formas estereoquímicas de los compuestos proporcionados en la presente. Cuando se proporciona la estereoquímica absoluta, la evaluación se llevó a cabo mediante difracción de rayos X y/o correlación química, y/o al menos un centro quiral era de material de partida enantiopuro (>15:1 er) comercial adquirido.

50 En el caso de muestras racémicas, que incluyen intermedios, los enantiómeros se separan por cromatografía utilizando una fase estacionaria quiral y se identifican/diferencian mediante el tiempo de retención en HPLC al emplear una fase estacionaria quiral y las denominaciones «enantiómero 1» o «enantiómero 2», y/o mediante un signo «+» o «-» específico que se refiere a la rotación de la luz polarizada cuando este dato esté disponible.

55 En algunos casos, los ejemplos poseen un grupo funcional ácido como tal durante los procedimientos de purificación final las muestras pueden contener una mezcla indeterminada del ácido libre junto con sales de potasio y/o litio del compuesto del título. Pequeñas modificaciones en la cantidad de sal presente pueden cambiar el desplazamiento químico o la intensidad observados para algunos picos en los espectros de <sup>1</sup>H RMN.

**Intermedio 1-1. 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



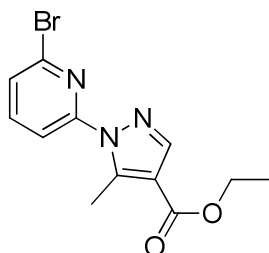


Una solución de 2-bromo-6-hidrazinilpiridina (N.º CAS 26944-71-8; 12.63 g, 67 mmol) en THF (350 mL) se enfrió en un baño de acetona/hielo seco, y posteriormente se añadió gota a gota 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutirato de etilo (N.º CAS 571-55-1, 13.72 mL, 71 mmol). Una vez que la adición se completó, se dejó que la mezcla de reacción se calentase gradualmente hasta temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y se disolvió en EtOAc. A continuación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y posteriormente se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (10% de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 7,96 (t, *J*=7,82 Hz, 1H), 7,74-7,80 (m, 2H), 4,37 (c, *J*=7,13 Hz, 2H), 1,38 (t, *J*=7,15 Hz, 3H).

**Intermedio 1-2.** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando métodos similares a los descritos anteriormente para el **Intermedio 1-1** utilizando las hidrazinas indicadas a continuación como materiales de partida.

intermedio	Estructura/Nombre químico	Materiales de partida	Datos analíticos
1-2-1	<p><b>1-(6-cloropiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo</b></p>	2-cloro-6-hidrazinilpiridina (N.º CAS 5193-03-3) y 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutirato de etilo (N.º CAS 571-55-1)	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,38 (s, 1H), 8,22 (dd, <i>J</i> =7,8, 7,9 Hz, 1H), 7,86 (dd, <i>J</i> =0,63, 8,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, <i>J</i> =0,63, 8,0 Hz, 1H), 4,33 (c, <i>J</i> =7,15 Hz, 2H), 1,31 (t, <i>J</i> =7,15 Hz, 3H)
1-2-2	<p><b>1-(3-bromofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo</b></p>	Clorhidrato de (3-bromofenil)hidrazina (N.º CAS 27246-81-7) y 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutirato de etilo (la reacción se llevó a cabo en presencia de 1 equivalente de Et <sub>3</sub> N)	MS (ESI+) <i>m/z</i> 362,9 (M+H)

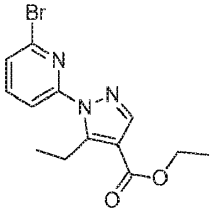
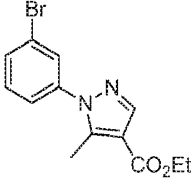
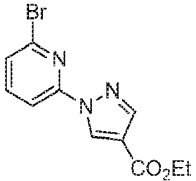
**Intermedio 1-3.** 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

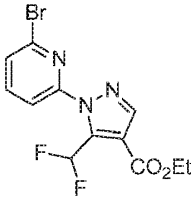
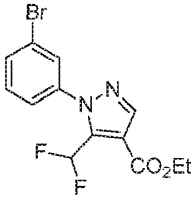
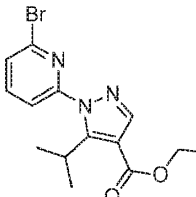


5 Una mezcla de 2-bromo-6-hidrazinilpiridina (5.04 g, 26.8 mmol) y 2-acetil-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (N.º CAS 51145-57-4; 4.96 g, 26.8 mmol) en EtOH (81 mL) se calentó hasta 70 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar entonces hasta temperatura ambiente y se formó un precipitado. A continuación, se añadió agua (80 mL) a la mezcla y se filtró la mezcla heterogénea resultante. La masa retenida en el filtro se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  310,1 (M+H).

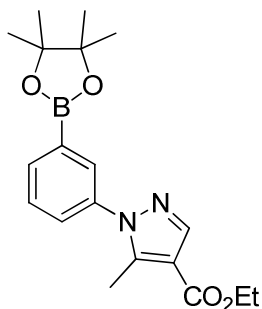
**Intermedio 1-4.** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando métodos similares a los descritos anteriormente para el **Intermedio 1-3** utilizando los materiales de partida apropiados tal como se indican a continuación.

Intermedio	Estructura/Nombre químico	Materiales de partida	Datos analíticos
1-4-1	<p><b>1-(6-cloropiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo</b></p>	2-cloro-6-hidrazinilpiridina (N.º CAS 5193-03-3) y 2-((dimetilamino)metilen)-3-oxobutanoato de etilo (N.º CAS; 51145-57-4)	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,02 (s, 1H), 7,86 - 7,76 (m, 2H), 7,30 (dd, $J=6,4$ , 2,1 Hz, 1H), 4,33 (c, $J=7,1$ Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,38 (t, $J=7,1$ Hz, 3H).

1-4-2	 <p><b>1-(6-bromopiridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo</b></p>	2-bromo-6-hidrazinilpiridina y 2-((dimetilamino)metilen)-3-oxopentanoato de etilo (N.º CAS; 89193-23-7)	MS (ESI+) <i>m/z</i> 324,1(M+H)
1-4-3	 <p><b>1-(3-bromofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo</b></p>	Clorhidrato de (3-bromofenil)hidrazina (N.º CAS 27246-81-7) y 2-acetil-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (N.º CAS 51145-57-4). (la reacción se llevó a cabo en presencia de 1 equivalente de Et <sub>3</sub> N)	MS (ESI+) <i>m/z</i> 309,3 (M+H)
1-4-4	 <p><b>1-(6-bromopiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo</b></p>	2-bromo-6-hidrazinilpiridina y 3-((dimetilamino)-2-formilacrilato de etilo (N.º CAS; 92385-43-8)	MS (ESI+) <i>m/z</i> 296,1 (M+H)

1-4-5	 <p><b>1-(6-bromopiridin-2-il)-5-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.</b></p>	2-bromo-6-hidrazinilpiridina y 2-(etoximetileno)-4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo (N.º CAS 176969-33-8)	MS (ESI+) <i>m/z</i> 346,1 (M+H)
1-4-6	 <p><b>1-(3-bromofenil)-5-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo</b></p>	Clorhidrato de (3-bromofenil)hidrazina (N.º CAS 27246-81-7) y 2-(etoximetileno)-4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo (N.º CAS 176969-33-8). (la reacción se llevó a cabo en presencia de 1 equivalente de Et <sub>3</sub> N)	MS (ESI+) <i>m/z</i> 345,1 (M+H)
1-4-7	 <p><b>1-(6-bromopiridin-2-il)-5-isopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.</b></p>	2-bromo-6-hidrazinilpiridina y 2-((dimetilamino)metileno)-4-metil-3-oxopentanoato de etilo (N.º CAS; 116344-09-3)	MS (ESI+) <i>m/z</i> 338,1 (M+H)

Intermedio 1-5. 5-metil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



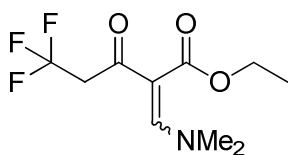
Se añadió aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio (II) - éter *t*-butil metílico (N.º CAS 1028206-58-7; 0.125 g, 0.186 mmol) a una solución de **Intermedio 1-4-3** (1.15 g, 3.72 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.039 g, 4.09 mmol), KOAc (0.730 g, 7.44 mmol) en dioxano (19 mL) y el espacio vacío se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 90 minutos. Después de que la mezcla de reacción se enfriase hasta temperatura ambiente, se añadió Celite® y la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroparamo-*d*) δ 8,02 (s, 1H), 7,89 – 7,84 (m, 2H), 7,51 – 7,48 (m, 2H), 4,33 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,34 (s, 12H).

**Intermedio 1-6.** El siguiente compuesto se preparó utilizando métodos similares a los descritos anteriormente para el **Intermedio 1-5** utilizando los materiales de partida apropiados.

intermedio	Estructura/Nombre químico	Materiales de partida	Datos analíticos
1-6-1	<p><b>1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo</b></p>	<b>Intermedio 1-2-2.</b>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Cloroparamo- <i>d</i> ) δ 8,13 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,98 - 7,93 (m, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 1H), 7,58 - 7,45 (m, 2H), 4,40 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 1,41 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,37 (s, 12H).

**Intermedio 1-8.**

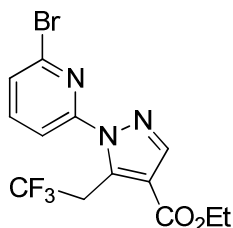
**Intermedio 1-8-A. 2-((dimetilamino)metileno)-5,5,5-trifluoro-3-oxopentanoato de etilo**



Una mezcla de 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (0.713 mL, 5.05 mmol) y 5,5,5-trifluoro-3-oxopentanoato de etilo (N.º CAS 127146-29-6; 1 g, 5.05 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se

concentró para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Cloroparamo-*d*)  $\delta$  7,84 (s, 1H), 4,24 (c,  $J=7,1$  Hz, 2H), 3,72 (c,  $J=10,9$  Hz, 2H), 3,38 – 3,28 (m, 3H), 2,92 – 2,82 (m, 3H), 1,34 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H).

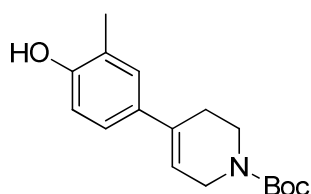
**Intermedio 1-8. 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



5 Se añadió 2-bromo-6-hidrazinilpiridina (0.933 g, 4.96 mmol) al **Intermedio 1-8-A** (1.256 g, 4.96 mmol) en EtOH (17 mL) y la mezcla de reacción se calentó hasta 75 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (150 mL) para proporcionar un precipitado. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  378,1 (M+H).

10 **Intermedio 2-1.**

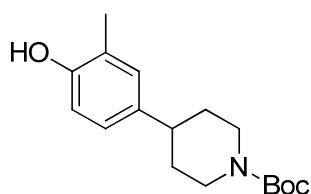
**Intermedio 2-1-A. 4-(4-hidroxi-3-metilfenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo**



15 A una suspensión de 4-bromo-2-metilfenol (N.º CAS 2362-12-1, 5 g, 26.7 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (N.º CAS 286961-14-6, 8.27 g, 26.7 mmol), y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2M en  $\text{H}_2\text{O}$ , 26.7 mL, 53.5 mmol) en acetonitrilo (54 mL) se añadió aducto de  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.09 g, 1.33 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a Celite® y posteriormente se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 1/1) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  290,1 (M+H).

20

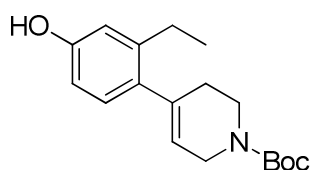
**Intermedio 2-1. 4-(4-hidroxi-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



25 Una mezcla de **Intermedio 2-1-A** (4.4 g, 15.21 mmol) y Pd/C (5%, 0.8 g) en MeOH (50 mL) se agitó en una atmósfera de  $\text{H}_2$  a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de un lecho de Celite®. El filtrado se concentró entonces para proporcionar el compuesto del título directamente. MS (ESI-)  $m/z$  290,2 (M-H).

**Intermedio 2-2.**

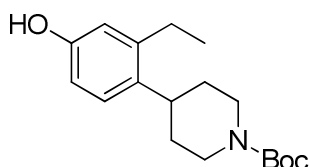
**Intermedio 2-2-A. 4-(2-etil-4-hidroxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo**



30

A una mezcla de 4-cloro-3-etilfenol (3 g, 19.16 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (N.º CAS 286961-14-6, 7.70 g, 24.90 mmol), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio (II)-éter *tert*-butil metílico (N.º CAS 1028206-58-7, 0.644 g, 0.958 mmol) en DMF (96 mL) se añadió fosfato potásico ac. 2 M (28.7 mL, 57.5 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 1 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. A continuación, la fase orgánica se separó y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y, a continuación, se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (heptano/EtOAc = de 1/0 a 6/4) para proporcionar los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 248,2 (M-*t*Bu+2H).

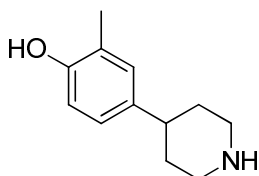
**Intermedio 2-2. 4-(2-etil-4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



Una mezcla de **Intermedio 2-2-A** (5.4 g, 17.80 mmol) y un 10% de Pd/C (1.894 g) en MeOH (250 mL) se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de un lecho de Celite®, que posteriormente se lavó con MeOH. El filtrado se concentró entonces para proporcionar el compuesto del título directamente. MS (ESI-) *m/z* 304,1 (M-H).

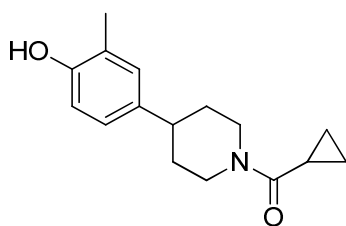
**Intermedio 2-3.**

**Intermedio 2-3-A. 2-metil-4-(piperidin-4-il)fenol**



A una solución de **Intermedio 2-1** (3.98 g, 13.66 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (137 mL) a 0 °C se añadió TFA (12.63 mL, 164 mmol). A continuación, la mezcla se agitó durante 1.5 h, y posteriormente se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (ESI+) *m/z* 192,1 (M+H).

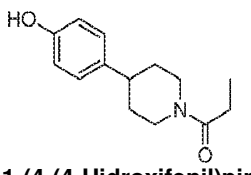
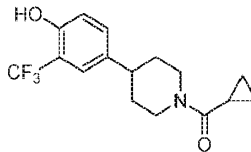
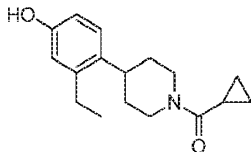
**Intermedio 2-3. Ciclopropil(4-(4-hidroxi-3-metilfenil)piperidin-1-il)metanona**



A una solución de **Intermedio 2-3-A** (2.6 g, 13.59 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (68 mL) a 0 °C se añadió DIPEA (9.5 mL, 54.4 mmol), seguida de cloruro de ciclopropanocarbonilo (2.47 mL, 27.2 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después se desactivó con H<sub>2</sub>O. Después, la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A continuación, la fase orgánica se concentró. El residuo resultante se diluyó con MeOH (68 mL) y se cargó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.39 g, 68 mmol) y se colocó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h y, a continuación, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O. La mezcla se hizo pasar después a través de un separador de fases ISOLUTE®. A continuación, la fase orgánica resultante se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 260,1 (M+H).

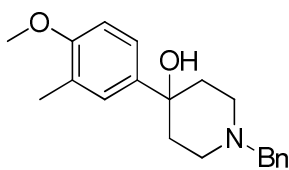
**Intermedio 2-4.** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando métodos similares a los descritos anteriormente para el **Intermedio 2-3** utilizando los materiales de partida apropiados tal como se indican a continuación.

Intermedio	Estructura/Nombre químico	Material(es) de partida	Datos de MS o RMN

2-4-1	 <p><b>1-(4-(4-Hidroxifenil)piperidin-1-il)propan-1-ona</b></p>	4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (N.º CAS 149377-19-5), y cloruro de propionilo	MS (ESI+) <i>m/z</i> 234,0
2-4-2	 <p><b>Ciclopropil(4-(4-hidroxi-3-trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona</b></p>	4-bromo-2-(trifluorometil)fenol (N.º CAS 50824-04-9) y cloruro de ciclopropanocarbonilo	MS (ESI+) <i>m/z</i> 314,3
2-4-5	 <p><b>Ciclopropil(4-(2-etil-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)metanona</b></p>	<b>Intermedio 2-2</b> y cloruro de ciclopropanocarbonilo	MS (ESI+) <i>m/z</i> 274,3 (M+H)

Intermedio 2-5.

Intermedio 2-5-A. 1-Bencil-4-(4-metoxi-3-metilfenil)piperidin-4-ol

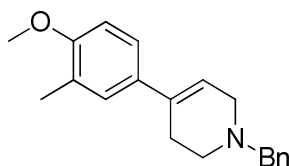


- 5 Se suspendieron virutas de magnesio (3.63 g, 149.2 mmol) y una cantidad catalítica de yodo en THF (20 mL), se añadió 4-bromo-1-metoxi-2-metilbenceno (N.º CAS 14804-31-0, 30.0 g, 149.2 mmol) en THF (140 mL) gota a gota durante 60 min. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después de que la reacción se enfriase hasta temperatura ambiente, se añadió una solución de *N*-bencil-4-piperidona (N.º CAS 3612-20-2, 31.06 g, 164 mmol) en THF (100 mL) gota a gota durante 50 min y posteriormente la mezcla se agitó a reflujo durante 20 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se diluyó con EtOAc. Después, se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (hexano/EtOAc = 5/1 a 3/1) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 312,3 (M+H).

Intermedio 2-5-B. 1-Bencil-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

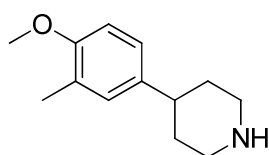
15





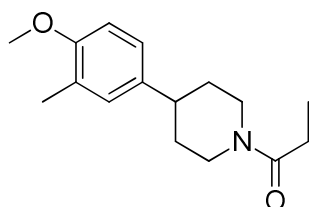
Una mezcla de **Intermedio 2-5-A** (29.3 g, 94.1 mmol) y HCl ac. 6 M (100 mL) en dioxano (50 mL) se agitó en las condiciones de reflujo durante 3.5h, y posteriormente se concentró. El residuo resultante se trituró con éter dietílico. El sólido resultante se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título como una sal de HCl. MS (ESI+)  $m/z$  294,3 (M+H).

**Intermedio 2-5-C. 4-(4-Metoxi-3-metilfenil)piperidina**



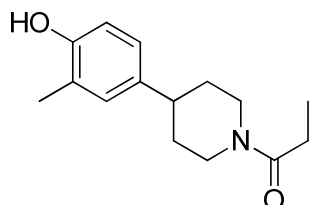
A una solución desgasificada de **Intermedio 2-5-B** (32.0 g, 97.1 mmol) en MeOH/H<sub>2</sub>O (80 mL/ 40 mL) se añadió Pd/C (10%, 30 mg), y posteriormente la mezcla se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> a 50 °C durante 16h. La atmósfera de H<sub>2</sub> se reemplazó entonces por N<sub>2</sub>, y, a continuación, se añadió el Pd/C (10%, 30 mg) adicional a la mezcla. A continuación, la mezcla se volvió a colocar en una atmósfera de H<sub>2</sub> y se agitó a 50 °C durante 16h. La mezcla se filtró entonces a través de un lecho de Celite®, que se enjuagó con MeOH. A continuación, el filtrado se concentró y el residuo resultante se suspendió en éter dietílico, y posteriormente el precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título como la sal de HCl. MS (ESI+)  $m/z$  206,0 (M+H).

**Intermedio 2-5-D. 1-(4-(4-Metoxi-3-metilfenil)piperidin-1-il)propan-1-ona**



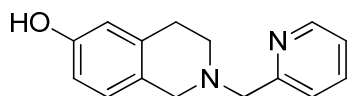
A una solución de **Intermedio 2-5-C** (6.3 g, 26 mmol) y trietilamina (9.09 mL, 65 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (63 mL) a 0 °C se añadió anhídrido propiónico (3.67 mL, 29 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se desactivó con H<sub>2</sub>O. A continuación, la mezcla se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  261,9 (M+H).

**Intermedio 2-5. 1-(4-(4-hidroxi-3-metilfenil)piperidin-1-il)propan-1-ona**



A una solución de **Intermedio 2-5-D** (6.4 g, 25 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (32 mL) a -78 °C se añadió una solución de tribromuro de boro (1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 61 mL, 61 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1.5 h y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la reacción se desactivó con solución de NaHCO<sub>3</sub> 1 M hasta que el pH≈9. Posteriormente, la mezcla se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El sólido resultante se trituró con *i*-PrOH para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  248,1 (M+H).

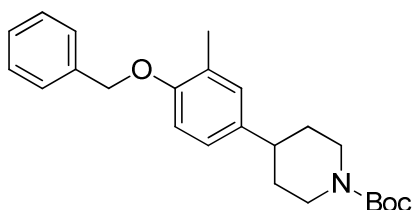
**Intermedio 2-6. 2-(Piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ol**



Se añadió bromhidrato de 2-(bromometil)piridina (N.º CAS 31106-82-8) (2.42 g, 9.56 mmol) a una mezcla de bromhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ol (N.º CAS 59839-23-5, 2 g, 8.69 mmol) y TEA (4.85 mL, 34.8 mmol) en DCM (87 ml) a 0 °C en cuatro porciones (separadas 30 min). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> ac. semisaturado y DCM. La mezcla se hizo pasar a través de un separador de fases ISOLUTE® y se concentró la fase orgánica. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna flash en gel de sílice (acetona/heptano, gradiente de un 0-50%) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 241,1 (M+H).

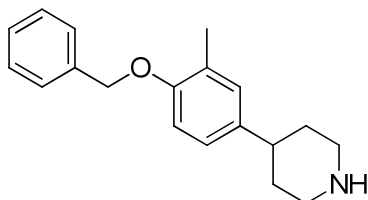
**Intermedio 2-7.**

**Intermedio 2-7-A. 4-(4-(benciloxi)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



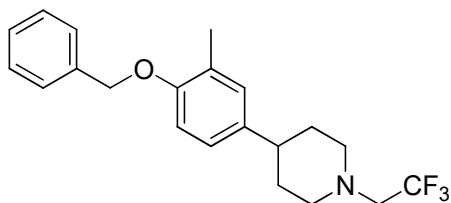
A una suspensión de **Intermedio 2-1** (10 g, 34.3 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 g, 72.4 mmol) en DMF (100 mL) se añadió bromuro de bencilo (5 mL, 42.1 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 67 h. La reacción se desactivó después con *N,N*-dimetilaminoetilendiamina. A continuación, la mezcla se agitó durante 3 h, y posteriormente se diluyó con H<sub>2</sub>O/ KHSO<sub>4</sub> ac. sat. (aprox. 3/1). Después, la mezcla se extrajo con EtOAc. A continuación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y después se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 326,3 (M-*t*Bu+2H)

**Intermedio 2-7-B. 4-(4-(benciloxi)-3-metilfenil)piperidina**



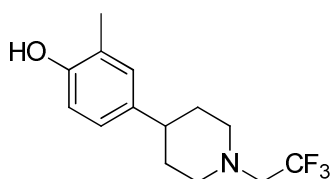
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga a la preparación del **Intermedio 2-3-A** utilizando 4-(4-(benciloxi)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. MS (ESI+) *m/z* 282,0 (M+H).

**Intermedio 2-7-C. 4-(4-(benciloxi)-3-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina.**



A una suspensión de **Intermedio 2-7-B** (5 g, 17.77 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 g, 36.2 mmol) en DMF (40 mL) se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (N.º CAS 6226-25-1) (4 mL, 27.8 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 40 °C durante 23 h. La reacción se desactivó entonces con H<sub>2</sub>O. La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó después sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y, a continuación, se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 4/1) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 364,0 (M+H).

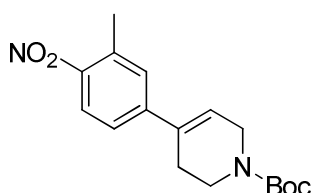
**Intermedio 2-7. 2-Metil-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenol.**



5 Una mezcla de **Intermedio 2-7-C** (4.9 g, 13.48 mmol) y Pd/C (10%) (500 mg, 13.48 mmol) en MeOH (100 mL) se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 12 h. A continuación, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite<sup>®</sup>, que se enjuagó con una mezcla de EtOAc/MeOH (aprox. 2/1). El filtrado se concentró entonces para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 274,3 (M+H).

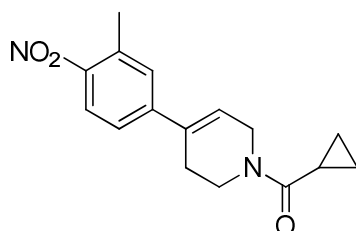
**Intermedio 2-8.**

**Intermedio 2-8-A. 4-(3-metil-4-nitrofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo**



10 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga a la preparación del **Intermedio 2-1-A** utilizando 4-bromo-2-metil-1-nitrobenzato (N.<sup>º</sup> CAS 52414-98-9) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo. MS (ESI-) *m/z* 317,2 (M-H).

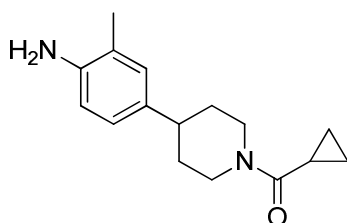
15 **Intermedio 2-8-B. Ciclopropil(4-(3-metil-4-nitrofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metanona**



20 El compuesto del título se sintetizó a partir del **Intermedio 2-8-A** de una manera similar a la descrita para la síntesis del **Intermedio 2-3**. MS (ESI+) *m/z* 287,2 (M+H).

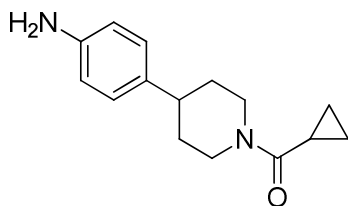
**Intermedio 2-8. (4-(4-Amino-3-metilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona.**

25



Una mezcla de **Intermedio 2-8-B** (5.98 g, 20.89 mmol) y Pd/C (10%) (1.11 g) en EtOH (104 mL) se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite<sup>®</sup> que se enjuagó con EtOH. El filtrado se concentró. El residuo resultante se sometió de nuevo a las mismas condiciones de reacción durante 8 h, y la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite<sup>®</sup>, que se enjuagó con EtOH. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (0.2% de Et<sub>3</sub>N en heptano/EtOAc = de 1/0 a 0/1) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 259,3 (M+H).

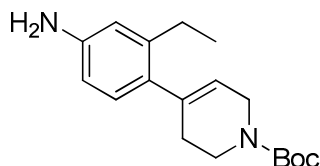
**Intermedio 2-9. (4-(4-Aminofenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona.**



El compuesto del título se sintetizó partiendo de 4-bromo-1-nitrobenzoceno (N.º CAS 586-78-7). La reacción de 4-bromo-1-nitrobenzoceno con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (N.º CAS 286961-14-6), de una forma análoga al **Intermedio 2-1-A**, proporcionó la amina protegida con Boc que se desprotegió de forma análoga a la transformación descrito en el **Intermedio 2-3-A**. La sal de TFA resultante de la amina se hizo reaccionar entonces con cloruro de ciclopropanocarbonilo de forma análoga al procedimiento descrito en el **Intermedio 2-5-D**. El producto resultante experimentó una hidrogenación y reducción de grupo nitro simultáneas de una forma similar a la descrita para la síntesis del **Intermedio 2-1** para proporcionar (4-(4-aminofenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona. MS (ESI+) *m/z* 245,1 (M+H).

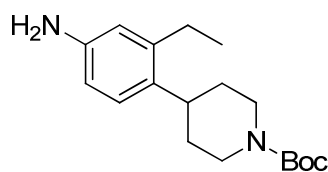
**Intermedio 2-10.**

**Intermedio 2-10-A. 4-(4-amino-2-etilfenil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo**



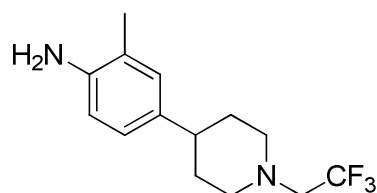
A una mezcla de 4-bromo-3-etilanilina (N.º CAS 52121-42-3, 5 g, 24.99 mmol), 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (9.66 g, 31.2 mmol), y aducto Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.02 g, 1.25 mmol) en DMF (100 mL) se añadió fosfato potásico ac. 2 M (37.5 mL, 75.0 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 110 °C durante 50, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. A continuación, la fase orgánica se separó de la fase acuosa, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 4/6) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 303,1 (M+H).

**Intermedio 2-10. 4-(4-amino-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



A una solución de **Intermedio 2-10-A** (8.34 g, 27.6 mmol) en MeOH (276 ml) se añadió Pd/C (10% húmedo; 2.93 g, 2.76 mmol) y la mezcla se desgasificó y se llenó de nuevo con hidrógeno de un globo (3 veces). La mezcla de reacción se filtró después de 2 horas y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 249,3 (M-*t*Bu+2H).

**Intermedio 2-11. 2-Metil-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)anilina.**

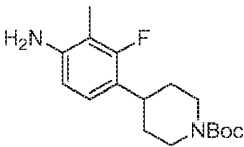
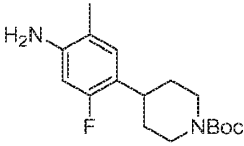
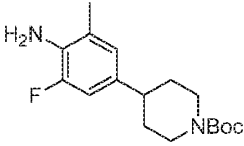


El compuesto del título se sintetizó partiendo del **Intermedio 2-8-A**. La desprotección del **Intermedio 2-8-A** con TFA, de una forma análoga al procedimiento descrito para el **Intermedio 2-3-A**, proporcionó la sal de TFA de la amina que se hizo reaccionar con trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo de forma análoga al procedimiento descrito en

el **Intermedio 2-7-C**. El producto resultante se hidrogenó de forma análoga a la transformación descrita en el **Intermedio 2-8** para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  273,3 (M+H).

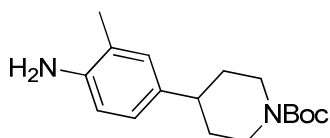
**Intermedio 2-12**. Los siguientes compuestos se prepararon mediante acoplamiento del material de partida de bromoanilina apropiado tal como se indica en la tabla y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano tal como se describe en el **Intermedio 2-10-A**, seguido por una hidrogenación catalizada por paladio análoga al **Intermedio 2-10**.

5

Intermedio	Estructura/Nombre químico	Material de partida	Datos de MS o RMN
2-12-1	 <p><b>4-(4-amino-2-fluoro-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</b></p>	4-bromo-3-fluoro-2-metilnilina (N.º CAS 127408-03-1)	MS (ESI+) $m/z$ 309,3 (M+H)
2-12-2	 <p><b>4-(4-amino-2-fluoro-5-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</b></p>	4-bromo-5-fluoro-2-metilnilina (N.º CAS 52723-82-7)	MS (ESI+) $m/z$ 253,2 (M- <i>t</i> -Bu+2H)
2-12-3	 <p><b>4-(4-amino-3-fluoro-5-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</b></p>	4-bromo-2-fluoro-6-metilnilina (N.º CAS 429683-46-5)	MS (ESI+) $m/z$ 253,2 (M- <i>t</i> -Bu+2H)

**Intermedio 2-13. 4-(4-amino-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

10

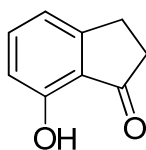


Se añadió Pd/C (10% húmedo) (0.251 g, 2.356 mmol) a una solución de **Intermedio 2-8-A** (1.5 g, 4.71 mmol) en EtOH (23.5 mL). La atmósfera del matraz se purgó y se llenó de nuevo con H<sub>2</sub> y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron aproximadamente 5 g de Celite® y 20 µL de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado a la mezcla de reacción. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®, que se enjuagó con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se utilizó sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 6,87-6,85 (m, 1H), 6,82 (dd, *J*=8,0, 2,1 Hz, 1H), 6,66 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,16 (dt, *J*=13,4, 2,4 Hz, 2H), 2,82 (s a, 2H), 2,54 (tt, *J*=12,1, 3,6 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,74 (ddd, *J*=14,0, 3,2, 1,8 Hz, 2H), 1,56-1,51 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

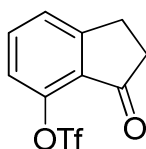
15

20 **Intermedio 3-1.**

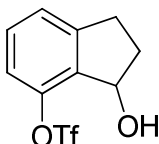
20

**Intermedio 3-1-A. 7-Hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona**

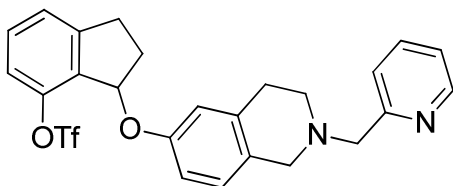
5 Tal como se describe en *Heterocycles*, 27(2), 407-21; 1988, una mezcla de 3-cloropropanoato de fenilo (N.º CAS 24552-27-0, 7 g, 37.9 mmol) y AlCl<sub>3</sub> (20.22 g, 152 mmol) se calentó a 100 °C durante 1 h, posteriormente a 180 °C durante 2 h, y posteriormente se enfrió hasta temperatura ambiente. El AlCl<sub>3</sub> en exceso se desactivó con HCl 1 N. La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se hicieron pasar a través de un separador de fases ISOLUTE®. El filtrado se concentró para proporcionar 7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroparamo-*d*) δ 9,07 (s, 1H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,97 – 6,92 (m, 1H), 6,78 – 6,74 (m, 1H), 3,16 – 3,06 (m, 2H), 2,78 – 2,68 (m, 2H).

**Intermedio 3-1-B. Trifluorometanosulfonato de 3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo**

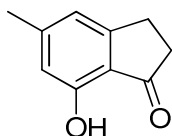
15 Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (800 µl, 4.74 mmol) gota a gota a una solución de **Intermedio 3-1-A** (500 mg, 3.37 mmol) y piridina (820 µl, 10.14 mmol) en DCM (7 mL) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se desactivó con agua, seguida de HCl 1 N (5 mL). La mezcla resultante se pasó a través de un separador de fases ISOLUTE® y la fase orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 281,0 (M+H).

**Intermedio 3-1-C. Trifluorometanosulfonato de (±)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo**

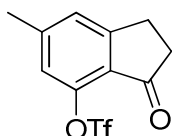
20 Se añadió borohidruro sódico (126 mg, 3.33 mmol) a una solución de **Intermedio 3-1-B** (932.1 mg, 3.33 mmol) en MeOH (20 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y posteriormente se repartió entre agua y DCM. La mezcla se hizo pasar a través de un separador de fases ISOLUTE®. La fase orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroparamo-*d*) δ 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,57 – 5,45 (m, 1H), 3,26 – 3,13 (m, 1H), 2,96 – 2,84 (m, 1H), 2,45 – 2,32 (m, 1H), 2,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H).

**Intermedio 3-1. Trifluorometanosulfonato de (±)-3-((2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo**

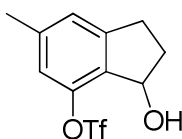
35 Se añadió DIAD (150 µl, 0.771 mmol) a una mezcla de **Intermedio 3-1-C** (164 mg, 0.581 mmol), **Intermedio 2-6** (130 mg, 0.541 mmol), y tri-*n*-butilfosfina (200 µl, 0.770 mmol) en DCM (6 mL) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, y posteriormente se repartió entre DCM y salmuera semisaturada. La mezcla se hizo pasar a través de un separador de fases ISOLUTE® y se concentró la fase orgánica. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna flash para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 505,1 (M+H).

**Intermedio 3-1-D. 7-hidroxi-5-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona**

- 5 El **Intermedio 3-1-D** se sintetizó utilizando el mismo procedimiento que el **Intermedio 3-1-A**, partiendo de 3-cloropropanoato de *m*-tolilo (N.º CAS 158304-80-4). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroparamo-*d*) δ 8,95 (s, 1H), 6,80 - 6,72 (m, 1H), 6,64 - 6,52 (m, 1H), 3,08 - 3,03 (m, 2H), 2,71 - 2,67 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

**Intermedio 3-1-E. Trifluorometanosulfonato de 6-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo**

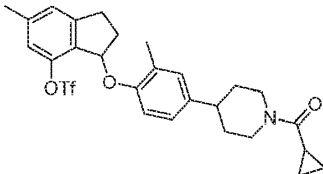
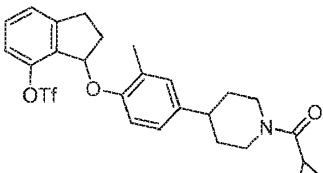
- 10 El **Intermedio 3-1-E** se sintetizó utilizando el mismo procedimiento que el **Intermedio 3-1-B** partiendo del **Intermedio 3-1-D**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroparamo-*d*) δ 7,25 - 7,21 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,11 - 3,02 (m, 2H), 2,70 - 2,63 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).

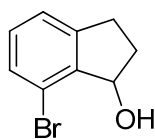
**Intermedio 3-1-F. Trifluorometanosulfonato de 3-hidroxi-6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo**

- 15 El **Intermedio 3-1-F** se redujo utilizando el mismo procedimiento que el **Intermedio 3-1-C** partiendo del **Intermedio 3-1-E**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroparamo-*d*) δ 7,09 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,47 - 5,42 (m, 1H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 2,89 - 2,78 (m, 1H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,15 - 2,06 (m, 1H).

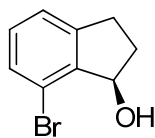
- 20 **Intermedio 3-2.** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando métodos similares a los descritos anteriormente para el **Intermedio 3-1** utilizando los materiales de partida apropiados tal como se indican a continuación.

Intermedio	Estructura/Nombre químico	Material(es) de partida	Datos de MS o RMN
3-2-1	<p><b>Trifluorometanosulfonato de (±)-6-metil-3-((2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo</b></p>	Intermedio 3-1-F e Intermedio 2-6	MS (ESI+) <i>m/z</i> 518,5 (M+H)

3-2-2	 <p>Trifluorometanosulfonato de (±)-3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo</p>	Intermedio 3-1-F e Intermedio 2-3	MS (ESI+) m/z 538,3 (M+H)
3-2-3	 <p>Trifluorometanosulfonato de (±)-3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo</p>	Intermedio 3-1-C e Intermedio 2-3	MS (ESI+) m/zm 524,2 (M+H)

**Intermedio 3-3.****Intermedio 3-3-A. (±)-7-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol**

5 Se añadió borohidruro sódico (0.090 g, 2.369 mmol) a una solución de 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (N.º CAS 125114-77-4; 0.5 g, 2.37 mmol) en MeOH (24 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación, se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM, y posteriormente se añadió cloruro amónico acuoso saturado. Posteriormente, la mezcla se hizo pasar a través de un separador de fases ISOLUTE® y la fase orgánica se concentró para proporcionar (±)-7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroparamo-*d*) δ 7,41 – 7,33 (m, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,41 – 5,34 (m, 1H), 3,30 – 3,17 (m, 1H), 2,97 – 2,84 (m, 1H), 2,51 – 2,35 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H).

**Intermedio 3-3-B. (-)-R-7-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol**

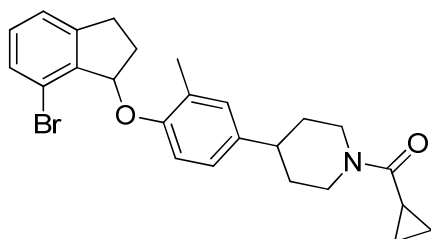
15 Se añadió trietilamina (1.45 mL, 10.42 mmol) gota a gota a un vial de 40 mL con ácido fórmico (1.018 mL, 26.5 mmol) y una barra de agitación a temperatura ambiente. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo a 45 °C controlando la tasa de adición. Después de que la adición se completase, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C



en un baño de hielo y se agitó durante 30 min. A continuación, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1h. A esta solución se añadió DMF (7 mL) seguido de 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (4 g, 18.95 mmol) y RuCl[(*R,R*)-Tsdpen](*p*-cimeno) (N.º CAS 192139-92-7) (0.013 g, 0.021 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 h antes de calentarla hasta 60 °C durante 24 h más. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y salmuera semisaturada. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se absorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía en columna flash con un 100% de DCM para proporcionar (-)-7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (>98% e.e.). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroparaffino-*d*) δ 7,41 – 7,33 (m, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,41 – 5,34 (m, 1H), 3,30 – 3,17 (m, 1H), 2,97 – 2,84 (m, 1H), 2,51 – 2,35 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H). La estereoquímica absoluta del (-)-*R*-7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol se confirmó mediante difracción de monocristales de rayos X.

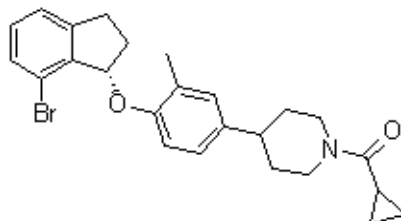
El exceso enantiomérico del 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol se determinó mediante SFC quiral utilizando CHIRALPAK® OD-H, 10% de IPA en CO<sub>2</sub>; (-)-7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (t<sub>r</sub> = 4.87 min) y (+)-7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (t<sub>r</sub> = 5.58 min).

**Intermedio 3-3. a). (±)-(4-(4-((7-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-metilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona**



Se añadió dimorfolida azodicarboxílica (N.º CAS 10465-82-4; 502 mg, 1.960 mmol) a una solución del **Intermedio 3-3-A** (348 mg, 1.633 mmol), **Intermedio 2-3** (508 mg, 1.960 mmol), y tri-*n*-butilfosfina (509 µl, 1.960 mmol) en THF (6.5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua, y posteriormente se pasó a través de un separador de fases ISOLUTE®. Se añadió Celite® a la fase orgánica y se concentró la mezcla resultante. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 454,2 (M+H).

**Intermedio 3-3. b). (+)-(S)-(4-(4-((7-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-metilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona**

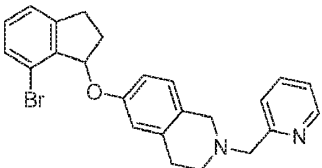
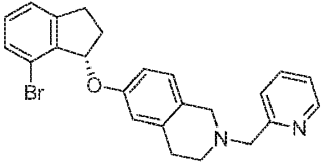
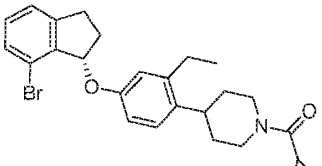
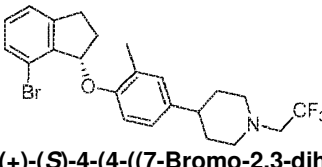


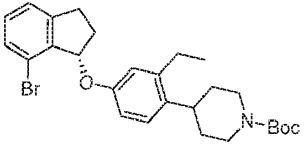
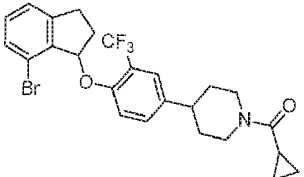
(+) enantiómero

El **Intermedio 3-3-B** experimentó una reacción con el **Intermedio 2-3** en las condiciones descritas para el **Intermedio 3-3. a)** para proporcionar el compuesto del título en >97% e.e. MS (ESI+) *m/z* 454,3 (M+H).

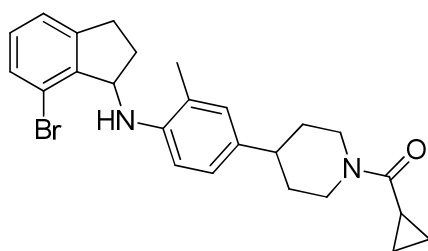
El exceso enantiomérico de la (4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-metilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona se determinó mediante SFC quiral utilizando CHIRALPAK® OJ-H gradiente de un 5-55% de IPA en CO<sub>2</sub>, 5mL/min; (+)-(4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-metilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona (t<sub>r</sub> = 2.38 min) y (-)-(4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-metilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona (t<sub>r</sub> = 2.70 min).

**Intermedio 3-4.** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando el **Intermedio 3-3-A** (racemato) o el **Intermedio 3-3-B** (>98% e.e.) empleando métodos similares a los descritos anteriormente para el **Intermedio 3-3. a)** utilizando los materiales de partida apropiados tal como se indica a continuación.

