DERIVADOS DE INDANO E INDOLINA Y EL USO DE LOS MISMOS COMO ACTIVADORES DE LA GUANILATO CICLASA SOLUBLE

CAMPO DE LA INVENCIÓN

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

FUNDAMENTO DE LA INVENCIÓN

La enfermedad ocular glaucoma se caracteriza por una pérdida permanente de la función visual debida a un daño irreversible en el nervio óptico. Los diversos tipos morfológicamente o funcionalmente distintos de glaucoma se caracterizan típicamente por una elevación indeseable de la PIO, que se considera causalmente relacionada con el curso patológico de la enfermedad. PIO continuamente elevada se ha asociado con la pérdida progresiva de células ganglionares de la retina y daño del nervio óptico que resulta en última instancia en la pérdida de la función visual. En algunos casos, la hipertensión ocular, una condición en la que la PIO se eleva, puede presentarse sin pérdida aparente de la función visual. Sin embargo, los pacientes con hipertensión ocular se consideran en un alto riesgo de desarrollar de la pérdida visual asociada con el glaucoma. Por lo tanto, la reducción de la PIO es el objetivo del tratamiento actual de los pacientes con glaucoma y pacientes con hipertensión ocular con el fin de disminuir el potencial o la gravedad de la retinopatía glaucomatosa. Desafortunadamente, muchas personas no alcanzan o mantienen el nivel deseado de reducción de la PIO cuando son tratados con terapias existentes para glaucoma.

Pacientes conocidos como pacientes con glaucoma normotensos o de baja tensión tienen una PIO relativamente baja, todavía presente con pérdida del campo visual debida al glaucoma. Estos pacientes pueden beneficiarse de agentes que reducen y controlan la PIO, ya que el glaucoma que se detecta temprano y se trata con prontitud puede tener perdida reducida o retardada de la función visual. Agentes terapéuticos convencionales que han

demostrado ser eficaces para la reducción de la PIO incluyen ambos agentes que disminuyen la producción de humor acuoso y agentes que aumentan su facilidad de salir. Tales agentes son, en general, administrados por una de dos rutas; tópicamente por aplicación directa al ojo, o por vía oral. Sin embargo, muchos de estos agentes tienen efectos secundarios que pueden hacerlos indeseables como agentes terapéuticos oculares.

La guanilato ciclasa soluble (sGC) es una enzima receptora para el segundo mensajero, óxido nítrico (NO) en varios tipos de células incluyendo celulas musculares, epiteliales, neuronales, y células endoteliales. En humanos, la sGC funcional es un heterodímero compuesto de cualquiera una subunidad alfa 1 o alfa 2 en combinación con la subunidad beta 1 que tiene un grupo hemo prostético. En condiciones fisiológicas, el NO se une al grupo hemo prostético de sGC que activa la enzima para catalizar la conversión de guanosina-5'-trifosfato (GTP) en monofosfato de guanosina cíclica (cGMP). cGMP es un segundo mensajero que a su vez ejerce sus efectos mediante la activación de las isoformas de la proteína quinasa (PKG) dependientes de GMPc, fosfodiesterasas y los canales de iones activados por GMP. Al hacerlo, sGC por lo tanto puede modular numerosas vías asociadas con enfermedades, incluyendo hipertensión (arterial y pulmonar), insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, disfunción eréctil, cirrosis hepática y fibrosis renal. En condiciones patológicas antes mencionadas, el estrés oxidativo prolongado puede causar la oxidación del grupo hemo de la sGC (de estado ferroso a férrico) que es incapaz de ser activado por el NO y puede contribuir a la exacerbación de los procesos patológicos. Como una consecuencia de la oxidación de sGC y la falta de respuesta a NO, se empeoran la disfunción endotelial, aterosclerosis, hipertensión, angina de pecho estable o inestable, trombosis, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares o disfunción eréctil. Por lo tanto, la estimulación farmacológica o activación de sGC ofrece una posibilidad de normalizar la producción de cGMP y por lo tanto hace posible el tratamiento y/o prevención de tales trastornos.

Para este esfuerzo, se han identificado dos clases de compuestos, Incluyendo estimuladores de GCs independientes de NO/ dependientes de hemo reducido y activadores de GCs independientes de NO/ dependientes de hemo reducido. Los estimuladores de sGC son dependientes de hemo, pero no son activos una vez que sGC se oxida. Los activadores

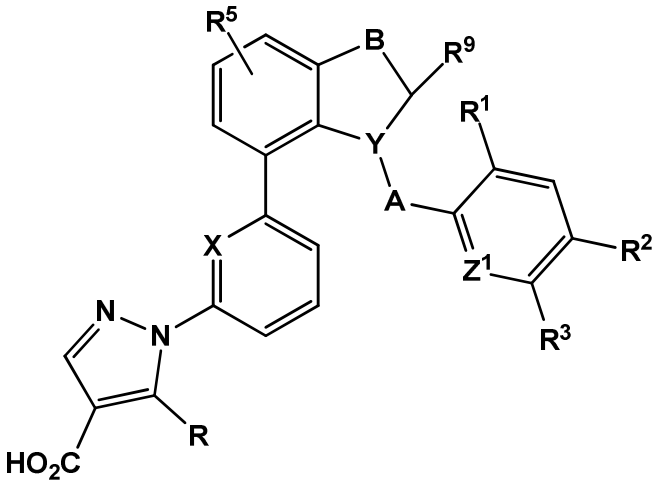
de sGC por otra parte pueden incluso activar la enzima para generar cGMP aún en ausencia de óxido nítrico (NO) y/o bajo oxidación de sGC inducida por estrés oxidativo en el tejido patológico. Por lo tanto, la actividad de sGC en estas situaciones será corregida por los activadores de sGC, pero no por los estimuladores de sGC, y tendrá el potencial de proporcionar un beneficio en muchas enfermedades causadas por la señalización defectuosa en la vía del NO especialmente después del estrés oxidativo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