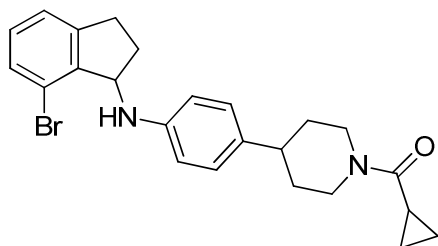
Intermedio	Estructura/Nombre químico	Material(es) de partida	Datos de MS o RMN
3-4-1	 <p data-bbox="325 517 852 600"><b>(±)-6-((7-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina</b></p>	Intermedio 2-6 e Intermedio 3-3-A	MS (ESI+) <i>m/z</i> 435,2 (M+H)
3-4-2	 <p data-bbox="325 947 852 1030"><b>(+)-(S)-4-(4-((7-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)oxi)-2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina</b></p>	Intermedio 2-6 e Intermedio 3-3-B	MS (ESI+) <i>m/z</i> 435,1 (M+H)
3-4-3	 <p data-bbox="325 1400 852 1482"><b>(+)-(S)-4-(4-((7-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-etilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona</b></p>	Intermedio 2-4-5 e Intermedio 3-3-B	MS (ESI+) <i>m/z</i> 468,2 (M+H)
3-4-4	 <p data-bbox="325 1785 852 1868"><b>(+)-(S)-4-(4-((7-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina</b></p>	Intermedio 2-7 e Intermedio 3-3-B	MS (ESI+) <i>m/z</i> 468,6 (M+H)

<p><b>3-4-5</b></p>  <p><b>(S)-4-(4-((7-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo</b></p>	<p><b>Intermedio 2-2 e Intermedio 3-3-B</b></p>	<p>MS (ESI+) <i>m/z</i> 500,2 (M+H)</p>
<p><b>3-4-6</b></p>  <p><b>(±)-4-(4-((7-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il(ciclopropil)metanona</b></p>	<p><b>Intermedio 2-4-2 e Intermedio 3-3-A</b></p>	<p>MS (ESI+) <i>m/z</i> 508,2 (M+H)</p>

**Intermedio 3-5-A. a). (±)-4-(4-((7-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-il(ciclopropil)metanona**

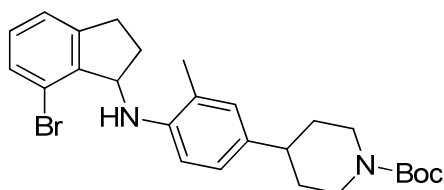


- 5 Una solución de 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (160 mg, 0.759 mmol) e **Intermedio 2-8** (196 mg, 0.759 mmol) en ácido acético glacial (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (161 mg, 0.759 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió otra porción de triacetoxiborohidruro sódico (161 mg, 0.759 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h. Se añadió otra porción de triacetoxiborohidruro (161 mg, 0.759 mmol) y después la mezcla se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 mL) y el pH de la mezcla se ajustó mediante adición de NH<sub>4</sub>OH al 33% hasta ~11. A continuación, la mezcla resultante se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash (gradiente de 0-40% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 453,2 (M+H).
- 10
- 15 **Intermedio 3-5-A. b). (+)-4-(4-((7-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-il(ciclopropil)metanona** y **(-)-4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-il(ciclopropil)metanona**
- 20 La resolución de los enantiómeros de (±)-4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-il(ciclopropil)metanona se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALCEL® OJ-H con un 25% de MeOH en CO<sub>2</sub> para proporcionar (+)-4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-il(ciclopropil)metanona (*t<sub>r</sub>* = 2.93 min) y (-)-4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-il(ciclopropil)metanona (*t<sub>r</sub>* = 3.58 min).
- Intermedio 3-5-B. (±)-4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)fenil)piperidin-1-il(ciclopropil)metanona**



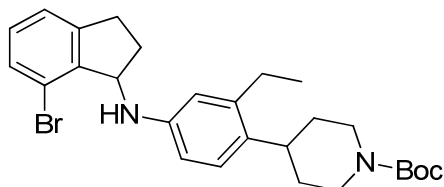
El compuesto del título se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el **Intermedio 3-5-A. a)** partiendo del **Intermedio 2-9**. MS (ESI+)  $m/z$  439,2 (M+H).

5 **Intermedio 3-5-C. (±)-4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidine-1-carboxilato de tert-butilo**



Una mezcla de 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (400 mg, 2.00 mmol), 4-(4-amino-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 2-13**) (600 mg, 2.07 mmol) y TsOH.H<sub>2</sub>O (50 mg, 0.263 mmol) en tolueno/dimetilacetamida (20 mL/5 mL) se agitó en condiciones de reflujo durante 19 h y posteriormente se enfrió hasta 0 °C, y después se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). A continuación, se añadió a la mezcla de reacción NaB(OAc)<sub>3</sub>H (1 g, 4.72 mmol), seguido de AcOH (2 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y después se vertió en H<sub>2</sub>O. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con un 5% de NaHCO<sub>3</sub> ac., H<sub>2</sub>O y salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y posteriormente se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (heptano/EtOAc = de 1/0 a 85/15) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  485,3 (M+H).

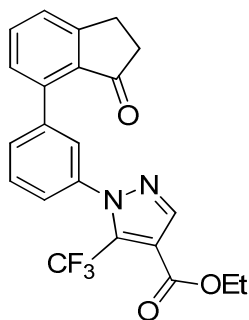
15 **Intermedio 3-5-D. (±)-4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo**



El compuesto del título se preparó mediante una reacción de 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona con 4-(4-amino-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 2-10**) mediante el procedimiento similar al descrito en la síntesis del **Intermedio 3-5-C**. MS (ESI+)  $m/z$  499,3 (M+H).

20 **Intermedio 3-6. 1-(3-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;**

25

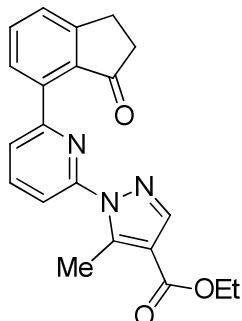


Se añadió aducto Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (87 mg, 0.107 mmol) a una mezcla de 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (225 mg, 1.066 mmol) e **Intermedio 1-6-1** (481 mg, 1.173 mmol) en dioxano (5 mL) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> acuoso 2 M (1.1 mL, 2.132 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió Celite®. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash utilizando gel de sílice con un gradiente de un 0-50% de

30

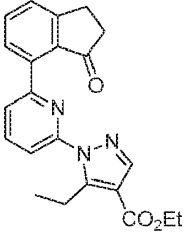
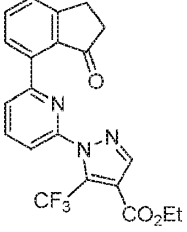
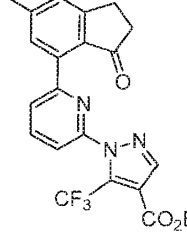
EtOAc/heptano para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,16 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 7,69 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 2H), 7,53 – 7,50 (m, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 4,36 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,23 – 3,17 (m, 2H), 2,72 – 2,66 (m, 2H), 1,37 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

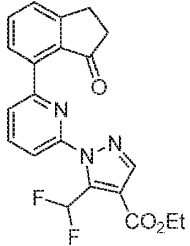
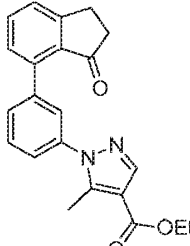
**Intermedio 3-7. 5-Metil-1-(6-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



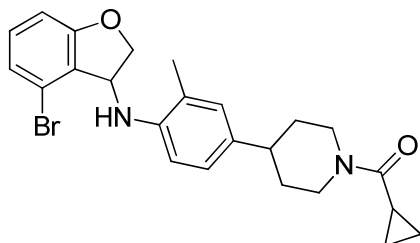
5 A una mezcla de **Intermedio 1-3** (1.03 g, 3.31 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.84 g, 3.31 mmol), KOAc (0.65 g, 6.61 mmol) en dioxano (11 ml) se añadió aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio (II)-éter *tert*-butil metílico (N.º CAS 1028206-58-7, 0.11 g, 0.165 mmol). A continuación, la  
 10 mezcla se agitó a 120 °C bajo la irradiación microondas durante 45 minutos. Se añadió entonces a la mezcla una solución de 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (0.66 g, 3.14 mmol) en dioxano (11 mL), seguida de carbonato sódico (1M en agua; 8.3 mL, 8.27 mmol) y aducto Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (N.º CAS 95464-05-4; 0.14 g, 0.165 mmol). A continuación, la mezcla completa se agitó con irradiación microondas durante 30 min a 110 °C. Se añadió Celite® a la  
 15 mezcla de reacción y la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gradiente de 0-50% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  362,3 (M+H).

**Intermedio 3-8.** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando métodos similares a los descritos anteriormente para el **Intermedio 3-7** utilizando los materiales de partida apropiados.

Intermedio	Estructura/Nombre químico	Material(es) de partida	Datos de MS o RMN
3-8-1	 <p data-bbox="325 611 935 674"><b>5-Etil-1-(6-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo</b></p>	<b>Intermedio 1-4-2</b> y 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona	MS (ESI+) <i>m/z</i> 376,3 (M+H).
3-8-2	 <p data-bbox="325 1137 935 1200"><b>1-(6-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo</b></p>	<b>Intermedio 1-2-1</b> y 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona	MS (ESI+) <i>m/z</i> 416,2 (M+H).
3-8-3	 <p data-bbox="325 1637 935 1722"><b>1-(6-(6-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo</b></p>	<b>Intermedio 1-2-1</b> <b>Intermedio 3-1-E</b>	MS (ESI+) <i>m/z</i> 430,3 (M+H).

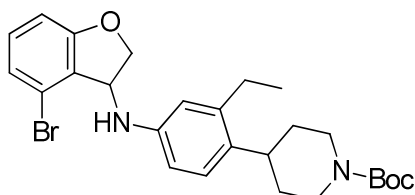
<p><b>3-8-4</b></p>  <p><b>5-(Difluorometil)-1-(6-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo</b></p>		<p><b>Intermedio 1-4-6</b> y 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona</p>	<p>MS (ESI+) <i>m/z</i> 398,3 (M+H).</p>
<p><b>3-8-5</b></p>  <p><b>5-Metil-1-(3-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo</b></p>		<p><b>Intermedio 1-5</b> y 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona</p>	<p>MS (ESI+) <i>m/z</i> 361,3 (M+H).</p>

**Intermedio 3-9.** ( $\pm$ )-4-(4-((4-Bromo-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-il(ciclopropil)metanona



- 5 Se añadió cianoborohidruro sódico (377 mg, 6.00 mmol) a una solución del **Intermedio 2-8** (776 mg, 3.00 mmol), 4-bromobenzofuran-3(2H)-ona (N.<sup>o</sup> CAS 1020966-78-2; 640 mg, 3.00 mmol), y AcOH (860  $\mu$ l, 15.00 mmol) en MeOH (15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas antes de añadir otra porción de cianoborohidruro sódico (377 mg, 6.00 mmol). Después de un total de 24 horas de agitación, la mezcla de reacción se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y bicarbonato sódico ac. saturado. La fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y el filtrado se concentró sobre Celite<sup>®</sup>. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 457,3 (M+H).

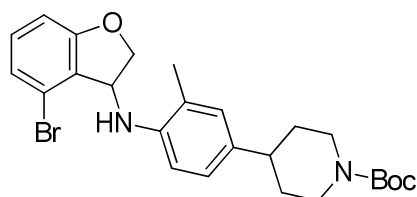
10 **Intermedio 3-10.** ( $\pm$ )-4-(4-((4-Bromo-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 15 El compuesto del título se sintetizó partiendo de 4-bromo-benzofuran-1-ona y 4-(4-amino-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 2-10**) mediante un método similar descrito para la síntesis del **Intermedio 3-5-C**, pero utilizando NaCNBH<sub>3</sub> en lugar de NaB(OAc)<sub>3</sub>H. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,15-7,03 (m, 3H), 6,82 (d, *J*=8,4

Hz, 1H), 6,46-6,44 (m, 2H), 5,07-5,06 (m, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,24 (s a, 2H), 3,93 (s a, 1H), 2,78-2,70 (m, 3H), 2,62 (c,  $J=7,6, 15,2$  Hz, 2H), 1,72-1,58 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,26 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

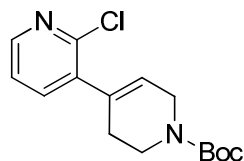
**Intermedio 3-11. ( $\pm$ )-4-(4-((4-Bromo-2,3-dihydrobenzofuran-3-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



5 El compuesto del título se sintetizó partiendo de 4-bromo-benzofuran-1-ona y 4-(4-amino-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 2-13**) mediante un método similar descrito para la síntesis del **Intermedio 3-5-C**, pero utilizando  $\text{NaCNBH}_3$  en lugar de  $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ .  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,17-7,08 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,84 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H), 6,45 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 5,07 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H), 4,71 (dd,  $J=6,8, 9,2$  Hz, 1H), 4,55 (dd,  $J=2,8, 9,6$  Hz, 1H), 4,22 (s a, 2H), 3,85 (s, 1H), 2,78 (s a, 2H), 2,57-2,51 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,79 (d,  $J=12,8$  Hz, 2H), 1,63-1,59 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

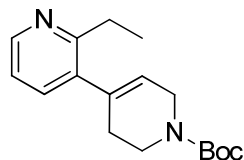
**Intermedio 3-12.**

**Intermedio 3-12-A. 2-cloro-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-1'(2'*H*)-carboxilato de *tert*-butilo**



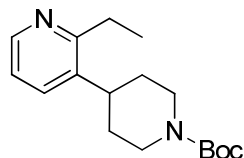
15 A una solución de 3-bromo-2-cloropiridina (N.º CAS 52200-48-3, 2,89 g, 15 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2'*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (N.º CAS 286961-14-6, 4,87 g, 15,75 mmol) en tolueno (100 mL)/etanol (15 mL) se añadieron una solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2 N (22,5 mL, 45,0 mmol) y  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0,87 g, 0,75 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y después se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (heptano/EtOAc = de 1/0 a 1/2) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  295,1, 297,1 (M+H).

**Intermedio 3-12-B. 2-etil-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-1'(2'*H*)-carboxilato de *tert*-butilo**



25 A una solución de 2-cloro-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridino]-1'(2'*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 3,39 mmol) en THF (20 mL) se añadieron aducto  $\text{Pd(dppf)Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,208 g, 0,254 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido (1,407 g, 10,18 mmol), seguidos de dietilzinc (15% p/p en tolueno, 10,68 mL). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a 50 °C durante 3 h. La reacción a 0 °C se desactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. A continuación, la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y después se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 0/1) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  289,6 (M+H).

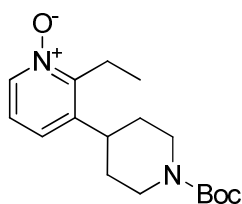
**Intermedio 3-12-C. 4-(2-etilpiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



35 Una mezcla de 2-etil-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridino]-1'(2'*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (810 mg, 2,81 mmol) y Pd/C al 10% húmedo (299 mg, 0,281 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 0,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®, que se enjuagó con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  291,4 (M+H).

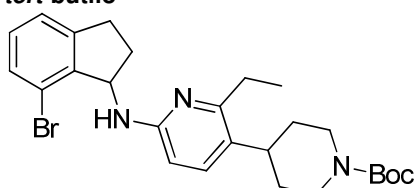
**Intermedio 3-12-D. 1-Óxido de 3-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-etilpiridina**





A una solución de 4-(2-etilpiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (350 mg, 1.2 mmol) en cloroformo (15 mL) se añadió *m*-CPBA (77% de pureza, 520 mg, 3.0 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. La reacción se desactivó después con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 1 N y una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturada. A continuación, se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. a la mezcla. La mezcla de reacción se extrajo entonces tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El residuo resultante se absorbió en gel de sílice, que se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (de un 0 a un 15% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 307,2 (M+H).

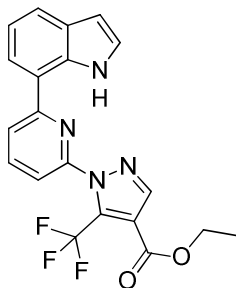
**Intermedio 3-12. (±)-4-(6-((7-Bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)-2-etilpiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



A una solución de 7-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina (*ACS Med. Chem. Lett.* 2011, 2, 565-570) (346 mg, 1.63 mmol) y 1-óxido de 3-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-etilpiridina (250 mg, 0.816 mmol) y DIPEA (143 µL, 0.816 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL), se añadió PyBrOP (761 mg, 1.632 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 76 h. La reacción se desactivó con solución de ácido cítrico 1 N. Después, se separó la bifase. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El residuo resultante se absorbió en gel de sílice (de un 0 a un 60% de EtOAc en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 499,9 (M+H).

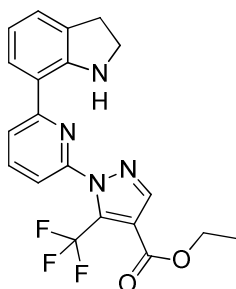
**Intermedio 4-1.**

**Ejemplo 4-1-A. 1-(6-(1*H*-indol-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo**



Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (N.º CAS 13965-03-2, 46.2 mg, 0.066 mmol) a una solución de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (N.º CAS 642494-37-9; 448 mg, 1.842 mmol) e **Intermedio 1-1** (600 mg, 1.648 mmol) en acetonitrilo (8.0 mL) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1.0 M (5.27 mL, 5.27 mmol). La mezcla de reacción se selló y se agitó a 70 °C durante 16 h, tras lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de un lecho de Celite®. El filtrado se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y, a continuación, se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (heptano/EtOAc = de 100/0 a 50/50) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 401,1 (M+H).

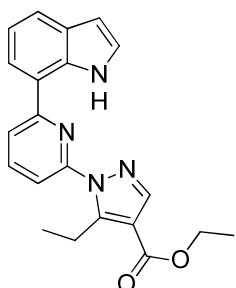
**Intermedio 4-1. 1-(6-(indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo**



Se añadieron trietilsilano (N.º CAS 617-86-7; 1.08 g, 9.24 mmol) y TFA (1.05 g, 9.24 mmol) a una solución de **Intermedio 4-1-A** (370 mg, 0.924 mmol) en diclorometano (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y después se concentró. El residuo resultante se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase orgánica aislada se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (heptano/EtOAc = 100/0 a 50/50) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (s, 1 H) 7,80 - 8,02 (m, 2 H) 7,51 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=7,45 Hz, 1 H) 7,14 (d, *J*=7,20 Hz, 1 H) 6,71 (t, *J*=7,58 Hz, 1 H) 4,40 (c, *J*=7,07 Hz, 2 H) 3,67 (t, *J*=8,46 Hz, 2 H) 3,07 (t, *J*=8,40 Hz, 2 H) 1,40 (t, *J*=7,14 Hz, 3 H).

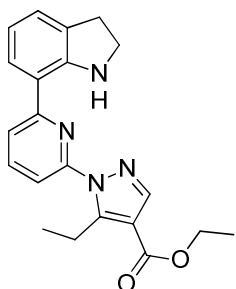
**Intermedio 4-2.**

**Intermedio 4-2-A. 1-(6-(1*H*-indol-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo**



Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) 0.11 g, 0.154 mmol) a una solución de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (0.84 g, 3.45 mmol) e **Intermedio 1-4-2** (1 g, 3.08 mmol) en acetonitrilo (16 mL) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1.0 M (9.25 mL, 9.25 mmol). La mezcla de reacción se selló y se agitó a 70 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y después se filtró a través de un lecho de Celite®. El filtrado se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y, a continuación, se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (0-50% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 361,3 (M+H).

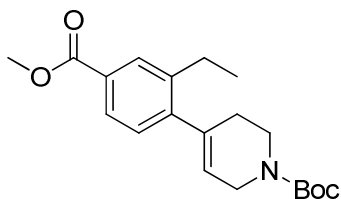
**Intermedio 4-2. 5-etil-1-(6-(indolin-7-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo**



Se añadieron trietilsilano (2.7 mL, 17 mmol) y TFA (1.3 mL, 17 mmol) a una solución de **Intermedio 4-2-A** (611 mg, 1.7 mmol) en diclorometano (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y después se concentró. El residuo resultante se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase orgánica aislada se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (gradiente de un 0-50% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 363,3 (M+H).

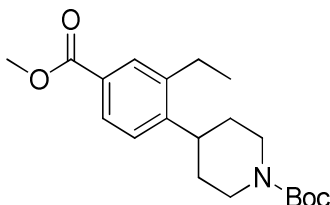
**Intermedio 5-1.**

**Intermedio 5-1-A. 4-(2-etil-4-metoxycarbonil)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo**



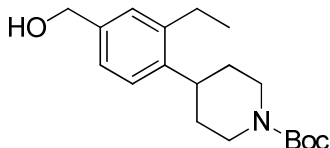
5 A una mezcla de 4-bromo-3-etilbenzoato de metilo (N.º CAS 1008769-90-1) (1.4 g, 5.76 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (N.º CAS 286961-14-6, 2.32 g, 7.49 mmol) en DMF se añadió fosfato potásico ac. 2.0 M (8.64 mL, 17.28 mmol), seguido de aducto de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (260 mg, 0.317 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 2.0 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®. El filtrado se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó después con H<sub>2</sub>O, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y, a continuación, se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (gradiente de un 0-50% EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroparamo-*d*) δ 7,90 (s, 1 H) 7,81 (dd, *J*=7,96, 1,52 Hz, 1 H) 7,12 (d, *J*=7,96 Hz, 1 H) 5,57 (s a, 1 H) 4,04 (s a, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,63 (t, *J*=5,49 Hz, 2 H) 2,65 (c, *J*=7,58 Hz, 2 H) 2,34 (s a, 2 H) 1,51 (s, 9 H) 1,22 (t, *J*=7,58 Hz, 3 H).

10 **Intermedio 5-1-B. 4-(2-etil-4-metoxicarbonil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



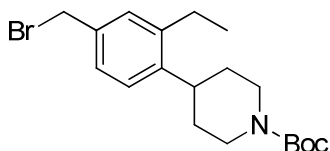
15 Una mezcla de **Intermedio 5-1-A** (1.75 g, 5.07 mmol) y Pd/C al 10% (175 mg) en EtOH (200 mL) se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite® que posteriormente se enjuagó con EtOH. A continuación, el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título directamente. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroparamo-*d*) δ 7,81 - 7,88 (m, 2 H) 7,23 - 7,26 (m, 1 H) 4,27 (s a, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 2,88 - 2,99 (m, 1 H) 2,82 (t, *J*=11,75 Hz, 2 H) 2,73 (c, *J*=7,49 Hz, 2 H) 1,59 - 1,78 (m, 4 H) 1,49 (s, 9 H) 1,23 - 1,27 (t, *J*=8,0 Hz, 3 H).

20 **Intermedio 5-1. 4-(2-etil-4-(hidroximetil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



25 A una solución de **Intermedio 5-1-B** (1.3 g, 3.74 mmol) en THF (16 mL) se añadió una solución de hidruro de litio y aluminio 1.0 M en THF (4.5 mL, 4.5 mmol) gota a gota. A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se desactivó con una solución de NaOH 0.5 M, y posteriormente se diluyó con H<sub>2</sub>O y EtOAc. La mezcla se filtró entonces a través de un lecho de Celite®. A continuación, se separó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (gradiente de un 0-50% EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,98 - 7,19 (m, 3 H) 5,02 (t, *J*=5,68 Hz, 1 H) 4,41 (d, *J*=5,68 Hz, 2 H) 4,07 (d, *J*=12,00 Hz, 2 H) 2,77 - 2,96 (m, 3 H) 2,64 (c, *J*=7,49 Hz, 2 H) 1,58 - 1,68 (m, 2 H) 1,45 - 1,55 (m, 2 H) 1,37 - 1,44 (m, 9 H) 1,15 (t, *J*=7,52 Hz, 3 H).

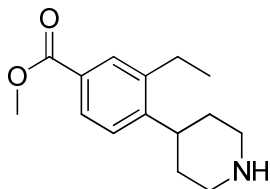
30 **Intermedio 5-2. 4-(4-bromometil)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



Se añadieron trifenilfosfina (723 mg, 2,76 mmol) y  $\text{CBr}_4$  (916 mg, 2,76 mmol) a una solución de **Intermedio 5-1** (840 mg, 2.63 mmol) en diclorometano (14 mL). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y posteriormente se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash (gradiente de un 0-20% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título.  $m/z$  326,2 (M-*t*Bu+2H).

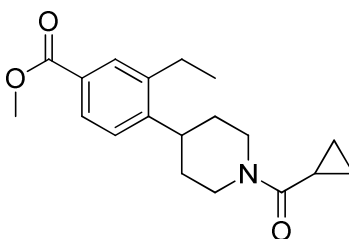
5 **Intermedio 5-3.**

**Intermedio 5-3-A. 3-Etil-4-(piperidin-4-il)benzoato de metilo**



10 Una mezcla de **Intermedio 5-1-B** (3.5 g, 10.1 mmol) y TFA (10 mL) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0.5h, y posteriormente se concentró. El residuo resultante se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , que se lavó después sucesivamente con  $\text{NaHCO}_3$  sat. y salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y después se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  248,3 (M+H).

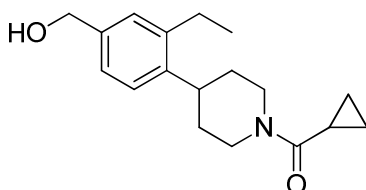
**Intermedio 5-3-B. 4-(1-(Ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbenzoato de metilo**



15 A una solución de **Intermedio 5-3-A** (2.23 g, 9.02 mmol) y trietilamina (1.89 mL, 13.5 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) a 0 °C se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (1.13 mL, 10.8 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La reacción se desactivó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. Después, la mezcla se extrajo dos veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas combinadas se secaron entonces con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y después se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 0/1) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  316,4 (M+H).

20

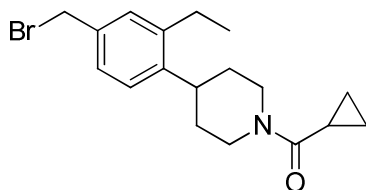
**Intermedio 5-3-C. Ciclopropil(4-(2-etil-4-(hidroximetil)fenil)piperidin-1-il)metanona**



25 A una solución de **Intermedio 5-3-B** (4.2 g, 13.3 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C se añadió  $\text{LiBH}_4$  (2 M en THF, 20 mL, 40 mmol), seguida de MeOH (3.2 mL). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y posteriormente a 60 °C durante 2 h. La reacción se desactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. a 0 °C. La mezcla se concentró y posteriormente se diluyó con salmuera, y posteriormente se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y después se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 0/1) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  288,3 (M+H).

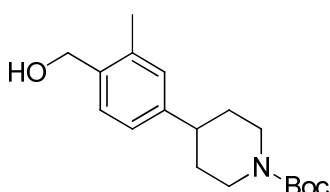
30

**Intermedio 5-3. (4-(4-Bromometil-2-etilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona.**



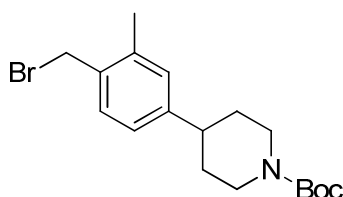
- 5 A una solución de **Intermedio 5-3-C** (600 mg, 2.09 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) se añadió CBr<sub>4</sub> (1.04 g, 3.13 mmol), seguida de cloruro de PPh<sub>3</sub> (0.82 g, 3.13 mmol). Posteriormente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y posteriormente se lavó dos veces con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (heptano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 350,3, 352,1 (M+H).

**Intermedio 5-4. 4-(4-(hidroximetil)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



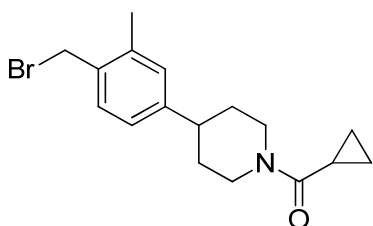
- 10 El compuesto del título se sintetizó partiendo de 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (N.º CAS 148547-19-7) tal como se ha descrito en la síntesis del **Intermedio 5-1**. MS (ESI+) *m/z* 306,2 (M+H).

**Intermedio 5-5. 4-(4-bromometil)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



- 15 El compuesto del título se sintetizó a partir del **Intermedio 5-4** mediante el método descrito para la síntesis del **Intermedio 5-2**. MS (ESI+) *m/z* 368,3 (M+H).

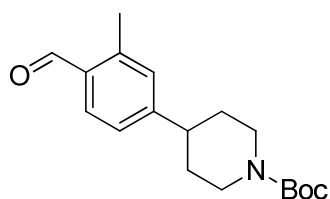
**Intermedio 5-6. (4-(4-Bromometil)-3-etilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona.**



- 20 El compuesto del título se sintetizó partiendo de 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo tal como se ha descrito en la síntesis del **Intermedio 5-3**. MS (ESI+) *m/z* 336,1 (M+H).

**Intermedio 6-1.**

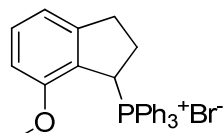
**Intermedio 6-1-A. 4-(4-formil-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



- 25 A una mezcla de 4-(4-(hidroximetil)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, **Intermedio 5-4**, (1.04 g, 3.41 mmol) y H<sub>2</sub>O (0.06 mL, 3.41 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (34 mL) se añadió peryodinano de Dess-Martin (1.59 g, 3.75 mmol). A

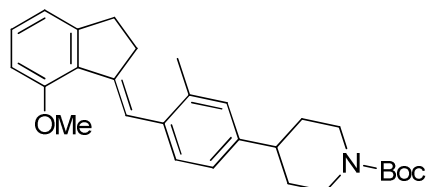
continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaOH 1 N (15 mL), y posteriormente se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se hizo pasar a través de un separador de fases ISOLUTE® y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,24 (s, 1H), 7,77 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J*=7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 4,36-4,22 (m, 2H), 2,89-2,76 (m, 2H), 2,76-2,62 (m, 4H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

**Intermedio 6-1-B. Bromuro de (7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)trifenilfosfonio**



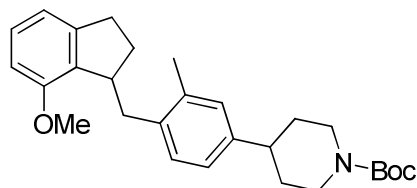
Una mezcla de 7-metoxiindan-1-ol (N.º CAS 34985-44-9) (0.86 g, 5.23 mmol) y bromhidrato de trifenilfosfina (1.85 g, 5.23 mmol) en tolueno (10.5 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h, y posteriormente se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente de la mezcla heterogénea resultante se decantó y posteriormente se añadió éter dietílico a la mezcla, que después se agitó durante 0.5 h a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración y posteriormente se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 409,3 (M-Br).

**Intermedio 6-1-C. 4-(4-((7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno)metil)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



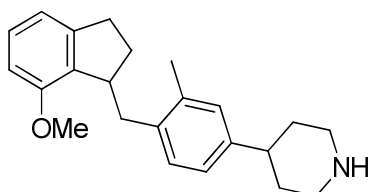
A una solución de bromuro de (7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)trifenilfosfonio (1.22 g, 2.50 mmol) en THF (12.5 mL) a temperatura ambiente se añadió *tert*-butóxido potásico (1 M en THF) (2.74 mL, 2.74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. A continuación, a la mezcla de reacción se añadió una solución de 4-(4-formil-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.75 g, 2.49 mmol) en THF (12.5 mL). Posteriormente, la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y posteriormente se lavó con NH<sub>4</sub>Cl semisaturado. La fase orgánica se hizo pasar a través de un separador de fases ISOLUTE® y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 434,3 (M+H).

**Intermedio 6-1-D. (±)-4-(4-((7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



Una mezcla de 4-(4-((7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno)metil)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.72 g, 1.67 mmol) y Pd/C (10%, 0.09 g, 0.83 mmol) en MeOH/EtOAc (20 mL/2 mL) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®, que se enjuagó con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 380,3 (M-*t*Bu+2H).

**Intermedio 6-1-E. (±)-4-(4-((7-Metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)-3-metilfenil)piperidina**

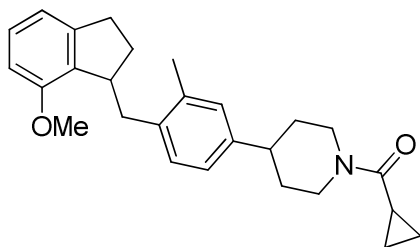


A una solución de 4-(4-((7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0.3 mg, 0.68 mmol) en MeOH (2 mL) a 0 °C se añadió HCl 4 M en dioxano (0.34 mL, 1.37 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante h. La reacción se desactivó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 1 M (aprox. 1.5 mL). Después, la mezcla se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de

un separador de fases ISOLUTE® y posteriormente se concentraron para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  336,3 (M+H).

**Intermedio 6-1-F.** (±)-Ciclopropil(4-(4-((7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)-3-metilfenil)piperidin-1-il)metanona

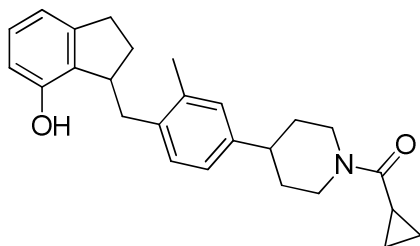
5



A una solución de 4-(4-((7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)-3-metilfenil)piperidina (79 mg, 0.235 mmol) y DIPEA (82  $\mu$ L, 0.471 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.4 mL) a 0 °C se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (23.5  $\mu$ L, 0.259 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h y, a continuación, se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A continuación, la fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , y se hizo pasar a través de un separador de fases, y posteriormente se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  404,3 (M+H).

10

**Intermedio 6-1-G.** (±)-Ciclopropil(4-(4-((7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)-3-metilfenil)piperidin-1-il)metanona

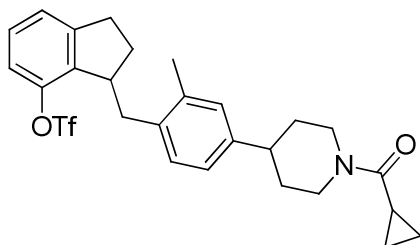


15

A una solución de ciclopropil(4-(4-((7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)-3-metilfenil)piperidin-1-il)metanona (270 mg, 0.67 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.7 mL) a -78 °C se añadió una solución de  $\text{BBr}_3$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.34 mL, 1.34 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se desactivó con una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. La fase orgánica se hizo pasar a través de un separador de fases ISOLUTE® y posteriormente se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  390,3 (M+H).

20

**Intermedio 6-1.** Trifluorometanosulfonato de (±)-3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo



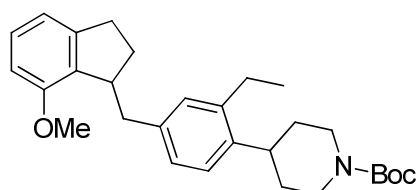
25

A una solución de ciclopropil(4-(4-((7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)-3-metilfenil)piperidin-1-il)metanona (156 mg, 0.40 mmol) y piridina (97  $\mu$ L, 1.20 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.0 mL) a 0 °C se añadió  $\text{Tf}_2\text{O}$  (95  $\mu$ L, 0.56 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1.5 h. La reacción se desactivó con una mezcla de HCl 1 M y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. y se hizo pasar a través de un separador de fases ISOLUTE®, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  522,3 (M+H).

30

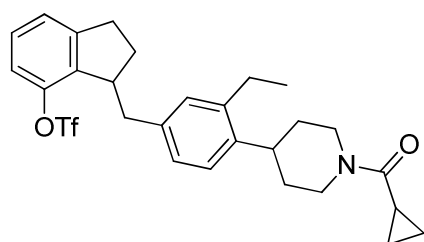
**Intermedio 6-2.**

**Intermedio 6-2-A.** (±)4-(2-etil-4-((7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.



El compuesto del título se sintetizó mediante el método similar tal como se ha descrito en la síntesis del **Intermedio 6-1** (es decir, **6-1-A**→**6-1-B**→**6-1-C**→**6-1-D**), pero utilizando 4-(2-etil-4-(hidroximetil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 5-1**) en lugar de **Intermedio 5-4**. MS (ESI+)  $m/z$  450,3 (M+H).

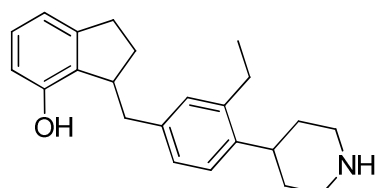
5 **Intermedio 6-2** Trifluorometanosulfonato de (±)-3-(4-(1-(ciclopropanocarbonyl)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-ilo



El compuesto del título se sintetizó mediante el método similar tal como se ha descrito para la síntesis del **Intermedio 6-1** (es decir, **6-1-D**→**6-1-E**→**6-1-F**→**6-1-G**→**6-1**) partiendo de (±)-4-(2-etil-4-((7-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, **Intermedio 6-2-A**. MS (ESI+)  $m/z$  536,2 (M+H).

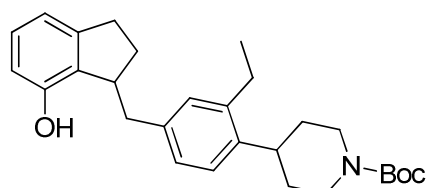
10 **Intermedio 6-3.**

**Intermedio 6-3-A** (±)-3-(3-Etil-4-(piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-ol



15 A una solución de 4-(2-etil-4-((7-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, **Intermedio 6-2-A**, (1.52 g, 3.38 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (34 mL) a -78 °C se añadió una solución de BBr<sub>3</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 M, 10 mL, 10 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A continuación, la reacción se desactivó con cuidado con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera y posteriormente se hizo pasar a través de un separador de fases ISOLUTE®. La fase orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  336,5 (M+H).

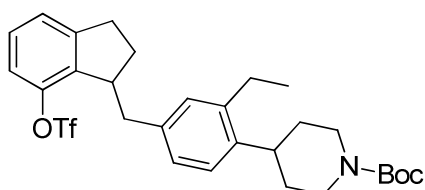
20 **Intermedio 6-3-B.** (±)-4-(2-etil-4-((7-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



25 A una solución de (±)-3-(3-etil-4-(piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-ol (1.14 g, 3.40 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (0.89 g, 4.08 mmol) en THF (17 mL) a 0 °C se añadió trietilamina (0.71 mL, 5.1 mmol). La mezcla se agitó durante 0.5 h y, a continuación, se diluyó con EtOAc. A continuación, la mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y posteriormente se hicieron pasar a través de un separador de fases y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  380,2 (M-*t*Bu+2H).

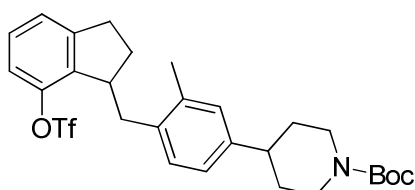
30 **Intermedio 6-3.** (±)-4-(2-Etil-4-((7-metil-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo





A una solución de ( $\pm$ )-4-(2-etil-4-((7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (540 mg, 1.24 mmol) y piridina (0.30 mL, 3.72 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12.4 mL) a 0 °C se añadió  $\text{Tf}_2\text{O}$  (0.29 mL, 1.73 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y después se lavó sucesivamente con HCl 1 N y  $\text{NaHCO}_3$  sat. A continuación, la fase orgánica se hizo pasar a través de un separador de fases ISOLUTE® y se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  512,2 (M-*t*Bu+2H).

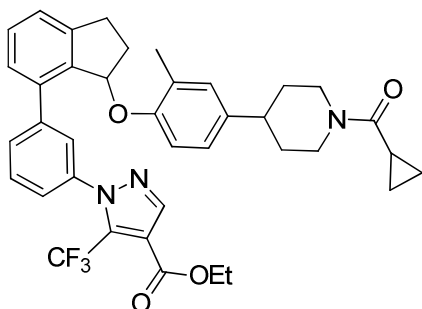
**Intermedio 6-4.** ( $\pm$ )-4-(3-Metil-4-((7-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



El compuesto del título se sintetizó mediante el método similar tal como se ha definido en la síntesis del **Intermedio 6-3**, pero utilizando ( $\pm$ )-4-(4-((7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 6-1-D). MS (ESI+)  $m/z$  554,2 (M+H).

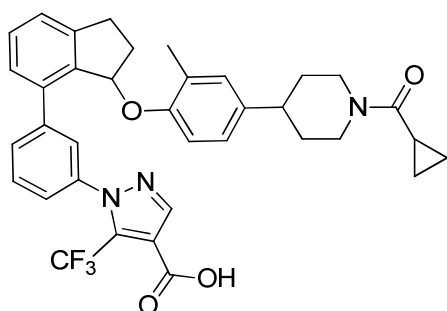
**Ejemplo 1.**

**Ejemplo 1-A.** ( $\pm$ )-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



Se añadió aducto  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17.79 mg, 0.022 mmol) a una mezcla de **Intermedio 3-3. a)** (99 mg, 0.218 mmol) e **Intermedio 1-6-1** (98 mg, 0.240 mmol) en dioxano (1.0 mL) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2 M en water; 218  $\mu\text{l}$ , 0.436 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió Celite® y se concentró la mezcla resultante. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash utilizando gel de sílice con un gradiente de un 0-50% de EtOAc/heptano para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  658,4 (M+H).

**Ejemplo 1. a).** ácido (+)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico



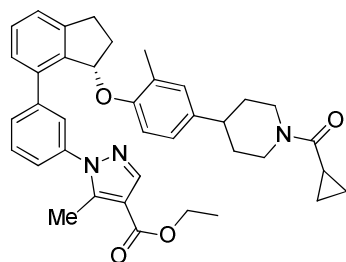
Se añadió LiOH (1 M en agua; 0.785 mL, 0.785 mmol) gota a gota a una solución de **Ejemplo 1-A** (103.2 mg, 0.157 mmol) en MeOH (0.78 mL) y THF (0.78 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió HCl 1 N (0.79 mL) para desactivar la base en exceso y, a continuación, la mezcla resultante se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante HPLC en fase inversa (HC-B) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,95 (s, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 2H), 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 3H), 6,92 – 6,86 (m, 1H), 6,86 – 6,82 (m, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,25 – 3,16 (m, 2H), 3,00 – 2,91 (m, 1H), 2,78 – 2,63 (m, 2H), 2,34 – 2,21 (m, 2H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,96 – 1,88 (m, 4H), 1,88 – 1,79 (m, 1H), 1,67 – 1,41 (m, 2H), 0,94 – 0,86 (m, 2H), 0,86 – 0,79 (m, 2H). HRMS; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 630,2580, observado 630,2615.

**Ejemplo 1. b). ácido (+)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido (-)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico**

La resolución de los enantiómeros del ácido (±)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AD-H con un 20% (NH<sub>4</sub>OH 5mM en 2-propanol) en CO<sub>2</sub> para proporcionar ácido (+)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (t<sub>r</sub> = 5.85 min) y ácido (-)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (t<sub>r</sub> = 6.95 min).

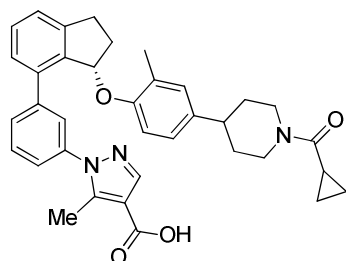
**Ejemplo 2.**

**Ejemplo 2-A. (+)-(S)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



El **Ejemplo 2-A** se preparó tal como se describe en el **Ejemplo 1-A** utilizando el **Intermedio 3-3. b)** y el **Intermedio 1-5** para proporcionar (+)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo. MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 604,4 (M+H).

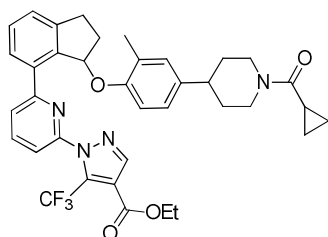
**Ejemplo 2. Ácido (+)-(S)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**



Se añadió LiOH (2 M en agua; 760 µl, 1.52 mmol) gota a gota a una solución de **Ejemplo 2-A** (92 mg, 0.152 mmol) en MeOH (1.5 mL) y THF (1.5 mL) a temperatura ambiente y posteriormente se calentó hasta 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 1.55 mL de HCl 1 N y la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (HC-B) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,85 (s, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 2H), 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 6,91 – 6,86 (m, 1H), 6,85 – 6,83 (m, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,72 – 5,67 (m, 1H), 4,64 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,01 – 2,92 (m, 1H), 2,79 – 2,64 (m, 2H), 2,44 – 2,33 (m, 1H), 2,23 – 2,16 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,05 – 1,97 (m, 1H), 1,97 – 1,77 (m, 5H), 1,67 – 1,43 (m, 2H), 0,93 – 0,85 (m, 2H), 0,85 – 0,79 (m, 2H). HRMS; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 576,2862, observado 576,2864.

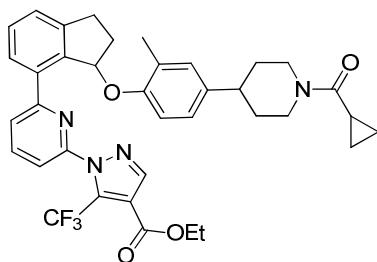
**Ejemplo 3.**

**Ejemplo 3-A. a). (±)-1-(6-(3-(4-(1-(Ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



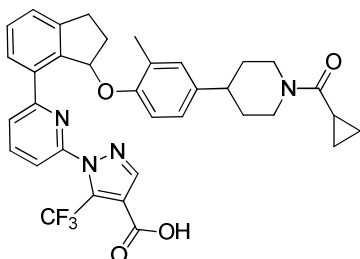
5 Se añadió aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio (II) - éter *t*-butil metílico (N.º CAS 1028206-58-7; 4.37 mg, 6.49 µmol) a una solución de **Intermedio 1-2-1** (62.3 mg, 0.195 mmol), bis(pinacolato)diboro (49.5 mg, 0.195 mmol) y KOAc (38.2 mg, 0.390 mmol) en dioxano (0.65 mL) y el espacio vacío se purgó con N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C con irradiación microondas durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió una solución de **Intermedio 3-3. a** (59 mg, 0.130 mmol) en dioxano (0.65 mL), seguida de carbonato sódico (1 M en agua, 195 µl, 0.195 mmol) y aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio (II) - éter *t*-butil metílico (N.º CAS 1028206-58-7; 4.37 mg, 6.49 µmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C con irradiación microondas durante 30 min. Se añadió Celite® a la mezcla de reacción y la mezcla se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna flash (gradiente de un 0-50% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 659,4 (M+H).

10 **Ejemplo 3-A. b.** (+)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo y (-)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



20 La resolución de los enantiómeros del (±)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® OJ-H con un gradiente de un 5% a un 55% de MeOH en CO<sub>2</sub> para proporcionar (+)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (*t<sub>r</sub>* = 2.02 min) y (-)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (*t<sub>r</sub>* = 2.19 min).

25 **Ejemplo 3a. ácido (+)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico**



30 Se añadió LiOH (ac. 1 M, 660 µL, 0.660 mmol) a una solución del **Ejemplo 3-A. b**) (isómero (+), *t<sub>r</sub>* = 2.02 min) (87 mg, 0.132 mmol) en MeOH (1.3 mL) y THF (1.3 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadió HCl (ac. 1 M, 660 µL, 0.66 mmol) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.97 (s, 1H), 7.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 6.82 – 6.75 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.39 – 6.34 (m, 1H), 4.64 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.24 – 3.16 (m, 2H), 3.05 – 2.95 (m, 1H), 2.78 – 2.64 (m, 2H), 2.59 – 2.47 (m, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 1H),

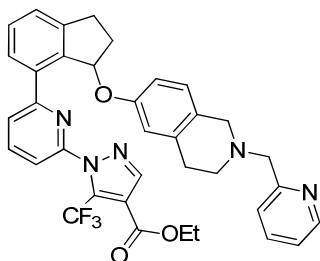
2,05 – 1,97 (m, 1H), 1,92 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,61 – 1,44 (m, 2H), 0,93 – 0,86 (m, 2H), 0,86 – 0,78 (m, 2H). HRMS; calculado para C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 631,2532, observado 631,2572.

**Ejemplo 3b. ácido (-)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico**

5 El isómero (-) en el **Ejemplo 3-A. b)** (*t<sub>r</sub>* = 2.19 min) se saponificó tal como se describe en el **Ejemplo 1. a)** y posteriormente se purificó mediante HPLC en fase inversa (HC-B) para proporcionar el compuesto del título. Los datos de <sup>1</sup>H RMN y HRMS fueron sustancialmente idénticos al **Ejemplo 3a**.

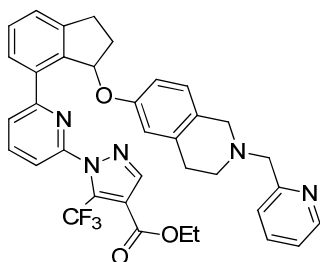
**Ejemplo 4.**

10 **Ejemplo 4-A. a).** (±)-1-(6-(3-((2-(Piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



15 El **Ejemplo 4-A. a)** se preparó tal como se describe en el **Ejemplo 3-A** utilizando el **Intermedio 1-2-1** y el **Intermedio 3-1** para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 640,2(M+H).

15 **Ejemplo 4-A. b).** (+)-1-(6-(3-((2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y (-)-1-(6-(3-((2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

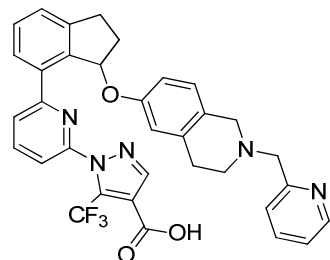


20 La resolución de los enantiómeros del (±)-1-(6-(3-((2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AD-H con un gradiente de un 5% a un 55% de IPA en CO<sub>2</sub> para proporcionar

25 (-)-1-(6-(3-((2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (*t<sub>r</sub>* = 3.01 min) y (+)-1-(6-(3-((2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (*t<sub>r</sub>* = 3.42 min).

30 **Ejemplo 4a. ácido (+)-1-(6-(3-((2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico**

30



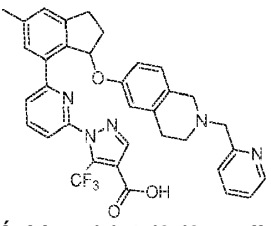
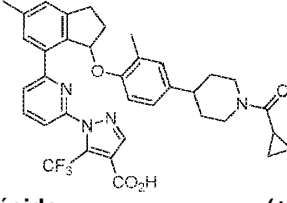
35 Se añadió LiOH (ac.) (457 µL, 0.915 mmol) gota a gota a una solución de **Ejemplo 4-A. b)** (isómero (+), *t<sub>r</sub>* = 3.42 min) (117 mg, 0.183 mmol) en THF (0.9 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. Se añadió MeOH (0.9 mL) a la mezcla y posteriormente la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió HCl 1 N (0.92 mL) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-B) para proporcionar el

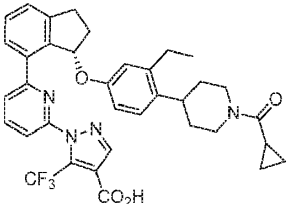
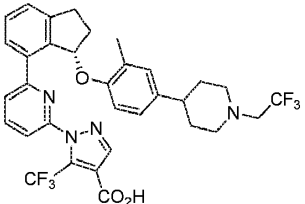
compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,61 – 8,54 (m, 1H), 7,96 – 7,85 (m, 2H), 7,82 – 7,77 (m, 2H), 7,70 – 7,60 (m, 2H), 7,52 – 7,37 (m, 4H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,45 – 6,40 (m, 1H), 6,37 – 6,32 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,19 (dd, J = 16,0, 8,0 Hz, 1H), 3,10 – 3,02 (m, 2H), 3,02 – 2,93 (m, 1H), 2,93 – 2,86 (m, 2H), 2,52 – 2,38 (m, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 1H). HRMS; calculado para C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 612,2222, observado 612,2199.

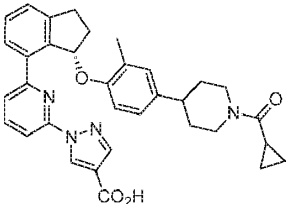
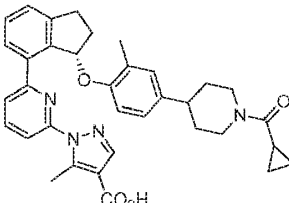
5 **Ejemplo 4b. ácido (-)-1-(6-(3-((2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico**

10 El isómero (-) en el **Ejemplo 4-A. b)** (t<sub>r</sub> = 3.01 min) se saponificó tal como se describe en el **Ejemplo 4a** y se purificó mediante HPLC en fase inversa (HC-B) para proporcionar el compuesto del título. Los datos de <sup>1</sup>H RMN y HRMS fueron sustancialmente idénticos al **Ejemplo 4a**.

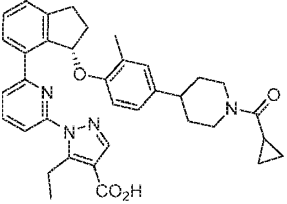
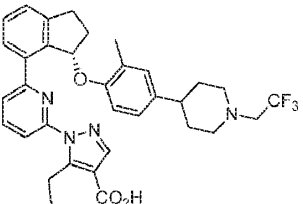
**Ejemplo 5.** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando métodos similares a los descritos anteriormente en el **Ejemplo 3** y/o el **Ejemplo 4** utilizando los materiales de partida apropiados.

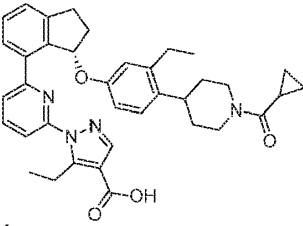
Ejemplo	Estructura/Nombre químico	Material(es) de partida	Datos de MS o RMN
5-1	 <p>Ácido (±)-1-(6-(6-metil-3-((2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico</p>	Intermedio 1-2-1 e Intermedio 3-2-1	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,49-8,54 (m, 1H), 7,93-8,05 (m, 2H), 7,83 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 7,75-7,81 (m, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 2H), 6,77 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 6,40-6,48 (m, 2H), 6,13-6,18 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,03-3,11 (m, 1H), 2,83-2,94 (m, 1H), 2,64-2,74 (m, 4H), 2,44-2,57 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,30-2,38 (m, 1H), 2,01-2,11 (m, 1H). HRMS; calculado para C <sub>35</sub> H <sub>31</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> (M+H) 626,2379, observado 626,2415.
5-2	 <p>ácido (±)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico</p>	Intermedio 1-2-1 e Intermedio 3-2-2	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,92 (s, 1H), 7,88 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,82 - 6,78 (m, 2H), 6,70 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 6,30 - 6,27 (m, 1H), 4,64 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 1H), 4,45 (d, <i>J</i> = 13,3 Hz, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 2H), 2,99 - 2,89 (m, 1H), 2,78 - 2,64 (m, 2H), 2,54 - 2,46 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,92 (d, <i>J</i> = 13,1 Hz, 1H), 1,83 (d, <i>J</i> = 13,1 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,64 - 1,43 (m, 2H), 0,93 - 0,79 (m, 4H). HRMS; calculado para C <sub>36</sub> H <sub>36</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> (M+H) 645,2689, observado 645,2698.

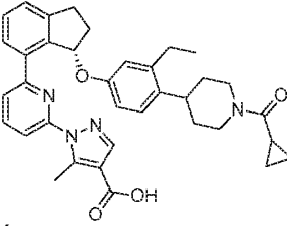
5-3	 <p><b>ácido (+)-(S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico</b></p>	<p><b>Intermedio 1-2-1 e Intermedio 3-4-3</b></p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,92 - 7,86 (m, 2H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,41 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,59 - 6,51 (m, 1H), 6,48 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,71 - 4,61 (m, 1H), 4,52 - 4,42 (m, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 2H), 3,05 - 2,92 (m, 2H), 2,75 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 2,67 - 2,54 (m, 2H), 2,48 - 2,36 (m, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,78 - 1,49 (m, 3H), 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,95 - 0,78 (m, 4H). HRMS calculado para C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 645,2689, observado 645,2744.</p>
5-4	 <p><b>Ácido (+)-(S)-1-(6-(3-(2-metil-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico</b></p>	<p><b>Intermedio 1-2-1 e Intermedio 3-4-4</b></p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,92 (s, 1H), 7,89 (dd, J=7,8, 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,53 (dd, J=0,7, 8,0 Hz, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H), 6,78-6,82 (m, 2H), 6,68-6,72 (m, 1H), 6,34 (dd, J=2,8, 6,4 Hz, 1H), 3,16-3,25 (m, 1H), 3,04-3,14 (m, 4H), 2,95-3,04 (m, 1H), 2,42-2,56 (m, 3H), 2,31 - 2,41 (m, 1H), 2,08-2,18 (m, 1H), 1,67-1,80 (m, 4H), 1,65 (s, 3H). HRMS; calculado para C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 645,2300, observado 645,2324.</p>

5-5	 <p><b>Ácido</b> (+)-(S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico</p>	<p><b>Intermedio 1-4-4 e Intermedio 3-3. b)</b></p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,60 (d, <i>J</i>=0,6 Hz, 1H), 7,87-7,94 (m, 2H), 7,74 (d, <i>J</i>=7,6 Hz, 1H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,41-7,51 (m, 2H), 6,92 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 6,77 (dd, <i>J</i>=1,7, 8,2 Hz, 1H), 6,56-6,62 (m, 2H), 4,54-4,63 (m, 1H), 4,36-4,44 (m, 1H), 3,17-3,26 (m, 2H), 3,02-3,12 (m, 1H), 2,79-2,90 (m, 1H), 2,62-2,72 (m, 1H), 2,47-2,58 (m, 1H), 2,12-2,23 (m, 1H), 1,95-2,03 (m, 1H), 1,64-1,82 (m, 2H), 1,33-1,54 (m, 5H), 0,77-0,94 (m, 4H). HRMS; calculado para C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 563,2658, observado 563,2669.</p>
5-6	 <p><b>Ácido</b> (+)-(S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico</p>	<p><b>Intermedio 1-3 e Intermedio 3-3. b)</b></p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,91 - 7,85 (m, 2H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,47 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 1H), 6,80 - 6,72 (m, 3H), 6,36 - 6,31 (m, 1H), 4,62 (d, <i>J</i> = 13,1 Hz, 1H), 4,42 (d, <i>J</i> = 12,1 Hz, 1H), 3,27 - 3,17 (m, 2H), 3,06 - 2,96 (m, 1H), 2,76 - 2,66 (m, 4H), 2,66 - 2,53 (m, 2H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,88 (d, <i>J</i> = 13,4 Hz, 1H), 1,80 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,60 - 1,39 (m, 2H), 0,92 - 0,78 (m, 4H). HRMS; calculado para C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 577,2815, observado 577,2859.</p>



5-7	 <p><b>Ácido (+)-(S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico</b></p>	<p><b>Intermedio 1-4-2 e Intermedio 3-3. b)</b></p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,93 (s, 1H), 7,84 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,47 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 1H), 6,85 - 6,81 (m, 2H), 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,28 - 6,23 (m, 1H), 4,62 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 3,25 - 3,19 (m, 2H), 3,05 - 2,96 (m, 1H), 2,77 - 2,62 (m, 2H), 2,58 - 2,47 (m, 1H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,88 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,80 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,66 - 1,41 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,93 - 0,79 (m, 4H). HRMS; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 591,2971, observado 591,2981.</p>
5-8	 <p><b>Ácido (+)-(S)-5-etil-1-(6-(3-(2-metil-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico</b></p>	<p><b>Intermedio 1-3 e Intermedio 3-4-4</b></p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroparamo-<i>d</i>) δ 7,98 (s, 1H), 7,68 - 7,53 (m, 4H), 7,41 - 7,28 (m, 2H), 6,87 - 6,78 (m, 2H), 6,74 - 6,65 (m, 1H), 5,95 - 5,86 (m, 1H), 3,45 - 3,26 (m, 2H), 3,18 (dt, J = 15,8, 7,8 Hz, 1H), 3,02 - 2,97 (m, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,89 - 2,82 (m, 1H), 2,43 - 2,35 (m, 2H), 2,33 - 2,25 (m, 2H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,73 - 1,64 (m, 4H), 1,17 (t, J = 7,3 Hz, 4H). HRMS; calculado para C<sub>37</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 605,2661, observado 605,2735.</p>

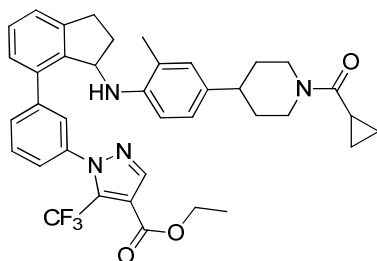
5-9	 <p><b>Ácido (+)-(S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico</b></p>	<p><b>Intermedio 1-4-2 e Intermedio 3-4-3</b></p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,93 (s, 1H), 7,89 (t, <i>J</i>=7,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, <i>J</i>=7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 7,47 (t, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i>=7,5, 1,3 Hz, 1H), 6,96 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1H), 6,58 - 6,51 (m, 1H), 6,51 - 6,46 (m, 1H), 6,18 (dd, <i>J</i>=6,2, 2,4 Hz, 1H), 4,65 (d, <i>J</i>=13,2 Hz, 1H), 4,46 (d, <i>J</i>=13,4 Hz, 1H), 3,29 - 3,15 (m, 4H), 3,04 - 2,93 (m, 2H), 2,74 (t, <i>J</i>=12,6 Hz, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 2H), 2,50 - 2,39 (m, 1H), 2,26 - 2,17 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,81 (d, <i>J</i>=13,4 Hz, 1H), 1,72 (d, <i>J</i>=13,6 Hz, 1H), 1,68 - 1,48 (m, 2H), 1,16 - 1,08 (m, 6H), 0,94 - 0,86 (m, 2H), 0,86 - 0,78 (m, 2H). HRMS; calculado para C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 605,3050, observado 605,3146.</p>
-----	---	---	---

5-10	 <p><b>Ácido (+)-(S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico</b></p>	<p><b>Intermedio 1-3 e Intermedio 3-4-3</b></p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,94-7,86 (m, 2H), 7,68 (dd, <i>J</i>=7,8, 0,8 Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,47 (t, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i>=7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,92 (d, <i>J</i>=8,8 Hz, 1H), 6,54-6,41 (m, 2H), 6,25 (dd, <i>J</i>=6,4, 2,8 Hz, 1H), 4,65 (d, <i>J</i>=13,1 Hz, 1H), 4,46 (d, <i>J</i>=13,4 Hz, 1H), 3,27-3,15 (m, 2H), 3,05-2,90 (m, 2H), 2,78-2,67 (m, 4H), 2,61-2,52 (m, 2H), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,80 (d, <i>J</i>=13,1 Hz, 1H), 1,72 (d, <i>J</i>=13,4 Hz, 1H), 1,66-1,45 (m, 2H), 1,12 (t, <i>J</i>=7,5 Hz, 3H), 0,95-0,86 (m, 2H), 0,86-0,77 (m, 2H). HRMS; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 591,2971, observado 591,2953.</p>
------	--	---	---

**Ejemplo 6.**

**Ejemplo 6-A.** (±)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

5

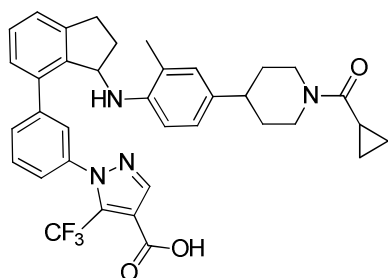


Una mezcla de **Intermedio 3-5-A. a)** (150 mg, 0.232 mmol) e **Intermedio 1-6-1** (95 mg, 0.232 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (1.2 mL) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> acuoso (2 M en agua; 232 μl, 0.463 mmol) se desgasificó utilizando una corriente Penta de gas nitrógeno durante 5 minutos. A continuación, se añadió aducto de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18.9 mg, 0.023 mmol) a la solución y la mezcla de reacción se calentó a 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el eluyente se purificó directamente mediante HPLC en fase inversa para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 657,3 (M+H).

10

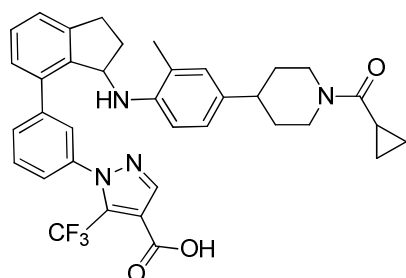
**Ejemplo 6. a).** ácido (±)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico

15



El **Ejemplo 6-A** (195 mg, 0.297 mmol) se disolvió en MeOH (3.0 mL) y THF (3.0 mL) y posteriormente se añadió LiOH (ac. 2 M) (1.485 mL, 1.485 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió HCl 1 N (1.5 mL) y la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el compuesto del título, que se purificó mediante HPLC en fase inversa (HC-B). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7,97 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 3H), 6,84 – 6,79 (m, 1H), 6,75 – 6,73 (m, 1H), 6,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,05 – 4,99 (m, 1H), 4,62 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,26 – 3,18 (m, 2H), 2,99 – 2,88 (m, 1H), 2,77 – 2,58 (m, 2H), 2,40 – 2,28 (m, 1H), 2,14 – 2,05 (m, 1H), 2,04 – 1,96 (m, 1H), 1,89 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,84 – 1,76 (m, 4H), 1,65 – 1,40 (m, 2H), 0,94 – 0,77 (m, 4H). HRMS; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 629,2740, observado 629,2668.

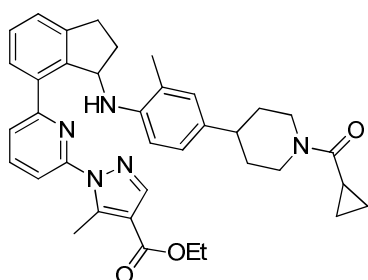
**Ejemplo 6. b).** **Ácido (+)-1-(3-(3-((4-(1-(Ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico** y **ácido (-)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



La resolución de los enantiómeros del ácido (±)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AD-H con un 25% de MeOH en CO<sub>2</sub> para proporcionar ácido (-)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (t<sub>r</sub> = 2.30 min) y ácido (+)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (t<sub>r</sub> = 3.05 min).

**Ejemplo 7.**

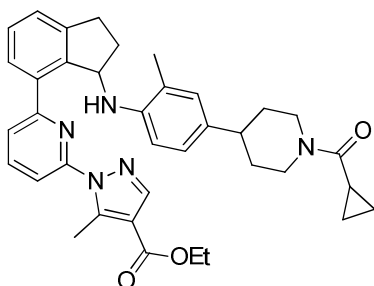
**Ejemplo 7-A. a).** **(±)-1-(6-(3-(4-(1-(Ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



Se acopló una trampa Dean-Stark a un matraz que contenía una solución de **Intermedio 2-8** (286 mg, 1.107 mmol), **Intermedio 3-7** (400 mg, 1.107 mmol), y TsOH (21 mg, 0.111 mmol) en tolueno anhidro (12 mL). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 22 horas, momento en el que la mezcla se concentró. El residuo crudo se disolvió de nuevo en EtOH anhidro (12 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (42 mg, 1.107 mmol) a la solución

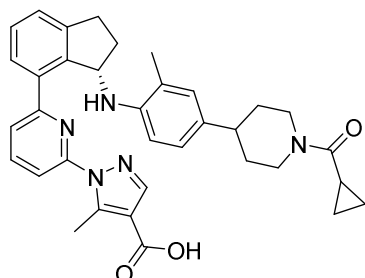
enfriada y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se desactivó con agua y cloruro amónico ac. saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se añadió Celite® a las fases orgánicas combinados y se concentró la mezcla. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash (gradiente de un 0-50% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 604,4 (M+H).

5 **Ejemplo 7-A. b).** (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo y (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



10 La resolución de los enantiómeros del (±)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AD-H con un gradiente de un 5% a un 55% de IPA en CO<sub>2</sub> para proporcionar (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (*t<sub>r</sub>* = 4.24 min) y (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (*t<sub>r</sub>* = 4.55 min).

15 **Ejemplo 7a. ácido** (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico



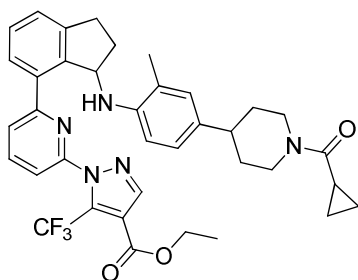
20 Se añadió LiOH (ac. 1 M, 2.8 mL, 2.8 mmol) gota a gota a una solución de **Ejemplo 7-A. b)** (isómero (+), *t<sub>r</sub>* = 4.24 min) (168 mg, 0.278 mmol) en MeOH (2.8 mL) y THF (2.8 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 2 h. Al terminar, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 2.9 mL de HCl 1 M. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el compuesto del título tras la purificación mediante HPLC en fase inversa (HC-B). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7,89 (s, 1H), 7,82 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 – 7,65 (m, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,53 – 7,50 (m, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 6,83 – 6,79 (m, 1H), 6,74 – 6,71 (m, 1H), 6,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,61 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,24 – 3,15 (m, 2H), 3,02 – 2,93 (m, 1H), 2,75 – 2,59 (m, 5H), 2,54 – 2,43 (m, 1H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 2,03 – 1,96 (m, 1H), 1,90 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,80 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,64 – 1,41 (m, 2H), 0,92 – 0,78 (m, 4H). HRMS; calculado para C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 576,2975, observado 576,3015. La estereoquímica absoluta del ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico se confirmó mediante difracción de monocristales de rayos X

25 **Ejemplo 7b. Ácido** (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

35 El **Ejemplo 7-A. b)** (isómero (-), *t<sub>r</sub>* = 4.55 min) se saponificó tal como se describe en el **Ejemplo 7a** para proporcionar el compuesto del título tras la purificación mediante HPLC en fase inversa (HC-B). Los datos de <sup>1</sup>H RMN y HRMS fueron sustancialmente idénticos al **Ejemplo 7a**.

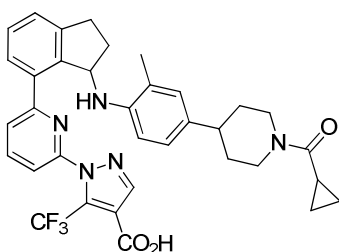
**Ejemplo 8.**

40 **Ejemplo 8-A.** (±)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



La aminación reductiva entre el **Intermedio 2-8** y el **Intermedio 3-8-2** se llevó a cabo tal como se describe en el **Ejemplo 7-A. a)** para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  658,5 (M+H).

5 **Ejemplo 8. a).** **Ácido ( $\pm$ )-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



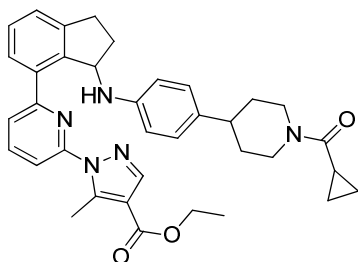
El **Ejemplo 8-A** se saponificó tal como se describe en el **Ejemplo 1. a)** para proporcionar el compuesto del título tras la purificación mediante HPLC en fase inversa (HC-B).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,98 – 7,91 (m, 2H), 7,91 – 7,87 (m, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 1H), 7,51 – 7,47 (m, 1H), 7,43 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,85 – 6,80 (m, 1H), 6,74 – 6,71 (m, 1H), 6,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,63 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,26 – 3,16 (m, 2H), 2,98 – 2,89 (m, 1H), 2,79 – 2,61 (m, 2H), 2,42 – 2,31 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 2,05 – 1,97 (m, 1H), 1,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,67 – 1,45 (m, 2H), 0,93 – 0,78 (m, 4H). HRMS; calculado para  $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$  (M+H) 630,2692, observado 630,2451.

15 **Ejemplo 8. b).** **Ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(Ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico** y **ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico**

20 La resolución de los enantiómeros del ácido ( $\pm$ )-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® OJ-H con un 20% de (NH<sub>4</sub>OH 5 mM en MeOH) en CO<sub>2</sub> para proporcionar ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico ( $t_r$  = 3.10 min) y ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico ( $t_r$  = 4.40 min).

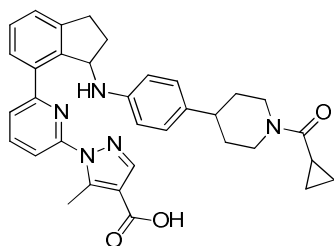
**Ejemplo 9.**

**Ejemplo 9-A.** **( $\pm$ )-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



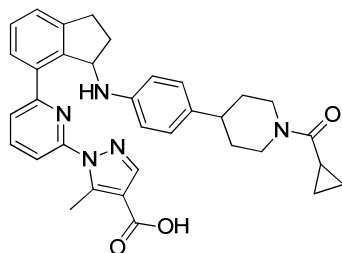
30 La aminación reductiva entre el **Intermedio 3-7** y el **Intermedio 2-9** se llevó a cabo tal como se describe en el **Ejemplo 7-A** para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  590,5 (M+H).

**Ejemplo 9. a).** **ácido ( $\pm$ )-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**



El **Ejemplo 9-A** se saponificó tal como se describe en el **Ejemplo 2** para proporcionar el compuesto del título tras la purificación mediante HPLC en fase inversa.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,94 (s, 1H), 7,91 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,85 – 7,80 (m, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,43 – 7,38 (m, 2H), 6,87 – 6,82 (m, 2H), 6,44 – 6,38 (m, 2H), 5,25 – 5,21 (m, 1H), 4,62 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H), 4,43 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H), 3,23 – 3,15 (m, 2H), 2,97 – 2,88 (m, 1H), 2,77 – 2,59 (m, 5H), 2,38 – 2,26 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 2,04 – 1,96 (m, 1H), 1,89 (d,  $J = 13,3$  Hz, 1H), 1,80 (d,  $J = 13,3$  Hz, 1H), 1,64 – 1,41 (m, 2H), 0,93 – 0,78 (m, 4H). HRMS; calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_3$  (M+H) 562,2818, observado 562,2833.

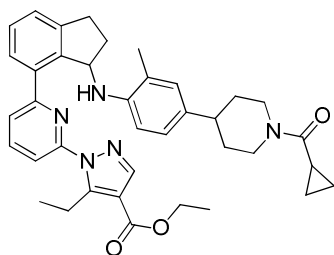
**Ejemplo 9. b).** ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



La resolución de los enantiómeros del ácido ( $\pm$ )-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AD-H con un 5% de ( $\text{NH}_4\text{OH}$  5 mM en MeOH) en  $\text{CO}_2$  para proporcionar ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico ( $t_r = 3.68$  min) y ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico ( $t_r = 4.10$  min).

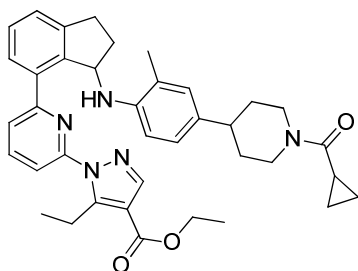
**Ejemplo 10.**

**Ejemplo 10-A. a).** ( $\pm$ )-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



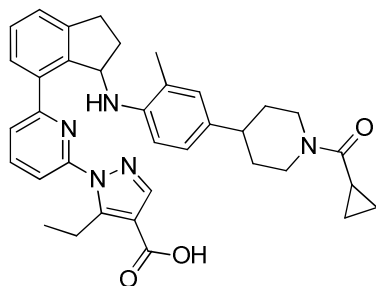
La aminación reductiva entre el **Intermedio 2-8** y el **Intermedio 3-8-1** se llevó a cabo tal como se describe en el **Ejemplo 7-A. a)** para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  618,4 (M+H).

**Ejemplo 10-A. b).** (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



La resolución de los enantiómeros del ( $\pm$ )-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® OJ-H con un gradiente de un 30% a un 45% de IPA en CO<sub>2</sub> para proporcionar (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo ( $t_r$  = 3.77 min) y (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo ( $t_r$  = 5.85 min).

**Ejemplo 10a. ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico**



Se añadió LiOH (ac. 1 M) (1.20 mL, 1.20 mmol) gota a gota a una solución de **Ejemplo 10-A** (isómero +),  $t_r$  = 3.77 min) (74,6 mg, 0.121 mmol) en MeOH (1.2 mL) y THF (1.2 mL). La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió HCl 1 N (ac. 1.3 mL). La suspensión resultante se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante HPLC en fase inversa (HC-B) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7,92 (s, 1H), 7,88 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,78 – 7,74 (m, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 2H), 7,43 – 7,40 (m, 2H), 6,84 – 6,80 (m, 1H), 6,74 – 6,72 (m, 1H), 6,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,33 – 5,28 (m, 1H), 4,62 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,21 – 3,15 (m, 3H), 3,11 – 3,04 (m, 1H), 3,01 – 2,92 (m, 1H), 2,77 – 2,58 (m, 2H), 2,50 – 2,40 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,04 – 1,96 (m, 1H), 1,88 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,81 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,64 – 1,42 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,91 – 0,80 (m, 4H). HRMS; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 590,3131, observado 590,3145.

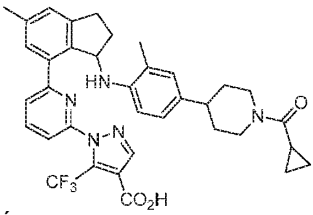
**Ejemplo 10b. Ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico**

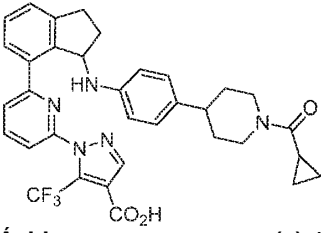
El isómero (-) en el **Ejemplo 10-A. b)** ( $t_r$  = 5.85 min) se saponificó tal como se describe en el **Ejemplo 10a** y posteriormente se purificó mediante HPLC en fase inversa (HC-B) para proporcionar el compuesto del título. Los datos de <sup>1</sup>H RMN y HRMS fueron sustancialmente idénticos al **Ejemplo 10a**.

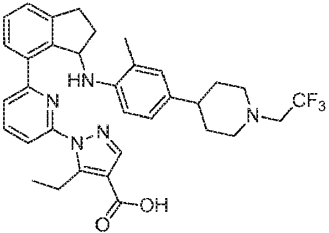
**Ejemplo 11.** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando métodos similares a los descritos anteriormente para el **Ejemplo 7-A. a)** utilizando los de partida apropiados.

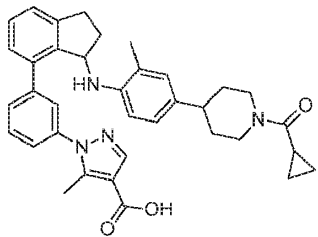
Ejemplo	Estructura/Nombre químico	Material(es) de partida	Datos de HRMS y RMN
---------	---------------------------	-------------------------	---------------------



<p>11-1</p>	 <p><b>Ácido</b> (±)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico</p>	<p><b>Intermedio 2-8 e Intermedio 3-8-3</b></p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,94 - 7,89 (m, 2H), 7,89 - 7,85 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,25 - 7,23 (m, 1H), 6,84 - 6,81 (m, 1H), 6,75 - 6,71 (m, 1H), 6,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,20 - 5,16 (m, 1H), 4,63 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 2,77 - 2,61 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,96 - 1,89 (m, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,67 - 1,44 (m, 2H), 0,92 - 0,79 (m, 4H). HRMS; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 644,2848, observado 644,2841.</p>
-------------	--	---	---

<p><b>11-2</b></p>	 <p><b>Ácido</b> <span style="float: right;">(±)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico</span></p>	<p><b>Intermedio 3-5-B e Intermedio 1-2-1</b></p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,96 - 7,91 (m, 3H), 7,64 (dd, J = 5,5, 3,3 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 5,8, 2,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,15 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,24 - 3,16 (m, 2H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,78 - 2,63 (m, 2H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,90 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,69 - 1,44 (m, 2H), 0,93 - 0,78 (m, 4H). HRMS; calculado para C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 616,2535, observado 616,2557.</p>
--------------------	---	---	---

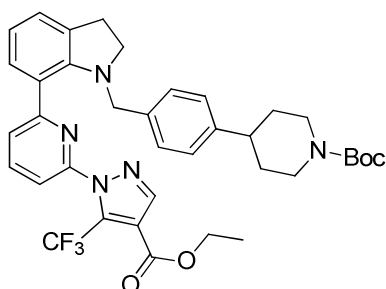
11-3	 <p><b>Ácido</b> (±)-5-etil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico</p>	<p><b>Intermedio 3-8-1 e</b> <b>Intermedio 2-11</b></p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,92 (s, 1H), 7,87 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,44 - 7,40 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,75 - 6,72 (m, 1H), 6,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,32 - 5,28 (m, 1H), 3,23 - 3,15 (m, 3H), 3,10 - 3,02 (m, 4H), 3,01 - 2,92 (m, 1H), 2,51 - 2,40 (m, 3H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,76 - 1,71 (m, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,4 Hz, 3H). HRMS; calculado para C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 604,2899, observado 604,2890.</p>
------	---	---	---

11-4	 <p><b>ácido</b> (±)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico</p>	<b>Intermedio 3-5-A. a) e Intermedio 1-5</b>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,87 (s, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 2H), 7,49 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 3H), 6,84 - 6,79 (m, 1H), 6,74 - 6,71 (m, 1H), 6,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,15 - 5,11 (m, 1H), 4,61 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,23 - 3,15 (m, 2H), 3,01 - 2,92 (m, 1H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,54 - 2,43 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,09 - 1,96 (m, 2H), 1,88 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,79 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,63 - 1,41 (m, 2H), 0,92 - 0,78 (m, 4H). HRMS; calculado para C <sub>36</sub> H <sub>39</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> (M+H) 575,3022, observado 575,3071.
------	--	--	--

**Ejemplo 12.**

**Ejemplo 12-A.** 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)indolin-1-il)metil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5

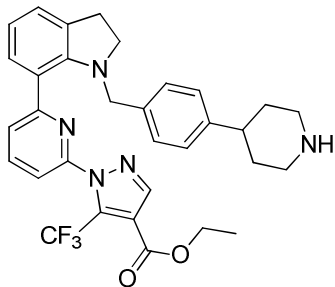


Se añadieron trifenilfosfina (117 mg, 0.446 mmol) y CBr<sub>4</sub> (N.º CAS 558-13-4, 148 mg, 0.446 mmol) a una solución de 4-(4-(hidroximetil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (N.º CAS 864359-18-2; 130 mg, 0.446 mmol) en diclorometano (3.0 mL). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, momento en el que la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se disolvió en DMF (1.0 mL). A continuación, la solución en

10

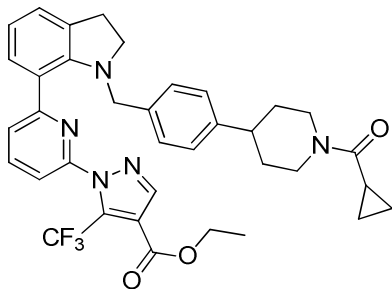
DMF se añadió gota a gota a una suspensión de **Intermedio 4-1** (125 mg, 0.311 mmol) y  $K_2CO_3$  (119 mg, 0.932 mmol) en DMF (1.0 mL). La mezcla se agitó a 65 °C durante 3 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y  $H_2O$ . Después, se separó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó tres veces con salmuera, se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (heptano/EtOAc = 100/0 a 60/40) para proporcionar el compuesto del título.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,09 (s, 1 H) 7,79 (d,  $J=7,20$  Hz, 1 H) 7,68 (t,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,39 (d,  $J=7,07$  Hz, 2 H) 7,16 (dd,  $J=7,14, 1,07$  Hz, 1 H) 7,03 - 7,12 (m, 4 H) 6,87 (t,  $J=7,45$  Hz, 1 H) 4,38 (c,  $J=7,07$  Hz, 2 H) 4,22 (s a, 2 H) 3,94 (s, 2 H) 3,39 (t,  $J=8,59$  Hz, 2 H) 3,03 (t,  $J=8,53$  Hz, 2 H) 2,79 (t,  $J=12,44$  Hz, 2 H) 2,51 - 2,67 (m, 1 H) 1,79 (d,  $J=13,14$  Hz, 2 H) 1,55 - 1,67 (m, 2 H) 1,45 - 1,51 (m, 9 H) 1,39 (t,  $J=7,14$  Hz, 3 H).

**Ejemplo 12-B. 1-(6-(1-(4-(piperidin-4-il)bencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



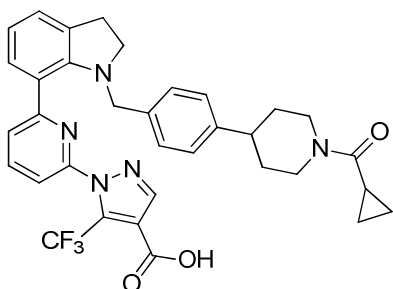
Una solución del **Ejemplo 12-A** (230 mg, 0.34 mmol) y TFA (1 mL) en  $CH_2Cl_2$  (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se repartió entre EtOAc y  $NaHCO_3$  saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y posteriormente se concentró para proporcionar el compuesto del título.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,09 (s, 1 H) 7,77 - 7,83 (m, 1 H) 7,68 (t,  $J=7,77$  Hz, 1 H) 7,39 (dd,  $J=7,83, 0,76$  Hz, 2 H) 7,16 (dd,  $J=7,20, 1,14$  Hz, 1 H) 7,10 (s, 4 H) 6,87 (t,  $J=7,45$  Hz, 2 H) 4,38 (c,  $J=7,20$  Hz, 2 H) 3,94 (s, 2 H) 3,39 (t,  $J=8,59$  Hz, 2 H) 3,19 (d,  $J=12,00$  Hz, 2 H) 3,03 (t,  $J=8,59$  Hz, 2 H) 2,74 (td,  $J=12,16, 2,34$  Hz, 2 H) 2,51 - 2,65 (m, 1 H) 1,81 (d,  $J=12,88$  Hz, 2 H) 1,71 (s a, 1 H) 1,54 - 1,68 (m, 2 H) 1,39 (t,  $J=7,14$  Hz, 2 H).

**Ejemplo 12-C. 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)bencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0.032 mL, 0.354 mmol) a una solución del **Ejemplo 12-B** (170 mg, 0.295 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 mL) y TEA (0.21 mL) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, tras lo cual la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se repartió entre EtOAc y  $H_2O$ . La fase orgánica aislada se lavó con salmuera, se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (heptano/EtOAc = de 100/0 a 20/80) para proporcionar el compuesto del título.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,09 (s, 1 H) 7,79 (d,  $J=7,71$  Hz, 1 H) 7,65 - 7,73 (m, 1 H) 7,39 (d,  $J=7,83$  Hz, 2 H) 7,17 (d,  $J=7,20$  Hz, 1 H) 7,09 (c,  $J=8,29$  Hz, 4 H) 6,88 (t,  $J=7,45$  Hz, 1 H) 4,76 (s a, 1 H) 4,38 (c,  $J=7,12$  Hz, 3 H) 3,88 - 4,00 (m, 2 H) 3,39 (t,  $J=8,59$  Hz, 2 H) 3,19 (s a, 1 H) 3,03 (t,  $J=8,53$  Hz, 2 H) 2,56 - 2,81 (m, 2 H) 1,89 (s a, 2 H) 1,79 (m, 1 H) 1,63 (s a, 2 H) 1,39 (t,  $J=7,14$  Hz, 3 H) 1,01 (s a, 2 H) 0,77 (dd,  $J=7,89, 2,72$  Hz, 2 H).

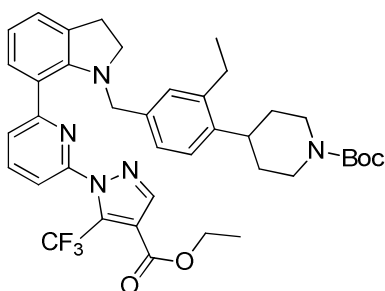
**Ejemplo 12. ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)bencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



Se añadió LiOH (2 M en agua; 185  $\mu$ L, 0.37 mmol) gota a gota a una solución del **Ejemplo 12-C** (80 mg, 0.124 mmol) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a -2. A continuación, la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa (HC-B) para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,88 (s, 1 H) 7,73 - 7,85 (m, 2 H) 7,48 (dd,  $J=7,71$ , 1,01 Hz, 1 H) 7,30 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 7,14 (dd,  $J=7,20$ , 1,14 Hz, 1 H) 7,09 (s, 4 H) 6,79 - 6,87 (m, 1 H) 4,64 (d,  $J=13,64$  Hz, 1 H) 4,46 (d,  $J=11,87$  Hz, 1 H) 3,92 (s, 2 H) 3,58 - 3,64 (m, 1 H) 3,55 (t,  $J=5,62$  Hz, 1 H) 3,36 - 3,42 (m, 1 H) 3,00 (t,  $J=8,65$  Hz, 2 H) 2,72 - 2,84 (m, 1 H) 2,63 - 2,69 (m, 1 H) 1,98 - 2,08 (m, 1 H) 1,68 - 1,83 (m, 4 H) 0,85 - 0,92 (m, 2 H) 0,81 (d,  $J=7,96$  Hz, 2 H). HRMS; calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$  (M+H) 616,2535, observado 616,2536.

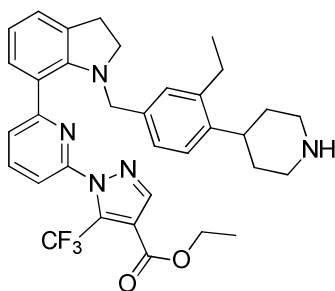
### Ejemplo 13.

**Ejemplo 13-A.** 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)indolin-1-il)metil)2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se añadieron trifetilfosfina (723 mg, 2,76 mmol) y  $\text{CBr}_4$  (916 mg, 2,76 mmol) a una solución de **Intermedio 5-1** (840 mg, 2.63 mmol) en diclorometano (14 mL). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y posteriormente se concentró. El residuo resultante se disolvió en DMF (6 mL). A continuación, la solución en DMF se añadió gota a gota a una suspensión de **Intermedio 4-1** (325 mg, 0.808 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (311 mg, 3.423 mmol) en DMF (2.0 mL). La mezcla se agitó a 65  $^\circ\text{C}$  durante 3 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$ . Después, se separó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó tres veces con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash (gradiente de un 0-40% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  704,6 (M+H)

**Ejemplo 13-B.** 1-(6-(1-(3-etil-4-(piperidin-4-il)bencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

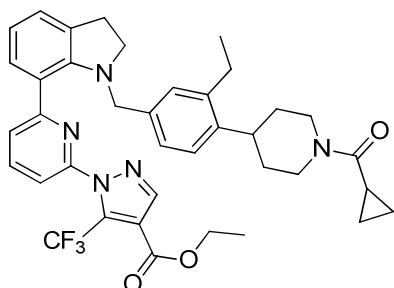


Una solución del **Ejemplo 13-A** (517 mg, 0.735 mmol) y HCl 4 N en solución de dioxano (2 mL) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante

se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase orgánica aislada se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y posteriormente se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 604,4 (M+H).

**Ejemplo 13-C.** 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

5

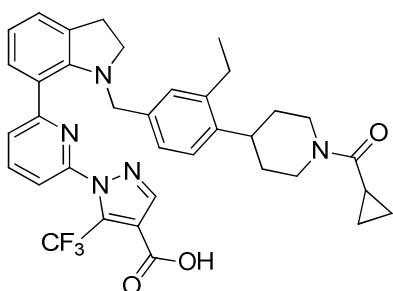


Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0.028 mL, 0.309 mmol) a una solución del **Ejemplo 13-B** (143 mg, 0.237 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) y TEA (0.165 mL, 1.187 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y posteriormente se concentró. El residuo resultante se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica aislada se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash (gradiente de un 0-80% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 672,5 (M+H).

10

**Ejemplo 13.** ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico

15



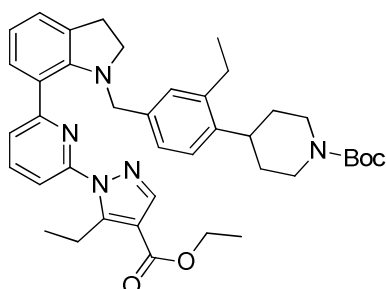
Se añadió LiOH (2.0 M en H<sub>2</sub>O; 167 µl, 0.335 mmol) gota a gota a una solución del **Ejemplo 13-C** (75 mg, 0.112 mmol) en EtOH (1 mL) y THF (1 mL). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El pH de la mezcla se ajustó mediante adición de HCl acuoso 1 N hasta ~2. A continuación, la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (HC-B) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7,94 (s, 1 H) 7,73 - 7,86 (m, 2 H) 7,48 (dd, *J*=7,64, 1,07 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=6,82 Hz, 1 H) 7,14 (dd, *J*=7,20, 1,14 Hz, 1 H) 7,02 - 7,07 (m, 1 H) 6,92 - 6,98 (m, 1 H) 6,88 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H) 6,83 (t, *J*=7,52 Hz, 1 H) 4,66 (d, *J*=12,76 Hz, 1 H) 4,47 (d, *J*=13,64 Hz, 1 H) 3,91 (s, 2 H) 3,41 (t, *J*=8,65 Hz, 2 H) 3,22 - 3,28 (m, 1 H) 3,03 - 3,09 (m, 1 H) 2,95 - 3,02 (m, 2 H) 2,75 (t, *J*=12,32 Hz, 1 H) 2,63 (c, *J*=7,45 Hz, 2 H) 1,95 - 2,06 (m, 1 H) 1,51 - 1,86 (m, 4 H) 1,13 (t, *J*=7,52 Hz, 3 H) 0,76 - 0,94 (m, 4 H). HRMS; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 644,2849, observado 644,2842.