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

En el ojo, la vía de flujo de salida trabecular por la que el 70-80% del humor acuoso normalmente saldría de la cámara anterior del ojo y una menor presión intraocular (PIO), se ve comprometida patológicamente en el glaucoma primario de ángulo abierto (POAG). El estrés oxidativo se cree que es un factor subyacente que puede afectar negativamente la función de malla trabecular, resultante de /en elevación de la PIO en POAG. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) no sólo disminuyen la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), pero también alteran el equilibrio redox de GCs a su forma oxidada, que como se mencionó antes no responde a NO. La activación selectiva de la forma oxidada de sGC debe contemplar sólo el estado patológico de la enzima diana en el tejido diana putativo, malla trabecular/ tejido canal de Schlemm, ofreciendo así una terapia altamente innovadora para el glaucoma que debería funcionar de manera adjunta con terapias actuales.

En un aspecto de la invención, los activadores sGC, y sales de los mismos, se proporcionan con la estructura de la fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde las variables se definen a continuación.

Ciertas modalidades de la presente invención comprenden composiciones o métodos que incluyen o usan compuestos capaces de activar sGC modulando de esta manera la presión intraocular en el ojo. Mediante la activación de la actividad del receptor sGC, los presentes compuestos de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención son, por consiguiente útiles para reducir y/o controlar la PIO asociada con glaucoma de tensión normal, hipertensión ocular y glaucoma, incluyendo glaucoma primario de ángulo abierto en humanos y otros animales de sangre caliente. Cuando se utilizan en tales aplicaciones, los compuestos pueden formularse en composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica en el ojo.

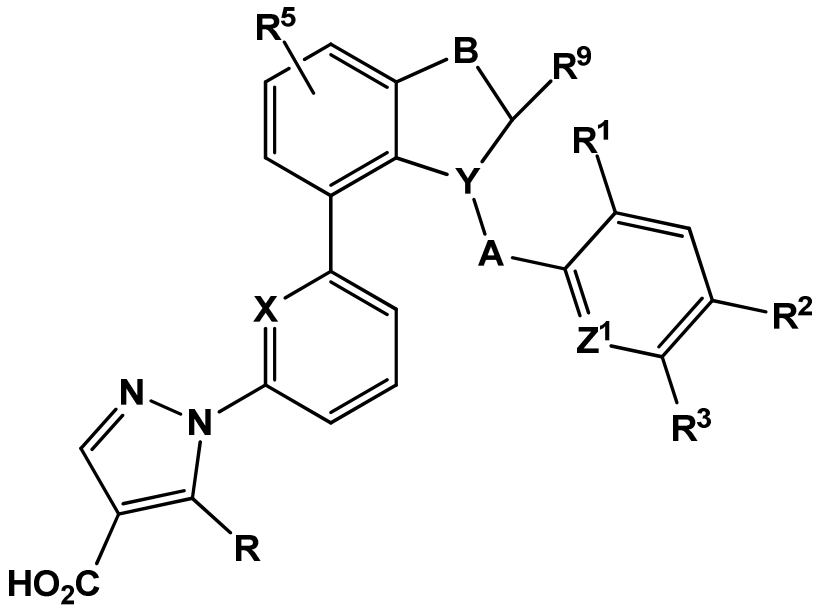
El breve resumen anterior en términos generales describe las características y ventajas técnicas de ciertas modalidades de la presente invención. Características adicionales y ventajas técnicas se describen en la descripción detallada de la invención que sigue.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Como se usa en el presente documento, el término "activador de sGC" es un compuesto capaz de modular la actividad de sGC para generar señalización de cGMP que

de otro modo no respondería a óxido nítrico. En contraste, "estimuladores de sGC" se refiere a compuestos que son capaces de sinergia con el óxido nítrico y pueden estimular directamente la producción de cGMP tanto tiempo como el dominio hemo reducido está presente en la enzima.

En una primera modalidad, la invención proporciona un compuesto según la Fórmula (I)



O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

X es N o CH;

Y es CH o N;

A es CH_2, O o N(H) cuando Y es CH, o

A es CH_2, cuando Y es N,

B es O o CR^7R^8;

Z^1 es CR^4 o N;

R es hidrógeno, alquilo C_1-C_4, monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo;

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquiloC_1-C_4 o trifluorometilo

R^2 es piperidinilo que es N-sustituido por alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3 -C_6, halo-alquiloC_1-C_4, C(O)-alquiloC_1-C_4, $S(O)_2$-alquiloC_1-C_4, C(O) cicloalquiloC_3-C_6, C(O)haloalquilo C_1-C_4, C(O)alcoxiloC_1-C_4, C(O) alquenoxiloC_1-C_4, heteroarilo o $CO(O)_2$bencilo, en donde cada cicloalquilo es opcionalmente sustituido por hidroxilo y cada alquilo o alcoxilo es opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxiloC_1-C_4 o cicloalquiloC_3 -C_6 y en donde cada heteroarilo tiene 5 o 6 átomos en el anillo, 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente a partir de N, O y S y están opcionalmente sustituidos por 1 o 2 sustituyentes de alquilo C_1-C_4.