20

25

**Ejemplo 14.**

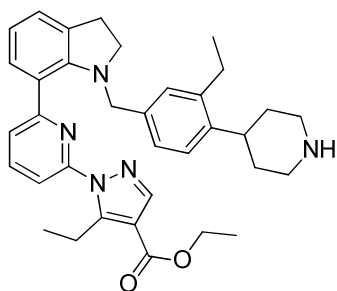
**Ejemplo 14-A.** 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)indolin-1-il)metil)2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



30

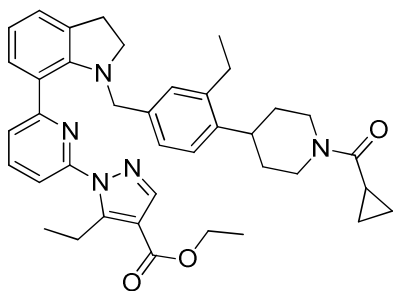
Una solución de **Intermedio 5-2** (348 mg, 0.911 mmol) se añadió a una suspensión de **Intermedio 4-2** (300 mg, 0.828 mmol) y  $K_2CO_3$  (318 mg, 2.483 mmol) en DMF (6 mL). La mezcla se agitó a 65 °C durante 3 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y  $H_2O$ . Después, se separó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó tres veces con salmuera, se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash (gradiente de un 0-40% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  664,6 (M+H).

**Ejemplo 14-B. 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(piperidin-4-il)bencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



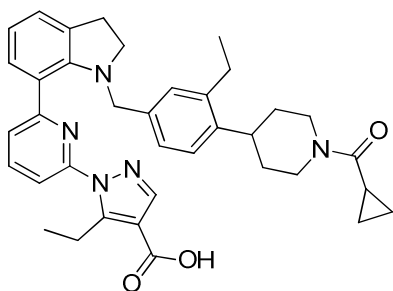
Una solución del **Ejemplo 14-A** (487 mg, 0.734 mmol) y HCl 4 N en solución de dioxano (5 mL) en  $CH_2Cl_2$  (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal de HCl. MS (ESI+)  $m/z$  564,3 (M+H).

**Ejemplo 14-C. 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0.031 mL, 0.338 mmol) a una solución del **Ejemplo 14-B** (156 mg, 0.245 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2.0 mL) y TEA (0.181 mL, 1.30 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El residuo resultante se repartió entre EtOAc y  $H_2O$ . La fase orgánica aislada se lavó con salmuera, se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash (gradiente de un 0-80% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  632,5 (M+H).

**Ejemplo 14. ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico**



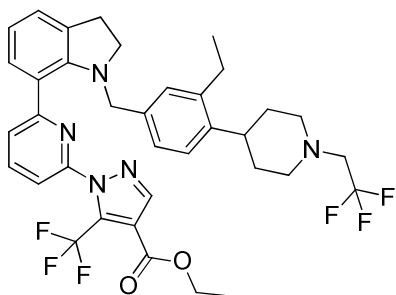
Se añadió LiOH (2.0 M en agua; 178  $\mu$ L, 0.356 mmol) gota a gota a una solución del **Ejemplo 14-C** (75 mg, 0.119 mmol) en EtOH (1 mL) y THF (1 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. El pH de la mezcla se ajustó mediante adición de HCl acuoso 1 N hasta ~2. A continuación, la mezcla se concentró. El residuo se purificó



mediante RP-HPLC (HC-B) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7,95 (s, 1 H) 7,80 - 7,87 (m, 1 H) 7,64 (dd, *J*=7,71, 0,76 Hz, 1 H) 7,56 (dd, *J*=8,02, 0,69 Hz, 1 H) 7,24 (d, *J*=7,33 Hz, 1 H) 7,14 (dd, *J*=7,14, 1,07 Hz, 1 H) 7,00 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 6,89 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 6,79 - 6,86 (m, 2 H) 4,64 (d, *J*=12,00 Hz, 1 H) 4,45 (d, *J*=12,38 Hz, 1 H) 3,91 (s, 2 H) 3,37 - 3,44 (m, 4 H) 3,20 - 3,27 (m, 1 H) 2,96 - 3,04 (m, 3 H) 2,69 - 2,79 (m, 1 H) 2,59 (c, *J*=7,58 Hz, 2 H) 1,96 - 2,06 (m, 1 H) 1,49 - 1,84 (m, 4 H) 1,17 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H) 1,10 (t, *J*=7,58 Hz, 3 H) 0,79 - 0,94 (m, 4 H). HRMS; calculado para C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 604,3288, observado 604,3279.

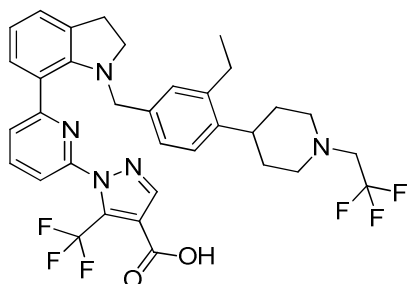
**Ejemplo 15.**

**Ejemplo 15-A. 1-(6-(1-(3-etil-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)bencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo**



A una solución del **Ejemplo 13-B** (121 mg, 0.200 mmol) en DMF (2 mL) se añadió carbonato potásico (77 mg, 0.600 mmol), seguido de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (84 mg, 0.360 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash (gradiente de un 0-50% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 686,5 (M+H).

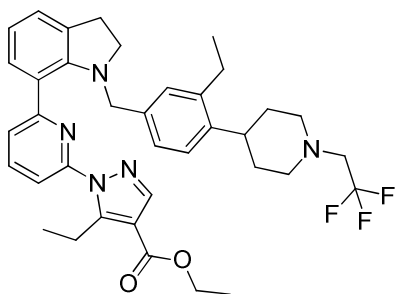
**Ejemplo 15. ácido 1-(6-(1-(3-etil-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)bencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico**



Se añadió LiOH (2.0 M en agua; 0,18 mL, 0,36 mmol) gota a gota a una solución del **Ejemplo 15-A** (83 mg, 0.121 mmol) en EtOH (1 mL) y THF (1 mL). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El pH de la mezcla se ajustó mediante adición de HCl acuoso 1 N hasta ~2. A continuación, la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (HC-B) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 8,09 (s, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 1 H) 7,77 - 7,82 (m, 1 H) 7,49 (dd, *J*=7,71, 1,01 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J*=6,69 Hz, 1 H) 7,15 (dd, *J*=7,20, 1,14 Hz, 1 H) 7,09 (d, *J*=7,96 Hz, 1 H) 6,94 (dd, *J*=7,89, 1,71 Hz, 1 H) 6,78 - 6,87 (m, 2 H) 3,90 (s, 2 H) 3,41 (t, *J*=8,59 Hz, 2 H) 3,09 (c, *J*=9,81 Hz, 4 H) 2,99 (t, *J*=8,59 Hz, 2 H) 2,66 - 2,77 (m, 1 H) 2,57 (c, *J*=7,58 Hz, 2 H) 2,45 - 2,53 (m, 2 H) 1,72 - 1,87 (m, 2 H) 1,60 - 1,69 (m, 2 H) 1,10 (t, *J*=7,58 Hz, 3 H) HRMS; calculado para C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 658,2617, observado 658,2590.

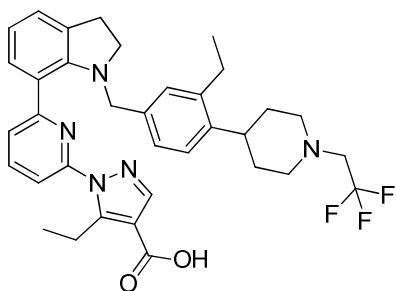
**Ejemplo 16.**

**Ejemplo 16-A. 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)bencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo**



A una solución del **Ejemplo 14-B** (126 mg, 0.189 mmol) en DMF (2 mL) se añadió carbonato potásico (81 mg, 0.63 mmol), seguido de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (88 mg, 0.378 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash (gradiente de un 0-50% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 646,5 (M+H).

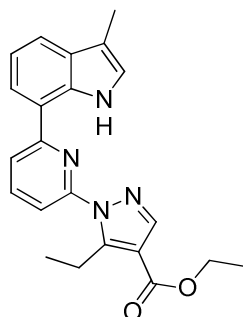
**Ejemplo 16. Ácido 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)bencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico**



Se añadió LiOH (2.0 M en agua; 0,18 mL, 0.356 mmol) gota a gota a una solución del **Ejemplo 16-A** (75 mg, 0.119 mmol) en EtOH (1 mL) y THF (1 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. El pH de la mezcla se ajustó mediante adición de HCl acuoso 1 N hasta ~2. A continuación, la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (HC-B) para proporcionar el compuesto del título <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7,97 (s, 1 H) 7,82 - 7,89 (m, 1 H) 7,67 (dd, *J*=7,71, 0,76 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J*=7,20 Hz, 1 H) 7,24 (d, *J*=7,71 Hz, 1 H) 7,13 - 7,17 (m, 1 H) 7,06 (d, *J*=7,96 Hz, 1 H) 6,89 (d, *J*=7,71 Hz, 1 H) 6,79 - 6,86 (m, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 3,90 (s, 2 H) 3,40 - 3,43 (m, 2 H) 3,38 (d, *J*=7,20 Hz, 2 H) 3,04 - 3,10 (m, 4 H) 2,96 - 3,03 (m, 2 H) 2,54 (c, *J*=7,75 Hz, 2 H) 2,43 - 2,49 (m, 1 H) 1,71 - 1,85 (m, 2 H) 1,58 - 1,67 (m, 2 H) 1,19 (t, *J*=7,39 Hz, 3 H) 1,07 (t, *J*=7,58 Hz, 3 H). HRMS; calculado para C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 618,3056, observado 618,3049.

**Ejemplo 17.**

**Ejemplo 17-A. 5-etil-1-(6-(3-metil-1H-indol-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**

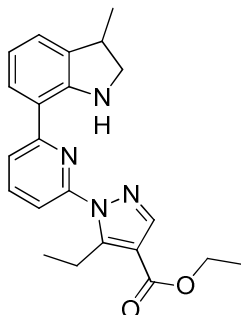


A una suspensión de 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **Intermedio 1-4-2**, (0.8 g, 2.27 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.63 g, 2.5 mmol) y acetato potásico (0.31 g, 3.2 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.15 g, 0.13 mmol). A continuación, la mezcla se agitó durante 2 h a 100 °C y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron entonces a la mezcla de reacción 7-bromo-3-metil-1H-indol (N.º CAS 853355-96-1), aducto de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.15 g, 0.13 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.44g, 6.8 mmol) y dioxano/H<sub>2</sub>O (3 mL/6 mL). A continuación, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h y después se diluyó con H<sub>2</sub>O a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (de un 0 a un 8% de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 375,2 (M+H).

**Ejemplo 17-B. (±)-5-etil-1-(6-(3-metilindol-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**

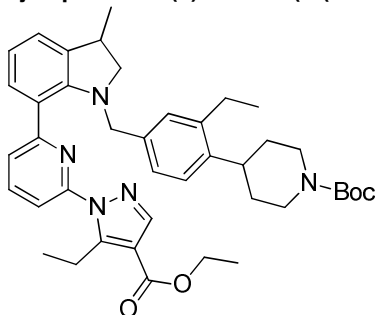
5



Una mezcla de 5-etil-1-(6-(3-metil-1H-indol-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0.7 g, 1.87 mmol), trietilsilano (9.0 mL, 56 mmol) y TFA (3.3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se basificó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. A continuación, la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (de un 0 a un 6% de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 377,2 (M+H).

10

**Ejemplo 17-C. (±)-5-etil-1-(6-(3-metilindol-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**

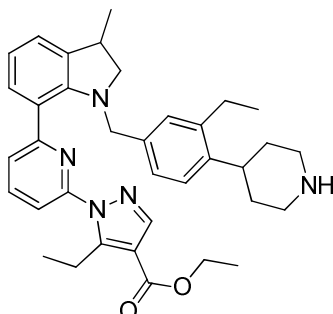


Una mezcla de (±)-5-etil-1-(6-(3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0.23 g, 0.6 mmol), 4-(2-etil-4-(hidroximetil)fenil)piperidin-1-carboxilato de etilo (**Intermedio 5-2**) (0.27 g, 0.72 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.41 g, 3.0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (15 mL) se agitó a 65 °C durante 24 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O. A continuación, la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (de un 0 a un 18% de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 678,5 (M+H).

15

20

**Ejemplo 17-D. (±)-5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(piperidin-4-il)bencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**

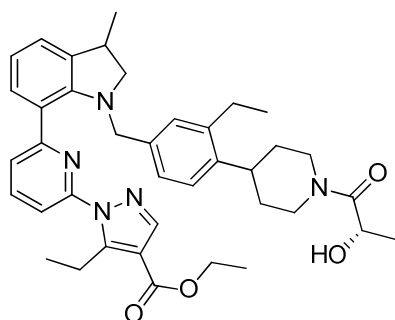


Una mezcla de (±)-5-etil-1-(6-(3-metilindol-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0.54 g, 0.80 mmol) y TFA (1.2 mL) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se basificó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. A continuación, la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y, a continuación, se concentraron para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 578,4 (M+H).

25

30

**Ejemplo 17-E. a). 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)bencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**

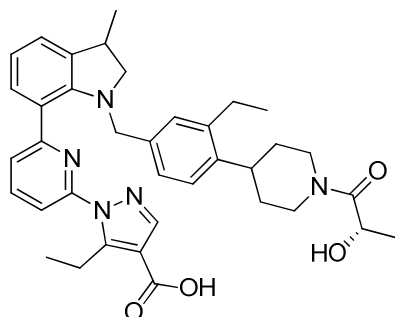


A una solución de ( $\pm$ )-5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(piperidin-4-il)encil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (como sal de TFA, 0.2 g, 0.29 mmol), ácido L-láctico (0.03 g, 0.35 mmol) y HATU (0.16 g, 0.43 mmol) en DMF (4 mL) a temperatura ambiente se añadió DIPEA (0.3 mL, 1.73 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con H<sub>2</sub>O. A continuación, la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (de un 0 a un 50% de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 650,4 (M+H).

**Ejemplo 17-E. b).** 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)encil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-1) (Pico-1) y 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)encil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-2) (Pico-2)

La resolución de los diastereoisómeros de 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)encil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se consiguió mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AS-H con un 25% de 2-propanol en CO<sub>2</sub> para proporcionar 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)encil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-1) (Pico-1, *t<sub>r</sub>* = 9.8 min) y 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)encil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-2) (Pico-2, *t<sub>r</sub>* = 11.8 min).

**Ejemplo 17a.** Ácido 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)encil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1)



A una solución de 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)encil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-1) (Pico-1, *t<sub>r</sub>* = 9.8 min) (51 mg, 0.078 mmol) en MeOH (0.79 mL) y THF (0.79 mL) se añadió LiOH (1 M ac.) (0.79 mL, 0.79 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción a 0 °C se acidificó con HCl (ac., 1 M) (0.86 mL, 0.86 mmol), y posteriormente se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo resultante se trituró con una mezcla de MeOH y DMSO. El sólido resultante se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7,97 (s, 1H), 7,86 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,24 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,98 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,89-6,81 (m, 3H), 4,69-4,54 (m, 2H), 4,16-4,06 (m, 1H), 3,96 (d, *J*=15,2 Hz, 1H), 3,84 (d, *J*=15,2 Hz, 1H), 3,59 (t, *J*=9,5 Hz, 1H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,23-3,14 (m, 2H), 3,06-2,93 (m, 2H), 2,75 (t, *J*=13,2 Hz, 1H), 2,57 (c, *J*=7,6 Hz, 2H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 3H), 1,27 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,19 (t, *J*=7,3 Hz, 3H), 1,09 (t, *J*=7,5 Hz, 3H). HRMS; calculado para C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 622,3393, observado 622,3401.

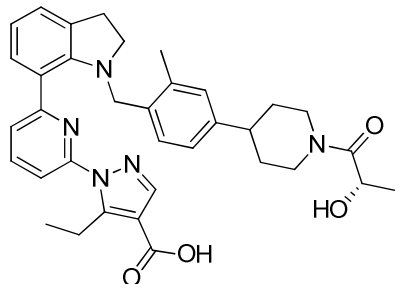
**Ejemplo 17b.** Ácido 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)encil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2)

La saponificación de 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)encil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-2) (Pico-2, *t<sub>r</sub>* = 11.8 min) mediante el método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 17a** proporcionó el compuesto del título después de la purificación mediante RP-HPLC (HC-B). <sup>1</sup>H RMN (400MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8,05-7,97 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,87 (d, *J*=7,6 Hz, 3H), 4,73-4,56 (m, 2H), 4,20-4,09 (m, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,38 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 3,31-3,13 (m, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,85-2,73 (m, 1H), 2,61

(d,  $J=7,6$  Hz, 2H), 1,81-1,54 (m, 4H), 1,41-1,30 (m, 6H), 1,22 (t,  $J=7,3$  Hz, 3H), 1,12 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H). HRMS; calculado para  $C_{37}H_{44}N_5O_4$  (M+H) 622,3380, observado 622,3383.

**Ejemplo 18.** ácido (S)-5-etil-1-(6-(1-(4-(1-(2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

5



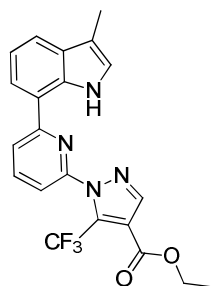
El compuesto del título se sintetizó mediante el método tal como se ha descrito en la síntesis del **Ejemplo 17** (es decir, **17-A**→**17-B**→**17-C**→**17-D**→**17-E. a**)→**17a**), pero utilizando 7-bromoindol en lugar de 7-bromo-3-metil-1H-indol en el paso del **Ejemplo 17-A**.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,81 (s, 1H), 7,66 (dd,  $J=7,8$ , 8,0 Hz, 1H), 7,57 (dd,  $J=0,8$ , 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J=7,8$  Hz, 1H), 7,17 (d,  $J=7,2$  Hz, 2H), 6,93-7,00 (m, 1H), 6,85-6,91 (m, 1H), 6,80 (dd,  $J=7,3$ , 7,6 Hz, 1H), 4,39-4,56 (m, 2H), 4,01-4,14 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,32-3,41 (m, 5H), 2,99-3,10 (m, 2H), 2,58-2,73 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,68-1,81 (m, 2H), 1,32-1,59 (m, 2H), 1,15-1,23 (m, 3H), 1,08 (t,  $J=7,3$  Hz, 3H). HRMS; calculado para  $C_{35}H_{40}N_5O_4$  (M+H) 594,3080, observado 594,3068.

10

**Ejemplo 19.**

**Ejemplo 19-A.** ( $\pm$ )-1-(6-(3-metil-1H-indol-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

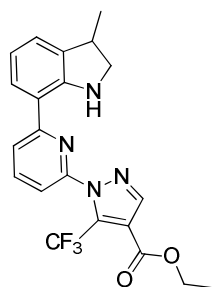
15



El compuesto del título se sintetizó de una forma análoga a la síntesis del **Ejemplo 17-A**, pero utilizando 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Intermedio 1-1**), en lugar del **Intermedio 1-4-2**. MS (ESI+)  $m/z$  415,2 (M+H).

20

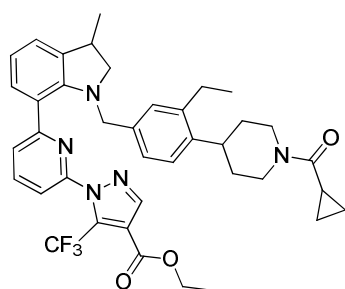
**Ejemplo 19-B.** ( $\pm$ )-1-(6-(3-metilindol-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se sintetizó partiendo de 1-(6-(3-metil-1H-indol-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo de una forma análoga a la síntesis del **Ejemplo 17-B**. MS (ESI+)  $m/z$  417,0 (M+H).

25

**Ejemplo 19-C. a.** ( $\pm$ )-1-(6-(1-(4-(1-(Ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

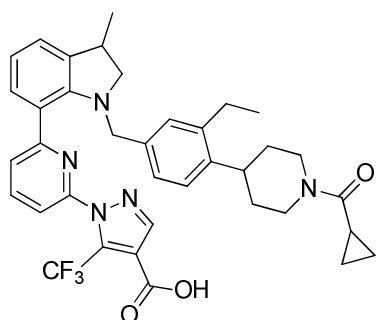


El compuesto del título se sintetizó mediante alquilación de ( $\pm$ )-1-(6-(3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo con (4-(4-(bromometil)-2-etilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona, **Intermedio 5-3**, mediante un método análogo al descrito en la síntesis del **Ejemplo 17-C**. MS (ESI+)  $m/z$  686,4 (M+H).

5 **Ejemplo 19-C. b).** 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonyl)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-1) y 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonyl)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-2).

10 La resolución de los enantiómeros de ( $\pm$ )-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonyl)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se logró mediante HPLC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® IA con un 70% (0.1% de DEA en hexano) en EtOH para proporcionar 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonyl)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-1,  $t_r$  = 11.6 min) y 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonyl)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-2,  $t_r$  = 13.3 min).

15 **Ejemplo 19a. ácido (+)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonyl)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



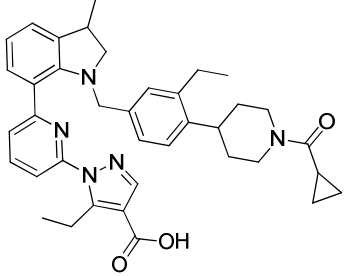
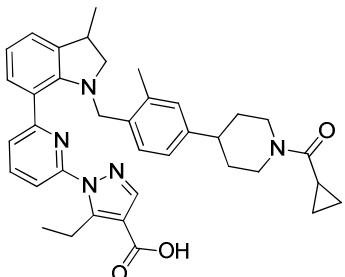
20 El compuesto del título se saponificó partiendo de 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonyl)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-1,  $t_r$  = 11.6 min) mediante el método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 1. a)**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,12 (s, 1 H) 7,85-7,91 (m, 1 H) 7,78 (dd,  $J=7,8$ , 0,7 Hz, 1 H) 7,49 (dd,  $J=7,8$ , 0,7 Hz, 1 H) 7,27 (d,  $J=7,6$  Hz, 1 H) 7,14 (d,  $J=7,3$  Hz, 1 H) 6,98-7,03 (m, 1 H) 6,90-6,95 (m, 1 H) 6,82-6,88 (m, 2 H) 4,61-4,71 (m, 1 H) 4,42-4,52 (m, 1 H) 3,94-4,02 (m, 1 H) 3,81-3,89 (m, 1 H) 3,60 (t,  $J=9,5$  Hz, 1 H) 3,20-3,28 (m, 2 H) 2,99-3,09 (m, 1 H) 2,92-2,99 (m, 1 H) 2,70-2,80 (m, 1 H) 2,62 (c,  $J=7,5$  Hz, 2 H) 1,96-2,05 (m, 1 H) 1,49-1,85 (m, 4 H) 1,27 (d,  $J=6,8$  Hz, 3 H) 1,12 (t,  $J=7,6$  Hz, 3 H) 0,76-0,96 (m, 4 H). HRMS; calculado para  $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$  (M+H) 658,3005, observado 658,2997.

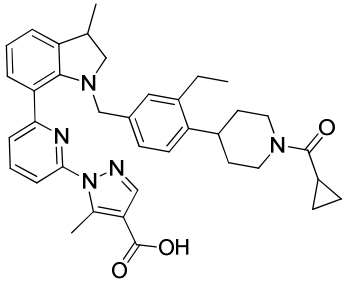
25 **Ejemplo 19b. ácido (-)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonyl)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico**

30 La saponificación de 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonyl)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero 2,  $t_r$  = 13,3 min) tal como se describe para la síntesis del **Ejemplo 1. a)** proporcionó el compuesto del título. Los  $^1\text{H}$  RMN y HRMS fueron sustancialmente idénticos al **Ejemplo 19a**.

35 **Ejemplo 20.** Los siguientes compuestos se pueden sintetizar tal como se ha descrito para la preparación del **Ejemplo 19** utilizando los intermedios apropiados delineados en la tabla en lugar del **Intermedio 1-1** y el **Intermedio 5-4**, respectivamente. La muestra racémica se resolvió mediante las condiciones descritas en la tabla.

<b>Ejempl o</b>	Estructura química	Nombre químico
		<b>Intermedio 1</b>
		<b>Intermedio 5</b>
	RMN y HRMS	

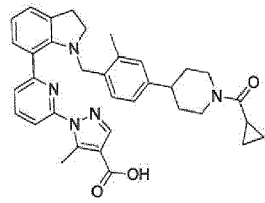
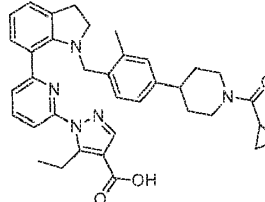
	Condiciones de resolución de los enantiómeros.	
	Ácidos carboxílicos (+) y (-) derivados de sus correspondientes enantiómeros éster resueltos.	
<b>20-1</b>		ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico
		<b>Intermedio 1-4-2</b>
		<b>Intermedio 5-3</b>
	<sup>1</sup> H RMN (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,92-7,85 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> =7,1 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 6,92-6,79 (m, 3H), 4,59-4,28 (m, 2H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,46-3,36 (m, 3H), 3,17 (s, 2H), 2,98-2,83 (m, 2H), 2,69-2,52 (m, 3H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,73-1,32 (m, 4H), 1,23 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,13 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 3H), 1,05 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 3H), 0,84-0,62 (m, 4H). HRMS; calculado para C <sub>38</sub> H <sub>44</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> (M+H) 618.3445, observado 618.3298.	
	<p>Condiciones de resolución de enantiómeros de los ésteres correspondientes:  El 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se sometió a SFC quiral utilizando una columna CHIRALCEL® OJ-H con un 5% de MeOH con un 0.1% de TFA en CO<sub>2</sub> para proporcionar (+)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (<i>t<sub>r</sub></i> = 2.95 min) y (-)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (<i>t<sub>r</sub></i> = 3.36 min).</p> <p><b>(+)-20-1:</b> El ácido (+)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del (+)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (<i>t<sub>r</sub></i> = 2.95 min).</p> <p><b>(-)-20-1:</b> El ácido (-)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del (-)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (<i>t<sub>r</sub></i> = 3.36 min).</p>	
<b>20-2</b>		ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico
		<b>Intermedio 1-4-2</b>
		<b>Intermedio 5-6</b>
	<sup>1</sup> H RMN (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,94 (s, 1 H) 7,69-7,78 (m, 1 H) 7,60 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H) 7,44 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1 H) 7,13-7,24 (m, 3 H) 6,96 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 6,83 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 1 H) 4,45-4,55 (m, 1 H) 4,30-4,40 (m, 1 H) 3,91 (d, <i>J</i> =15,7 Hz, 1 H) 3,74 (d, <i>J</i> =15,7 Hz, 1 H) 3,46-3,57 (m, 1 H) 3,25-3,29 (m, 3 H) 3,08-3,20 (m, 1 H) 2,82-2,93 (m, 1 H) 2,58-2,76 (m, 2 H) 1,94-2,04 (m, 1 H) 1,86 (s, 3 H) 1,67-1,83 (m, 2 H) 1,33-1,58 (m, 2 H) 1,29 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 3 H) 1,12 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 3 H) 0,69 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 4 H). HRMS; calculado para C <sub>37</sub> H <sub>42</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> (M+H) 604.3288, observado 604.3242.	
	<p>Condiciones de resolución de enantiómeros de los ésteres correspondientes:  El (±)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se sometió a SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® IA con un 30% de 2-propanol en CO<sub>2</sub> para proporcionar 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-1, <i>t<sub>r</sub></i> = 7.0</p>	

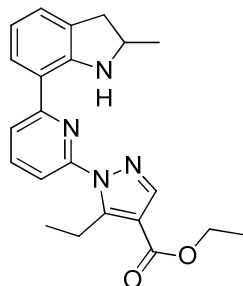
	min) y 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-2, $t_r = 7.8$ min).	
	<p><b>(+)-20-2:</b> El ácido (+)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-1, <math>t_r = 7.0</math> min).</p> <p><b>(-)-20-2:</b> El ácido (-)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-2H-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-2, <math>t_r = 7.8</math> min).</p>	
<b>20-3</b>		ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
		<b>Intermedio 1-3</b>
		<b>Intermedio 5-3</b>
	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ ) $\delta$ 7,96 (s, 1H), 7,85 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,90-6,81 (m, 3H), 4,64 (d, $J=14,2$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J=14,5$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J=15,3$ Hz, 1H), 3,82 (d, $J=15,3$ Hz, 1H), 3,60 (t, $J=9,5$ Hz, 1H), 3,22 (c, $J=7,5$ Hz, 1H), 3,07-2,91 (m, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,73 (t, $J=12,4$ Hz, 1H), 2,58 (c, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,84-1,48 (m, 4H), 1,28 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,10 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 0,96-0,75 (m, 4H). HRMS; calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_3$ (M+H) 604,3288, observado 604,3287.	
	<p>Condiciones de resolución de enantiómeros de los ésteres correspondientes:  El (<math>\pm</math>)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se sometió a SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK<sup>®</sup> con un 30% de 2-propanol en <math>\text{CO}_2</math> para proporcionar 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-1, <math>t_r = 7.9</math> min) y 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-2, <math>t_r = 9.8</math> min).</p>	
	<p><b>(+)-20-3:</b> El ácido (+)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-1, <math>t_r = 7.9</math> min).</p> <p><b>(-)-20-3:</b> El ácido (-)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-2, <math>t_r = 9.8</math> min).</p>	

**Ejemplo 21.** Los siguientes compuestos se pueden sintetizar tal como se ha descrito para la preparación del **Ejemplo 19** utilizando los materiales apropiados en la tabla (**Intermedio 1** e **Intermedio 5**) en lugar de (**Intermedio 1-1** e **Intermedio 5-4**) respectivamente.

<b>Ejempl o</b>	<b>Estructura</b>	<b>Nombre IUPAC</b>
		<b>Intermedio 1</b>
		<b>Intermedio 5</b>
	<b>Datos de <math>^1\text{H}</math> RMN y HRMS</b>	
<b>21-1</b>		ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-etilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



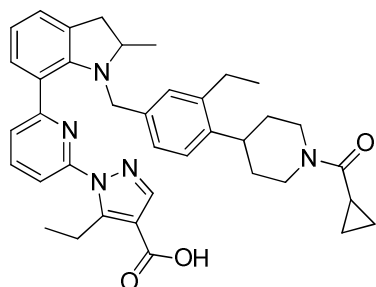
		Intermedio 1-3
		Intermedio 1-3
		Intermedio 5-6
	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,93 (s, 1 H) 7,65-7,72 (m, 1 H) 7,52 (dd, <i>J</i>=8,0, 0,8 Hz, 1 H) 7,45 (dd, <i>J</i>=7,7, 0,8 Hz, 1 H) 7,29 (d, <i>J</i>=8,0 Hz, 1 H) 7,14-7,20 (m, 2 H) 6,92 (d, <i>J</i>=7,8 Hz, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 6,80 (t, <i>J</i>=7,5 Hz, 1 H) 4,52-4,69 (m, 2 H) 4,44 (d, <i>J</i>=12,6 Hz, 1 H) 3,87 (s, 2 H) 3,37-3,46 (m, 2 H) 3,18-3,26 (m, 1 H) 3,03-3,12 (m, 2 H) 2,76 (s, 3 H) 2,66-2,78 (m, 1 H), 1,96-2,04 (m, 1 H) 1,86 (s, 3 H) 1,78-1,94 (m, 1 H) 1,45-1,67 (m, 2 H) 1,26-1,34 (m, 1 H) 0,76-0,94 (m, 4 H). HRMS; calculado para C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 576,2975, observado 576,2975.</p>	
<b>21-2</b>		ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico
		Intermedio 1-4-2
		Intermedio 5-6
	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,91 (s, 1 H) 7,58-7,65 (m, 1 H) 7,49-7,40 (2H, m), 7,29 (d, <i>J</i>=8,1 Hz, 1 H) 7,21 (d, <i>J</i>=7,8 Hz, 1 H) 7,16 (dd, <i>J</i>=7,1, 1,2 Hz, 1 H) 6,98 (d, <i>J</i>=7,8 Hz, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 6,81 (t, <i>J</i>=7,5 Hz, 1 H) 4,41-4,68 (m, 4 H) 3,89 (s, 2 H) 3,37-3,46 (m, 4 H) 3,02-3,11 (m, 2 H) 2,67-2,83 (m, 2 H) 1,97-2,06 (m, 1 H) 1,90 (s, 3 H) 1,83 (d, <i>J</i>=8,6 Hz, 1 H) 1,47-1,70 (m, 2 H) 1,13 (t, <i>J</i>=7,4 Hz, 3 H) 0,78-0,95 (m, 4 H). HRMS; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 590,3131, observado 590,3105.</p>	

**Ejemplo 22.****Ejemplo 22-A. a). (±)-5-etil-1-(6-(2-metilindol-7-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo**

5 El compuesto del título se sintetizó de una forma análoga a la síntesis de (±)-5-etil-1-(6-(3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Ejemplo 17-B**), pero utilizando 7-bromo-2-metil-1*H*-indol (N.<sup>o</sup> CAS 302912-38-5) en lugar de 7-bromo-3-metil-1*H*-indol. MS (ESI+) *m/z* 377,2 (M+H).

10 **Ejemplo 22-A. b). 5-etil-1-(6-(2-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-1) y 5-etil-1-(6-(2-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-2).**

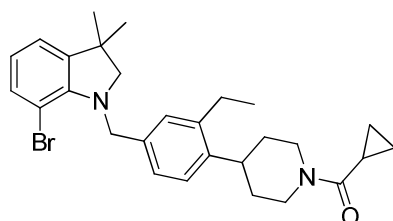
La resolución de los enantiómeros de (±)-5-etil-1-(6-(2-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo se logró mediante HPLC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® IA con un 90% (0.1% de DEA en hexano) en 2-propanol para proporcionar 5-etil-1-(6-(2-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-1, *t<sub>r</sub>* = 6.3 min) y 5-etil-1-(6-(2-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-2, *t<sub>r</sub>* = 9.5 min).

**Ejemplo 22a. Ácido (+)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico**

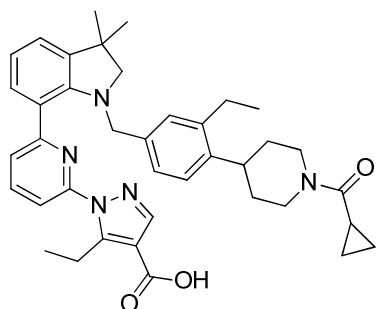
5 El compuesto del título se sintetizó partiendo de 5-etil-1-(6-(2-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-1,  $t_r = 6.3$  min) mediante un método similar al descrito para la preparación del **Ejemplo 19-B. a)** y se saponificó como en el **Ejemplo 7a**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,84 (dd,  $J=7,8, 8,0$  Hz, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,18 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,11 (dd,  $J=1,2, 7,2$  Hz, 1H), 6,88-6,94 (m, 1H), 6,69-6,82 (m, 3H), 4,58-4,67 (m, 1H), 4,36-4,48 (m, 1H), 3,97-4,08 (m, 2H), 3,67-3,78 (m, 1H), 3,33-3,44 (m, 2H), 3,17-3,28 (m, 2H), 2,92-3,03 (m, 1H), 2,66-2,77 (m, 1H), 2,47-2,63 (m, 3H), 1,94-2,03 (m, 1H), 1,44-1,79 (m, 4H), 1,24-1,31 (m, 3H), 1,20 (t,  $J=7,27$  Hz, 3H), 1,00-1,08 (m, 3H), 0,76-0,94 (m, 4H). HRMS: calculado para:  $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_3$  (M+H) 618,3444, observado 618,3450.

**Ejemplo 22b. Ácido (-)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico**

15 El compuesto del título se sintetizó partiendo de 5-etil-1-(6-(2-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-2,  $t_r = 9.5$  min) mediante un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 22a**. Los datos de  $^1\text{H}$  RMN y HRMS fueron sustancialmente idénticos al **Ejemplo 22a**.

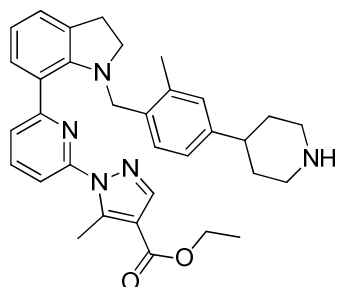
**Ejemplo 23.****Ejemplo 23-A. (4-(4-((7-Bromo-3,3-dimetilindolin-1-il)metil)-2-etilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona**

25 El compuesto del título se sintetizó mediante reacción de 7-bromo-3,3-dimetilindolina (N.º CAS 1260675-93-1) con (4-(4-(bromometil)-2-etilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona (**Intermedio 5-3**), mediante un método análogo al descrito en la síntesis del **Ejemplo 17-C**. MS (ESI+)  $m/z$  495,4 (M+H).

**Ejemplo 23. Ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3,3-dimetilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico**

30 El compuesto del título se sintetizó mediante reacción de 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Intermedio 1-4-2**) con (4-(4-((7-bromo-3,3-dimetilindolin-1-il)metil)-2-etilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona mediante el método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 17-A**, el cual después se saponificó de forma similar al **Ejemplo 7a**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,97 (s, 1H), 7,85 (dd,  $J=7,7, 8,0$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J=7,8$  Hz, 2H), 7,21 (dd,  $J=1,3, 7,7$  Hz, 1H), 7,10 (dd,  $J=1,2, 7,3$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 6,80-6,88 (m, 3H), 4,64 (d,  $J=12,1$  Hz, 1H), 4,45 (d a,  $J=12,9$  Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H), 3,20-3,28 (m, 1H), 3,18 (s, 2H), 2,96-3,06 (m, 1H), 2,67-2,79 (m, 1H), 2,57 (c,  $J=7,5$  Hz, 2H), 1,95-2,04 (m, 1H), 1,47-1,82 (m, 4H), 1,29 (s, 6H), 1,20 (t,  $J=7,3$  Hz, 3H), 1,09 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H), 0,76-0,95 (m, 4H). HRMS; calculado para  $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_3$  (M+H) 632,3601, observado 632,3595.

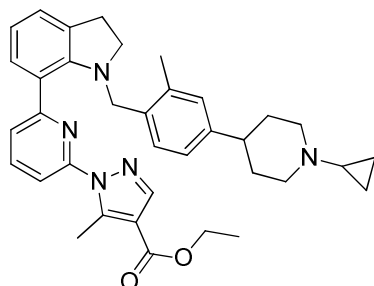
**Ejemplo 24.**

**Ejemplo 24-A. 5-metil-1-(6-(1-(2-metil-4-(piperidin-4-il)bencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**

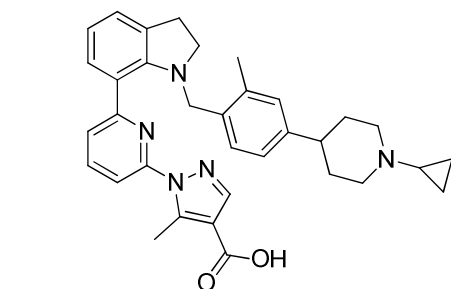
5 El compuesto del título se sintetizó mediante los métodos descritos tal como se describe en la preparación del **Ejemplo 17** (es decir, el **Ejemplo 17-A**→**17-B**→**17-C**→**17-D**) partiendo del **Intermedio 1-3**, 7-bromoindol y el **Intermedio 5-5**. MS (ESI+)  $m/z$  536,5 (M+H).

**Ejemplo 24-B. 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropilpiperidin-4-il)-2-metilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**

10

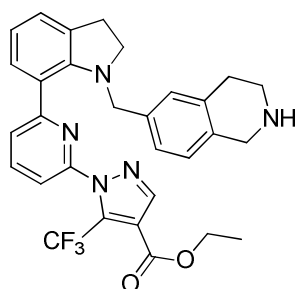


15 A una solución de 5-metil-1-(6-(1-(2-metil-4-(piperidin-4-il)bencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (130 mg, 0,24 mmol) en EtOH (2 mL) se añadió 1-etoxiciclopropil]oxi]-trimetilsilano (N.º CAS 27374-25-0) (0,078 mL, 0,39 mmol), seguido de AcOH (0,015 mL, 0,27 mmol) y NaCNBH<sub>3</sub> (31 mg, 0,49 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h y después se diluyó con H<sub>2</sub>O. Posteriormente, la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó entonces con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (isocrática, 40% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  576,5 (M+H).

**Ejemplo 24. Ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropilpiperidin-4-il)-2-metilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**

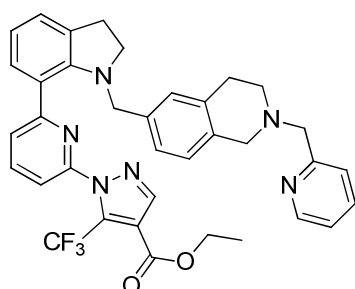
25 El compuesto del título se sintetizó mediante saponificación de 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropilpiperidin-4-il)-2-metilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo mediante un método análogo al descrito para la síntesis del **Ejemplo 7a**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,89 (s, 1H), 7,71 (dd, *J*=7,8, 8,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*=0,8, 8,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J*=0,8, 7,5 Hz, 1H), 7,14-7,20 (m, 3H), 6,90-6,95 (m, 1H), 6,85 (s a, 1H), 6,79 (dd, *J*=7,2, 7,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,33 (t, *J*=8,7 Hz, 2H), 2,97-3,07 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,31-2,41 (m, 1H), 2,17-2,26 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,56-1,70 (m, 3H), 1,43-1,55 (m, 2H), 0,38-0,44 (m, 2H), 0,26-0,32 (m, 2H). HRMS; calculado para C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 548,3026, observado 548,3000.

**Ejemplo 25.****Ejemplo 25-A. 1-(6-(1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



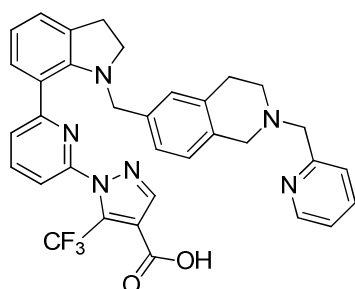
El compuesto del título se sintetizó mediante reacción de 1-(6-(indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Intermedio 4-1**) con 6-(bromometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de tert-butilo (N.º CAS 622867-53-2) tal como se ha descrito en la síntesis del **Ejemplo 14** (es decir, **Ejemplo 14-A**→**14-B**). MS (ESI+)  $m/z$  548,4 (M+H).

5 **Ejemplo 25-B. 1-(6-(1-(2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo**



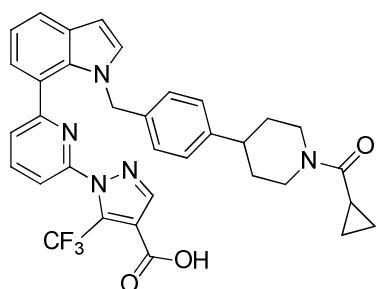
10 A una solución de 1-(6-(1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (90 mg, 0.16 mmol), picolinaldehído (0.039 mL, 0.41 mmol), y AcOH (0.033 mL, 0.58 mmol) en DCE (2 mL) se añadió Na(OAc)<sub>3</sub>BH (174 mg, 0.82 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la reacción se desactivó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. Después, la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.  
15 A continuación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y después se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  639,5 (M+H).

**Ejemplo 25. ácido 1-(6-(1-(2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico**



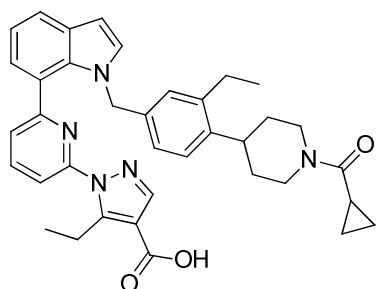
20 El compuesto del título se sintetizó mediante saponificación de 1-(6-(1-(2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo mediante un método análogo al descrito para la síntesis del **Ejemplo 1. a**). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,48-8,54 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96-8,02 (m, 1H), 7,74-7,83 (m, 2H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,48 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,14-7,23 (m, 2H), 6,79-6,91 (m, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,30 (t, *J*=8,6 Hz, 2H), 2,98 (t, *J*=8,6 Hz, 2H), 2,66-2,77 (m, 4H). HRMS; calculado para C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 609,2177, observado 609,2196.

25 **Ejemplo 26. ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)benzil)-1*H*-indol-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico**



A una mezcla de ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)encil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **Ejemplo 12**, (21 mg, 0.034 mmol) en éter ciclopentilmetílico (1.0 mL) se añadió *o*-cloranilo (20 mg, 0.081 mmol) y la mezcla naranja resultante se dejó agitar durante aprox. 20 minutos. A continuación, la mezcla se diluyó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso saturado y MeOH y se agitó durante aprox. 5 minutos. A continuación, la mezcla se diluyó adicionalmente con diclorometano. Las fases resultantes se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-A) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ8,11 (s, 1 H) 7,75-7,86 (m, 1 H) 7,66-7,74 (m, 1 H) 7,48-7,61 (m, 1 H) 7,31 (d, *J*=3,16 Hz, 1 H) 7,20 (d, *J*=6,95 Hz, 1 H) 7,09-7,16 (m, 1 H) 7,04 (dd, *J*=7,33, 1,14 Hz, 1 H) 6,83 (d, *J*=8,21 Hz, 2 H) 6,63 (d, *J*=3,28 Hz, 1 H) 6,29 (d, *J*=8,08 Hz, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 4,55-4,64 (m, 1 H) 4,36-4,46 (m, 1 H) 2,61-2,74 (m, 2 H) 2,27 (t, *J*=7,45 Hz, 1 H) 1,93-2,02 (m, 1 H) 1,37-1,86 (m, 4 H) 0,77-0,94 (m, 4 H). HRMS; calculado para C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 614,2379, observado 614,2372.

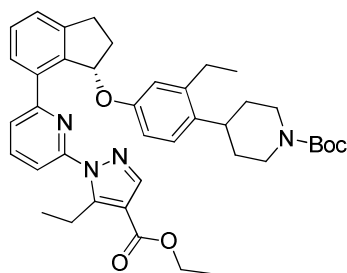
**Ejemplo 27. Ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilencil)-1H-indol-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico**



A una mezcla de ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico (**Ejemplo 14**) (30 mg, 0.05 mmol) en éter ciclopropilmetílico (1.1 mL) se añadió *o*-cloranilo (28 mg, 0.114 mmol) y la mezcla naranja resultante se dejó agitar durante aprox. 20 minutos. A continuación, la mezcla se diluyó con diclorometano, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso saturado y MeOH y se agitó durante aprox. 5 minutos. A continuación, la mezcla se diluyó adicionalmente con diclorometano. Las fases resultantes se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron haciéndolas pasar a través de un separador de fases y después se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-A) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ8,04 (s, 1 H) 7,79-7,88 (m, 1 H) 7,72 (td, *J*=7,15, 0,98 Hz, 2 H) 7,34 (d, *J*=3,18 Hz, 1 H) 7,19 (dd, *J*=7,58, 0,61 Hz, 1 H) 7,10-7,15 (m, 1 H) 7,03-7,07 (m, 1 H) 6,75 (d, *J*=7,82 Hz, 1 H) 6,65 (d, *J*=3,18 Hz, 1 H) 6,02-6,10 (m, 2 H) 5,17 (s, 2 H) 4,55-4,66 (m, 1 H) 4,33-4,44 (m, 1 H) 3,10-3,21 (m, 3 H) 2,88 (tt, *J*=11,92, 3,48 Hz, 1 H) 2,67 (t, *J*=12,35 Hz, 1 H) 2,41 (c, *J*=7,58 Hz, 2 H) 1,92-2,02 (m, 1 H) 1,39-1,69 (m, 4 H) 1,02 (t, *J*=7,34 Hz, 3 H) 0,95 (t, *J*=7,52 Hz, 3 H) 0,77-0,90 (m, 4 H). HRMS; calculado para C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 602,3131, observado 602,3103.

**Ejemplo 29.**

**Ejemplo 29-A. (S)-4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

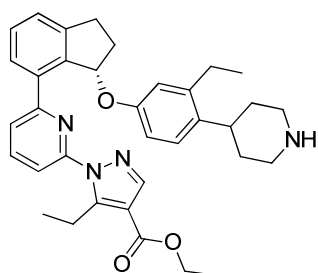


A una suspensión de 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **Intermedio 1-4-2**, (0.85 g, 2.62 mmol), KOAc (0.4 g, 4.08 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0.8 g, 3.15 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió aducto de

PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 g, 0.122 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente.

5 A una suspensión de (S)-4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, **Intermedio 3-4-5**, (0.8 g, 1.6 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1 g, 4.71 mmol) en dioxano/H<sub>2</sub>O (5 mL/10 mL) se añadió la mezcla de reacción preparada anteriormente, seguida de aducto de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 g, 0.122 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 100 °C durante 15 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó entonces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera y, a continuación, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A  
10 continuación, los extractos orgánicos se filtraron a través de un lecho de gel de sílice, que se enjuagó con EtOAc. Posteriormente, la mezcla se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (heptano/EtOAc = 88/12) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 665,5 (M+H).

**Ejemplo 29-B. (S)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



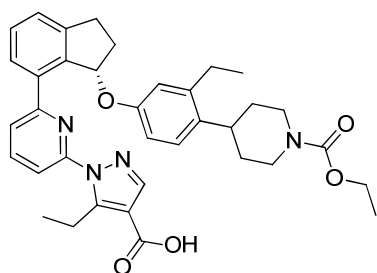
15 A una solución de (S)-4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (720 mg, 1.08 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) a 0 °C se añadió diisopropiletilamina (840 mg, 6.50 mmol), seguida de TMSOTf (481 mg, 2.17 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La reacción se desactivó con la adición de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (15 mL). La mezcla bifásica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH = de 100:0 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 565,4 (M+H).

20 **Ejemplo 29-C. (S)-4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de etilo**

25 A una solución de (S)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0.177 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.25 mL) a temperatura ambiente se añadieron trietilamina (54 mg, 0.531 mmol) y cloroformiato de etilo (21 mg, 0.195 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y, después, se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó después sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y, a continuación, se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (heptano/EtOAc = de 100:0 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 637,4 (M+H).

30 **Ejemplo 29. Ácido (S)-1-(6-(3-(4-(1-(etoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico**

35 El compuesto del título se sintetizó mediante una saponificación de (S)-4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de etilo mediante una manera similar a

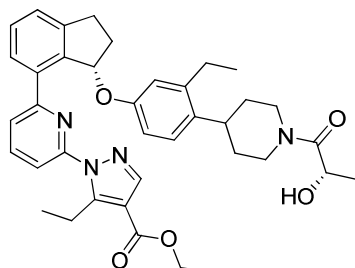


El compuesto del título se sintetizó mediante una saponificación de (S)-4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de etilo mediante una manera similar a

la descrita para la síntesis del **Ejemplo 7a**, seguida de purificación por RP-HPLC (HC-B). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7,93 (s, 1 H) 7,84-7,90 (m, 1 H) 7,70 (dd, *J*=7,8, 0,7 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J*=8,0 Hz, 2 H) 7,42-7,49 (m, 2 H) 6,97 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H) 6,55 (dd, *J*=8,5, 2,7 Hz, 1 H) 6,50 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H) 6,17 (dd, *J*=6,2, 2,3 Hz, 1 H) 4,25 (d, *J*=11,7 Hz, 2 H) 4,14 (c, *J*=7,1 Hz, 2 H) 3,28-3,37 (m, 2 H) 3,21 (dt, *J*=15,9, 7,8 Hz, 1 H) 2,80- 3,04 (m, 4 H) 2,53-2,62 (m, 2 H) 2,38-2,50 (m, 1 H) 2,17- 2,27 (m, 1 H) 1,64- 1,75 (m, 2 H) 1,50- 1,63 (m, 2 H) 1,28 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H) 1,09- 1,15 (m, 6 H). HRMS; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M+H) 609,3077, observado 609,3072.

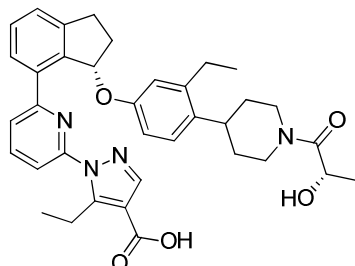
**Ejemplo 30.**

**Ejemplo 30-A. 5-Etil-1-(6-((*S*)-3-(3-etil-4-(1-((*S*)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo**



A una solución de (*S*)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Ejemplo 29-B**) (0.146 g, 0.259 mmol), DIPEA (0.135 mL, 0.776 mmol), y ácido L-(+)-láctico (0.047 g, 0.517 mmol) en DMF (1.3 mL) se añadió HATU (0.123 g, 0.323 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h y después se diluyó con H<sub>2</sub>O/salmuera (aprox. 1/1). A continuación, la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El residuo resultante se absorbió en gel de sílice, que se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (0-60% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 637,4 (M+H).

**Ejemplo 30. Ácido 5-etil-1-(6-((*S*)-3-(3-etil-4-(1-((*S*)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico**

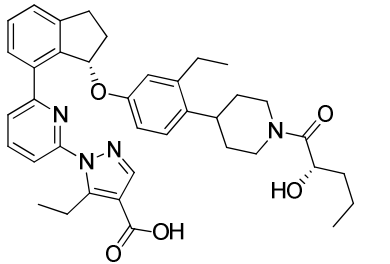
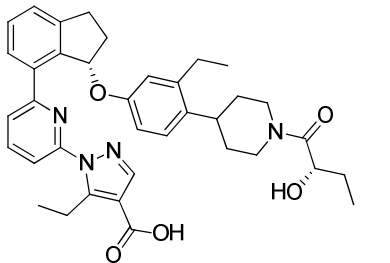
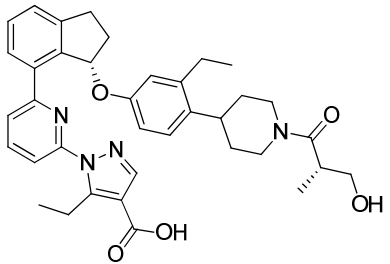
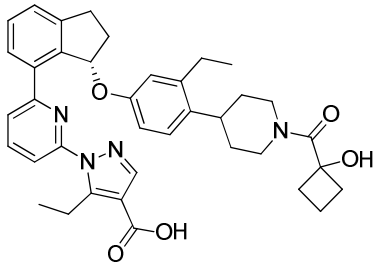


El compuesto del título se sintetizó mediante saponificación de 5-etil-1-(6-((*S*)-3-(3-etil-4-(1-((*S*)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo mediante el método similar para la síntesis del **Ejemplo 7a**, seguido de purificación por RP-HPLC (HC-C). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,92-8,00 (m, 2 H) 7,71-7,77 (m, 1 H) 7,68 (dd, *J*=8,1, 0,6 Hz, 1 H) 7,56-7,62 (m, 1 H) 7,48-7,54 (m, 1 H) 7,44-7,48 (m, 1 H) 6,97 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H) 6,58 (dd, *J*=8,6, 2,6 Hz, 1 H) 6,50 (s, 1 H) 6,13 (dd, *J*=6,0, 2,2 Hz, 1 H) 4,80 (s a, 1 H) 4,31-4,59 (m, 2 H) 4,06 (d, *J*=11,0 Hz, 1 H) 3,22-3,28 (m, 2 H) 3,03-3,20 (m, 2 H) 2,80-3,00 (m, 2 H) 2,59-2,73 (m, 1 H) 2,52-2,58 (m, 2 H) 2,38-2,47 (m, 1 H) 2,02-2,18 (m, 1 H) 1,64 (d, *J*=12,10 Hz, 2 H) 1,33-1,57 (m, 2 H) 1,23-1,18 (m, 3 H) 1,03-1,14 (m, 6 H). HRMS; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M+H) 609,3077, observado 609,3077.

**Ejemplo 31.**

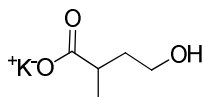
El siguiente compuesto se puede sintetizar mediante un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 30**, pero utilizando el **ácido carboxílico** en la tabla en lugar de emplear el ácido L-(+)-láctico utilizado en el **Ejemplo 30-A**.

<b>Ejempl o</b>	<b>Estructura química</b>	<b>Nombre IUPAC</b>
		<b>Ácido carboxílico</b>
	Datos de <sup>1</sup> H RMN y HRMS	

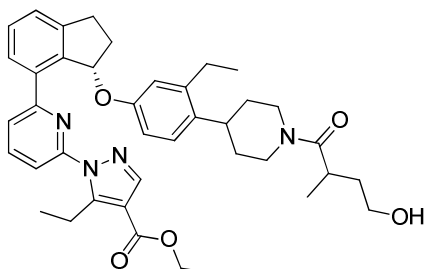
<b>31-1</b>		<p>Ácido 5-etil-1-(6-((S)-3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-pentanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
		<p>ácido (S)-2-hidroxi-pentanoico (N.º CAS 41014-93-1)</p>
	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (d, J=4,0 Hz, 1 H) 7,66-7,82 (m, 4 H) 7,42-7,53 (m, 2 H) 6,96-7,02 (m, 1 H) 6,66 (t, J=8,1 Hz, 2 H) 5,91-5,84 (m, 1 H) 4,78 (s a, 1 H) 4,43 (s a, 1 H) 3,85 (d, J=12,5 Hz, 1 H) 3,37-3,47 (m, 2 H) 3,26-3,14 (m, 1H), 3,13-3,00 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 2 H) 2,72-2,80 (m, 1 H) 2,57-2,66 (m, 2 H) 2,35 (d, J=3,9 Hz, 2 H) 1,83 (s a, 2 H) 1,44-1,71 (m, 6 H) 1,09-1,29 (m, 6 H) 0,79-1,03 (m, 4 H). HRMS; calculado para C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M+H) 637,3390, observado 637,3379.</p>	
<b>31-2</b>		<p>Ácido 5-etil-1-(6-((S)-3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-butanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
		<p>ácido (S)-2-hidroxi-butanoico (N.º CAS 3347-90-8)</p>
	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7,93-8,01 (m, 2 H) 7,72-7,77 (m, 1 H) 7,69 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,56-7,62 (m, 1 H) 7,49-7,54 (m, 1 H) 7,44-7,48 (m, 1 H) 6,97 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 6,59 (dd, J=8,6, 2,7 Hz, 1 H) 6,50 (s a, 1 H) 6,13 (dd, J=6,0, 2,2 Hz, 1 H) 4,67 (s a, 1 H) 4,53 (d, J=12,2 Hz, 1 H) 4,20-4,31 (m, 1 H) 4,06 (d, J=13,3 Hz, 1 H) 3,22-3,30 (m, 2 H) 3,06-3,18 (m, 2 H) 2,80-3,01 (m, 2 H) 2,62-2,74 (m, 1 H) 2,53-2,59 (m, 2 H) 2,44 (dd, J=14,1, 6,4 Hz, 1 H) 2,01-2,16 (m, 1 H) 1,57-1,73 (m, 3 H) 1,32-1,56 (m, 3 H) 1,02-1,17 (m, 6 H) 0,90 (c, J=7,5 Hz, 3 H). HRMS; calculado para C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M+H) 623,3233, observado 623,3236.</p>	
<b>31-3</b>		<p>Ácido 5-etil-1-(6-((S)-3-(3-etil-4-(1-((S)-3-hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
		<p>ácido (S)-3-hidroxi-2-metilpropanoico (N.º CAS 26543-05-5)</p>
	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7,93-8,00 (m, 2 H) 7,72-7,77 (m, 1 H) 7,69 (dd, J=8,1, 0,6 Hz, 1 H) 7,57-7,62 (m, 1 H) 7,49-7,54 (m, 1 H) 7,44-7,49 (m, 1 H) 6,94-7,02 (m, 1 H) 6,59 (dd, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H) 6,51 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 6,11-6,16 (m, 1 H) 4,58 (d, J=13,0 Hz, 1 H) 4,10 (s a, 1 H) 3,58 (s a, 1 H) 3,21-3,29 (m, 4 H) 3,07-3,19 (m, 2 H) 2,83-3,02 (m, 3 H) 2,53-2,65 (m, 2 H) 2,44 (dd, J=14,0, 6,5 Hz, 1 H) 2,07-2,17 (m, 1 H) 1,31-1,74 (m, 4 H) 1,13-1,06 (m, 6 H) 1,01-0,95 (m, 3 H). HRMS; calculado para C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M+H) 623,3233, observado 623,3222</p>	
<b>31-4</b>		<p>Ácido (S)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(1-hidroxiciclobutanocarbonil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
		<p>ácido 1-hidroxiciclobutanocarboxílico (N.º CAS 41248-13-9)</p>



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,94-8,00 (m, 2 H) 7,75 (dd, *J*=7,7, 0,6 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J*=8,1, 0,6 Hz, 1 H) 7,56-7,62 (m, 1 H) 7,49-7,54 (m, 1 H) 7,45-7,49 (m, 1 H) 6,99 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H) 6,59 (dd, *J*=8,6, 2,7 Hz, 1 H) 6,50 (s a, 1 H) 6,13 (d, *J*=4,0 Hz, 1 H) 5,89 (s a, 1 H) 4,51 (d, *J*=12,5 Hz, 1 H) 4,18 (d, *J*=13,1 Hz, 1 H) 3,27 (d, *J*=7,6 Hz, 2 H) 3,14 (dt, *J*=15,9, 7,8 Hz, 1 H) 2,82-3,06 (m, 3 H) 2,53-2,70 (m, 5 H) 2,44 (dd, *J*=14,5, 6,9 Hz, 1 H) 1,97-2,15 (m, 3 H) 1,69-1,80 (m, 1 H) 1,55-1,67 (m, 3 H) 1,51-1,39 (m, 2 H) 1,05-1,24 (m, 6 H). HRMS; calculado para C<sub>38</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M+H) 635,3233, observado 635,3248.

**Ejemplo 32.****Ejemplo 32-A. (±)-4-Hidroxi-2-metilbutanoato de potasio**

5 A una solución de (±)-3-metildihidrofuran-2(3*H*)-ona (N.º CAS 1679-47-6) (0.95 mL, 10 mmol) en THF (25 mL) y MeOH (25 mL) se añadió KOH ac. 1 M (10.5 mL, 10.5 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y posteriormente se concentró. El residuo resultante se trituró con acetona y posteriormente el sólido blanco resultante se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3,58 (t, *J*=7,0 Hz, 2 H) 2,24- 2,53 (m, 1 H) 1,79 (dc, *J*=14,8, 6,9 Hz, 1 H) 1,58 (dc, *J*=13,6, 6,9 Hz, 1 H) 1,08 (d, *J*=7,0 Hz, 3 H).

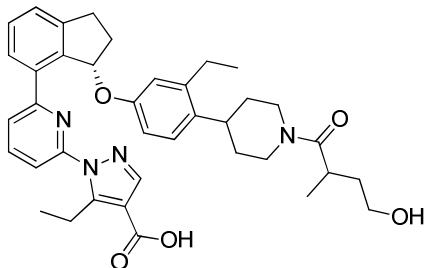
**Ejemplo 32-B. a). 5-Etil-1-(6-((3*S*)-3-(3-etil-4-(1-(4-hidroxi-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo**

15 El compuesto del título se sintetizó mediante reacción de (S)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Ejemplo 29-B**) con (±)-4-hidroxi-2-metilbutanoato de potasio tal como se ha descrito para la síntesis del **Ejemplo 30-A**. MS (ESI+) *m/z* 665,5 (M+H).

20 **Ejemplo 32-B. b). 5-Etil-1-(6-((3*S*)-3-(3-etil-4-(1-(4-hidroxi-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-1) y 5-etil-1-(6-((3*S*)-3-(3-etil-4-(1-(4-hidroxi-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-2).**

25 La resolución de los diastereoisómeros de 5-etil-1-(6-((3*S*)-3-(3-etil-4-(1-(4-hidroxi-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo se consiguió mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AS-H con un 20% de MeOH en CO<sub>2</sub> para proporcionar 5-etil-1-(6-((3*S*)-3-(3-etil-4-(1-(4-hidroxi-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-1) (*t<sub>r</sub>* = 3.0 min) y 5-etil-1-(6-((3*S*)-3-(3-etil-4-(1-(4-hidroxi-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-2) (*t<sub>r</sub>* = 4.7 min).

30 **Ejemplo 32a. Ácido 5-etil-1-(6-((3*S*)-3-(3-etil-4-(1-(4-hidroxi-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1).**



35 El compuesto del título se sintetizó mediante saponificación de 5-etil-1-(6-((3*S*)-3-(3-etil-4-(1-(4-hidroxi-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-1) (*t<sub>r</sub>* = 3.0 min) de forma análoga al **Ejemplo 7a**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,89-8,01 (m, 2 H) 7,74 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 7,56-7,61 (m, 1 H) 7,48-7,54 (m, 1 H) 7,43-7,48 (m, 1 H) 6,97 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H) 6,58 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H) 6,50 (d, *J*=2,6 Hz, 1 H) 6,13 (d, *J*=4,8 Hz, 1 H) 4,57 (d, *J*=11,6 Hz, 1 H) 4,09 (d, *J*=13,0 Hz, 1 H) 3,36-3,46 (m, 2 H) 3,21-3,28 (m, 2 H) 3,06-3,19 (m, 2 H) 2,82-3,01 (m, 3 H) 2,52-2,64 (m, 3 H) 2,37-2,47 (m,

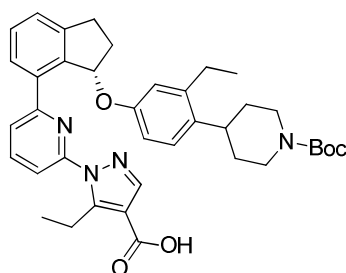
2 H) 2,02-2,17 (m, 1 H) 1,58-1,82 (m, 3 H) 1,30-1,54 (m, 3 H) 1,05-1,14 (m, 6 H) 1,01 (m, 3 H). HRMS; calculado para  $C_{38}H_{45}N_4O_5$  (M+H) 637,3392, observado 637,3390.

**Ejemplo 32b. Ácido 5-etil-1-(6-((3S)-3-(3-etil-4-(1-(4-hidroxi-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico** (diastereómero-2).

5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-etil-1-(6-((3S)-3-(3-etil-4-(1-(4-hidroxi-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-2) ( $t_r = 4.7$  min) de una manera similar al **Ejemplo 32a**.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,91-8,01 (m, 2 H) 7,74 (d,  $J=7,3$  Hz, 1 H) 7,69 (d,  $J=8,0$  Hz, 1 H) 7,56-7,61 (m, 1 H) 7,41-7,55 (m, 2 H) 6,97 (d,  $J=8,4$  Hz, 1 H) 6,58 (d,  $J=8,4$  Hz, 1 H) 6,50 (d,  $J=7,1$  Hz, 1 H) 6,12 (d,  $J=4,3$  Hz, 1 H) 4,57 (d,  $J=12,1$  Hz, 1 H) 4,43 (s a, 1 H) 4,08 (d,  $J=11,9$  Hz, 1 H) 3,35-3,47 (m, 2 H) 3,26 (d,  $J=7,5$  Hz, 2 H) 3,05-3,18 (m, 2 H) 2,81-3,01 (m, 3 H) 2,53-2,63 (m, 3 H) 2,38-2,47 (m, 1 H) 2,06-2,15 (m, 1 H) 1,57-1,85 (m, 3 H) 1,30-1,55 (m, 3 H) 1,13-1,06 (m 6 H) 1,04-0,98 (m, 3 H). HRMS; calculado para  $C_{38}H_{45}N_4O_5$  (M+H) 637,3401, observado 637,3430.

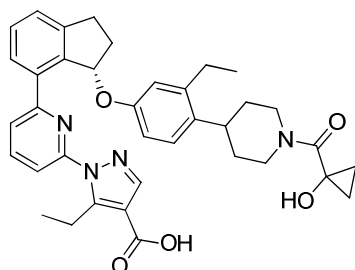
**Ejemplo 33.**

15 **Ejemplo 33-A. Ácido (S)-1-(6-(3-(4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico**



20 Una mezcla de (S)-4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Ejemplo 29-A**) (0.204 g, 0.307 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (0.525 g, 3.68 mmol) en MTBE (1.5 mL) se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y EtOAc. El pH de la fase acuosa se ajustó en torno a pH 3. A continuación, la fase orgánica se separó de la fase acuosa, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y después se concentró.

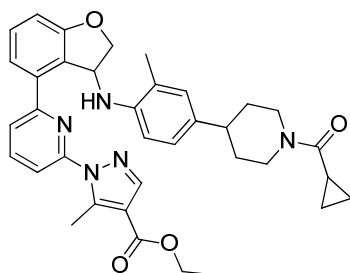
25 **Ejemplo 33. Ácido (S)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico**



30 A una solución de (S)-1-(6-(3-(4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico (0.097 g, 0.15 mmol) y DIPEA (0.080 mL, 0.457 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL) a 0 °C se añadió TMSOTf (0.030 mL, 0.168 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 0.25 h. A continuación, a la mezcla se añadió DIPEA adicional (0.24 mL, 1.38 mmol), seguido de TMSOTf (0.060 mL, 0.336 mmol). La mezcla se agitó entonces a 0 °C a la vez que, en un matraz separado, se cargó una solución de ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico (0.062 g, 0.610 mmol) en DMF (0.6 ml) con DIPEA (0.080 mL, 0.457 mmol) y HATU (0.131 g, 0.345 mmol). A continuación, la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y posteriormente se añadió a la mezcla de reacción anterior a 0 °C. La mezcla completa se agitó entonces a temperatura ambiente durante 0.25 h. Posteriormente, se añadió a esta mezcla una alícuota adicional de una solución de ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico (0.062 g, 0.610 mmol) y DIPEA (0.080 mL, 0.457 mmol) y HATU (0.131 g, 0.345 mmol) en DMF (0.6 mL). A continuación, la mezcla combinada se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con H<sub>2</sub>O, y posteriormente la fase acuosa se llevó hasta pH 3 con HCl ac. 1 N. La fase orgánica se secó entonces con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y, a continuación, se concentró. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (HC-C) para proporcionar el compuesto del título.  $^1H$  RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,05 (s, 1 H) 7,79-7,84 (m, 1 H) 7,70-7,75 (m, 1 H) 7,61-7,69 (m, 2 H) 7,45-7,50 (m, 1 H) 7,40-7,44 (m, 1 H) 6,94 (d,  $J=8,6$  Hz, 1 H) 6,62 (dd,  $J=8,5, 2,6$  Hz, 1 H) 6,57 (d,  $J=2,6$  Hz, 1 H) 6,10 (d,  $J=2,7$  Hz, 1 H) 4,71 (d,  $J=12,5$  Hz, 2 H) 3,22-3,40 (m, 2 H) 2,86-3,12 (m, 3 H) 2,60 (c,  $J=7,5$  Hz, 2 H) 2,27 (d,  $J=7,3$  Hz, 2 H) 1,71-1,84 (m, 3 H) 1,53-1,70 (m, 2 H) 1,46 (d,  $J=6,7$  Hz, 2 H) 1,09-1,27 (m, 8 H) 1,03 (s a, 2 H). HRMS; calculado para  $C_{37}H_{41}N_4O_5$  (M+H) 621,3077, observado 621,3063.

**Ejemplo 34.**

**Ejemplo 34-A. a). ( $\pm$ )-1-(6-(3-((4-(1-(Ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



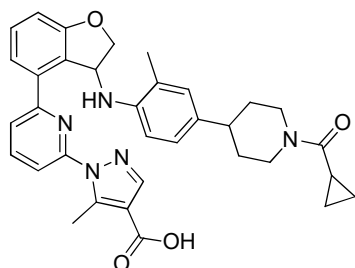
5 A una solución de 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Intermedio 1-3**) (155 mg, 0.50 mmol), bis(pinacolato)diboro (127 mg, 0.50 mmol), KOAc (82 mg, 0.83 mmol) en dioxane (1.1 ml) a temperatura ambiente se añadió aducto de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24 mg, 0.029 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C durante 2,5 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente.

10 Separadamente, se agitaron diacetato de paladio (4.7 mg, 0.021 mmol) y 1,1-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno (N.º CAS 84680-95-5) (9.9 mg, 0.021 mmol) en EtOH (0.56 mL) a 50 °C durante 1 h, que posteriormente se añadió a la mezcla de reacción anterior. A continuación, se añadió a esta mezcla una solución de (±)-(4-(4-((4-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona (**Intermedio 3-9**) (190 mg, 0.42 mmol) en dioxano (1.1 ml), seguida de fosfato potásico (2M en agua) (0.63 mL, 1.25 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C durante 0,25 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 606,5 (M+H).

15 **Ejemplo 34-A. b). (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**

20 La resolución de los enantiómeros del (±)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AD-H con un 35% de MeOH en CO<sub>2</sub> para proporcionar (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (*t<sub>r</sub>* = 4.15 min) y (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (*t<sub>r</sub>* = 5.40 min).

25 **Ejemplo 34a. ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**

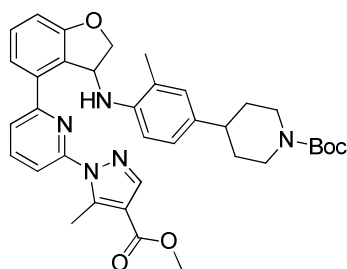


30 El compuesto del título se sintetizó partiendo de (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (*t<sub>r</sub>* = 4.15 min) mediante el método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 7a**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7,99 (dd, *J*=7,8, 8,0 Hz, 1H), 7,83-7,91 (m, 2H), 7,55 (dd, *J*=0,9, 8,0 Hz, 1H), 7,36-7,45 (m, 2H), 6,93-7,02 (m, 1H), 6,79 (dd, *J*=2,1, 8,1 Hz, 1H), 6,71 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 6,41 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,55 (dd, *J*=3,2, 7,1 Hz, 1H), 4,74-4,80 (m, 1H), 4,62 (d a, *J*=12,7 Hz, 1H), 4,38-4,48 (m, 2H), 3,18-3,26 (m, 2H), 2,58-2,77 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,96-2,04 (m, 1H), 1,76-1,95 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,41-1,61 (m, 2H), 0,76-0,94 (m, 4H). HRMS; calculado para C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 578,2767, observado 578,2762.

35 **Ejemplo 34b. Ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**

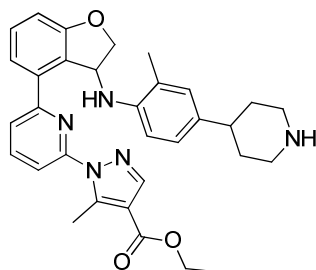
40 El compuesto del título se sintetizó partiendo de (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (*t<sub>r</sub>* = 5.40 min) mediante saponificación utilizando un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 7a**. Los datos de <sup>1</sup>H RMN y HRMS fueron sustancialmente idénticos al **Ejemplo 34a**.

45 **Ejemplo 35.**

**Ejemplo 35-A. ( $\pm$ ) 4-(4-((4-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

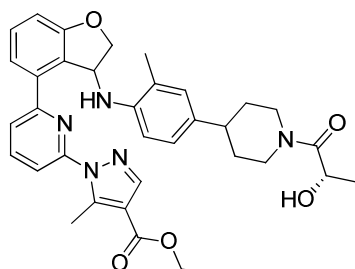
5 A una solución de 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Intermedio 1-3**) (0.82 g, 2.65 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.74 g, 2.92 mmol), KOAc (0.39 mg, 3.98 mmol) en dioxano (20 ml) a temperatura ambiente se añadió aducto de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.13 mg, 0.16 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron entonces una solución de ( $\pm$ )-4-(4-((4-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 3-11**) (0.9 g, 1.86 mmol) en dioxano / H<sub>2</sub>O (15 mL/15 mL), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.69 g, 7.96 mmol), y aducto de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.22 g, 0.27 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó entonces con EtOAc, y después se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y posteriormente se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (de un 0% a un 25% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 638,4 (M+H).

15 **Ejemplo 35-B. ( $\pm$ )-5-metil-(6-(3-((2-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



20 El compuesto del título se sintetizó mediante tratamiento de ( $\pm$ )-4-(4-((4-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo con TFA similar al método descrito para la síntesis del **Ejemplo 17-D**. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 538,3 (M+H).

**Ejemplo 35-C. a). 1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



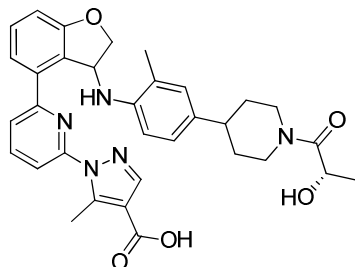
25 A una solución de ( $\pm$ )-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (como sal de TFA, 0.9 g, 1.38 mmol), ácido L-láctico (0.15 g, 1.66 mmol) y HATU (0.78 g, 2.1 mmol) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente se añadió DIPEA (1.2 mL, 6.9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con H<sub>2</sub>O. A continuación, la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (de un 0% a un 4% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 610,3 (M+H).

35 **Ejemplo 35-C. b). 1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo** (diastereómero-1) y **1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo** (diastereómero-2)

La resolución de los diastereómeros de 1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se logró mediante HPLC quirral utilizando

una columna CHIRALPAK® IA con un 30% (0.2% de Et<sub>3</sub>N en EtOH) en hexano para proporcionar 1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-1) (t<sub>r</sub> = 9.6 min) y 1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-2) (t<sub>r</sub> = 10.9 min).

**Ejemplo 35a. Ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**



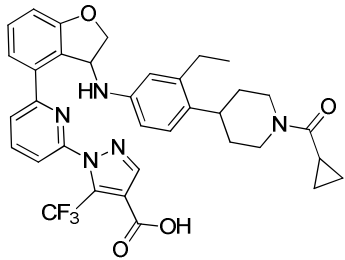
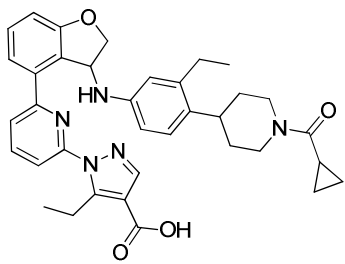
Una mezcla de 1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-1) (t<sub>r</sub> = 9.6 min) (65 mg, 0.11 mmol) y LiOH-H<sub>2</sub>O (45 mg, 1.1 mmol) en THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (3 mL/3 mL/3 mL) se agitó a 60 °C durante 3 h, y el se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N y posteriormente se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y después se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (de un 0% a un 10% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7,97-8,03 (m, 1H), 7,89 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55 (dd, *J*=0,8, 7,9 Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 2H), 6,97 (dd, *J*=2,1, 6,9 Hz, 1H), 6,78 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,40 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,52-5,58 (m, 1H), 4,77 (dd, *J*=7,2, 9,3 Hz, 1H), 4,58-4,66 (m, 2H), 4,44 (dd, *J*=3,2, 9,3 Hz, 1H), 4,04-4,14 (m, 1H), 3,14-3,22 (m, 1H), 2,69-2,79 (m, 1H), 2,57-2,68 (m, 1H), 2,50 (d, *J*=4,4 Hz, 3H), 1,80-1,93 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,43-1,60 (m, 2H), 1,30-1,39 (m, 3H). HRMS; calculado para C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (M+H) 582,2716, observado 582,2709.

**Ejemplo 35b. Ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**

La saponificación de 1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-2) (t<sub>r</sub> = 10.9 min) mediante el método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 35a** proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7,95-8,02 (m, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H), 7,55 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 6,97 (dd, *J*=2,0, 6,9 Hz, 1H), 6,76-6,81 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,41 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J*=2,9, 7,1 Hz, 1H), 4,73-4,78 (m, 1H), 4,54-4,66 (m, 2H), 4,44 (dd, *J*=3,2, 9,3 Hz, 1H), 4,04-4,14 (m, 1H), 3,15-3,22 (m, 1H), 2,69-2,79 (m, 1H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,81-1,92 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,44-1,61 (m, 2H), 1,27-1,39 (m, 3H). HRMS; calculado para C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (M+H) 582,2716, observado 582,2707.

**Ejemplo 36.** Los siguientes compuestos se pueden sintetizar tal como se ha descrito para las preparaciones del **Ejemplo 35** utilizando los materiales apropiados en la tabla (**Intermedio 1** e **Intermedio 3** y **ácido carboxílico**). La mezcla racémica se resolvió mediante las condiciones descritas en la tabla, para aquellos casos, los datos de <sup>1</sup>H RMN y HRMS para los enantiómeros (+) y (-) fueron sustancialmente idénticos a la muestra racémica.

<b>Ejempl o</b>	Estructura química	Nombre químico
		<b>Intermedio 1</b>
		<b>Intermedio 3</b>
		<b>Ácido carboxílico</b>
	<sup>1</sup> H RMN y HRMS	
	Condiciones de resolución de los enantiómeros.	
	Ácidos carboxílicos (+) y (-) derivados de sus correspondientes enantiómeros éster resueltos.	
<b>36-1</b>		<b>Ácido 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico</b>
		<b>Intermedio 1-1</b>

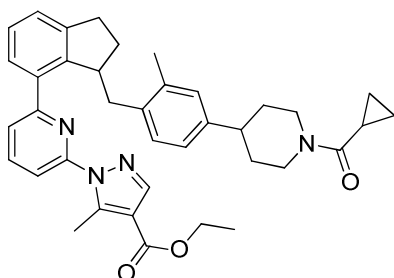
		<b>Intermedio 3-10</b>
		Ácido ciclopropanocarboxílico (N.º CAS 1759-53-1)
	$^1\text{H}$ RMN (400MHz, Metanol- $d_4$ ) $\delta$ 8,00-8,07 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,53 (dd, $J=2,2, 6,5$ Hz, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 6,97 (dd, $J=0,7, 8,0$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,20-6,27 (m, 2H), 5,42-5,50 (m, 1H), 4,62-4,70 (m, 1H), 4,59 (dd, $J=6,7, 9,3$ Hz, 1H), 4,41-4,51 (m, 2H), 3,19-3,29 (m, 1H), 2,88-2,99 (m, 1H), 2,68-2,78 (m, 1H), 2,55 (c, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,97-2,06 (m, 1H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,70-1,77 (m, 1H), 1,47-1,69 (m, 2H), 1,13 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 0,77-0,96 (m, 4H). HRMS; calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ (M+H) 646,2641, observado 646,2651	
	Condiciones de resolución de enantiómeros de los ésteres correspondientes: Se sometió el 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarboxil) piperidin-4-il)-3-etilfenil) amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo a HPLC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® IA con un 60% (0.2% de $\text{Et}_3\text{N}$ en hexano) en EtOH para proporcionar 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarboxil) piperidin-4-il)-3-etilfenil) amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-1, $t_r = 5.8$ min) y 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarboxil) piperidin-4-il)-3-etilfenil) amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-2, $t_r = 6.8$ min)	
	<b>(+)-36-1:</b> El ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarboxil) piperidin-4-il)-3-etilfenil) amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarboxil) piperidin-4-il)-3-etilfenil) amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-2, $t_r = 6.8$ min). <b>(-)-36-1:</b> El ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarboxil) piperidin-4-il)-3-etilfenil) amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarboxil) piperidin-4-il)-3-etilfenil) amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-1, $t_r = 5.8$ min)	
<b>36-2</b>		<b>Ácido 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarboxil) piperidin-4-il)-3-etilfenil) amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico</b>
		<b>Intermedio 1-4-2</b>
		<b>Intermedio 3-10</b>
		Ácido ciclopropanocarboxílico (N.º CAS 1759-53-1)
	$^1\text{H}$ RMN (400MHz, Metanol- $d_4$ ) $\delta$ 7,91-8,01 (m, 3 H) 7,58 (dd, $J=7,7, 1,1$ Hz, 1 H) 7,36-7,41 (m, 2 H) 6,93-6,99 (m, 1 H) 6,80-6,85 (m, 1 H) 6,23-6,29 (m, 2 H) 5,50 (s a, 1 H) 4,59-4,68 (m, 2 H) 4,40-4,50 (m, 2 H) 3,14-3,27 (m, 3 H) 2,87-2,98 (m, 1 H) 2,67-2,78 (m, 1 H) 2,54 (c, $J=7,5$ Hz, 2 H) 1,95-2,05 (m, 1 H) 1,44-1,84 (m, 4 H) 1,12 (t, $J=7,5$ Hz, 3 H) 1,05 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H) 0,76-0,95 (m, 4 H). HRMS; calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_4$ (M+H) 606,3080, observado 606,3066	
Condiciones de resolución de enantiómeros de los ésteres correspondientes: Se sometió el 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarboxil) piperidin-4-il)-3-etilfenil) amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo a HPLC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® IA con un 70% (0.2% de $\text{Et}_3\text{N}$ en hexano) en EtOH para proporcionar 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarboxil) piperidin-4-il)-3-etilfenil) amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-1, $t_r = 9.6$ min) y 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarboxil) piperidin-4-il)-3-etilfenil) amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-2, $t_r = 13.4$ min)		
<b>(+)-36-2:</b> El ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarboxil) piperidin-4-il)-3-etilfenil) amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarboxil) piperidin-4-il)-3-etilfenil) amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-1, $t_r = 9.6$ min).		

**(-)-36-2:** El ácido (-)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del 1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-1,  $t_r = 13.4$  min).

### Ejemplo 37.

**Ejemplo 37-A.** a.) ( $\pm$ )-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

5



A una solución de **Intermedio 1-3** (137 mg, 0.44 mmol), bis(pinacolato)diboro (112 mg, 0.44 mmol) y KOAc (80 mg, 0.80 mmol) en dioxano (2.0 ml) se añadió aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio (II)-éter *tert*-butil metílico (N.º CAS 1028206-58-7, 13.5 g, 0.020 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 h, y después se enfrió hasta temperatura ambiente.

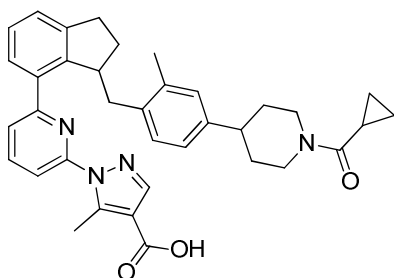
10

A una solución de trifluorometanosulfonato de ( $\pm$ )-3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-ilo (**Intermedio 6-1**) (209 mg, 0.40 mmol) en dioxano (2.0 mL) se añadió la mezcla de reacción anterior, seguida de  $K_3PO_4$  ac. 2 M (0.4 mL, 0.80 mmol) y aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio (II)-éter *t*-butil metílico (N.º CAS 1028206-58-7; 13.5 mg, 0.020 mmol). La mezcla se agitó entonces a 100 °C durante 15 h y, a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y, posteriormente se concentró con Celite®. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  603,5 (M+H).

15

**Ejemplo 37. a.) Ácido ( $\pm$ )-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico**

20



La saponificación del ( $\pm$ )-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo utilizando el procedimiento similar tal como se ha descrito para la síntesis del **Ejemplo 7a** proporcionó el compuesto del título.  $^1H$  RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,02 (s, 1H), 7,92 (t,  $J=7,9$  Hz, 1H), 7,66 (dd,  $J=8,1, 0,8$  Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J=7,7, 0,8$  Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 6,73-6,67 (m, 2H), 6,56 (d,  $J=7,7$  Hz, 1H), 4,60 (d,  $J=13,5$  Hz, 1H), 4,41 (d,  $J=13,4$  Hz, 1H), 4,28 (c,  $J=7,7$  Hz, 1H), 3,26-3,07 (m, 2H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,71 (d,  $J=12,9$  Hz, 1H), 2,60 (d,  $J=12,1$  Hz, 1H), 2,49 (dd,  $J=13,5, 6,7$  Hz, 1H), 2,41 (dd,  $J=13,6, 9,1$  Hz, 1H), 2,17-2,05 (m, 1H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,87-1,71 (m, 5H), 1,62-1,38 (m, 2H), 0,90-0,85 (m, 2H), 0,84-0,77 (m, 2H). HRMS; calculado para  $C_{36}H_{39}N_4O_3$  (M+H) 575,3022, observado 575,3056.

25

**Ejemplo 37. b.) Ácido (+)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico y ácido (-)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico**

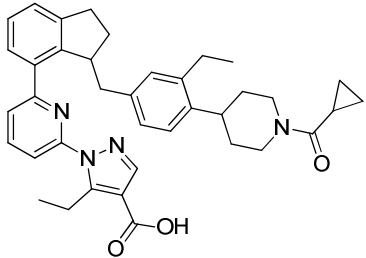
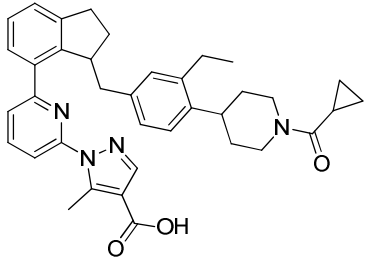
30

La resolución de los enantiómeros del ácido ( $\pm$ )-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALCEL® OJ-H con un 25% de MeOH en  $CO_2$  para proporcionar ácido (-)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico ( $t_r = 4.7$  min) y ácido (+)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico ( $t_r = 7.2$  min). Los datos de  $^1H$  RMN y HRMS para los enantiómeros (+) y (-) fueron

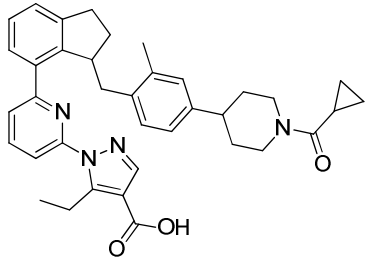
35

sustancialmente idénticos al ácido ( $\pm$ )-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

- 5 **Ejemplo 38.** Los siguientes compuestos se pueden sintetizar tal como se ha descrito para las preparaciones del **Ejemplo 37** utilizando los materiales apropiados en la tabla (**Intermedio 1** e **Intermedio 6**). La muestra racémica se resolvió mediante las condiciones descritas en la tabla. Los datos de  $^1\text{H}$  RMN y HRMS para los enantiómeros (+) y (-) fueron sustancialmente idénticos a la forma racémica.