R^3 es hidrógeno, halógeno o alquiloC_1-C_4; o

R^2 y R^3, tomados en combinación, forman un anillo azacíclico saturado fusionado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por bencilo o heteroarilmetilo de 5 o 6 miembros, tal heteroarilo tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente a partir de N, O y S;

R^4 es hidrógeno o alquiloC_1-C_4;

R_5 es hidrógeno, halógeno, alquiloC_1-C_4 o cicloalquiloC_3-C_6;

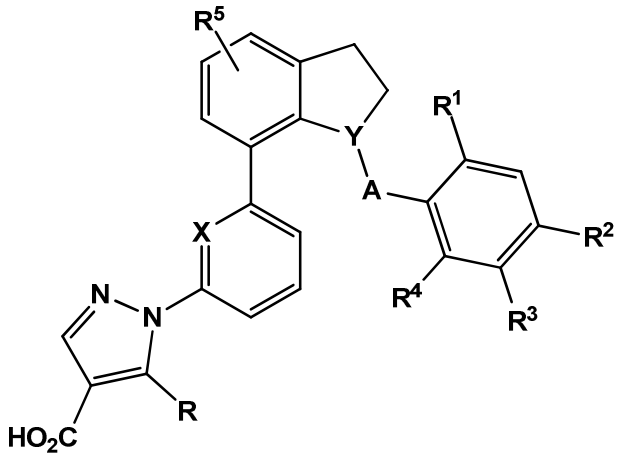
R^7 es hidrógeno o alquiloC_1-C_4; o

R^7 y R^9, tomados en combinación con los átomos en el anillo a los que están unidos, forman un enlace doble carbono-carbono;

R^8 es hidrógeno o alquiloC_1-C_4; y

R^9 es hidrógeno o alquiloC_1-C_4.

En una segunda modalidad, la invención proporciona un compuesto según la Fórmula (Ia)



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

X es N o CH;

Y es CH o N;

A es CH_2, O o N(H) cuando Y es CH, o

A es CH_2, cuando Y es N,

R es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o trifluorometilo;

R^1 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_4;

R^2 es piperidinilo que es N-sustituido por alquiloC_1-C_4, cicloalquiloC_3-C_6, haloalquiloC_1-C_4, C(O)alquiloC_1-C_4, C(O)cicloalquiloC_3-C_6, C(O) haloalquiloC_1-C_4 o C(O)alcoxiloC_1-C_4;

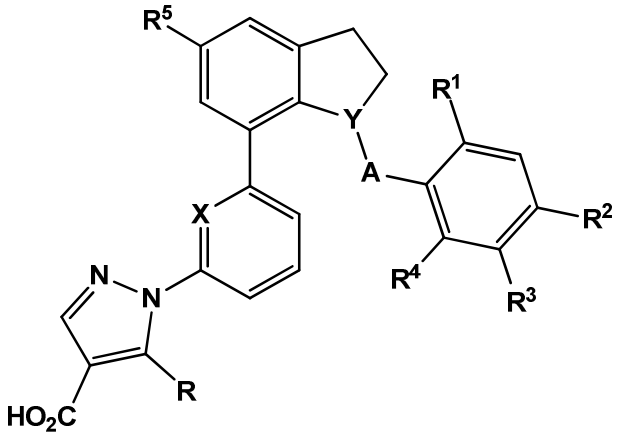
R^3 es hidrógeno o alquiloC_1-C_4; o

R^2 y R^3, tomados en combinación, forman un anillo azacíclico saturado fusionado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por bencilo o heteroarilmetilo de 5 o 6 miembros, tal heteroarilo tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente a partir de N, O y S;

R^4 es hidrógeno o alquiloC_1-C_4 y

R_5 es hidrógeno, halógeno, alquiloC_1-C_4 o cicloalquiloC_3-C_6.

En una tercera modalidad, la invención proporciona compuestos de acuerdo con modalidad que están representados por la fórmula (Ib):



(Ib)

En una cuarta modalidad, los compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 3 se proporcionan en los que Y es CH y A es O.

En una quinta modalidad, los compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 3 se proporcionan en los que Y es CH y A es N(H).

En una sexta modalidad, los compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 3 se proporcionan en los que Y es N y A es CH_2.

En una séptima modalidad, los compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 6 se proporcionan en los que R^2 es piperidin-4-ilo N-sustituido en donde el N-sustituyente es 2,2,2-trifluoroetilo, C(O) ciclopropilo o C(O)alquiloC_1-C_4.

En una octava modalidad, los compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 7 se proporcionan en los que R^1 es hidrógeno o metilo;

R^3 es hidrógeno, metilo o etilo, en donde al menos uno de R^1 o R^3 es hidrógeno; y

R^4 es hidrógeno.

En una novena modalidad, los compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 8 se proporcionan en los que R^1 es metilo; R^3 y R^4 son hidrógeno.