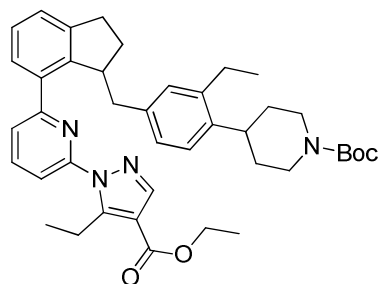
<b>Ejempl o</b>	Estructura química	Nombre químico
		<b>Intermedio 1</b>
		<b>Intermedio 6</b>
	$^1\text{H}$ RMN y HRMS	
Condiciones de resolución de los enantiómeros.		
<b>38-1</b>		<b>Ácido 1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico</b>
		<b>Intermedio 1-4-2</b>
		<b>Intermedio 6-2</b>
	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ ) $\delta$ 8,09-8,03 (m, 2H), 7,71 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 6,88 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,64 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,24-4,16 (m, 1H), 3,45-3,34 (m, 2H), 3,26-3,20 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,93-2,78 (m, 2H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,55-2,44 (m, 3H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,83-1,45 (m, 4H), 1,17 (t, $J=7,3$ Hz, 3H), 1,06 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 0,94-0,86 (m, 2H), 0,86-0,77 (m, 2H). HRMS; calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_3$ (M+H) 603,3335, observado 603,3345.	
La resolución de los enantiómeros del ácido ( $\pm$ )-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALCEL <sup>®</sup> OJ-H con un 15% de MeOH en $\text{CO}_2$ para proporcionar ácido (-)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico ( $t_r = 4.50$ min) y ácido (+)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico ( $t_r = 5.25$ min).		
<b>38-2</b>		<b>Ácido 1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico</b>
		<b>Intermedio 1-3</b>
		<b>Intermedio 6-2</b>
	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ ) $\delta$ 8,09-8,03 (m, 2H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,68 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,86 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,64 (d, $J=12,9$ Hz, 1H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,27-3,19 (m, 1H), 3,02-2,89 (m, 2H), 2,88-2,79 (m, 4H), 2,72 (t, $J=12,3$ Hz, 1H), 2,54-2,46 (m, 3H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,82-1,46 (m, 4H), 1,05 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 0,94-0,86 (m, 2H), 0,86-0,78 (m, 2H). HRMS; calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_3$ (M+H) 589,3179, observado 589,3174.	
La resolución de los enantiómeros del ácido ( $\pm$ )-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK <sup>®</sup> AD-H con un 30% de MeOH con $\text{NH}_4\text{OH}$ 5 mM en $\text{CO}_2$ para proporcionar ácido (-)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico ( $t_r = 3.25$ min) y ácido (+)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico ( $t_r = 4.65$ min).		



<b>38-3</b>		<b>ácido 1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico</b>
		<b>Intermedio 1-4-2</b>
		<b>Intermedio 6-1</b>
	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 7,94 (t, <i>J</i>=7,9 Hz, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,47 (d, <i>J</i>=7,1 Hz, 1H), 7,33-7,26 (m, 3H), 6,75-6,67 (m, 2H), 6,57 (d, <i>J</i>=7,8 Hz, 1H), 4,60 (d, <i>J</i>=<i>J</i>=13,0 Hz, 1H), 4,42 (s a, 1H), 4,23 (c, <i>J</i>=7,7 Hz, 1H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,27-3,07 (m, 2H), 2,90 (dd, <i>J</i>=16,2, 8,0 Hz, 1H), 2,74-2,56 (m, 2H), 2,52-2,42 (m, 2H), 2,20--2,04 (m, 1H), 2,04--1,88 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 5H), 1,61--1,38 (m, 2H), 1,18 (t, <i>J</i>=7,3 Hz, 3H), 0,90-0,80(m, 4H). HRMS; calculado para C<sub>37</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 589,3179, observado 589,3193.</p> <p>La resolución de los enantiómeros del ácido (±)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALCEL<sup>®</sup> OJ-H con un 30% de MeOH en CO<sub>2</sub> para proporcionar ácido (+)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico (t<sub>r</sub> = 2.3 min) y ácido (-)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico (t<sub>r</sub> = 3.5 min).</p>	

**Ejemplo 39.****Ejemplo 39-A. (±)-4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

5

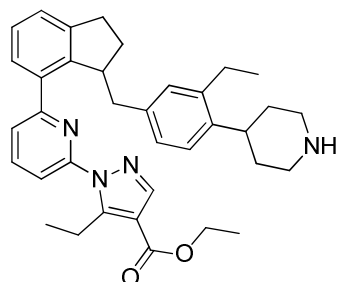


10

A una suspensión de 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **Intermedio 1-4-2**, (448 mg, 1.382 mmol), bis(pinacolato)diboro (383 mg, 1.51 mmol) y KOAc (185 mg, 1.88 mmol) en dioxano (6.3 mL) se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (48 mg, 0.063 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió una solución de (±)-4-(2-etil-4-((7-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 6-3**) (713 mg, 1.256 mmol) en dioxano (6.3 mL), seguida de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 M en agua) (1.25 mL, 2.5 mmol) y aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio (II)-éter *t*-butil metílico (N.º CAS 1028206-58-7; 48 mg, 0.063 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 90 °C durante 0.5 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite<sup>®</sup> y, a continuación, el filtrado se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó entonces con H<sub>2</sub>O. A continuación, la fase orgánica se hizo pasar a través de un separador de fases ISOLUTE<sup>®</sup> y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 663,1 (M+H).

15

20

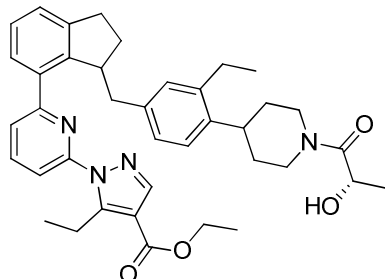
**Ejemplo 39-B. (±)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**

Una mezcla de (±)-4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (204 mg, 0.308 mmol) y TFA (240 μL, 3.1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.1 mL) se

agitó a temperatura ambiente durante 5 h y posteriormente se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  563,4 (M+H).

**Ejemplo 39-C.** 5-Etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

5

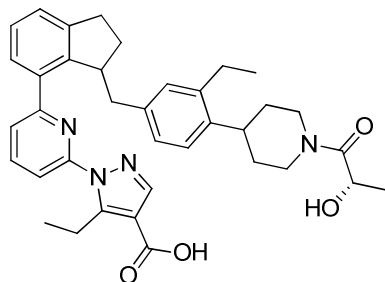


A una solución de 5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (como sal de TFA, 173 mg, 0.31 mmol), DIPEA (160  $\mu$ L, 0.92 mmol), y ácido L-(+)-láctico (28 mg, 0.31 mmol) en DMF (3.1 mL) se añadió HATU (130 mg, 0.338 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y, después, se diluyó con EtOAc. A continuación, la mezcla se lavó con salmuera semisaturada. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se hicieron pasar a través de un separador de fases y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  635,4 (M+H).

10

15

**Ejemplo 39. a.** Ácido 5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico



A una solución de mezcla diastereomérica de 5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (104 mg, 0.164 mmol) en MeOH (1.6 mL) y THF (1.6 mL) se añadió LiOH (1 M en agua) (1.64 mL, 1.64 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a 50 °C y después se enfrió hasta temperatura ambiente. A continuación, la reacción se desactivó con HCl 1 N (1.8 mL, 1.8 mmol). La suspensión resultante se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

20

25

**Ejemplo 39. b.** Ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1) y ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2)

La resolución de los diastereómeros del ácido 5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AD-H con un 25% de IPA en CO<sub>2</sub> para proporcionar (-)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1) ( $t_r$  = 6.95 min) y (+)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2) ( $t_r$  = 9.75 min).

30

35

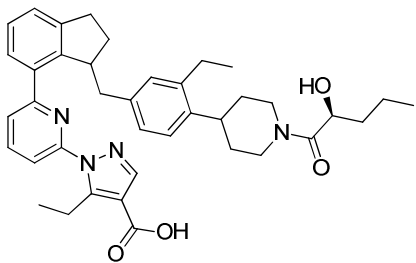
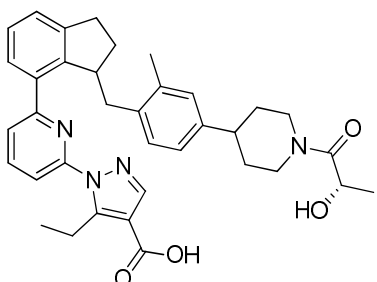
Datos analíticos para el ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1) ( $t_r$  = 6.95 min): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8,10-8,02 (m, 2H), 7,74-7,66 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 6,87 (d,  $J=7,7$  Hz, 1H), 6,58 (dd,  $J=1,7, 8,0$  Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,68-4,55 (m, 2H), 4,24-4,16 (m, 1H), 4,10 (d a,  $J=12,7$  Hz, 1H), 3,47-3,33 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 3,03-2,69 (m, 4H), 2,55-2,43 (m, 3H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,64-1,49 (m, 2H), 1,40-1,26 (m, 4H), 1,17 (t,  $J=7,3$  Hz, 3H), 1,08-1,02 (m, 3H). HRMS: calculado para C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 607,3284, observado 607,3276.

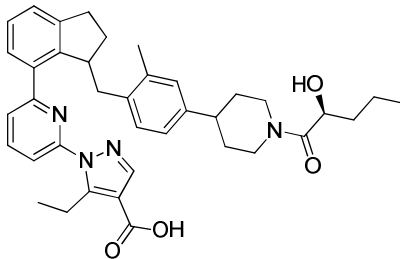
40

Datos analíticos para el ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8,09-8,04 (m, 2H), 7,73-7,67 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 6,87 (d,  $J=7,7$  Hz, 1H), 6,58 (dd,  $J=7,9, 1,7$  Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,68-4,55 (m, 2H), 4,24-4,16 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,46-3,34 (m, 2H), 3,22-3,14 (m, 1H), 3,03-2,69 (m, 4H), 2,55-2,44 (m, 3H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,77-1,50 (m, 4H), 1,34 (dd,  $J=16,9, 6,6$  Hz, 3H), 1,17 (t,  $J=7,4$  Hz, 3H), 1,06 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H). HRMS; calculado para C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 607,3284, observado 607,3276.

45

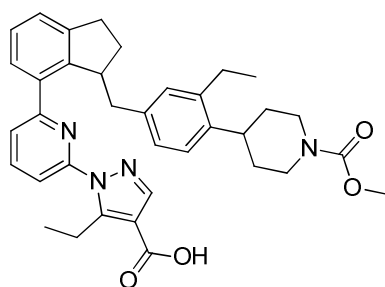
**Ejemplo 40.** Los siguientes compuestos se sintetizaron tal como se ha descrito para la preparación del **Ejemplo 39** utilizando los materiales de partida apropiados en la tabla (**Intermedio 1**, **Intermedio 6** y **ácido carboxílico**). La muestra racémica se resolvió mediante las condiciones descritas en la tabla.

<b>Ejempl o</b>	Estructura del compuesto	Nombre IUPAC
		Intermedio 1
		Intermedio 6
		Ácido carboxílico
condición de separación de los diastereoisómeros		
Datos analíticos para el diastereómero-1 (pico-1 en la separación de diastereoisómeros)		
Datos analíticos para el diastereómero-2 (pico-2 en la separación de diastereoisómeros)		
<b>40-1</b>		<b>Ácido</b> 5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi pentanoil)piperidin-4-il)encil)-2,3-dihidro-1H- inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico
		Intermedio 1-4-2
		Intermedio 6-3
		ácido (S)-2-hidroxi pentanoico (N.º CAS 41014-93-1)
La resolución de los diastereómeros del ácido 5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi pentanoil)piperidin-4-il)encil)-2,3-dihidro-1H- inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AD-H con un 25% de IPA con NH <sub>4</sub> OH 10 mM en CO <sub>2</sub> para proporcionar (-)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi pentanoil)piperidin-4-il)encil)-2,3-dihidro-1H- inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1) (t <sub>r</sub> = 3.90 min) y (+)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil- 4-(1-((S)-2-hidroxi pentanoil)piperidin-4-il)encil)-2,3-dihidro-1H- inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4- carboxílico (diastereómero-2) (t <sub>r</sub> = 5.10 min).		
ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi pentanoil)piperidin-4-il)encil)-2,3-dihidro-1H- inden-4- il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1) (t <sub>r</sub> = 3.90 minuto): <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- d <sub>4</sub> ) δ 8,09-8,03 (m, 2H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,58 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 6,52 (s a, 1H), 4,64 (d a, J=13,1 Hz, 1H), 4,52-4,43 (m, 1H), 4,24-4,16 (m, 1H), 4,13- 4,01 (m, 1H), 3,46-3,32 (m, 2H), 3,22-3,14 (m, 1H), 3,03-2,80 (m, 3H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,55-2,43 (m, 3H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,77-1,40 (m, 7H), 1,17 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,05 (t, J=7,6 Hz, 3H), 1,02-0,93 (m, 3H), 0,93-0,81 (m, 1H). HRMS: calculado para C <sub>39</sub> H <sub>47</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> (M+H) 635,3597, observado 635,3611.		
ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi pentanoil)piperidin-4-il)encil)-2,3-dihidro-1H- inden-4- il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2) (t <sub>r</sub> = 5.10 min): <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- d <sub>4</sub> ) δ 8,09-8,03 (m, 2H), 7,71 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 6,89-6,84 (m, 1H), 6,58 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,64 (d, J=13,0 Hz, 1H), 4,52-4,43 (m, 1H), 4,24- 4,16 (m, 1H), 4,13-4,03 (m, 1H), 3,46-3,33 (m, 2H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,97 (t, J=12,2 Hz, 1H), 2,93-2,80 (m, 2H), 2,75 (t, J=14,1 Hz, 1H), 2,55-2,44 (m, 3H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,77-1,42 (m, 9H), 1,17 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,06 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,02-0,94 (m, 3H). HRMS; calculado para C <sub>39</sub> H <sub>47</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> (M+H) 635,3597, observado 635,3618.		
<b>40-2</b>		<b>Ácido</b> 5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxi propanoil)piperidin-4-il)-2-metilencil)-2,3-dihidro-1H- inden-4-il)piridin-2-il)- 1H-pirazol-4-carboxílico
		Intermedio 1-4-2
		Intermedio 6-4
		Ácido L-(+)-láctico
La resolución de los diastereómeros del ácido 5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxi propanoil)piperidin-4-il)-2- metilencil)-2,3-dihidro-1H- inden-4-il)piridin-2-il)-1H- pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALCEL® OJ-H con un 25% de MeOH en CO <sub>2</sub> para proporcionar (-)-5-etil-1- (6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxi propanoil)piperidin-4-il)-2- metilencil)-2,3-dihidro-1H- inden-4-il)piridin-2-il)-1H-		

	<p>pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1) (<math>t_r</math> = 2.6 min) y (+)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2) (<math>t_r</math> = 4.3 min).</p> <p>ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1) (<math>t_r</math> = 2,6 minuto): <math>^1\text{H RMN}</math> (400 MHz, Metanol-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,04 (s, 1H), 7,94 (dd, <math>J=7,8</math>, 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, <math>J=8,0</math> Hz, 1H), 7,47 (d, <math>J=7,7</math> Hz, 1H), 7,25-7,37 (m, 3H), 6,67-6,74 (m, 2H), 6,54-6,60 (m, 1H), 4,55-4,65 (m, 2H), 4,23 (c, <math>J=7,4</math> Hz, 1H), 4,07 (d a, <math>J=13,0</math> Hz, 1H), 3,25-3,44 (m, 2H), 3,08-3,19 (m, 2H), 2,86-2,95 (m, 1H), 2,65-2,76 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,37-2,52 (m, 2H), 2,05-2,18 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 1,71-1,84 (m, 5H), 1,41-1,62 (m, 2H), 1,29-1,38 (m, 3H), 1,17 (t, <math>J=7,3</math> Hz, 3H). HRMS; calculado para <math>\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_4</math> (M+H) 593,3128, observado 593,3115.</p> <p>ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2) (<math>t_r</math> = 4.3 min): <math>^1\text{H RMN}</math> (400 MHz, Metanol-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,04 (s, 1H), 7,94 (t, <math>J=7,9</math> Hz, 1H), 7,64 (d, <math>J=8,1</math> Hz, 1H), 7,47 (d, <math>J=7,7</math> Hz, 1H), 7,35-7,26 (m, 3H), 6,74-6,66 (m, 2H), 6,57 (d, <math>J=7,6</math> Hz, 1H), 4,60 (d, <math>J=10,3</math> Hz, 2H), 4,23 (c, <math>J=7,4</math> Hz, 1H), 4,07 (d, <math>J=13,0</math> Hz, 1H), 3,42-3,30 (m, 2H), 3,19-3,07 (m, 2H), 2,90 (dd, <math>J=15,9</math>, 8,4 Hz, 1H), 2,70 (t, <math>J=13,0</math> Hz, 1H), 2,60 (t, <math>J=12,1</math> Hz, 1H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,17-2,05 (m, 1H), 1,92 (dd, <math>J=12,4</math>, 7,3 Hz, 1H), 1,85-1,75 (m, 5H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,33 (dd, <math>J=11,6</math>, 6,6 Hz, 3H), 1,18 (t, <math>J=7,3</math> Hz, 3H). HRMS; calculado para <math>\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_4</math> (M+H) 593,3 59</p>
	<div style="display: flex; align-items: center;">  <div style="margin-left: 10px;"> <p><b>Ácido 5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxi-pentanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico</b></p> <p><b>Intermedio 1-4-2</b></p> <p><b>Intermedio 6-4</b></p> <p>ácido (S)-2-hidroxi-pentanoico (N.º CAS 41014-93-1)</p> </div> </div>
40-3	<p>La resolución de los diastereómeros (<math>\pm</math>)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxi-pentanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALCEL® OJ-H con un 25% en <math>\text{CO}_2</math> para proporcionar (-)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxi-pentanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1) (<math>t_r</math> = 2.4 min) y (+)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxi-pentanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2) (<math>t_r</math> = 4.6 min).</p> <p>Ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxi-pentanoil)piperidin-4-il)metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1) (<math>t_r</math> = 2.4min): <math>^1\text{H RMN}</math> (400 MHz, Metanol-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,04 (s, 1H), 7,93 (dd, <math>J=7,8</math>, 8,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, <math>J=0,6</math>, 8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, <math>J=7,7</math> Hz, 1H), 7,36-7,25 (m, 3H), 6,74-6,66 (m, 2H), 6,60-6,54 (m, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,44-3,24 (m, 2H), 3,18-3,07 (m, 2H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,53-2,36 (m, 2H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 5H), 1,70-1,38 (m, 6H), 1,17 (t, <math>J=7,3</math> Hz, 3H), 1,01-0,93 (m, 3H). HRMS; calculado para <math>\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_4</math> (M+H) 621,3441, observado 621,3445.</p> <p>ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxi-pentanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2) (<math>t_r</math> = 4.6 min): <math>^1\text{H RMN}</math> (400 MHz, Metanol-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,04 (s, 1H), 7,93 (t, <math>J=7,9</math> Hz, 1H), 7,64 (d, <math>J=7,5</math> Hz, 1H), 7,47 (d, <math>J=7,8</math> Hz, 1H), 7,33-7,26 (m, 3H), 6,74-6,67 (m, 2H), 6,57 (dd, <math>J=7,7</math>, 3,9 Hz, 1H), 4,60 (d, <math>J=11,6</math> Hz, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,23 (c, <math>J=7,8</math> Hz, 1H), 4,05 (s a, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,20-3,06 (m, 2H), 2,90 (dd, <math>J=15,8</math>, 8,3 Hz, 1H), 2,70 (t, <math>J=11,3</math> Hz, 1H), 2,61 (t, <math>J=12,1</math> Hz, 1H), 2,52-2,39 (m, 2H), 2,18-2,04 (m, 1H), 1,92 (dd, <math>J=12,2</math>, 7,6 Hz, 1H), 1,85-1,76 (m, 5H), 1,70-1,38 (m, 6H), 1,17 (t, <math>J=7,3</math> Hz, 3H), 1,03-0,93 (m, 3H). HRMS; calculado para <math>\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_4</math> (M+H) 621,3441, observado 621,3446.</p>

**Ejemplo 41.**

**Ejemplo 41. a). Ácido ( $\pm$ )-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico**



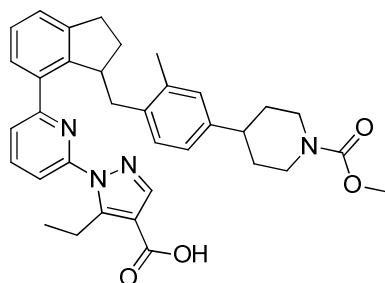
El compuesto del título se sintetizó mediante reacción del ( $\pm$ )-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(piperidin-4-il)benzil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Ejemplo 39-B**) con cloroforniato de metilo empleando una manera similar a la descrita para la síntesis del **Ejemplo 29-C**, seguida de la saponificación descrita en el **Ejemplo 7a**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,09-8,03 (m, 2H), 7,71 (dd,  $J=8,0, 0,7$  Hz, 1H), 7,68 (dd,  $J=7,7, 0,7$  Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 6,87 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 6,58 (dd,  $J=7,9, 1,8$  Hz, 1H), 6,53-6,50 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,45-3,33 (m, 2H), 2,96-2,78 (m, 5H), 2,53-2,44 (m, 3H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,69-1,48 (m, 4H), 1,17 (t,  $J=7,4$  Hz, 3H), 1,04 (t,  $J=7,6$  Hz, 3H). HRMS; calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_4$  (M+H) 593,3128, observado 593,3149.

**Ejemplo 41. b) Ácido (+)-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)benzil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido (-)-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)benzil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.**

La resolución de los enantiómeros del ( $\pm$ )-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)benzil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AD-H con un 25% de IPA en  $\text{CO}_2$  para proporcionar (-)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)benzil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico ( $t_r = 3.5$  min) y (+)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)benzil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico ( $t_r = 5.1$  min). Los datos de  $^1\text{H}$  RMN y HRMS para los enantiómeros (+) y (-) fueron sustancialmente idénticos al ácido ( $\pm$ )-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbenzil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

**Ejemplo 42.**

**Ejemplo 42. a). ácido ( $\pm$ )-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbenzil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico**

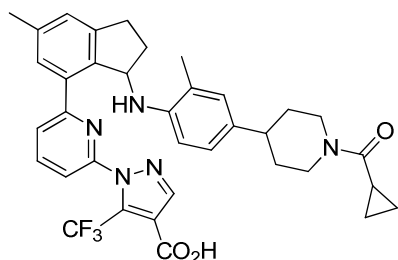


El compuesto del título se sintetizó tal como se ha descrito en el **Ejemplo 41**, pero partiendo de 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Intermedio 1-4-2**) y ( $\pm$ )-4-(3-metil-4-((7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)fenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 6-4**) como materiales de partida.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,04 (s, 1H), 7,93 (t,  $J=7,9$  Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J=8,1, 0,7$  Hz, 1H), 7,47 (dd,  $J=7,7, 0,7$  Hz, 1H), 7,35-7,25 (m, 3H), 6,73-6,66 (m, 2H), 6,56 (d,  $J=7,7$  Hz, 1H), 4,28-4,14 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,42-3,32 (m, 2H), 3,18-3,07 (m, 1H), 2,95-2,90 (m, 3H), 2,50-2,40 (m, 3H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,92 (dd,  $J=12,5, 7,5$  Hz, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,72 (t,  $J=12,2$  Hz, 2H), 1,55-1,39 (m, 2H), 1,18 (t,  $J=7,3$  Hz, 3H). HRMS; calculado para  $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_4$  (M+H) 579,2971, observado 579,2971.

**Ejemplo 42. b). Ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbenzil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbenzil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico**

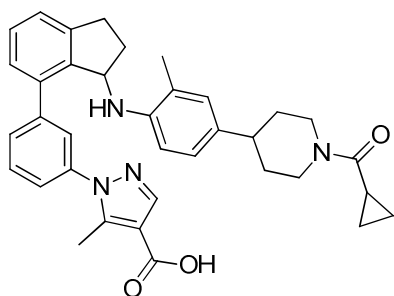
La resolución de los enantiómeros del ácido ( $\pm$ )-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbenzil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALCEL® OJ-H con un 30% de MeOH en  $\text{CO}_2$  para proporcionar ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbenzil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico ( $t_r = 2.3$  min) y ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbenzil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico ( $t_r = 3.9$  min). Los datos de  $^1\text{H}$  RMN y HRMS para los enantiómeros (+) y (-) fueron sustancialmente idénticos al ácido ( $\pm$ )-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbenzil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

**Ejemplo 43. Ácido (+)- y (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico.**



Los compuestos del título se aislaron mediante la resolución de los enantiómeros del ácido ( $\pm$ )-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonyl)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-6-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (**Ejemplo 11-1**) mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALCEL® OJ-H con de un 5% a un 55% de MeOH en CO<sub>2</sub> para proporcionar ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonyl)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-6-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico ( $t_r$  = 3.23 min) y ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonyl)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-6-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico ( $t_r$  = 4.73 min). Los datos de <sup>1</sup>H RMN y HRMS para el enantiómero (+) y (-) fueron sustancialmente idénticos al **Ejemplo 11-1**.

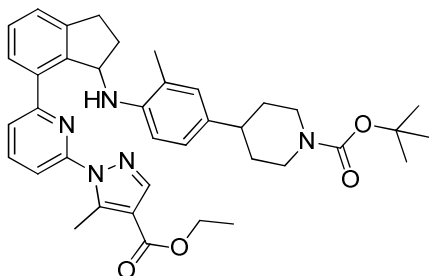
**Ejemplo 44. Ácido (+)- y (-)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonyl)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico**



Los compuestos del título se aislaron mediante la resolución de los enantiómeros del ácido ( $\pm$ )-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonyl)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (**Ejemplo 11-4**) mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AS-H con un 5-55% de MeOH en CO<sub>2</sub> para proporcionar ácido (+)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonyl)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico ( $t_r$  = 2.59 min) y ácido (-)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonyl)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico ( $t_r$  = 2.81 min). Los datos de <sup>1</sup>H RMN y HRMS para el enantiómero (+) y (-) fueron sustancialmente idénticos al **Ejemplo 11-4**.

**Ejemplo 45.**

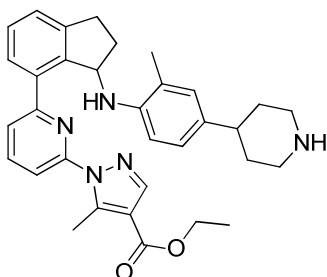
**Ejemplo 45-A. 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



Se añadió TsOH (0.016 g, 0.083 mmol) a una solución de **Intermedio 3-7** (0.3 g, 0.830 mmol) e **Intermedio 2-13** (0.24 g, 0.83 mmol) en tolueno (8.3 mL), el matraz se equipó con una trampa Dean-Stark y la mezcla se agitó a 130 °C durante 17 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se disolvió en MeOH anhidro (8.3 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (0.031 g, 0.83 mmol) y posteriormente la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió de nuevo borohidruro sódico (0.031 g, 0.83 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 16 horas antes de añadir una porción más de borohidruro sódico (0.031 g, 0.83 mmol). Después de un total de 24 horas de agitación, la reacción se desactivó con agua, seguida de cloruro amónico

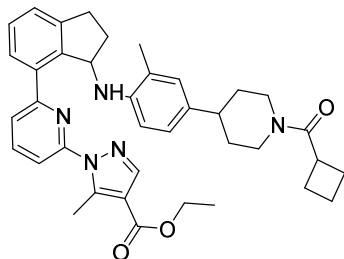
ac. saturado. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se hicieron pasar a través de un separador de fases ISOLUTE® y después se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 636,5 (M+H).

5 **Ejemplo 45-B. 5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



10 Se añadió HCl 4M en dioxano (700 µl, 2.8 mmol) a una solución del **Ejemplo 45-A** (356 mg, 0.560 mmol) en MeOH anhidro (5.6 mL) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La reacción se desactivó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M (3 mL), y después se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos se hicieron pasar a través de un separador de fases ISOLUTE®. La fase orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 536,4 (M+H).

15 **Ejemplo 45-C. a) (±)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclobutanocarboxil) piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



20 Se añadió HATU (94 mg, 0.246 mmol) a una solución de (±)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (120 mg, 0.224 mmol), DIPEA (117 µL, 0.672 mmol), y ácido ciclobutanocarboxílico (18.32 µL, 0.220 mmol) en DMF (2.2 mL). A continuación, la mezcla se agitó durante 2 h y después se diluyó con H<sub>2</sub>O/salmuera (aprox. 1/1) y EtOAc. Después, se separó la bifase. Posteriormente, la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 618,5 (M+H).

25 **Ejemplo 45-C. b). (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclobutanocarboxil) piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclobutanocarboxil) piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**

30 La resolución de los enantiómeros del (±)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclobutanocarboxil) piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AD-H con un 35% de IPA en CO<sub>2</sub> para proporcionar (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclobutanocarboxil) piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (*t<sub>r</sub>* = 4.77 min) y (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclobutanocarboxil) piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (*t<sub>r</sub>* = 6.13 min).

35 **Ejemplo 45a. ácido (+)-6-(3-((4-(1-(ciclobutanocarboxil) piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**



El compuesto del título se obtuvo a partir de la saponificación del (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclobutanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo tal como se ha descrito para la síntesis del **Ejemplo 7a**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7,90-7,85 (m, 2H), 7,72 (dd, *J*=7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J*=6,4, 2,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J*=8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 6,80-6,75 (m, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 6,54 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 5,35-5,30 (m, 1H), 4,64-4,57 (m, 1H), 3,89 (d, *J*=13,4 Hz, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 1H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,97 (ddd, *J*=16,0, 8,7, 4,4 Hz, 1H), 2,72-2,63 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 4H), 2,47 (ddt, *J*=12,9, 8,6, 7,1 Hz, 1H), 2,37-2,25 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 2H), 2,13-2,06 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,52-1,39 (m, 2H). HRMS; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 590,3131, observado 590,3106.

**Ejemplo 45b. ácido (-)-6-(3-((4-(1-(ciclobutanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**

El compuesto del título se sintetizó mediante saponificación del (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclobutanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo tal como se ha descrito para la síntesis del **Ejemplo 7a**. Los datos de <sup>1</sup>H RMN y HRMS fueron sustancialmente idénticos al **Ejemplo 45a**.

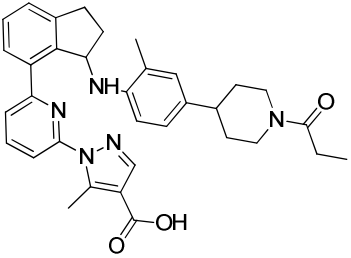
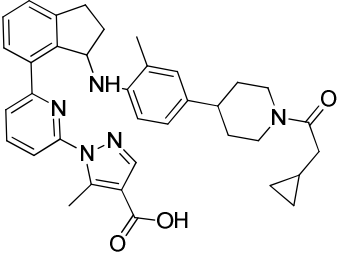
**Ejemplo 46.**

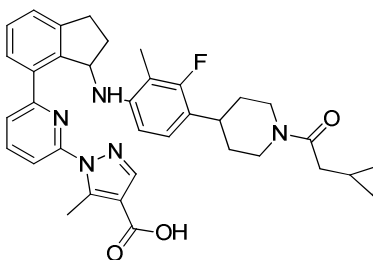
Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando los materiales apropiados indicados en la tabla a continuación (**Intermedio 3**, **Intermedio 2** y **Ácido carboxílico**). Las cetonas tales como las descritas por el Intermedio 3 se condensaron con las anilinas descritas en el Intermedio 2 y se redujeron mediante un método análogo al descrito en el **Ejemplo 45-A**. A continuación, los ésteres racémicos resultantes se desprotegeron (eliminación de Boc) tal como se ha descrito en el **Ejemplo 45-B**. Las aminas de piperidina resultantes se acoplaron con el **Ácido carboxílico** apropiado indicado en la tabla a continuación tal como se ha descrito en el **Ejemplo 45-C. a)**. A continuación, los ésteres racémicos resultantes se resolvieron mediante las condiciones descritas en la tabla. Cada enantiómero se saponificó de forma independiente tal como se ha descrito en el **Ejemplo 45a** para proporcionar el compuesto del título. Los datos de <sup>1</sup>H RMN y HRMS para los enantiómeros (+) y (-) fueron sustancialmente idénticos a la forma racémica.

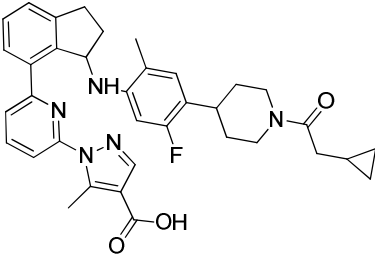
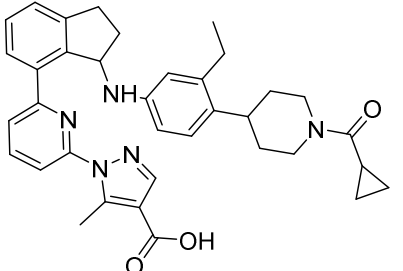
<b>Ejempl o</b>	Estructura química	<b>Nombre químico</b>
		<b>Intermedio 3</b>
		<b>Intermedio 2</b>
		<b>Ácido carboxílico</b>
	<sup>1</sup> H RMN y HRMS	
	Condiciones de resolución de los enantiómeros.	
	Ácidos carboxílicos (+) y (-) derivados de sus correspondientes enantiómeros éster resueltos.	

<b>46-1</b>		<b>ácido 1-(6-(3-((4-(1-isobutirilpiperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico</b>
		<b>Intermedio 3-7</b>
		<b>Intermedio 2-13</b>
		Ácido isobutírico (N.º CAS 79-31-2)
	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,92-7,85 (m, 2H), 7,73 (dd, <i>J</i> =7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 6,78 (dd, <i>J</i> =8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> =2,1 Hz, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 5,35-5,30 (m, 1H), 4,64-4,57 (m, 1H), 3,89 (d, <i>J</i> =13,4 Hz, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 1H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,97 (ddd, <i>J</i> =16,0, 8,7, 4,4 Hz, 1H), 2,72-2,63 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 4H), 2,47 (ddt, <i>J</i> =12,9, 8,6, 7,1 Hz, 1H), 2,37-2,25 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 2H), 2,13-2,06 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,52-1,39 (m, 2H).	



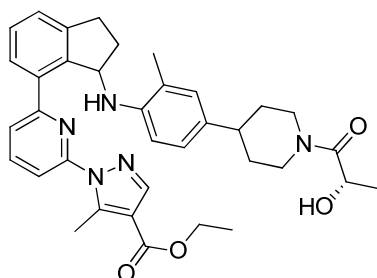
	<p>1H), 4,66 (d, <math>J=13,0</math> Hz, 1H), 4,14 (d, <math>J=13,6</math> Hz, 1H), 3,25-3,15 (m, 2H), 3,03-2,91 (m, 2H), 2,72-2,58 (m, 2H), 2,57 (d, <math>J=1,1</math> Hz, 3H), 2,53-2,42 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,59-1,40 (m, 2H), 1,12 (dd, <math>J=14,7, 6,7</math> Hz, 6H). HRMS; calculado para <math>C_{35}H_{40}N_5O_3</math> (M+H) 578.3131, observado 578.2963.</p> <p>La resolución de los enantiómeros del (<math>\pm</math>)-1-(6-(3-((4-(1-isobutirilpiperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AS-H con un 5-55% de IPA en <math>CO_2</math> para proporcionar (+)-1-(6-(3-((4-(1-isobutirilpiperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (<math>t_r = 2.70</math> min) y (-)-1-(6-(3-((4-(1-isobutirilpiperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (<math>t_r = 2.95</math> min).</p> <p><b>(+)-46-1:</b> El ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-isobutirilpiperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del (+)-1-(6-(3-((4-(1-isobutirilpiperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.</p> <p><b>(-)-46-1:</b> El ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-isobutirilpiperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del (-)-1-(6-(3-((4-(1-isobutirilpiperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.</p>	
<b>46-2</b>	 <p><b>Ácido 5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-propionilpiperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico</b></p> <p><b>Intermedio 3-7</b></p> <p><b>Intermedio 2-13</b></p> <p>Ácido propiónico (N.º CAS 79-09-4)</p> <p><math>^1H</math> RMN (400 MHz, Metanol-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 7,92-7,85 (m, 2H), 7,72 (dd, <math>J=7,8, 0,9</math> Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 6,78 (d, <math>J=8,1</math> Hz, 1H), 6,69 (d, <math>J=2,1</math> Hz, 1H), 6,55 (d, <math>J=8,3</math> Hz, 1H), 5,36-5,30 (m, 1H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,04 (d, <math>J=13,8</math> Hz, 1H), 3,25-3,14 (m, 2H), 2,97 (ddd, <math>J=16,1, 8,8, 4,4</math> Hz, 1H), 2,72-2,63 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 4H), 2,53-2,40 (m, 3H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,60-1,41 (m, 2H), 1,14 (t, <math>J=7,5</math> Hz, 3H). HRMS; calculado para <math>C_{34}H_{38}N_5O_3</math> (M+H) 564.2974, observado 564.2747.</p> <p>La resolución de los enantiómeros del (<math>\pm</math>)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-propionilpiperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AS-H con un 5-55% de IPA en <math>CO_2</math> para proporcionar (+)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-propionilpiperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (<math>t_r = 3.02</math> min) y (-)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-propionilpiperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (<math>t_r = 3.20</math> min).</p> <p><b>(+)-46-2:</b> El ácido (+)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-propionilpiperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del (+)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-propionilpiperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.</p> <p><b>(-)-46-2:</b> El ácido (-)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-propionilpiperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del (+)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-propionilpiperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.</p>	
<b>46-3</b>	 <p><b>Ácido 1-(6-(3-((-1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico</b></p> <p><b>Intermedio 3-7</b></p> <p><b>Intermedio 2-13</b></p> <p>Ácido ciclopropilacético (N.º CAS 5239-82-7)</p>	

	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,91-7,86 (m, 2H), 7,72 (dd, <i>J</i>=7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, <i>J</i>=6,4, 2,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i>=8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 6,78 (d, <i>J</i>=8,2 Hz, 1H), 6,70-6,68 (m, 1H), 6,55 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 5,35-5,30 (m, 1H), 4,66 (d, <i>J</i>=12,7 Hz, 1H), 4,05 (d, <i>J</i>=13,6 Hz, 1H), 3,22-3,15 (m, 2H), 2,97 (ddd, <i>J</i>=16,0, 8,7, 4,4 Hz, 1H), 2,68 (t, <i>J</i>=12,9 Hz, 1H), 2,64-2,55 (m, 4H), 2,53-2,42 (m, 1H), 2,37 (d, <i>J</i>=6,9 Hz, 2H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,84 (t, <i>J</i>=14,4 Hz, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,60-1,42 (m, 2H), 1,07-0,99 (m, 1H), 0,59-0,52 (m, 2H), 0,24-0,19 (m, 2H). HRMS; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 590.3131, observado 590.2906.</p> <p>La resolución de los enantiómeros del (±)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxilato de etilo se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AS-H con un 5-55% de IPA en CO<sub>2</sub> para proporcionar (+)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxilato de etilo (t<sub>r</sub> = 3.28 min) y (-)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxilato de etilo (t<sub>r</sub> = 3.53 min).</p> <p><b>(+)-46-3:</b> El ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del (+)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxilato de etilo.</p> <p><b>(-)-46-3:</b> El ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del (-)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxilato de etilo.</p>	
		<p><b>Ácido 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-3-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico</b></p> <p><b>Intermedio 3-7</b></p> <p><b>Intermedio 2-12-1</b></p> <p>Ácido ciclopropilacético (N.º CAS 5239-82-7)</p>
<b>46-4</b>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,13 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i>=7,7 Hz, 1H), 7,76-7,65 (m, 3H), 7,57 (t, <i>J</i>=7,6 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i>=7,6 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,62 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 5,48 (d, <i>J</i>=7,6 Hz, 1H), 4,75-4,64 (m, 1H), 4,13-4,02 (m, 1H), 3,27-3,14 (m, 2H), 3,09-2,97 (m, 2H), 2,78-2,66 (m, 4H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,38 (t, <i>J</i>=6,2 Hz, 2H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 5H), 1,69-1,49 (m, 2H), 1,10-0,97 (m, 1H), 0,61-0,50 (m, 2H), 0,22 (t, <i>J</i>=4,9 Hz, 2H). HRMS; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 608.3037, observado 608.2809.</p> <p>La resolución de los enantiómeros del (±)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-3-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxilato de etilo se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AD-H con un 40% de IPA en CO<sub>2</sub> para proporcionar a.) 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-3-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxilato de etilo (Pico-1) (t<sub>r</sub> = 3.01 min) y b.) 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-3-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxilato de etilo (Pico-2) (t<sub>r</sub> = 4.89 min).</p> <p><b>(+)- o (-)-46-4:</b> El ácido 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-3-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-3-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxilato de etilo (Pico-1) (t<sub>r</sub> = 3.01 min).</p> <p><b>(-)- o (+)-46-4:</b> El ácido 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-3-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-2<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-3-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxilato de etilo (Pico-2) (t<sub>r</sub> = 4.89 min).</p>	
<b>46-5</b>		<p><b>Ácido 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico</b></p> <p><b>Intermedio 3-7</b></p> <p><b>Intermedio 2-12-2</b></p>

		<p>Ácido ciclopropilacético (N.º CAS 5239-82-7)</p>
	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,93-7,87 (m, 2H), 7,70 (dd, <i>J</i>=7,7, 0,8 Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 6,63 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1H), 6,24 (dd, <i>J</i>=13,5, 3,3 Hz, 1H), 5,37-5,31 (m, 1H), 4,73-4,62 (m, 1H), 4,05 (t, <i>J</i>=13,8 Hz, 1H), 3,23-3,14 (m, 2H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,74-2,63 (m, 1H), 2,61 (d, <i>J</i>=1,8 Hz, 3H), 2,57-2,46 (m, 1H), 2,36 (t, <i>J</i>=6,6 Hz, 2H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 2H), 1,69-1,46 (m, 5H), 1,08-0,98 (m, 1H), 0,59-0,52 (m, 2H), 0,25-0,17 (m, 2H). HRMS; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 608.3037, observado 608.2852.</p>	
	<p>La resolución de los enantiómeros del (±)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxilato de etilo se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AS-H con un 42% de IPA en CO<sub>2</sub> para proporcionar (+) 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxilato de etilo (<i>t</i><sub>r</sub> = 4.18 min) y (-) 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxilato de etilo (<i>t</i><sub>r</sub> = 6.45 min).</p>	
	<p><b>(+)-46-5:</b> El ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del (+)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxilato de etilo.</p> <p><b>(-)-46-5:</b> El ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del (-)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxilato de etilo.</p>	
<b>46-6</b>		<p><b>ácido 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico</b></p>
		<p><b>Intermedio 3-7</b></p>
		<p><b>Intermedio 2-10</b></p>
		<p>Ácido ciclopropanocarboxílico</p>
	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,95-7,90 (m, 2H), 7,82 (dd, <i>J</i>=7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 6,80 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 6,32-6,27 (m, 2H), 5,26 (dd, <i>J</i>=6,7, 2,6 Hz, 1H), 4,64 (d, <i>J</i>=13,2 Hz, 1H), 4,45 (d, <i>J</i>=13,5 Hz, 1H), 3,26-3,14 (m, 2H), 2,97-2,86 (m, 2H), 2,77-2,67 (m, 4H), 2,52 (c, <i>J</i>=7,5 Hz, 2H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,79 (d, <i>J</i>=13,3 Hz, 1H), 1,71 (d, <i>J</i>=13,1 Hz, 1H), 1,66-1,44 (m, 2H), 1,11 (t, <i>J</i>=7,5 Hz, 3H), 0,93-0,86 (m, 2H), 0,85-0,78 (m, 2H). HRMS; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 590.3131, observado 590.3104.</p>	
	<p>La resolución de los enantiómeros del (±)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxilato de etilo se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AS-H con un 30% de IPA en CO<sub>2</sub> para proporcionar (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxilato de etilo (<i>t</i><sub>r</sub> = 3.25 min) y (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxilato de etilo (<i>t</i><sub>r</sub> = 6.25 min).</p>	
	<p><b>(+)-46-6:</b> El ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxilato de etilo (<i>t</i><sub>r</sub> = 3.25 min).</p>	

## Ejemplo 47.

**Ejemplo 47-A. a).** 1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.

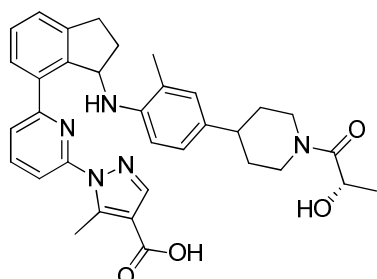


5 El compuesto del título se sintetizó mediante reacción de (S)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Ejemplo 45-B**) con ácido (+)-láctico de una forma análoga a la preparación del **Ejemplo 45-C. a**) MS (ESI+)  $m/z$  608,5 (M+H).

10 **Ejemplo 47-A. b).** (+)-1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-1) y (-)-1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-2)

15 La resolución de los diastereómeros del 1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALCEL® OJ-H con un gradiente de un 5 a un 55% de EtOH en CO<sub>2</sub> para proporcionar (+)-1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-1) ( $t_r$  = 2.58 min) y (-)-1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-2) ( $t_r$  = 2.99 min).

20 **Ejemplo 47a. Ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico** (diastereómero-1)



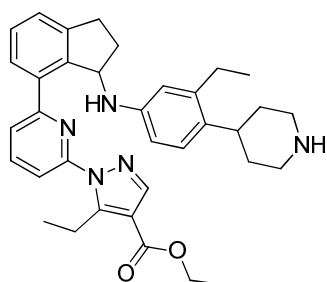
25 La saponificación del (+)-1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-1) ( $t_r$  = 2.58 min) mediante el método similar a la preparación del **Ejemplo 7a**, seguida de purificación por RP-HPLC (HC-B) proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7,91-7,86 (m, 2H), 7,72 (dd,  $J=7,8, 0,9$  Hz, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 6,78 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 6,69 (d,  $J=2,1$  Hz, 1H), 6,55 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 5,36-5,30 (m, 1H), 4,65-4,58 (m, 2H), 4,13-4,04 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 2H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 3H), 2,52-2,42 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,61-1,45 (m, 2H), 1,34 (dd,  $J=16,0, 6,6$  Hz, 3H). HRMS; calculado para C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 580,2924, observado 580,2697.