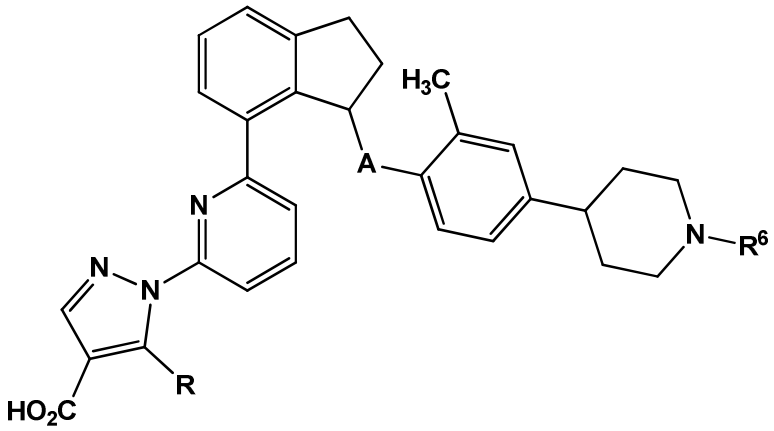
En una decima modalidad, compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 8 se proporcionan en los que R^1 y R^4 son hidrógeno y R^3 es etilo.

En una undécima modalidad, los compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 10 se proporcionan en los que R es trifluorometilo, metilo o etilo.

En una duodécima modalidad, los compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 11 se proporcionan en los que R es trifluorometilo.

En una décimotercera modalidad, los compuestos de cualquiera de las modalidades 1 a 12 se proporcionan en los que R es metilo o etilo.

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



(II)

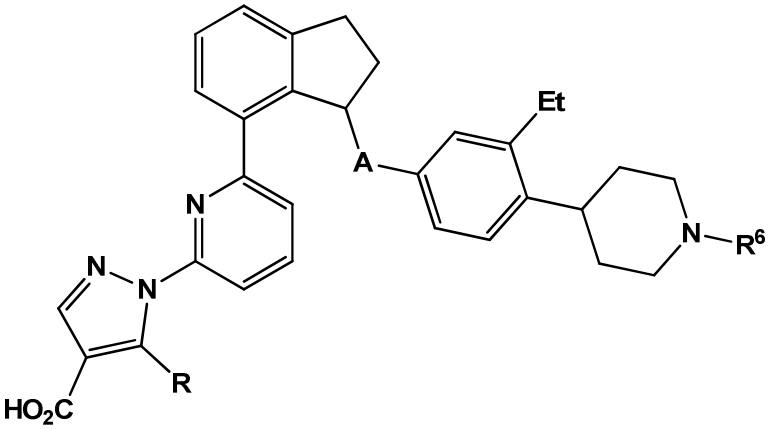
En donde

A es O, CH_2 o NH;

R es metilo, etilo o trifluorometilo;

R^6 es 2,2,2-trifluoroetilo, C(O)ciclopropilo o C(O)alquiloC_1-C_4.

En una décimoquinta modalidad, los compuestos de la primera o segunda modalidad se proporcionan en los que el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (III):



(III)

En donde

A es O, CH_2 o NH;

R es metilo, etilo o trifluorometilo;

R^6 es 2,2,2-trifluoroetilo, C(O)ciclopropilo o C(O)alquiloC_1-C_4.

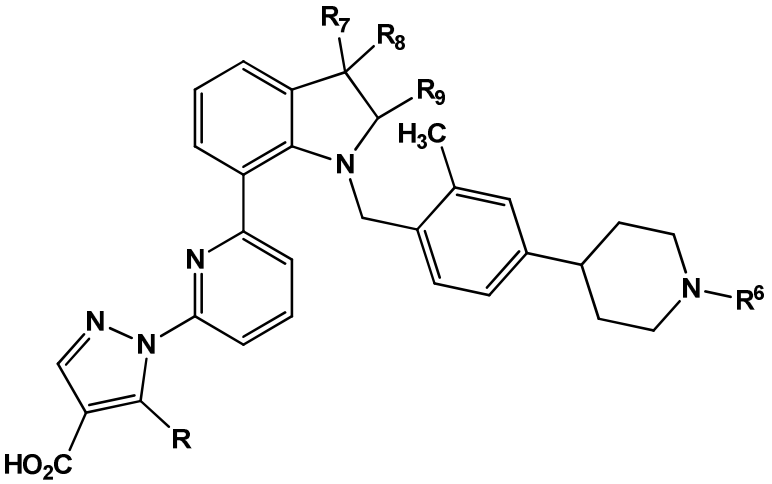
En una decimosexta modalidad, los compuestos de la décimocuarta o decimoquinta modalidad se proporcionan en los que A es NH; R es metilo o etilo; y R^6 es C(O)ciclopropilo o C(O)alquiloC_1-C_4.

En otro aspecto de la decimotercera y decimoquinta modalidad, los compuestos se proporcionan en los que A es O.

En aún otro aspecto de la decimocuarta o decimoquinta modalidad, los compuestos se proporcionan en los que A es NH.

En todavía otro aspecto de la decimocuarta o decimoquinta modalidad, los compuestos se proporcionan en los que A es CH_2.

En una decimoséptima modalidad, los compuestos de la primera o segunda modalidad se proporcionan en los que el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (IV):



(IV)

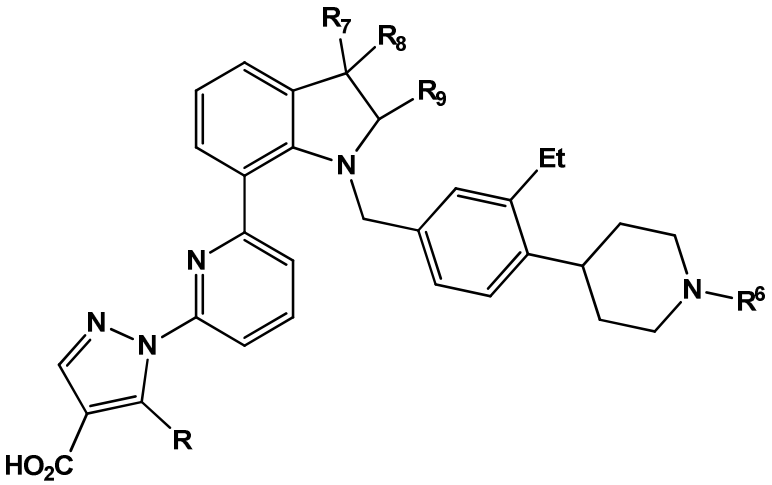
En donde

R es metilo, etilo o trifluorometilo;

R^6 es 2,2,2-trifluoroetilo, C(O)ciclopropilo o C(O)alquiloC_1-C_4; y

Cada uno R^7, R^8 y R^9 son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno y metilo.

En una décimoctava modalidad, los compuestos de la primera o segunda modalidad se proporcionan en los que el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (V):



(V)

En donde

R es metilo, etilo o trifluorometilo;

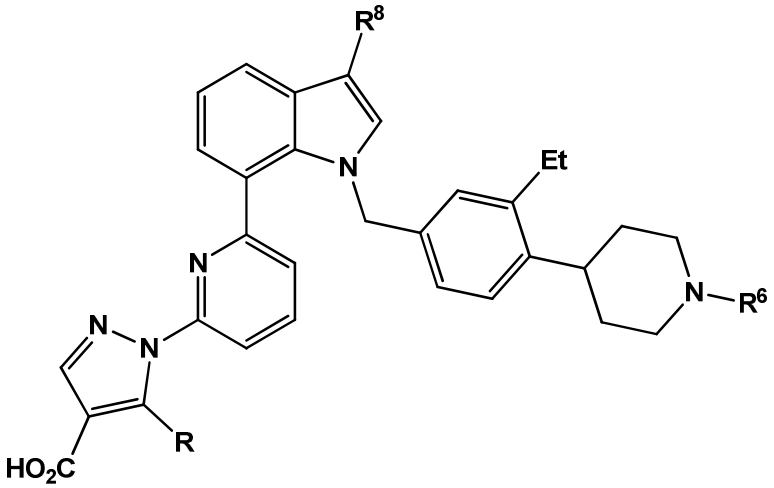
R^6 es 2,2,2-trifluoroetilo, C(O)ciclopropilo o C(O)alquiloC_1-C_4; y

cada uno R^7, R^8 y R^9 son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno y metilo.

En una decimonovena modalidad, los compuestos de la décimoseptima o decimoctava modalidad se proporcionan en los que R es metilo o etilo; y R^6 es 2,2,2-trifluoroetilo.

En otro aspecto de cualquiera de las modalidades decimoseptima a decimonovena, los compuestos se proporcionan en los que R^7 y R^8 son hidrógeno y R^9 es metilo. En ciertos otros compuestos de las modalidades decimosexta a décimoctava, R^7 es hidrógeno o metilo, R^8 es metilo y R^9 es hidrógeno.

En una vigésima modalidad, los compuestos de la primera modalidad se proporcionan en los que el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (VI):



(VI)

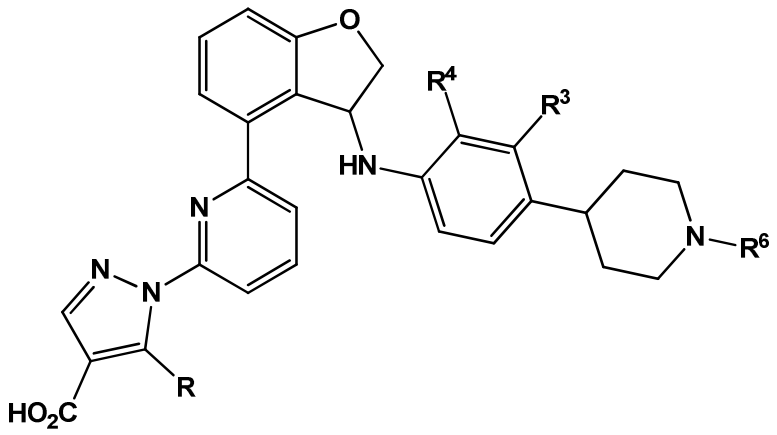
En donde

R es metilo, etilo o trifluorometilo;

R^6 es 2,2,2-trifluoroetilo, C(O)ciclopropilo o C(O)alquiloC_1-C_4; y

R^8 se selecciona independientemente a partir de hidrógeno y metilo.

En una vigésimoprimera modalidad, los compuestos de la primera modalidad se proporcionan en los que el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (VII):



(VII)

En donde

R es metilo, etilo o trifluorometilo;

R^3 es hidrógeno, metilo o etilo;

R^4 es hidrógeno o metilo; y

R^6 es 2,2,2-trifluoroetilo, C(O)ciclopropilo o C(O)alquiloC_1-C_4 opcionalmente sustituido por hidroxilo.