30 **Ejemplo 47b. Ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico** (diastereómero-2)

35 El (-)-1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-2) ( $t_r$  = 2.99 min) se saponificó tal como se ha descrito en el **Ejemplo 7a** y se purificó mediante HPLC (HC-B) en fase inversa para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7,91-7,84 (m, 2H), 7,71 (dd,  $J=0,7, 7,8$  Hz, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 6,82-6,76 (m, 1H), 6,70 (d,  $J=1,7$  Hz, 1H), 6,55 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 5,37-5,31 (m, 1H), 4,66-4,53 (m, 2H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 2H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,67-2,55 (m, 4H), 2,54-2,41 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,61-1,42 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 3H). HRMS: calculado para C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 580,2924, observado 580,2697.

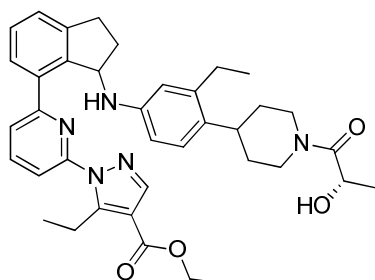
**Ejemplo 48.**

45 **Ejemplo 48-A.** ( $\pm$ )-5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



El compuesto del título se sintetizó mediante el método similar a la síntesis del **Ejemplo 45-A** y posteriormente del **Ejemplo 45-B**, pero partiendo de 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Intermedio 1-4-2**) en lugar del **Intermedio 1-3** y ( $\pm$ )-4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar del **Intermedio 3-5-C**. MS (ESI+)  $m/z$  564,4 (M+H).

5 **Ejemplo 48-B. a).** 5-Etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((*S*)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

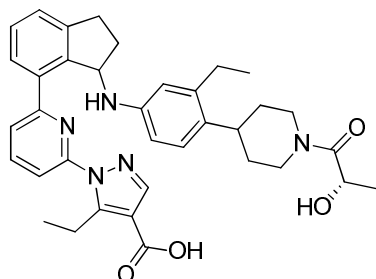


10 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga a la preparación de 1-(6-(3-((4-(1-((*S*)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Ejemplo 47-A**), pero partiendo de ( $\pm$ )-5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Ejemplo 48-A**). MS (ESI+)  $m/z$  636,4 (M+H).

15 **Ejemplo 48-B. b).** 5-Etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((*S*)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-1) y 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((*S*)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-2).

20 La resolución de los diastereómeros del 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((*S*)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® IA con un 60% de hexano con un 0.1% de DEA en EtOH para proporcionar 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((*S*)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-1) ( $t_r$  = 7.6 min) y 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((*S*)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-2) ( $t_r$  = 11.3 min).

25 **Ejemplo 48a. Ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((*S*)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico**



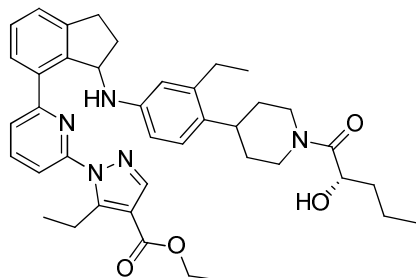
30 La saponificación del 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((*S*)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-2) ( $t_r$  = 11.3 min) mediante el método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 7a** proporcionó el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,94 (s, 1H), 7,91 (dd,  $J=7,8, 7,9$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H), 7,55-7,59 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 2H), 6,82 (dd,  $J=4,1, 8,3$  Hz, 1H), 6,29-6,34 (m, 2H), 5,23 (d,  $J=6,1$  Hz, 1H), 4,58-4,67 (m, 2H), 4,10 (t,  $J=11,7$  Hz, 1H), 3,14-3,25 (m, 3H), 2,88-2,96 (m, 2H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,54 (c,  $J=7,6$  Hz, 2H), 2,26-2,34 (m, 1H), 2,12-2,18 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,49-1,68 (m, 2H), 1,30-9 (m, 4H), 1,08-1,14 (m, 6H). HRMS: calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_4$  (M+H) 608,3237, observado 608,3256.

35 **Ejemplo 48b. Ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((*S*)-2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico**

El 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxiopropanoilo)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-1,  $t_r = 7.6$  min) se saponificó tal como se ha descrito para la síntesis del **Ejemplo 7a** para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,94 (s, 1H), 7,91 (dd,  $J=7,8$ , 7,9 Hz, 1H), 7,87 (d,  $J=7,7$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J=7,9$  Hz, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 6,79-6,84 (m, 1H), 6,29-6,34 (m, 2H), 5,23 (d a,  $J=6,1$  Hz, 1H), 4,58-4,67 (m, 2H), 4,07-4,14 (m, 1H), 3,13-3,24 (m, 3H), 2,88-2,95 (m, 2H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,54 (c,  $J=7,5$  Hz, 2H), 2,26-2,35 (m, 1H), 2,12-2,18 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,48-1,67 (m, 2H), 1,31-1,38 (m, 4H), 1,08-1,14 (m, 6H). HRMS: calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_4$  (M+H) 608,3237, observado 608,3240.

**Ejemplo 49.**

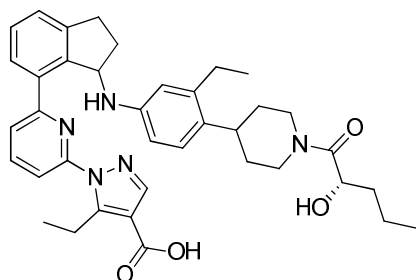
**Ejemplo 49-A. a). 5-Etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-pentanoilo)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



El compuesto del título se sintetizó de forma análoga a la preparación del 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-propanoilo)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Ejemplo 48-B. a**)), pero utilizando ácido (S)-2-hidroxi-pentanoico en lugar de ácido L-(+)-láctico. MS (ESI+)  $m/z$  664,4 **Ejemplo 49-A. b). 5-Etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-pentanoilo)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo** (diastereómero-1) y **5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-pentanoilo)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo** (diastereómero-2).

La resolución de los diastereómeros del 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-pentanoilo)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se logró mediante HPLC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® IA con un 65% de hexano con un 0.1% de DEA en EtOH para proporcionar 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-pentanoilo)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-1) ( $t_r = 7.5$  min) y 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-pentanoilo)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-2) ( $t_r = 10.2$  min).

**Ejemplo 49a. Ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-pentanoilo)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico**



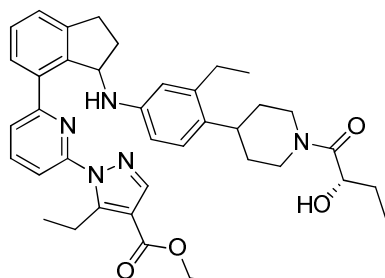
La saponificación del 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-pentanoilo)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-2,  $t_r = 10.2$  min) tal como se ha descrito para la síntesis del **Ejemplo 7a** proporcionó el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,94 (s, 1H), 7,89-7,93 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,38-7,43 (m, 2H), 6,78-6,84 (m, 1H), 6,29-6,34 (m, 2H), 5,23 (d a,  $J=6,4$  Hz, 1H), 4,64 (d a,  $J=12,4$  Hz, 1H), 4,44-4,52 (m, 1H), 4,04-4,13 (m, 1H), 3,14-3,27 (m, 4H), 2,88-2,96 (m, 2H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,54 (c,  $J=7,5$  Hz, 2H), 2,26-2,35 (m, 1H), 2,12-2,18 (m, 1H), 1,70-1,81 (m, 2H), 1,41-1,69 (m, 6H), 1,08-1,16 (m, 6H), 0,94-1,02 (m, 3H). HRMS: calculado para  $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_4$  (M+H) 636,3550, observado 636,3555.

**Ejemplo 49b. Ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-pentanoilo)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico**

El 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-pentanoilo)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-1,  $t_r = 7.5$  min) se saponificó tal como se ha descrito para la síntesis del **Ejemplo 7a** para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,94 (s, 1H), 7,88-7,93 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,55-7,59 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 2H), 6,81 (dd,  $J=8,3$ , 9,2 Hz, 1H), 6,29-6,33 (m, 2H), 5,21-5,26 (m, 1H), 4,62-4,67 (m, 1H), 4,45-4,51 (m, 1H), 4,04-4,13 (m, 1H), 3,14-3,28 (m, 4H), 2,88-2,95 (m, 2H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,54 (c,  $J=7,5$  Hz, 2H), 2,26-2,35 (m, 1H), 2,11-2,18 (m, 1H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,41-1,70 (m, 6H), 1,08-1,16 (m, 6H), 0,94-1,02 (m, 3H). HRMS: calculado para  $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_4$  (M+H) 636,3550, observado 636,3558.

**Ejemplo 50.**

**Ejemplo 50-A. a). 5-Etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-butanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**

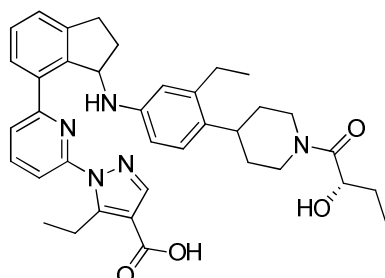


5 El compuesto del título se sintetizó de forma análoga a la preparación del 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-propanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Ejemplo 48-B. a)**), pero utilizando ácido (S)-2-hidroxi-butanoico en lugar de ácido L-(+)-láctico. MS (ESI+)  $m/z$  650,4 (M+H).

10 **Ejemplo 50-A. b) 5-Etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-butanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo** (diastereómero-1) y **5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-butanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo** (diastereómero-2).

15 La resolución de los diastereómeros del 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-butanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se logró mediante HPLC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® IA con un 60% de hexano con un 0.1% de DEA en EtOH para proporcionar 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-butanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-1) ( $t_r = 7.5$  min) y 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-butanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-2) ( $t_r = 10.8$  min).

20 **Ejemplo 50a. Ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-butanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico**



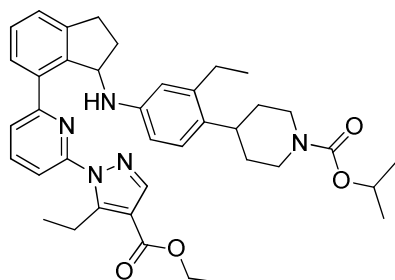
25 La saponificación del 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-butanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-2,  $t_r = 10.8$  min) tal como se ha descrito para la síntesis del **Ejemplo 7a** proporcionó el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,85-7,96 (m, 3H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,37-7,43 (m, 2H), 6,78-6,84 (m, 1H), 6,29-6,34 (m, 2H), 5,20-5,25 (m, 1H), 4,61-4,69 (m, 1H), 4,39-4,46 (m, 1H), 4,04-4,13 (m, 1H), 3,14-3,28 (m, 3H), 2,87-2,97 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,54 (c,  $J=7,6$  Hz, 2H), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,10-2,19 (m, 1H), 1,48-1,82 (m, 7H), 1,08-1,15 (m, 6H), 0,96-1,05 (m, 3H). HRMS: calculado para  $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_4$  (M+H) 622,3393, observado 622,3402.

30 **Ejemplo 50b. Ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-butanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico**

35 El 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxi-butanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-1,  $t_r = 7.5$  min) se saponificó tal como se ha descrito para la síntesis del **Ejemplo 7a** para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,84-7,97 (m, 3H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,37-7,43 (m, 2H), 6,78-6,84 (m, 1H), 6,29-6,35 (m, 2H), 5,20-5,27 (m, 1H), 4,61-4,69 (m, 1H), 4,38-4,46 (m, 1H), 4,04-4,14 (m, 1H), 3,14-3,29 (m, 3H), 2,87-2,97 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,54 (c,  $J=7,5$  Hz, 2H), 2,24-2,37 (m, 1H), 2,10-2,19 (m, 1H), 1,45-1,83 (m, 7H), 1,08-1,16 (m, 6H), 0,95-1,05 (m, 3H). HRMS: calculado para  $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_4$  (M+H) 622,3393, observado 622,3413.

**Ejemplo 51.**

40 **Ejemplo 51-A. a). ( $\pm$ )-4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo**

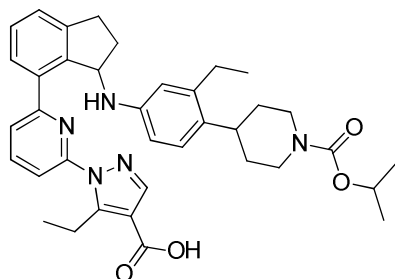


A una solución de (±)-5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Ejemplo 48-A**) (253 mg, 0.449 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió Et<sub>3</sub>N (0.188 mL, 1.35 mmol), seguida de una solución de cloroformiato de isopropilo (0.494 mL, 0.494 mmol) en MeOH (0.25 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante aprox. 0.5 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (heptano/EtOAc = 8/2, isocrático) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 650,0 (M+H).

**Ejemplo 51-A. b). 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo (enantiómero-1) y 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo (enantiómero-2).**

La resolución de los enantiómeros del (±)-4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AD-H con un 30% de IPA en CO<sub>2</sub> para proporcionar 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo (enantiómero-1) (*t<sub>r</sub>* = 3.4 min) y 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo (enantiómero-2) (*t<sub>r</sub>* = 5.3 min).

**Ejemplo 51a. Ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-(isopropoxicarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico**



La saponificación del 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo (diastereómero-1, *t<sub>r</sub>* = 3.4 min) tal como se ha descrito para la síntesis del **Ejemplo 7a** proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7,96 (s, 1H) 7,85-7,94 (m, 2H) 7,55-7,62 (m, 2H) 7,37-7,44 (m, 2H) 6,84 (d, *J*=8,1 Hz, 1H) 6,29-6,37 (m, 2H) 5,24 (dd, *J*=6,4, 2,2 Hz, 1H) 4,86-4,95 (m, 2H) 4,20-4,26 (m, 1H) 3,16-3,29 (m, 3H) 2,75-2,99 (m, 4H) 2,54 (c, *J*=7,5 Hz, 2H) 2,25-2,38 (m, 1H) 2,10-2,22 (m, 1H) 1,68 (a,d, *J*=15,0 Hz, 2H) 1,45-1,63 (m, 2H) 1,28 (d, *J*=6,2 Hz, 6H) 1,13 (m, 6H). HRMS: calculado para C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 622,3280, observado 622,3270.

**Ejemplo 51b. Ácido (-)-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-(isopropoxicarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico**

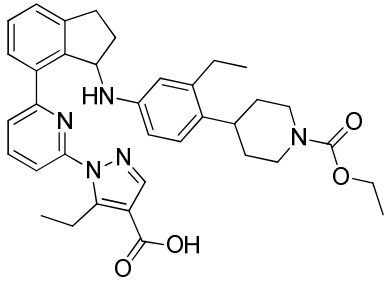
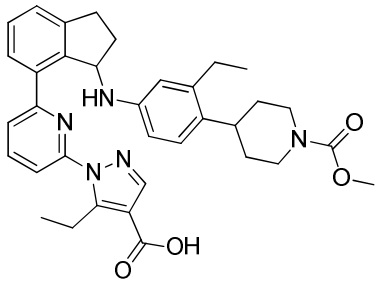
El 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de isopropilo (enantiómero-2, *t<sub>r</sub>* = 5.3 min) se saponificó tal como se ha descrito para la síntesis del **Ejemplo 7a** para proporcionar el compuesto del título. Los datos de <sup>1</sup>HRMN y HRMS fueron sustancialmente idénticos al **Ejemplo 51a**.

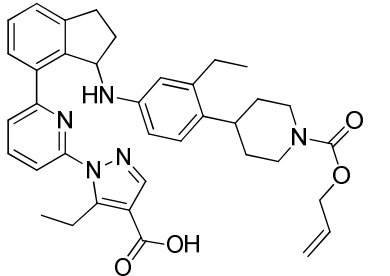
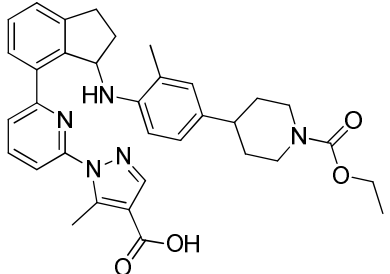
**Ejemplo 52.**

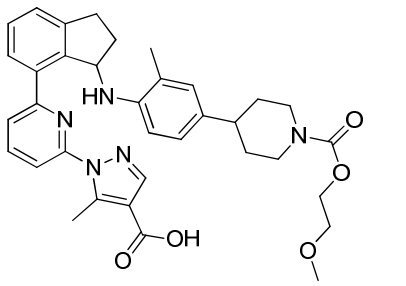
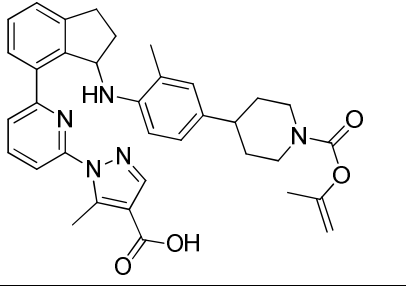
Los siguientes compuestos en la tabla a continuación se sintetizaron de una manera similar a la descrita para el **Ejemplo 51**, empleando los materiales de partida apropiados, el **Ejemplo 45-B** o el **Ejemplo 48-A**, y el **cloroformiato** apropiado tal como se ha descrito. La saponificación de los ésteres racémicos resultantes se realizó a través del método descrito para el **Ejemplo 7a**. En algunos casos, los ésteres racémicos se resolvieron en primer lugar mediante las condiciones descritas en la tabla y, a continuación, cada enantiómero resultante se saponificó independientemente mediante el método descrito para el **Ejemplo 7a**. Los datos de <sup>1</sup>H RMN y HRMS para el enantiómero (-) fueron sustancialmente idénticos al enantiómero (+).

Ejemplo	Estructura química	Nombre químico
		Ejemplo 45-B o Ejemplo 48-A



		cloroformiato
	<b><sup>1</sup>H RMN y HRMS</b>	
	Condiciones de resolución de los enantiómeros cuando se llevó a cabo	
	Ácidos carboxílicos (+) y (-) derivados de sus correspondientes enantiómeros éster resueltos.	
<b>52-1</b>		<b>ácido 1-(6-(3-((4-(1-(etoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico</b>
		<b>Ejemplo 48-A</b>
		<b>Cloroformiato de etilo</b>
	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,94 (s, 1H), 7,88-7,67 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 2H), 6,82 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 6,33-6,31 (m, 2H), 5,23-5,19 (m, 1H), 4,23 (d, <i>J</i>=13,3 Hz, 2H), 4,14-4,12 (m, 2H), 3,29-3,06 (m, 3H), 3,00-2,69 (m, 4H), 2,53-2,51 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,18-2,03 (m, 1H), 1,67-1,65 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,27 (m, 3H), 1,15-1,04 (m, 6H). HRMS; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H), 608.3192, observado 608.2935</p> <p>La resolución de los enantiómeros del (±)-4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de etilo se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AD-H con un 30% de IPA en CO<sub>2</sub> para proporcionar 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de etilo (enantiómero-1, t<sub>r</sub> = 3.3 min) y 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de etilo (enantiómero-2, t<sub>r</sub> = 4.9 min).</p> <p><b>(-)-52-1:</b> El ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(etoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de etilo (enantiómero-1, t<sub>r</sub> = 3.3 min).</p> <p><b>(+)-52-1:</b> El ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(etoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de etilo (enantiómero-2, t<sub>r</sub> = 4.9 min).</p>	
	<b>Ácido 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico</b>	
	<b>Ejemplo 48-A</b>	
	<b>Cloroformiato de metilo</b>	
<b>52-2</b>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 12,47 (s, 1H), 8,01-7,90 (m, 3H), 7,72-7,64 (m, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 6,83 (d, <i>J</i>=8,2 Hz, 1H), 6,41-6,33 (m, 2H), 5,44 (d, <i>J</i>=9,1 Hz, 1H), 5,30-5,12 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,20-3,06 (m, 1H), 2,96-2,78 (m, 3H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,25-2,13 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,58 (d, <i>J</i>=12,1 Hz, 2H), 1,50-1,36 (m, 2H), 1,17 (t, <i>J</i>=7,3 Hz, 3H), 1,07 (t, <i>J</i>=7,5 Hz, 3H). HRMS; calculado para C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 594.3075, observado 594.2903</p> <p>La resolución de los enantiómeros del (±)-4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de metilo se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AD-H con un 30% de IPA en CO<sub>2</sub> para proporcionar 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de metilo (enantiómero-1) (t<sub>r</sub> = 4.3 min) y 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de metilo (enantiómero-2) (t<sub>r</sub> = 7.4 min).</p>	

	<p><b>(-)-52-2:</b> El ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-metoxicarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1<i>H</i>-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de metilo (enantiómero-1, <math>t_r = 4.3</math> min).</p> <p><b>(+)-52-2:</b> El ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-metoxicarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1<i>H</i>-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de metilo (enantiómero-2, <math>t_r = 7.4</math> min).</p>	
<b>52-3</b>		<p><b>Ácido 1-(6-(3-((4-(1-((aliloxi)carbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico</b></p> <p><b>Ejemplo 48-A</b></p> <p><b>Cloroformiato de alilo</b></p>
	<p><math>^1\text{H}</math> RMN (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 12,52 (s, 1H), 8,03-7,89 (m, 3H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 6,83 (d, <math>J=8,2</math> Hz, 1H), 6,45-6,33 (m, 2H), 6,03-5,89 (m, 1H), 5,44 (d, <math>J=9,0</math> Hz, 1H), 5,35-5,14 (m, 3H), 4,54 (dt, <math>J=5,2, 1,5</math> Hz, 2H), 4,11 (d, <math>J=13,0</math> Hz, 2H), 3,28 (s, 4H), 3,20-3,08 (m, 1H), 3,00-2,79 (m, 3H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,27-2,13 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,67-1,53 (m, 2H), 1,53-1,36 (m, 2H), 1,17 (t, <math>J=7,3</math> Hz, 3H), 1,07 (t, <math>J=7,5</math> Hz, 3H). HRMS; calculado para <math>\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_4</math> (M+H) 620.323, observado 620.3034.</p>	
	<p>La resolución de los enantiómeros del (<math>\pm</math>)-4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1<i>H</i>-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de alilo se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK<sup>®</sup> AD-H con un 35% de IPA en <math>\text{CO}_2</math> para proporcionar 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1<i>H</i>-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de alilo (enantiómero-1) (<math>t_r = 3.2</math> min) y 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1<i>H</i>-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de alilo (enantiómero-2) (<math>t_r = 5.7</math> min).</p>	
	<p><b>(-)-52-3:</b> El ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-((aliloxi)carbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1<i>H</i>-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de alilo (enantiómero-1, <math>t_r = 3.2</math> min).</p> <p><b>(+)-52-3:</b> El ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-((aliloxi)carbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico se obtuvo a partir de la saponificación del 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1<i>H</i>-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de alilo (enantiómero-2, <math>t_r = 5.7</math> min).</p>	
<b>52-4</b>		<p><b>ácido 1-(6-(3-((4-(1-(etoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico</b></p> <p><b>Ejemplo 45-B</b></p> <p><b>Cloroformiato de etilo</b></p>
	<p><math>^1\text{H}</math> RMN (400 MHz, Metanol-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 7,89 (s, 1H), 7,80 (t, <math>J=7,9</math> Hz, 1H), 7,66-7,55 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 2H), 6,81-6,79 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,56-6,55 (d, <math>J=8,3</math> Hz, 1H), 5,39-5,37 (m, 1H), 4,30-4,15 (m, 2H), 4,11 (t, <math>J=7,1</math> Hz, 2H), 3,24 - 3,08 (m, 1H), 3,05-2,79 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,57-2,41 (m, 2H), 2,08-2,06 (m, 1H), 1,76 (d, <math>J=12,2</math> Hz, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,50-1,48 (m, 2H), 1,27 (t, <math>J=7,1</math> Hz, 3H). HRMS calculado para <math>\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_4</math> (M+H), 580.2879, observado 580.2920.</p>	

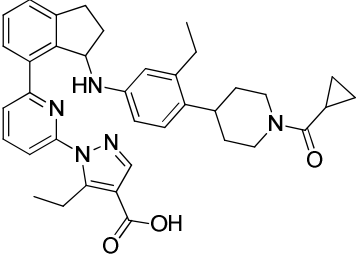
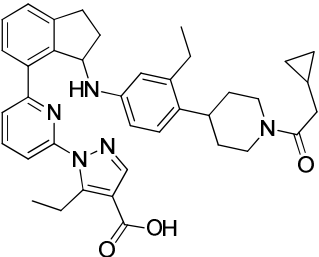
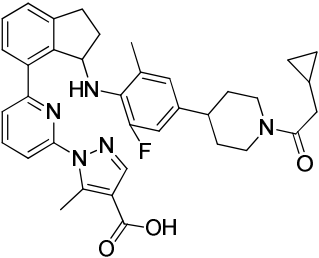
<b>52-5</b>		<b>Ácido 1-(6-(3-((4-(1-((2-metoxietoxi)carbonyl)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico</b>
		<b>Ejemplo 45-B</b>  <b>Carbonocloridato de 2-metoxietilo</b> (N.º CAS 628-12-6)
<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,90 (s, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> =7,5 Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 2H), 6,79-6,76 (m, 1H), 6,68 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 5,32-5,29 (m, 1H), 4,27-4,16 (m, 4H), 3,65-3,59 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 3,03-2,79 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,48-2,42 (m, 2H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,77 (d, <i>J</i> =12,0 Hz, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,58-1,45 (m, 2H). HRMS calculado para C <sub>35</sub> H <sub>40</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> (M+H), 610,2985, observado 610,303.		
<b>52-6</b>		<b>Ácido 5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-((prop-1-en-2-iloxi)carbonyl)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico</b>
		<b>Ejemplo 45-B</b>  <b>Carbonocloridato de prop-1-en-2-ilo</b> (N.º CAS 57933-83-2)
<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,96-7,83 (m, 2H), 7,74 -7,72 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,49-7,33 (m, 2H), 6,80-6,78 (m, 1H), 6,70-6,68 (m, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 5,33 -5,30 (m, 1H), 4,71-4,56 (m, 2H), 4,22 (d, <i>J</i> =12,3 Hz, 2H), 3,24-3,14 (m, 1H), 3,07-2,81 (m, 3H), 2,64-2,39 (m, 5H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 3H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,71-1,44 (m, 5H). HRMS; calculado para C <sub>35</sub> H <sub>38</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> (M+H), 592.2871, observado 592.2821		

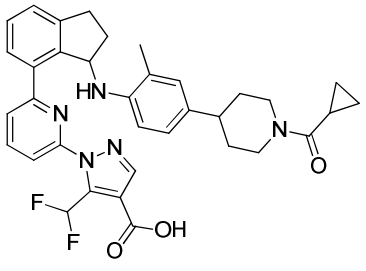
**Ejemplo 53.**

Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando los materiales apropiados indicados en la tabla a continuación (**Intermedio 3**, **Intermedio 2** y **Ácido carboxílico**). Las cetonas del tipo representado en el **Intermedio 3** experimentaron aminación reductiva con anilinas del tipo representado en el **Intermedio 2** mediante métodos análogos descritos en el **Ejemplo 7-A. a)** Los ésteres racémicos resultantes se pueden saponificar tal como se describe en el **Ejemplo 7a**, y los ácidos carboxílicos racémicos resultantes se pueden separar con las condiciones indicadas en la tabla a continuación para proporcionar cada enantiómero.

- 5
- 10 Cuando las anilinas representadas por el **Intermedio 2** contienen una piperidina protegida con Boc, el grupo Boc se puede eliminar después de la aminación reductiva tal como se ha descrito en el **Ejemplo 35-B**, y la amina resultante se puede acoplar con el **Ácido carboxílico** indicado en la tabla a continuación tal como se ha descrito en el procedimiento utilizado para obtener el **Ejemplo 35-C. a)** Los ésteres de las amidas resultantes se pueden saponificar como en el **Ejemplo 7a** para proporcionar el compuesto del título en forma racémica. A continuación, los ácidos racémicos se resolvieron mediante las condiciones descritas en la tabla a continuación para proporcionar la forma enantioméricamente pura del compuesto del título. Los datos de <sup>1</sup>H RMN y HRMS para los enantiómeros (+) y (-) fueron sustancialmente idénticos a la forma racémica.
- 15

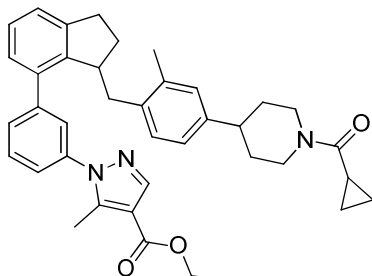
<b>Ejempl o</b>	Estructura química	<b>Nombre químico</b>
		<b>Intermedio 3</b>
		<b>Intermedio 2</b>
		<b>Ácido carboxílico</b>
<b><sup>1</sup>H RMN y HRMS</b>		

Condición de resolución para los enantiómeros.	
<b>53-1</b>	
	<b>Ácido 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarboxil) piperidin-4-il)-3-etilfenil) amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico</b>
	<b>Intermedio 3-8-1</b>
	<b>Intermedio 2-10</b>
Ácido ciclopropanocarboxílico (N.º CAS 1759-53-1)	
<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,94 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 2H), 6,83 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1H), 6,35-6,29 (m, 2H), 5,26-5,20 (m, 1H), 4,64 (d, <i>J</i>=12,8 Hz, 1H), 4,45 (d, <i>J</i>=13,4 Hz, 1H), 3,26-3,15 (m, 4H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,73 (t, <i>J</i>=12,9 Hz, 1H), 2,54 (c, <i>J</i>=7,5 Hz, 2H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,79 (d, <i>J</i>=13,2 Hz, 1H), 1,71 (d, <i>J</i>=13,0 Hz, 1H), 1,65-1,45 (m, 2H), 1,16-1,08 (m, 6H), 0,94-0,77 (m, 4H). HRMS; calculado para C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 604.3288, observado 604.3284.</p> <p>La resolución de los enantiómeros del ácido (±)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarboxil) piperidin-4-il)-3-etilfenil) amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AD-H con un 45% de IPA en CO<sub>2</sub> para proporcionar ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarboxil) piperidin-4-il)-3-etilfenil) amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico (<i>t</i><sub>r</sub> = 2.02 min) y ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarboxil) piperidin-4-il)-3-etilfenil) amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico (<i>t</i><sub>r</sub> = 4.12 min).</p>	
<b>53-2</b>	
	<b>Ácido 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil) piperidin-4-il)-3-etilfenil) amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico</b>
	<b>Intermedio 3-8-1</b>
	<b>Intermedio 2-10</b>
Ácido ciclopropilacético (N.º CAS 5239-82-7)	
<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,93 (s, 1H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 2H), 6,83 (d, <i>J</i>=8,6 Hz, 1H), 6,36-6,30 (m, 2H), 5,26-5,21 (m, 1H), 4,69 (d, <i>J</i>=13,5 Hz, 1H), 4,06 (d, <i>J</i>=13,6 Hz, 1H), 3,24-3,15 (m, 4H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,37 (d, <i>J</i>=6,9 Hz, 2H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,74 (t, <i>J</i>=13,9 Hz, 2H), 1,67-1,49 (m, 2H), 1,15-1,08 (m, 6H), 1,08-1,00 (m, 1H), 0,59-0,53 (m, 2H), 0,23 (dd, <i>J</i>=5,7, 4,3 Hz, 2H). HRMS; calculado para C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 618.3444, observado 618.3422.</p> <p>La resolución de los enantiómeros del ácido (±)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil) piperidin-4-il)-3-etilfenil) amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALCEL® OJ-H con un 40% de IPA en CO<sub>2</sub> para proporcionar ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil) piperidin-4-il)-3-etilfenil) amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico (<i>t</i><sub>r</sub> = 2.80 min) y ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil) piperidin-4-il)-3-etilfenil) amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico (<i>t</i><sub>r</sub> = 6.60 min).</p>	
<b>53-3</b>	
	<b>Ácido 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil) piperidin-4-il)-2-fluoro-6-metilfenil) amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico</b>
	<b>Intermedio 3-7</b>
	<b>Intermedio 2-12-3</b>
Ácido ciclopropanocarboxílico (N.º CAS 1759-53-1)	

	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,04-7,98 (m, 1H), 7,84 (t, <i>J</i>=7,9 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i>=4,0 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i>=3,7 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,47-6,40 (m, 1H), 5,59 (d, <i>J</i>=6,6 Hz, 1H), 4,64 (d, <i>J</i>=13,0 Hz, 1H), 4,02 (d, <i>J</i>=13,9 Hz, 1H), 3,19-3,08 (m, 2H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,65 (t, <i>J</i>=12,8 Hz, 1H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 3H), 2,16 (dd, <i>J</i>=13,3, 7,4 Hz, 1H), 1,78 (s, 5H), 1,52-1,34 (m, 2H), 1,06-0,99 (m, 1H), 0,59-0,52 (m, 2H), 0,24-0,18 (m, 2H). HRMS; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 608.3037, observado 608.2897.</p> <p>La resolución de los enantiómeros del ácido (±)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-2-fluoro-6-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALCEL® OJ-H con un 5-55% de MeOH en CO<sub>2</sub> para proporcionar ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-2-fluoro-6-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico (t<sub>r</sub> = 2.30 min) y ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-2-fluoro-6-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico (t<sub>r</sub> = 2.48 min).</p>	
53-4		Ácido 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-4-il)piridin-2-il)-5-(difluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico
	Intermedio 3-8-4	
	Intermedio 2-8	
	no aplicable	
	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,97-7,91 (m, 2H), 7,82 (d, <i>J</i>=7,8 Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,55 (d, <i>J</i>=7,9 Hz, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,38 (t, <i>J</i>=53,2 Hz, 1H), 6,82-6,77 (m, 1H), 6,74-6,71 (m, 1H), 6,56 (d, <i>J</i>=8,2 Hz, 1H), 5,26 (dd, <i>J</i>=6,7, 2,7 Hz, 1H), 4,63 (d, <i>J</i>=12,9 Hz, 1H), 4,44 (d, <i>J</i>=13,2 Hz, 1H), 3,26-3,16 (m, 2H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,92 (d, <i>J</i>=13,0 Hz, 1H), 1,84 (d, <i>J</i>=13,0 Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,66-1,42 (m, 2H), 0,94-0,86 (m, 2H), 0,86-0,78 (m, 2H). HRMS; calculado para C<sub>35</sub>H<sub>35</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 612.2786, observado 612.2514.</p> <p>La resolución de los enantiómeros del ácido (±)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(difluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALCEL® OJ-H con de un 5% a un55% de MeOH en CO<sub>2</sub> para proporcionar ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)fenil)-5-(difluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico (t<sub>r</sub> = 2.53 min) y ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(difluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico (t<sub>r</sub> = 3.25 min).</p>	

**Ejemplo 54.****Ejemplo 54-A. (±)1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo**

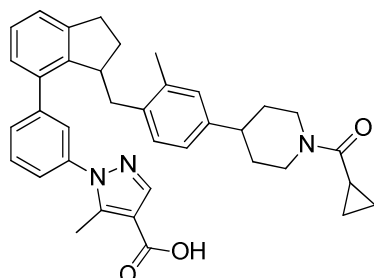
5



10

15

A una suspensión de trifluorometanosulfonato de (±)-3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il (Intermedio 6-1) (250 mg, 0.479 mmol), 5-metil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (Intermedio 1-5) (205 mg, 0.575 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 M en H<sub>2</sub>O) (0.479 mL, 0.959 mmol) en dioxano (4 mL) se añadió aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio (II)-éter *tert*-butil metílico (N.º CAS 1028206-58-7; 19.6 mg, 0.024 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y, a continuación, se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (0-50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 602,4 (M+H).

**Ejemplo 54. a). Ácido (±)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**

5 El compuesto del título se sintetizó mediante saponificación del (±)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo mediante el método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 7a**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 8,02 (s, 1H), 7,59 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,45 (dt, *J*=7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,08 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 6,82 (d, *J*=5,9 Hz, 2H), 6,72 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 4,60 (d, *J*=12,0 Hz, 1H), 4,41 (d, *J*=13,6 Hz, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 3,26-3,05 (m, 2H), 2,90 (dd, *J*=16,1, 7,2 Hz, 1H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,48 (dd, *J*=13,7, 5,2 Hz, 1H), 2,30 (dd, *J*=13,7, 10,3 Hz, 1H), 2,14-1,88 (m, 3H), 1,86-1,78 (m, 5H), 1,65-1,43 (m, 2H), 0,94-0,76 (m, 4H). HRMS; calculado para C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 574,3070, observado 574,3081.

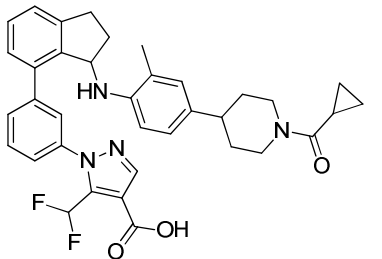
10 **Ejemplo 54. b). Ácido (+)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico y Ácido (-)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**

15 La resolución de los enantiómeros del ácido (±)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALCEL® OJ-H con un 35% de IPA en CO<sub>2</sub> para proporcionar ácido (-)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (*t*<sub>r</sub> = 3.1 min) y ácido (+)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (*t*<sub>r</sub> = 4.5 min). Los datos de <sup>1</sup>H RMN y HRMS para los enantiómeros (+) y (-) fueron sustancialmente idénticos a la forma racémica.

**Ejemplo 55.**

25 Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando los materiales apropiados en la tabla a continuación (**Intermedio 1** e **Intermedio 6**) mediante los métodos descritos anteriormente, específicamente el **Ejemplo 55-1**, se preparó de una forma similar al procedimiento descrito para el **Ejemplo 54**, y el **Ejemplo 55-2** se preparó de una forma similar al procedimiento descrito para el **Ejemplo 6**. En el caso del **Ejemplo 55-1**, la forma racémica del compuesto del título se resolvió entonces mediante las condiciones descritas en la tabla para proporcionar la forma enantioméricamente pura del compuesto del título. Los datos de <sup>1</sup>H RMN y HRMS para los enantiómeros (+) y (-) fueron sustancialmente idénticos a la forma racémica.

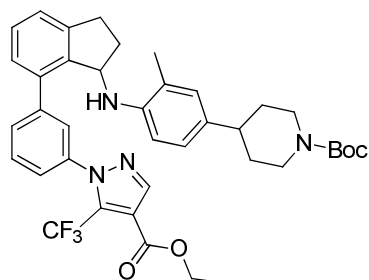
<b>Ejemplo</b>	estructura	Nombre IUPAC
		Intermedio 1
		Intermedio 6
	Datos de <sup>1</sup> H RMN y HRMS	
condiciones de separación de los enantiómeros		
<b>55-1</b>		Ácido 1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
		Intermedio 1-5
		Intermedio 6-2

	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,02 (s, 1H), 7,68 (t, <i>J</i>=7,7 Hz, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,21 (d, <i>J</i>=6,4 Hz, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,96 (d, <i>J</i>=7,9 Hz, 1H), 6,67 (dd, <i>J</i>=7,9, 1,6 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,64 (d, <i>J</i>=12,3 Hz, 1H), 4,45 (d, <i>J</i>=13,2 Hz, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,87-2,81 (m, 2H), 2,73 (t, <i>J</i>=12,2 Hz, 1H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,44 (dd, <i>J</i>=13,5, 3,7 Hz, 1H), 2,21 (dd, <i>J</i>=13,5, 9,8 Hz, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,78 (d, <i>J</i>=13,5 Hz, 1H), 1,74-1,48 (m, 3H), 1,11 (t, <i>J</i>=7,5 Hz, 3H), 0,93-0,85 (m, 2H), 0,85-0,76 (m, 2H). HRMS; calculado para C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 588.3226, observado 588.3224.</p> <p>La resolución de los enantiómeros del ácido (±)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)fenil)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALCEL® OJ-H con un 15% de MeOH en CO<sub>2</sub> para proporcionar ácido (-)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)fenil)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico (<i>t</i><sub>r</sub> = 5.40 min) y ácido (+)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)fenil)-5-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico (<i>t</i><sub>r</sub> = 7.50 min).</p>
	<div style="display: flex; align-items: center;">  <div style="margin-left: 10px;"> <p><b>Ácido (+)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-4-il)fenil)-5-(difluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-4-carboxílico</b></p> <p><b>Intermedio 1-4-5</b></p> <p><b>Intermedio 3-5-A. b) (+)</b></p> </div> </div>
<p><b>55-2</b></p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,93 (d, <i>J</i>=1,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,48 (t, <i>J</i>=52,7 Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,38 (d, <i>J</i>=7,3 Hz, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 6,74 (d, <i>J</i>=2,1 Hz, 1H), 6,51 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 5,11-5,04 (m, 1H), 4,62 (d, <i>J</i>=12,6 Hz, 1H), 4,43 (d, <i>J</i>=13,3 Hz, 1H), 3,26-3,17 (m, 2H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,77-2,56 (m, 2H), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,88 (d, <i>J</i>=13,3 Hz, 1H), 1,80 (d, <i>J</i>=13,3 Hz, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,64-1,41 (m, 2H), 0,93-0,85 (m, 2H), 0,81 (d, <i>J</i>=7,9 Hz, 2H). HRMS; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 611.2834, observado 611.2808.</p>

### Ejemplo 56.

**Ejemplo 56-A. a).** (±)-4-(4-((7-(3-(4-(etoxicarbonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5



El compuesto del título se sintetizó mediante el método similar tal como se ha descrito para la síntesis del **Ejemplo 7-A. a)** partiendo de 1-(3-(3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Intermedio 3-6**) y 4-(4-amino-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 2-13**). MS (ESI+) *m/z* 689,5 (M+H).

10

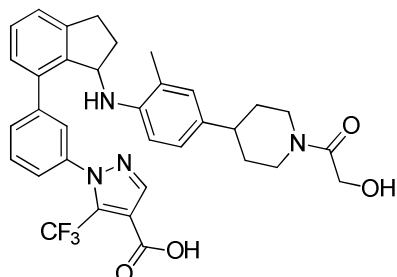
**Ejemplo 56-A. b).** (+)-4-(4-((7-(3-(4-(etoxicarbonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y (-)-4-(4-((7-(3-(4-(etoxicarbonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo.

15

La resolución de los enantiómeros del (±)-4-(4-((7-(3-(4-(etoxicarbonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® IA con un 25% de IPA con un 10% de CH<sub>3</sub>CN en CO<sub>2</sub> para la elución del primer pico y posteriormente con un 45% de IPA con un 10% de CH<sub>3</sub>CN en CO<sub>2</sub> para proporcionar (-)-4-(4-((7-(3-(4-(etoxicarbonil)-

5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo ( $t_r = 2.9$  min) y (+)-4-(4-((7-(3-(4-(etoxicarbonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo ( $t_r = 5.2$  min).

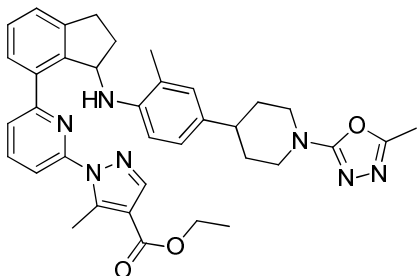
5 **Ejemplo 56. ácido (+)-1-(3-(3-((4-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico**



10 El compuesto del título se sintetizó partiendo de (+)-4-(4-((7-(3-(4-(etoxicarbonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo ( $t_r = 5.2$  min) mediante el método similar al descrito para la preparación del **Ejemplo 51** utilizando acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (N.º CAS 13831-31-7) en lugar de utilizar cloroformiato de isopropilo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroparamo-*d*)  $\delta$  7,93 (s, 1H), 7,63 (d,  $J=1,6$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,20-7,38 (m, 5H), 6,77 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 6,68 (s a, 1H), 6,46 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 4,85-4,94 (m, 1H), 4,62 (d a,  $J=12,7$  Hz, 1H), 4,16-4,24 (m, 1H), 4,08-4,16 (m, 1H), 3,48-3,60 (m, 1H), 3,06-3,17 (m, 1H), 2,96-3,05 (m, 1H), 2,81-2,90 (m, 1H), 2,65-2,74 (m, 1H), 2,50-2,58 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,04-2,13 (m, 1H), 1,81 (d a,  $J=12,0$  Hz, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,31-1,56 (m, 2H). HRMS; calculado para C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 619,2532, observado 619,2503.

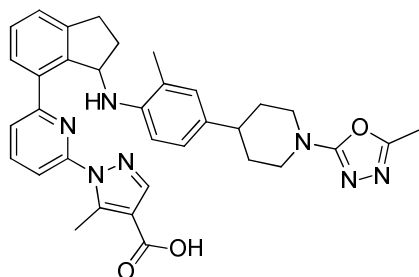
15 **Ejemplo 58.**

20 **Ejemplo 58-A. 5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo**



25 Se añadió DIPEA (62  $\mu$ l, 0.355 mmol) a una solución de ( $\pm$ )-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Ejemplo 45-B**) (95 mg, 0.177 mmol) y 2-bromo-5-metil-1,3,4-oxadiazol (N.º CAS 864750-58-3, 29 mg, 0.177 mmol) en EtOH (1.8 mL) y la mezcla resultante se agitó a 68 °C 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (0-75% de EtOAc en heptano, a continuación, 10% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  618,5 (M+H).

30 **Ejemplo 58. a. ácido ( $\pm$ )-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico**



El compuesto del título se sintetizó mediante saponificación del ( $\pm$ )-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



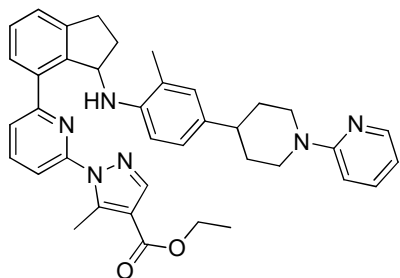
mediante el método descrito para la preparación del **Ejemplo 7a**, seguido de purificación por RP-HPLC (HC-A). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7,92-7,85 (m, 2H), 7,73 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 6,80 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,55 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 5,33 (dd, *J*=6,8, 3,4 Hz, 1H), 4,01 (d, *J*=12,9 Hz, 2H), 3,25-3,16 (m, 3H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,62-2,51 (m, 4H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,86 (d, *J*=13,6 Hz, 2H), 1,74-1,62 (m, 5H). HRMS; calculado para C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 590,2880, observado 590,2786.