En una vigésimo segunda modalidad de la invención, los compuestos de la primera y segunda modalidad se proporcionan de manera que se selecciona del grupo que consta de:

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

ácido (+)-(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;

ácido (+)-(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;

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;

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;

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;

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 (-)-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 (+)-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-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-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

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;

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;

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;

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;

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;

ácido (±)-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;

ácido (±)-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;

ácido (±)-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;

ácido (±)-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;

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

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

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

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

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;

ácido 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)bencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1);

ácido 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)bencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2);

ácido (S)-5-etil-1-(6-(1-(4-(1-(2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido (+)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido (-)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico;

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;

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;

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;

ácido 1-(6-(1-(4-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-metilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

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

ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)bencil)-1H-indol-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-1H-indol-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metil-1H-indol-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

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;

ácido 5-etil-1-(6-((S)-3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 5-etil-1-(6-((S)-3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 5-etil-1-(6-((S)-3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxibutanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-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-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

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;

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-1);

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);

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;

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;

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;

ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-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-(trifluorometil)-1H-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-(trifluorometil)-1H-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-1H-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-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido (+)-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;

ácido (-)-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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1);

ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2);

ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1);

ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2);

ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1);

ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2);

ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1);

ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2);

ácido (+)-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;

ácido (-)-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;

ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido (+)-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;

ácido (-)-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;

ácido (+)-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;

ácido (-)-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;

ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

ácido (+)-1-(6-(3-((4-(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;

ácido (-)-1-(6-(3-((4-(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;

ácido (+)-o (-)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-3-fluoro-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-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-5-fluoro-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-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-5-fluoro-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-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1);

ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-Hidroxipropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2);

ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2);

ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1);

ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2);

ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1);

ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxibutanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2);

ácido (-)-5-etil -1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxibutanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1);

ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-(isopropoxicarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido (-)-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-(isopropoxicarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

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;

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;

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;

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;

ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-((alliloxi)carbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-((Alliloxi)carbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-(6-(3-((4-(1-(etoxicarbonil)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-((2-metoxietoxi)carbonil)-piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 5-Metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-((prop-1-en-2-iloxi)carbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico;

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;

ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-ácido 5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico;

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-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

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-metil-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

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;

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;

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;

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;

ácido (+)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido (+)-1-(3-(3-((4-(1-(2-Hidroxiacetil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-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-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-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-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido (±)-5-Metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

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;

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 (enantiómero-1);

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 (enantiómero-2);

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;

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;

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;

ácido (S)-1-(6-(3-(4-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico;

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;

ácido (S)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(isopropoxicarbonil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido (S)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(propoxicarbonil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

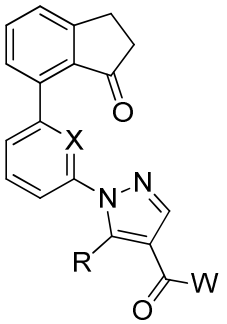
ácido (S)-1-(6-(3-(4-(1-((alliloxi)carbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido (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;

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;

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; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan intermediarios sintéticos que son adecuados para uso en la preparación de compuestos de las modalidades uno a veintidós de la invención. En un aspecto, los intermediarios se proporcionan de acuerdo con la Fórmula:



Donde X es ya sea CH o N;

R es alquilo C_1-C_4, monofluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo;

y W es OH o alcoxiloC_1-C_4.

Ciertos intermediarios de indanona particularmente preferidos adecuados para uso en la preparación de algunos de los compuestos de la invención incluyen,

5-metil-1-(6-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) piridin-2-il) -1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;

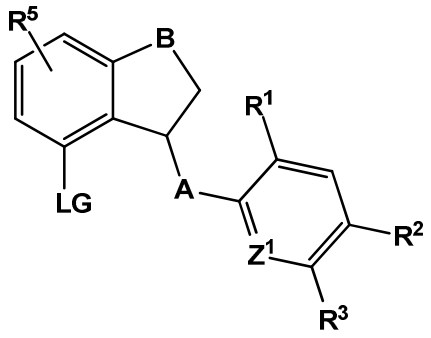
5-etil-1-(6-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il) piridin-2-il) -1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;

1-(6-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;

5-(difluorometil)-1-(6-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;

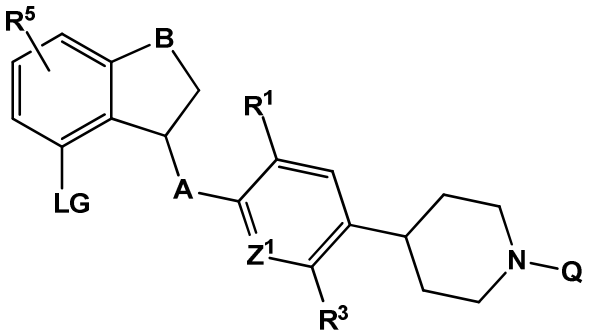
5-metil-1-(3-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.

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



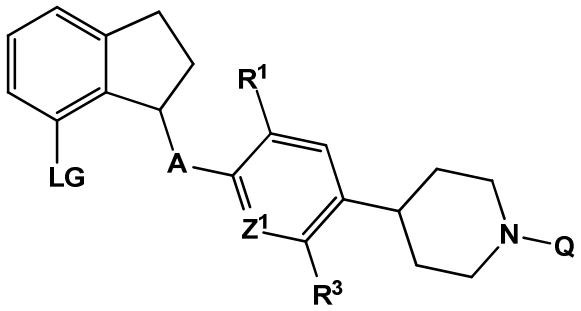
donde A, B, Z_1, R^1, R^1, $R^{2,}$ R^3 y R^5 son sustituyentes como se definen en la realización uno. LG es una fracción adecuada para reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por metales de transición. En intermediarios preferidos, LG es un éster de ácido sulfónico (tal como triflato (OSO_2CF_3), mesilato (OSO_2CH_3), o tosilato ($OSO_2CH_2C_6H_4Me$)) o LG es un haluro (cloro, bromo o yodo).

Ciertos intermediarios sintéticos preferidos incluyen aquellos compuestos de la fórmula:



donde A, B, Z_1, R^1, R^3 y R^5 son sustituyentes como se definen en la modalidad uno. Q es $C(O)R^7$ o $-C(O)OR^7$ donde R^7 es alquiloC_1-C_4 o ciclopropilo. LG es una fracción adecuada para reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por metales de transición. En intermediarios preferidos, LG es un éster de ácido sulfónico (tal como triflato (OSO2CF3), mesilato (OSO2CH3), o tosilato (OSO2CH2C6 H4Me)) o LG es un haluro (cloro, bromo o yodo).

Ciertos intermediarios sintéticos particularmente preferidos adecuados para la fabricación de compuestos de la presente invención incluyen aquellos compuestos de la fórmula:



donde A, Z_1, R^1, y R^3 son sustituyentes como se definen en la modalidad 1. Q es $C(O)R^7$ o $-C(O)OR^7$ donde R^7 es alquiloC_1-C_4 o ciclopropilo. LG es una fracción adecuada para reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por metales de transición. En intermediarios preferidos, LG es un éster de ácido sulfónico (tal como triflato (OSO_2CF_3), mesilato (OSO_2CH_3), o tosilato ($OSO_2CH_2C_6H_4Me$)) o LG es un haluro (cloro, bromo o yodo).

Ciertos intermediarios particularmente preferidos adecuados para uso en la preparación de algunos de los compuestos de la invención incluyen,

(+)-(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

4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-etilfenil)piperidina-1-carboxilato (S)-*tert*-butílico

(±)-(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

(±)-(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)piperidina-1-carboxilato (±)-*tert*-butílico

4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidina-1-carboxilato (±)-*tert*-butílico

4-(4-((4-bromo-2,3-dihIdrobenzofuran-3-Il)amino)-2-etilfenil)piperidina-1-carboxilato (±)-*tert*-butílico

4-(4-((4-bromo-2,3-dihIdrobenzofuran-3-Il)amino)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato (±)-*tert*-butílico

4-(6-((7-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)-2-etilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato (±)-*tert*-butílico

trifluorometanosulfonato de (±)-3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il

trifluorometanosulfonato de (±)-3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il

4-(2-etil-4-((7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)fenil)piperidina-1-carboxilato (±)-*tert*-butílico

4-(3-metil-4-((7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)fenil)piperidina-1-carboxilato (±)-*tert*-butílico

En una vigésimo tercera modalidad, la presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir glaucoma o reducir la presión intraocular que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo un activador de sGC seleccionado de los compuestos de cualquiera de las modalidades uno a dieciséis. La invención ha mostrado sorprendentemente que la administración de activadores de sGC a un paciente en necesidad de terapia tiene una eficacia sostenida deseable en la reducción de la PIO y en el tratamiento de glaucoma.

A menos que se especifique lo contrario, el término "compuestos de la presente invención" se refiere a compuestos de la fórmula (I) y subfórmulas de los mismos y sales de los mismos, así como también a todos los estereoisómeros (incluyendo diaestereoisómeros y

enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos isotópicamente rotulados (incluyendo sustituciones de deuterio), así como también fracciones inherentemente formadas.

Dependiendo de la elección de los materiales de inicio y los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, en función del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención se entiende incluye todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diasteriométricas y formas ópticamente puras. Isómeros (R)-y (S)-ópticamente activos pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o-trans. Todas las formas tautoméricas también son incluidas.

Como se utiliza en la presente, los términos “sal” o “sales” se refieren a una sal de adición ácida o de adición alcalina de un compuesto de la invención. "Sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de esta invención y, que típicamente son biológicamente o de otra manera deseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o alcalinas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares de los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

Ácidos inorgánicos a partir de los cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido hidrobrómico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Ácidos orgánicos de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido manólico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico,

ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

Las sales de adición alcalina farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

Bases inorgánicas a partir de las cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, sales y metales de amonio de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas modalidades, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; sales particularmente apropiadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de ocurrencia natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio de iones alcalinos, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen esopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

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

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

il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1*H* -pirazol-4-carboxílico en formas de sal de isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina. El compuesto de esta modalidad se proporciona en forma de sal en forma racémica o enantioméricamente enriquecida.

En otro aspecto, la presente invención proporciona ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenyil)amino)-2,3-dihidro-1H-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; particularmente sales inorgánicas 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-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H* -pirazol-4-carboxílico en formas de sal de isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina. El compuesto de esta modalidad se proporciona en forma de sal en forma racémica o enantioméricamente enriquecida.

En otro aspecto, la presente invención proporciona 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 en forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; particularmente sales inorgánicas 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-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxylico en formas de sal de isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina. El compuesto de esta modalidad se proporciona en forma de sal en forma racémica o enantioméricamente enriquecida.

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

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

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona el ácido (+)-5-Etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hyidroxipropanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)pyridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; particularmente sales inorgánicas adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. La invención proporciona además

ácido (+)-5-etill-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-yl)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico en formas de sal de isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina. El compuesto de esta modalidad se proporciona en forma de sal en forma racémica o enantioméricamente enriquecida.