**Ejemplo 58. b). Ácido (+)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico y Ácido (-)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico**

La resolución de los enantiómeros del ácido (±)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AD-H con un gradiente de un 5-55% de IPA en CO<sub>2</sub> para proporcionar ácido (-)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (*t*<sub>r</sub> = 3.64 min) y ácido (+)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (*t*<sub>r</sub> = 3.88 min). Los datos de <sup>1</sup>H RMN y HRMS para los enantiómeros (+) y (-) fueron sustancialmente idénticos al ácido (±)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

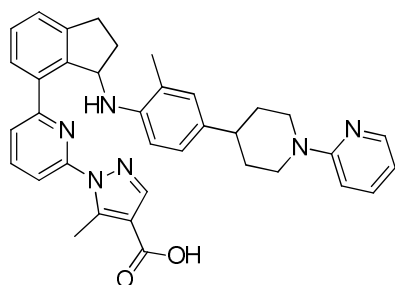
**Ejemplo 59.**

**Ejemplo 59-A. (±)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo**



Se añadió aducto de cloro-(2-diciclohexilfosfino-2'6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II)-éter *t*-butil metílico (N.º CAS 1028206-60-1, 7.8 mg, 9.5 μmol) a una solución de (±)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Ejemplo 45-B**) (102 mg, 0.190 mmol), *tert*-butóxido sódico (N.º CAS 865-48-5, 26 mg, 0.267 mmol), y 2-cloropiridina (N.º CAS 109-09-1, 17.7 μl, 0.189 mmol) en THF (1.9 mL). La mezcla reacción se calentó a 68 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. A continuación, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera y posteriormente se concentró con sobre Celite®. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (0-50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 613,6 (M+H).

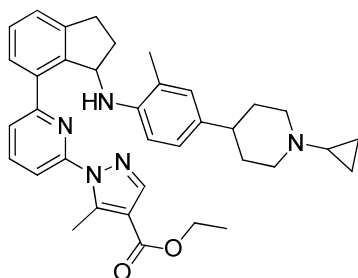
**Ejemplo 59. Ácido (±)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico**



(±)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo se saponificó tal como se ha descrito para la preparación del **Ejemplo 1. a)** para proporcionar el compuesto del título tras la purificación por RP-HPLC (HC-B). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 8,08 – 8,04 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 3H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 6,86 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 6,81 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,65 – 6,60 (m, 1H), 6,56 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 5,35 (dd, *J*=7,1, 3,4 Hz, 1H), 4,34 (d, *J*=12,5 Hz, 2H), 3,24 – 3,15 (m, 1H), 3,01 – 2,86 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,53 – 2,41 (m, 1H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 1,85 (d, *J*=13,0 Hz, 2H), 1,70 – 1,57 (m, 5H). HRMS; calculado para C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 585,2978, observado 585,2985.

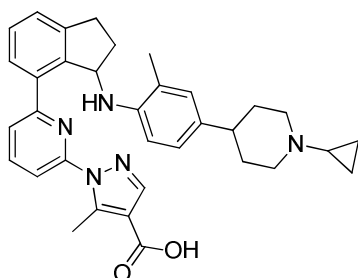
**Ejemplo 60.**

**Ejemplo 60-A. (±)-1-(6-(3-((4-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo**



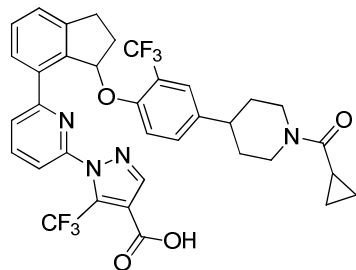
Se añadió (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (N.º CAS 74-25-0, 35 mg, 0.174 mmol) a una solución de (±)-5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 45-B) (95 mg, 0.177 mmol), DIPEA (22.3 µL, 0.355 mmol), y ácido acético (1.0 µL, 0.018 mmol) en MeOH (1.8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y posteriormente se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se hizo pasar a través de un separador de fases ISOLUTE® y la fase orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 576,5 (M+H).

**Ejemplo 60. Ácido (±)-1-(6-(3-((4-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**



El (±)-5-metil-1-(6-(3-((4-metil-4-(1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se saponificó tal como se ha descrito para la síntesis del **Ejemplo 1. a)** para proporcionar el compuesto del título tras la purificación por RP-HPLC (HC-C). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7,90 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (dd, *J*=7,8, 0,9 Hz, 1H), 0,8 Hz, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 6,77 (dd, *J*=8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,68 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 6,52 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,30 (dd, *J*=7,0, 3,3 Hz, 1H), 3,44 – 3,37 (m, 2H), 3,24 – 3,15 (m, 1H), 3,01 – 2,91 (m, 1H), 2,77 (t, *J*=12,2 Hz, 2H), 2,57 – 2,39 (m, 5H), 2,23 (s, 1H), 2,12 – 2,03 (m, 1H), 1,90 (d, *J*=13,9 Hz, 2H), 1,82 – 1,67 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 0,74 (d, *J*=7,7 Hz, 4H). HRMS; calculado para C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 548,3026, observado 548,3041.

**Ejemplo 61. a). Ácido (±)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico.**



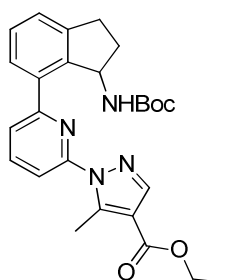
El compuesto del título se sintetizó mediante reacción de 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Intermedio 1-1**) con (±)-(4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona (**Intermedio 3-4-6**) mediante el método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 3**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7,95 (dd, *J*=7,8, 8,0 Hz, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H), 7,68 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,41-7,52 (m, 3H), 7,23 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J*=2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,94 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J*=2,4, 6,6 Hz, 1H), 4,61-4,71 (m, 1H), 4,43-4,53 (m, 1H), 3,14-3,26 (m, 1H), 2,94-3,04 (m, 1H), 2,71-2,85 (m, 2H), 2,47-2,58 (m, 1H), 2,06-2,16 (m, 1H), 1,82-2,05 (m, 3H), 1,43-1,70 (m, 2H), 0,77-0,95 (m, 4H). HRMS; calculado C<sub>35</sub>H<sub>31</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 685,2249, observado 685,2261.

**Ejemplo 61. b). Ácido (+)- o (-)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico** (enantiómero-1) y **ácido (-)- o (+)-1-**

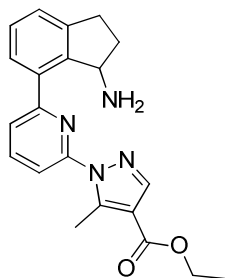
**(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico**(enantiómero-2).

La resolución de los enantiómeros del ácido ( $\pm$ )-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AD-H con un 25% de IPA en CO<sub>2</sub> para proporcionar ácido (+)- o (-)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (enantiómero 1,  $t_r$  = 2.7 min) y ácido (+)- o (-)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (enantiómero-2,  $t_r$  = 3.9 min).

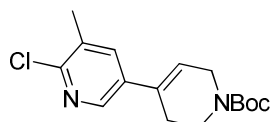
Los datos de <sup>1</sup>H RMN y HRMS fueron sustancialmente idénticos al ácido ( $\pm$ )-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

**Ejemplo 62.****Ejemplo 62-A. ( $\pm$ )-1-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**

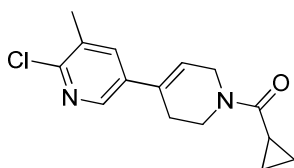
El compuesto del título se sintetizó mediante un método análogo a la preparación del **Ejemplo 35-A**, pero utilizando (7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de *tert*-butilo (*ACS Med. Chem. Lett.* 2011, 2, 565-570) en lugar de ( $\pm$ )-4-(4-((4-bromo-2,3-dihydrobenzofuran-3-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 3-11**). (ESI+)  $m/z$  463.3 (M+H).

**Ejemplo 62-B. ( $\pm$ )-1-(6-(3-(amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**

El compuesto del título se sintetizó mediante desprotección del ( $\pm$ )-1-(6-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo mediante el método similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 6-1-E**. MS (ESI+)  $m/z$  363,0 (M+H).

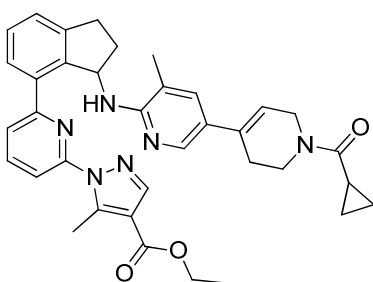
**Ejemplo 62-C. 6-Cloro-5-metil-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato de *tert*-butilo**

A una suspensión de ácido (6-cloro-5-metilpiridin-3-il)borónico (N.º CAS 1003043-40-0, 0.51 g, 2.98 mmol), 4-bromo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (N.º CAS 159503-91-0, 0.975 g, 3.72 mmol) en tolueno (7.4 ml) y MeOH (7.4 ml) se añadió carbonato potásico (2 M en agua; 3.7 ml, 7.4 mmol), seguido de aducto de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.24 g, 0.3 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 0.75 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. A continuación, la mezcla se lavó con H<sub>2</sub>O y posteriormente se hizo pasar a través de un separador de fases ISOLUTE® y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (0-50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  309,2 (M+H).

**Ejemplo 62-D. (6-Cloro-5-metil-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridina]-1'(2'H)-il)(ciclopropil)metanona**

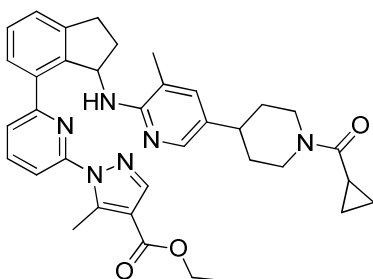
El compuesto del título se sintetizó de una forma análoga a la preparación del **Intermedio 2-3**. MS (ESI+)  $m/z$  277,3 (M+H).

5 **Ejemplo 62-E. (±)-1-(6-(3-((1'-(ciclopropanocarbonil)-5-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4'-bipiridin]-6-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



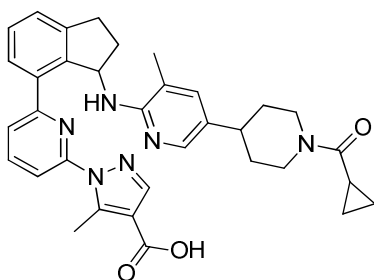
10 A una suspensión de 1-(6-(3-amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Ejemplo 62-B**) (50 mg, 0.138 mmol), *tert*-butóxido sódico (32 mg, 0.33 mmol), y (6-cloro-5-metil-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)(ciclopropil)metanona (**Ejemplo 62-D**) (38 mg, 0.138 mmol) en dioxano (1.4 mL) se añadieron aducto de cloro-(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II)-éter *tert*-butil metílico (N.º CAS 1028206-60-1; 5.4 mg, 6.90  $\mu$ mol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (N.º CAS 564483-18-7. 3.3 mg, 6,90  $\mu$ mol). A continuación, la mezcla se agitó a 80 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un lecho de Celite®, y posteriormente el filtrado se concentró sobre Celite®. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice (0-50% de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  603,2 (M+H).

20 **Ejemplo 62-F. (±)-1-(6-(3-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



25 Una mezcla de (±)-1-(6-(3-((1'-(ciclopropanocarbonil)-5-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4'-bipiridin]-6-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (30 mg, 0.05 mmol) y Pd/C (10%, 5 mg, 0.05 mmol) en EtOH (0.5 mL) se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®, que se enjuagó con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+)  $m/z$  605,5 (M+H).

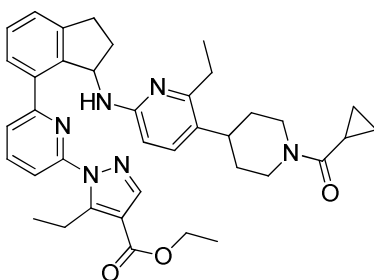
30 **Ejemplo 62. Ácido (±)-1-(6-(3-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**



El compuesto del título se sintetizó mediante saponificación del (±)-1-(6-(3-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo de una forma similar a la descrita para la preparación del **Ejemplo 7a**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7,87-7,80 (m, 2H), 7,60 (dd, *J*= 7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,34 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 5,95 (t, *J*=7,0 Hz, 1H), 4,64 (d, *J*=13,3 Hz, 1H), 4,47 (d, *J*=13,6 Hz, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,21-3,11 (m, 1H), 3,06-2,94 (m, 1H), 2,79-2,60 (m, 6H), 2,06-1,76 (m, 4H), 1,62-1,40 (m, 5H), 0,95-0,86 (m, 2H), 0,86-0,78 (m, 2H). HRMS; calculado para C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 577,2927, observado 577,2922.

**Ejemplo 63.**

**Ejemplo 63-A. a.) (±) 1-(6-(3-((5-(1-(Ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-6-etilpiridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**

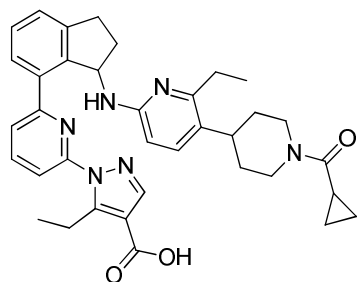


El compuesto del título se sintetizó mediante un método análogo al descrito para la síntesis del (±)-4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (**Ejemplo 39-A**), pero partiendo de 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Intermedio 1-4-2**) y (±)-4-(6-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-etilpiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (**Intermedio 3-12**). El compuesto protegido con Boc resultante se puede hacer reaccionar de acuerdo con el procedimiento descrito como **Ejemplo 45-B**, y la amina resultante se puede hacer reaccionar con ácido ciclopropanocarboxílico de una forma similar al método utilizado para el **Ejemplo 45-C. a)**. MS (ESI+) *m/z* 633,4 (M+H).

**Ejemplo 63-A. b.) 1-(6-(3-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-6-etilpiridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-1) y 1-(6-(3-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-6-etilpiridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-2)**

La resolución de los enantiómeros del (±)-1-(6-(3-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-6-etilpiridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se logró mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALPAK® AD-H con un gradiente de un 5% a un 55% de MeOH en CO<sub>2</sub> para proporcionar 1-(6-(3-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-6-etilpiridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-1, *t<sub>r</sub>* = 6.0 min) y 1-(6-(3-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-6-etilpiridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-2, *t<sub>r</sub>* = 10.6 min).

**Ejemplo 63a. Ácido (+)-1-(6-(3-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-6-etilpiridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico**



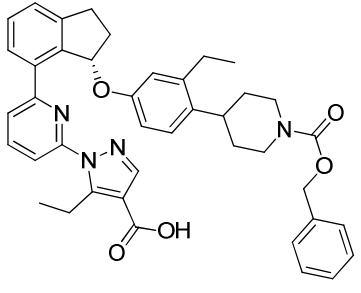
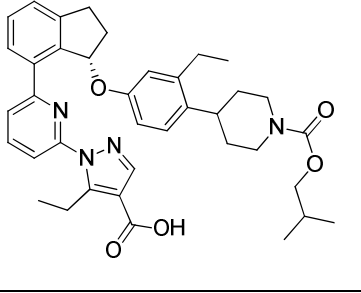
La saponificación del 1-(6-(3-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-6-etilpiridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-2,  $t_r = 3.9$  min) de forma similar a la preparación del **Ejemplo 7a** proporcionó el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,91 (s, 1 H) 7,77-7,86 (m, 1 H) 7,70 (d,  $J=7,7$  Hz, 1 H) 7,54-7,58 (m, 1 H) 7,52 (d,  $J=8,08$  Hz, 1 H) 7,34-7,43 (m, 2 H) 7,19 (d,  $J=8,97$  Hz, 1 H) 6,17 (t,  $J=8,02$  Hz, 1 H) 5,65-5,84 (m, 1 H) 4,65 (d,  $J=13,14$  Hz, 1 H) 4,47 (d,  $J=14,02$  Hz, 1 H) 3,33-3,44 (m, 3 H) 3,12-3,23 (m, 1 H) 2,83-3,03 (m, 2 H) 2,67-2,82 (m, 1 H) 2,55-2,67 (m, 2 H) 2,38-2,54 (m, 1 H) 1,93-2,12 (m, 2 H) 1,67-1,89 (m, 2 H) 1,40-1,67 (m, 2 H) 1,16 (t,  $J=7,52$  Hz, 3 H) 1,10 (t,  $J=7,26$  Hz, 3 H) 0,74-0,98 (m, 4 H). HRMS; calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_3$  (M+H) 605,3

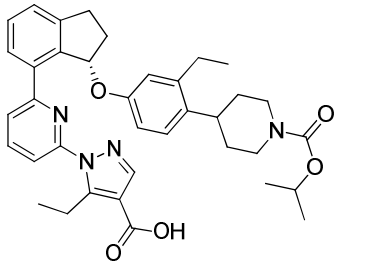
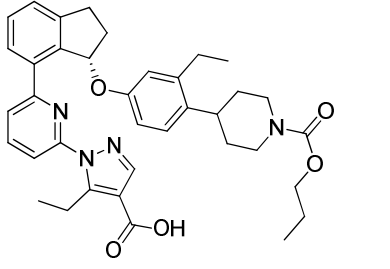
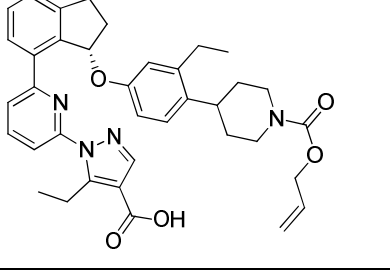
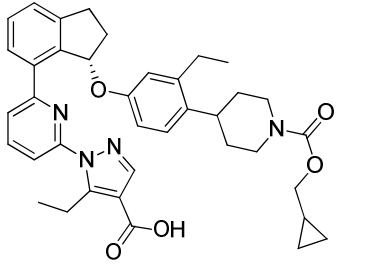
**Ejemplo 63b. Ácido (-)-1-(6-(3-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-6-etilpiridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico**

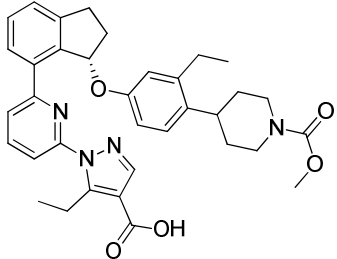
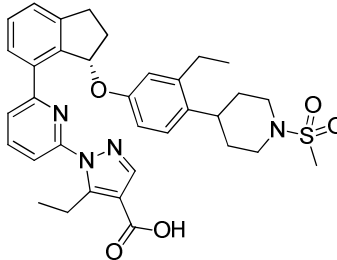
El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(6-(3-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-6-etilpiridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-1,  $t_r = 3.7$  min) de una forma similar a la descrita para la síntesis del **Ejemplo 7a**. Los datos de  $^1\text{H}$  RMN y HRMS fueron sustancialmente idénticos al **Ejemplo 63a**.

#### Ejemplo 64.

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante el método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 29**, pero utilizando un **cloroformiato** o un **cloruro de sulfonilo** tal como se ha descrito en la tabla a continuación en lugar de utilizar cloroformiato de etilo como en el **Ejemplo 29-C**.

Ejempl o	Estructura química	Nombre IUPAC
		cloroformiato o cloruro de sulfonilo
Datos de $^1\text{H}$ RMN y HRMS		
<b>64-1</b>		<b>Ácido (S)-1-(6-(3-(4-(1-(benziloxy)carbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico</b>
		Cloroformiato de benzilo
$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ ) $\delta$ 7,86-7,95 (m, 2 H) 7,72 (dd, $J=7,8, 0,8$ Hz, 1 H) 7,57-7,63 (m, 2 H) 7,41-7,51 (m, 2 H) 7,36-7,39 (m, 3 H) 7,29-7,36 (m, 1 H) 6,94 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H) 6,53 (dd, $J=8,5, 2,7$ Hz, 1 H) 6,48 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H) 6,17 (dd, $J=6,1, 2,5$ Hz, 1 H) 5,14 (s, 2 H) 4,27 (d, $J=11,4$ Hz, 2 H) 3,12-3,28 (m, 3 H) 2,82-3,03 (m, 4 H) 2,52-2,61 (m, 2 H) 2,39-2,50 (m, 1 H) 2,17-2,26 (m, 1 H) 1,64-1,73 (m, 2 H) 1,50-1,63 (m, 2 H) 1,35-1,40 (m, 1 H) 1,08-1,16 (m, 6 H). HRMS; calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_5$ (M+H) 671.3233, observado 671.3233.		
<b>64-2</b>		<b>Ácido (S)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(isobutoxicarbonil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico</b>
		cloroformiato de isobutilo
$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ ) $\delta$ 7,86-7,96 (m, 2 H) 7,72 (dd, $J=7,8, 0,8$ Hz, 1 H) 7,57-7,64 (m, 2 H) 7,40-7,51 (m, 2 H) 6,95 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 6,53 (dd, $J=8,5, 2,7$ Hz, 1 H) 6,49 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H) 6,17 (dd, $J=6,2, 2,4$ Hz, 1 H) 4,25 (dd, $J=13,2, 1,7$ Hz, 2 H) 3,88 (d, $J=6,6$ Hz, 2 H) 3,16-3,28 (m, 3 H) 2,82-3,03 (m, 4 H) 2,52-2,62 (m, 2 H) 2,45 (td, $J=14,0, 8,1$ Hz, 1 H) 2,25-2,18 (m, 1 H) 1,89-2,01 (m, 1 H) 1,65-1,74 (m, 2 H) 1,49-1,64 (m, 2 H) 1,12 (t, $J=7,5$ Hz, 6 H) 0,94-1,00 (m, 6 H). HRMS; calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_5$ (M+H) 637.3390, observado 637.3389.		

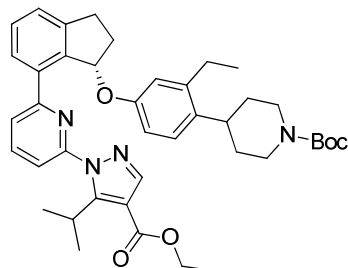
<p><b>64-3</b></p>		<p><b>Ácido</b> (S)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(isopropoxycarbonyl)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
<p>cloroformiato de isopropilo</p>		
<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,86-7,96 (m, 2 H) 7,72 (dd, <i>J</i>=7,7, 0,8 Hz, 1 H) 7,56-7,64 (m, 2 H) 7,40-7,51 (m, 2 H) 6,95 (d, <i>J</i>=8,6 Hz, 1 H) 6,54 (dd, <i>J</i>=8,5, 2,7 Hz, 1 H) 6,49 (d, <i>J</i>=2,7 Hz, 1 H) 6,17 (dd, <i>J</i>=6,1, 2,21 Hz, 1 H) 4,86-4,94 (m, 2 H) 4,24 (d, <i>J</i>=12,3 Hz, 2 H) 3,16-3,26 (m, 2 H) 2,81-3,03 (m, 4 H) 2,53-2,63 (m, 2 H) 2,39-2,51 (m, 1 H) 2,16-2,27 (m, 1 H) 1,64-1,73 (m, 2 H) 1,47-1,62 (m, 2 H) 1,24-1,31 (m, 6 H) 1,07-1,16 (m, 6 H). HRMS; calculado para C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M+H) 623.3233, observado 623.3240</p>		
<p><b>64-4</b></p>		<p><b>Ácido</b> (S)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(propoxycarbonyl)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
<p>cloroformiato de propilo</p>		
<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,91 (s, 1 H) 7,81-7,88 (m, 1 H) 7,68 (dd, <i>J</i>=7,8, 0,8 Hz, 1 H) 7,54-7,63 (m, 2 H) 7,45 (dt, <i>J</i>=14,8, 7,3 Hz, 2 H) 6,98 (d, <i>J</i>=8,6 Hz, 1 H) 6,57 (dd, <i>J</i>=8,5, 2,6 Hz, 1 H) 6,53 (d, <i>J</i>=2,7 Hz, 1 H) 6,16 (dd, <i>J</i>=6,0, 2,1 Hz, 1 H) 4,25 (d, <i>J</i>=11,4 Hz, 2 H) 4,05 (t, <i>J</i>=6,6 Hz, 2 H) 3,36-3,41 (m, 2 H) 3,21 (dt, <i>J</i>=16,0, 7,9 Hz, 1 H) 2,81-3,02 (m, 4 H) 2,54-2,63 (m, 2 H) 2,36-2,48 (m, 1 H) 2,18-2,29 (m, 1 H) 1,50-1,75 (m, 6 H) 1,07-1,17 (m, 6 H) 0,98 (t, <i>J</i>=7,5 Hz, 3 H). HRMS; calculado para C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M+H) 623.3233, observado 623.3248</p>		
<p><b>64-5</b></p>		<p><b>Ácido</b> (S)-1-(6-(3-(4-(1-(aliloxi)carbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
<p>cloroformiato de alilo</p>		
<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,84-7,96 (m, 2 H) 7,72 (dd, <i>J</i>=7,7, 0,8 Hz, 1 H) 7,57-7,63 (m, 2 H) 7,39-7,51 (m, 2 H) 6,96 (d, <i>J</i>=8,6 Hz, 1 H) 6,54 (dd, <i>J</i>=8,6, 2,78 Hz, 1 H) 6,49 (d, <i>J</i>=2,7 Hz, 1 H) 6,17 (dd, <i>J</i>=6,1, 2,3 Hz, 1 H) 5,92-6,04 (m, 1 H) 5,29-5,36 (m, 1 H) 5,18-5,25 (m, 1 H) 4,60 (dt, <i>J</i>=5,4, 1,5 Hz, 2 H) 4,26 (d, <i>J</i>=11,8 Hz, 2 H) 3,16-3,28 (m, 2 H) 2,82-3,03 (m, 5 H) 2,57 (dd, <i>J</i>=7,5, 2,02 Hz, 2 H) 2,45 (d, <i>J</i>=8,6 Hz, 1 H) 2,17-2,27 (m, 1 H) 1,65-1,74 (m, 2 H) 1,57 (d, <i>J</i>=12,8 Hz, 2 H) 1,08-1,16 (m, 6 H). HRMS; calculado para C<sub>37</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M+H) 621.3077, observado 621.3074.</p>		
<p><b>64-6</b></p>		<p><b>Ácido</b> (S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropilmetoxi)carbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico</p>
<p>cloroformiato de ciclopropilmetilo</p>		

	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,93 (s, 1 H) 7,86-7,91 (m, 1 H) 7,71 (dd, <i>J</i> =7,8, 0,7 Hz, 1 H) 7,60 (dd, <i>J</i> =8,0, 0,7 Hz, 2 H) 7,40-7,51 (m, 2 H) 6,96 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H) 6,54 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,7 Hz, 1 H) 6,50 (d, <i>J</i> =2,8 Hz, 1 H) 6,17 (dd, <i>J</i> =6,0, 2,3 Hz, 1 H) 4,26 (d, <i>J</i> =12,1 Hz, 2 H) 3,93 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 2 H) 3,15-3,28 (m, 3 H) 2,81-3,03 (m, 5 H) 2,54-2,61 (m, 2 H) 2,39-2,49 (m, 1 H) 2,18-2,27 (m, 1 H) 1,64-1,74 (m, 2 H) 1,50-1,64 (m, 2 H) 1,12 (td, <i>J</i> =7,4, 1,5 Hz, 6 H) 0,53-0,61 (m, 2 H) 0,27-0,34 (m, 2 H). HRMS; calculado para C <sub>38</sub> H <sub>43</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> (M+H) 635.3233, observado 635.3216.	
<b>64-7</b>		<b>Ácido (S)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico</b>
	Cloroformiato de metilo	
	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,91 (s, 1 H) 7,85 (dd, <i>J</i> =8,0, 7,7 Hz, 1 H) 7,68 (dd, <i>J</i> =7,7, 0,7 Hz, 1 H) 7,59-7,62 (m, 1 H) 7,57 (dd, <i>J</i> =8,0, 0,8 Hz, 1 H) 7,44-7,50 (m, 1 H) 7,40-7,44 (m, 1 H) 6,98 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H) 6,55-6,61 (m, 1 H) 6,53 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1 H) 6,16 (dd, <i>J</i> =6,0, 2,2 Hz, 1 H) 4,17-4,29 (m, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,34-3,43 (m, 2 H) 3,16-3,26 (m, 1 H) 2,82-3,02 (m, 4 H) 2,52-2,63 (m, 2 H) 2,36-2,48 (m, 1 H) 2,19-2,28 (m, 1 H) 1,65-1,73 (m, 2 H) 1,50-1,64 (m, 2 H) 1,08-1,16 (m, 6 H). HRMS: calculado para C <sub>35</sub> H <sub>39</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> (M+H) 595.2920, observado 595.2915.	
<b>64-8</b>		<b>Ácido (S)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico</b>
	Cloruro de metanosulfonilo	
	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,91 (s, 1 H) 7,85 (dd, <i>J</i> =8,0, 7,8 Hz, 1 H) 7,67 (dd, <i>J</i> =7,7, 0,7 Hz, 1 H) 7,58-7,63 (m, 1 H) 7,57 (dd, <i>J</i> =8,0, 0,7 Hz, 1 H) 7,39-7,50 (m, 2 H) 7,03 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H) 6,59 (dd, <i>J</i> =8,5, 2,8 Hz, 1 H) 6,53 (d, <i>J</i> =2,7 Hz, 1 H) 6,15-6,22 (m, 1 H) 3,78-3,88 (m, 2 H) 3,33-3,44 (m, 2 H) 3,16-3,27 (m, 1 H) 2,94-3,04 (m, 1 H) 2,74-2,91 (m, 6 H) 2,51-2,64 (m, 2 H) 2,36-2,49 (m, 1 H) 2,17-2,29 (m, 1 H) 1,67-1,87 (m, 4 H) 1,05-1,18 (m, 6 H). HRMS; calculado para C <sub>34</sub> H <sub>39</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S (M+H) 615.2641, observado 615.2631	

**Ejemplo 65.**

**Ejemplo 65-A.** (S)-4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-isopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5

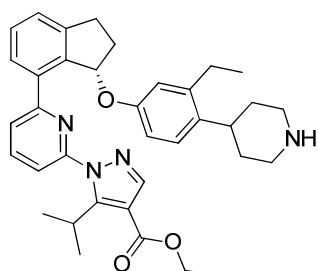


El compuesto del título se sintetizó mediante reacción de 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-isopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Intermedio 1-4-7**) con (S)-4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 3-4-5**) mediante un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 29-A**. MS (ESI+) *m/z* 665,5 (M+H).

10

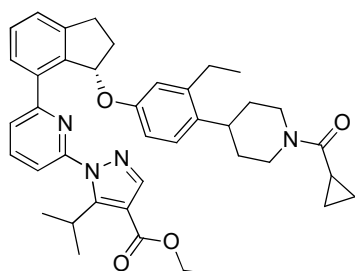
**Ejemplo 65-B.** (S)-1-(6-(3-(3-etil-4-(piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-isopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo





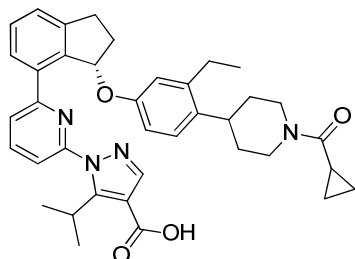
El compuesto del título se sintetizó mediante desprotección del (S)-4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-isopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-etilfenil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo mediante un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 29-B**. MS (ESI+) *m/z* 579,5 (M+H).

5 **Ejemplo 65-C.** (S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-isopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



10 El compuesto del título se sintetizó mediante reacción de (S)-1-(6-(3-(3-etil-4-(piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-isopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo con ácido ciclopropanocarboxílico de una manera similar a la descrita para la síntesis del **Ejemplo 30-A**. MS (ESI+) *m/z* 647,5 (M+H).

**Ejemplo 65. Ácido (S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-isopropil-1H-pirazol-4-carboxílico**



15 El compuesto del título se sintetizó mediante saponificación del (S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-isopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo mediante un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 7a**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7,90-7,96 (m, 2H), 7,80 (dd, *J*=0,7, 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,41-7,51 (m, 3H), 6,98 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,52-6,57 (m, 1H), 6,50 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 6,22 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 4,61-4,70 (m, 1H), 4,42-4,52 (m, 1H), 3,71 (quinuplete, *J*=6,9 Hz, 1H), 3,15-3,25 (m, 2H), 2,92-3,05 (m, 2H), 2,70-2,81 (m, 1H), 2,53-2,68 (m, 2H), 2,37-2,48 (m, 1H), 2,17-2,27 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,50-1,86 (m, 4H), 1,26-1,35 (m, 6H), 1,14 (t, *J*=7,5 Hz, 3H), 0,77-0,95 (m, 4H). HRMS; calculado para C<sub>38</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 619,3

#### 25 **Ejemplo biológico 1. Ensayo celular en CHO**

Se generaron células de ovario de hámster chino (CHO) que sobreexpresaban la guanilato-ciclasa soluble para evaluar el efecto de los activadores de sGC en un contexto celular. Los ADNc humanos para GUCYA3 (RefSeq: NM\_000856.3) y GUCYB3 (RefSeq: NM\_000857.1) se amplificaron por PCR a partir de una colección de ADNc de HUVEC (células endoteliales de vena umbilical humanas) y se clonaron en vectores de expresión de mamíferos. Se transfectoron células CHO K1 (ATCC CCL-61) utilizando Lipofectamine 2000 siguiendo las instrucciones del fabricante y se identificaron los clones que expresaban de forma estable mediante selección con antibióticos. Se utilizó el clon 8E10 de CHO GUCY para los experimentos posteriores.

35 Las células se sembraron con una densidad de 3000 células/pocillo en placas Proxyplate de 384 pocillos blancas (Perkin Elmer) y se incubaron durante la noche, posteriormente el medio se retiró y las células se lavaron con tampón de ensayo (HBSS, 0,1% de BSA, IBMX 1mM, ODQ 20uM). Los activadores de sGC se diluyeron en serie en DMSO, después se diluyeron en tampón de ensayo antes de añadirlos a las células (10 ul/pocillo, concentración de DMSO final 0,5%). Las células se incubaron con los compuestos durante 1 h a temperatura ambiente, después se sometieron a ensayo para determinar la producción de GMPc utilizando un kit Cisbio cGMP HTRF (62GM2PEC) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Las  $CE_{50}$  se calculan basándose en la cantidad de GMPc interpolada a partir de la curva patrón, utilizando una dosis-respuesta sigmoïdal con 4 parámetros.

- 5 Los compuestos de la invención son activos en la activación de sGC. Los datos en la Tabla 1 se recogieron utilizando el ensayo del Ejemplo biológico 1. El límite de cuantificación de  $CE_{50}$  mínimo del ensayo es de 0.5 nM, por lo tanto, cualquier compuesto del que se enumera que tiene un valor de  $CE_{50}$  de 0.5 nM tiene una  $CE_{50}$  real de  $\leq 0.5$  nM.
- Tabla 1

Número de ejemplo	CE <sub>50</sub> (nM)	Número de ejemplo	CE <sub>50</sub> (nM)
(-)-1. b)	10	7a	0,5
(+)-1. b)	0,5	7b	2,4
2	1	(-)-8. b)	53
3a	1	(+)-8. b)	0,5
3b	6,9	9. b). (-)	184
4a	2,4	9. b). (+)	0,5
4b	116	10a	0,5
5-1	39	10b	49
5-2	1	11-1	1
5-3	0,5	11-2	1
5-4	2	11-3	1,4
5-5	2,4	11-4	0,5
5-6	0,5	12	1
5-7	0,5	13	0,5
5-8	1	14	0,5
5-9	0,5	15	1,5
6. b). (+)	0,5	16	3,5
6. b). (-)	24	45a	0,5

5-10	0,5	45b	3,5
17a	0,5	(+)-46-1	0,5
17b	0,5	(-)-46-1	100
18	1,4	(+)-46-2	1
19a	0,5	(-)-46-2	160
19b	0,5	(+)-46-3	1
(+)-20-1	0,5	(-)-46-3	303
(-)-20-1	0,5	(+)- o (-)-46-4	1,4
(+)-20-2	9,9	(-)- o (+)-46-4	136
(-)-20-2	1	(+)-46-5	1
(+)-20-3	0,5	(-)-46-5	681
(-)-20-3	0,5	(+)-46-6	0,5
21-1	0,5	47a	0,5
21-2	0,5	47b	27
22a	1	48a	0,5
22b	4,5	48b	11
23	2	49a	0,5
24	7,9	49b	20
25	2,4	50a	0,5

26	21	50b	12
27	0,5	51a	0,5
28	4,5	51b	3
29	1	(-)-52-1	19
30	0,5	(+)-52-1	0,5
31-1	0,5	(-)-52-2	1
31-2	0,5	(+)-52-2	0,5
31-3	0,5	(-)-52-3	3
31-4	0,5	(+)-52-3	0,5
32a	0,5	52-4	0,5
32b	0,5	52-5	1
33	0,5	52-6	1,4
34a	0,5	(-)-53-1	21
34b	3,9	(+)-53-1	0,5
35a	0,5	(-)-53-2	No determinado
35b	17	(+)-53-2	1
(+)-36-1	0,5	(+)-53-3	3,5
(-)-36-1	20	(-)-53-3	59
(+)-36-2	0,5	(+)-53-4	0,5

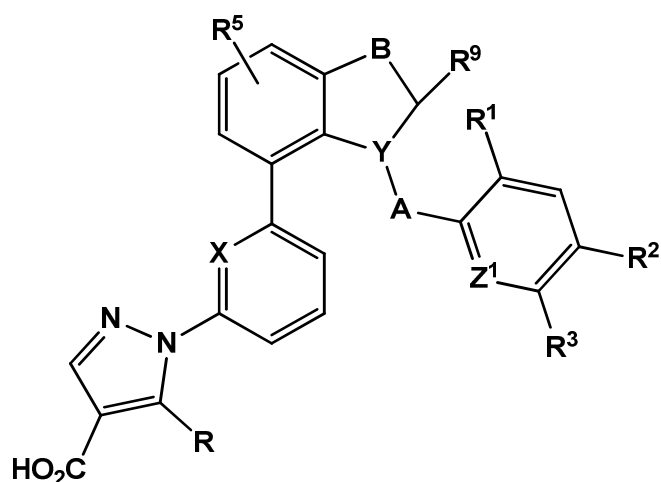
(-)-36-2	1	(-)-53-4	24
37. b). (+)	0,5	54. b). (-)	168
37. b). (-)	6,3	54. b). (+)	1
38-1 (-)	17	55-1 (-)	15
38-1 (+)	0,5	55-1 (+)	0,5
38-2 (-)	9	55-2	0,5
38-2 (+)	0,5	56	1
38-3 (+)	0,5	57	1
38-3 (-)	33	58. b). (-)	3,2
39. b). (-)	1	58. b). (+)	0,5
39. b). (+)	0,5	59	1
40-1 (-)	15	60	5,3
40-1 (+)	0,5	61. b). (enantiómero-1)	15
40-2 (-)	25	61. b). (enantiómero-2)	2
40-2 (+)	0,5	62	6
40-3 (-)	49	63a	2
40-3 (+)	0,5	63b	60
41. b). (-)	18	64-1	2
41. b). (+)	0,5	64-2	3

42. b). (-)	93
42. b). (+)	0,5
43 (+)	1
43 (-)	23
44 (+)	0,5
44 (-)	9,9

64-3	1
64-4	0,5
64-5	0,5
64-6	1,4
64-7	0,5
64-8	0,5

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I)

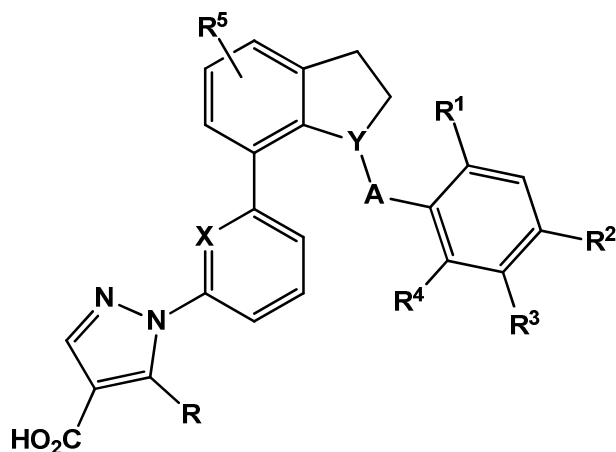


(I)

- 5  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde  
 X es N o CH;  
 Y es CH o N;  
 A es CH<sub>2</sub>, O o N(H) cuando Y es CH, o  
 10 A es CH<sub>2</sub>, cuando Y es N;  
 B es O o CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;  
 Z<sup>1</sup> es CR<sup>4</sup> o N;  
 R es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo;  
 R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o trifluorometilo  
 15 R<sup>2</sup> es piperidinilo que está sustituido en N con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 S(O)<sub>2</sub>alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C(O)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C(O)alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C(O)alquenoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heteroarilo  
 o CO(O)<sub>2</sub>bencilo, donde cada cicloalquilo está sustituido opcionalmente con hidroxilo y cada alquilo o alcoxi está  
 sustituido opcionalmente con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y donde cada heteroarilo tiene 5 o 6 átomos  
 20 anulares, 1, 2 o 3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente entre N, O y S y está sustituido  
 opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o  
 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, tomados en conjunto, forman un anillo azacíclico saturado fusionado de 5 o 6 miembros sustituido  
 opcionalmente con bencilo o heteroarilmetilo de 5 o 6 miembros, donde el heteroarilo tiene 1 o 2 heteroátomos  
 anulares seleccionados independientemente entre N, O y S;  
 25 R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o  
 R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup>, tomados en conjunto con los átomos anulares a los que están unidos forman un enlace doble carbono-carbono;  
 R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
 30 R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

2. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ia)





(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde

X es N o CH;

5 Y es CH o N;

A es CH<sub>2</sub>, O o N(H) cuando Y es CH, o

A es CH<sub>2</sub>, cuando Y es N;

R es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o trifluorometilo;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

10 R<sup>2</sup> es piperidinilo que está sustituido en N con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C(O)cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C(O)haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o C(O)alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

15 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, tomados en conjunto, forman un anillo azacíclico saturado fusionado de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente con bencilo o heteroarilmetilo de 5 o 6 miembros, donde el heteroarilo tiene 1 o 2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente entre N, O y S;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y

R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde Y es CH y A es N(H).

20

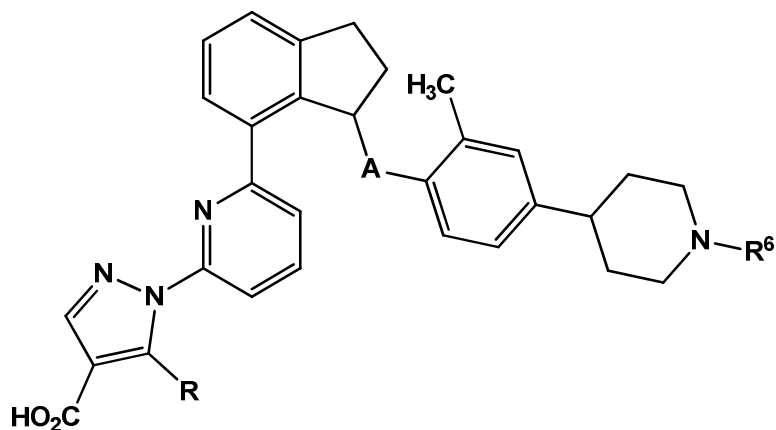
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R<sup>2</sup> es piperidin-4-ilo sustituido en N, donde el sustituyente en N es 2,2,2-trifluoroetilo, C(O)ciclopropilo o C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R<sup>1</sup> es metilo; y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno.

25

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R es metilo o etilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (II):



30

donde

(II)

A es O, CH<sub>2</sub> o NH;

R es metilo, etilo o trifluorometilo;

R<sup>6</sup> es 2,2,2-trifluoroetilo, C(O)ciclopropilo o C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

- 5 8. El compuesto de la reivindicación 1, que es ácido 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 10 9. El compuesto de la reivindicación 1, que es ácido (-)-(*R*)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 15 10. El compuesto de la reivindicación 1, que es ácido (+)-(*S*)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 20 11. El compuesto de la reivindicación 1, que es ácido (+)-(*S*)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico en forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre.
- 25 12. El compuesto de la reivindicación 1, que es ácido (+)-(*S*)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico en forma de sal de isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.
- 30 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35 14. Una composición farmacéutica oftálmica para su uso en el tratamiento del glaucoma y el control de la presión intraocular que comprende: una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 40 15. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en un método para tratar el glaucoma y controlar la presión intraocular.
- 45 16. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, utilizando una técnica seleccionada del grupo compuesto por administración tópica ocular, inyección periocular, inyección subconjuntival, inyección subtenoiana, inyección intracameral, inyección intravítrea, inyección intracanalicular, implantación de un dispositivo de suministro en el lagrimal, implantación de un dispositivo de suministro adyacente a la esclerótica, implantación de un dispositivo de suministro dentro del ojo, administración oral, administración intravenosa, administración subcutánea, administración intramuscular, administración parenteral, administración dérmica y administración nasal.
- 50 17. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15 o la reivindicación 16, que comprende además administrar al ojo afectado del paciente un agente de tratamiento del glaucoma seleccionado del grupo compuesto por beta-bloqueantes, análogos de prostaglandinas, estimuladores de sGC, precursores de NO, inhibidores de anhidrasa carbónica, agonistas de α<sub>2</sub>, mióticos y neuroprotectores.
18. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, donde el método comprende además administrar al ojo afectado del paciente un inhibidor de PDE-V.
19. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, donde el inhibidor de PDE-V se selecciona entre sildenafil, tadalafil y vardenafil.