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona ácido 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)bencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1) en forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; particularmente sales inorgánicas 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-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)bencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1) en formas de sal de isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina. El compuesto de esta modalidad se proporciona en forma de sal en forma racémica o enantioméricamente enriquecida.

Cualquiera fórmula dada en la presente también tiene el propósito de representar formas no rotuladas así como también formas isotopicamente rotuladas de los compuestos. Los compuestos isotopicamente rotulados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica seleccionados. Ejemplos de isótopos que pueden

incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxigeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente rotulados como se definen en la presente, por ejemplo aquellos en los cuales isótopos radioactivos, tales como ^{3}H, y ^{14}C, o aquellos en los cuales isotopos no radioactivos, tales como ^{2}H y ^{13}C están presentes. Tales compuestos rotulados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^{2}H o ^{3}H), técnicas de detección o registro, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT) incluyen ensayo de distribución tisular de sustratos o fármacos, o en tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un ^{18}F o un compuesto rotulado puede ser particularmente deseado para estudios PET o SPECT. Compuestos isotópicamente rotulados de la fórmula (I) pueden generalmente prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en el estado de la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones anexas utilizando un reactivo isotópicamente rotulado apropiado en cambio del reactivo no rotulado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir,., ^{2}H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan a partir de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media in vivo aumentada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que deuterio en este contexto es considerado como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza en la presente se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de este invento se denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), 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).

Solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, ej. D2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales pueden prepararse de compuestos de la fórmula (I) mediante procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co- sublimación, co-fundición, o poner en contacto en solución compuestos de la fórmula (I) con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización y aislamiento de co-cristales así formados. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Como se utiliza en la presente, el término " vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, preservativos (ej., agentes antibacterianos , agentes antimicóticos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, preservativos, estabilizadores farmacológicos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, edulcorantes, agentes sapófiros, tintes, y similares y combinaciones de los mismos, como se conocerá por aquellos con experiencia en el estado de la técnica (ver, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). Excepto en lo que respecta a cualquier vehículo convencional incompatible con el ingrediente activo, su uso es contemplado en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la

respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la activación de la actividad de la guanilato ciclasa soluble, o mejorará síntomas, aliviará condiciones o relentizará o retardará la progresión de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "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 aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una afección o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por la activación de sGC, o (ii) asociado con una disminución de la actividad de sGC, o (iii) caracterizado por la actividad (normal o anormal) de sGC. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz, al menos parcialmente para mejorar la actividad de sGC.

Tal como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates *(ej.,* humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En ciertas modalidades, el sujeto es un primate. En aún otras modalidades, el sujeto es un humano. En aún otras modalidades, el sujeto es un humano. En ciertas otras modalidades, los compuestos de la invención pueden ser adecuados para su uso en el tratamiento de glaucoma o la reducción de la PIO en los perros.

Tal como se utiliza en la presente, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma o trastorno dado o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad de referencia de un proceso o actividad biológica.

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

Tal como se utiliza aquí, el término "tratar", " que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una modaliad, 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 la misma). En otra modalidad "tratar", " que trata" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que pueden no ser discernible por el paciente. En aún otra modalidad, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, *(por ejemplo,* estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, *(por ejemplo,* estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra modalidad, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto esta "en necesidad de" un tratamiento si tal sujeto se beneficiaría biológicamente, o calidad de vida de a partir de dicho tratamiento.

Como se utiliza en la presente, el término "un," "una," "el", "los" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se utilizan para cubrir formas tanto singulares como plurales a menos que se indique lo contrario o claramente sea contradicho por el contexto.

Todos los métodos descritos en la presente pueden realizarse en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario en la presente o de otra manera sea contradicho claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los Ejemplos, o terminología de ejemplo (*ej.,* "tal como") proporcionada en la presente pretende solamente ilustrar mejor la invención y no implica limitación sobre el alcance de la invención de otra manera reivindicada.

Cualquier átomo asimétrico (ej., carbono o similares) de los compuestos de la presente invención puede presentarse en la configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la configuración (*R*)-, (*S*)- o (*R,S*)-. En ciertas modalidades, cada átomo asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60% de exceso enantiomérico, al menos 70% de exceso enantiomérico, al menos 80% de exceso enantiomérico, al menos 90% de exceso enantiomérico, al menos 95% de exceso enantiomérico, o al menos 99% de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)- o (*S*)-. Los sustituyentes en átomos con enlaces no saturados pueden, si es posible, estar presentes

en la forma *cis*- (*Z*)- o *trans*- (*E*)-. En consecuencia, como se utiliza en la presente un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereomeros, isómeros ópticos (antípodas), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede ser separada sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

Cualquiera de los racematos resultantes de los productos finales o intermediarios pueden ser resueltos en los antípodas ópticos mediante métodos conocidos, ej., mediante separación de las sales diastereoisoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base óptimamente activos, y liberando el compuesto ácido o alcalino ópticamente activo. En particular, una fracción alcalina puede emplearse para separar los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, *ej.*, mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, *ej.*, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-*p*-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden separarse mediante cromatografía quiral, *ej.*, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un absorbente quiral.

Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de sus hidratos, o incluir otros solvatos utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que el invento incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas solventes. Tales móleculas solventes son las comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que son conocidas por ser inocuas para el receptor, ej., agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula solvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por diseño formar polimorfos.

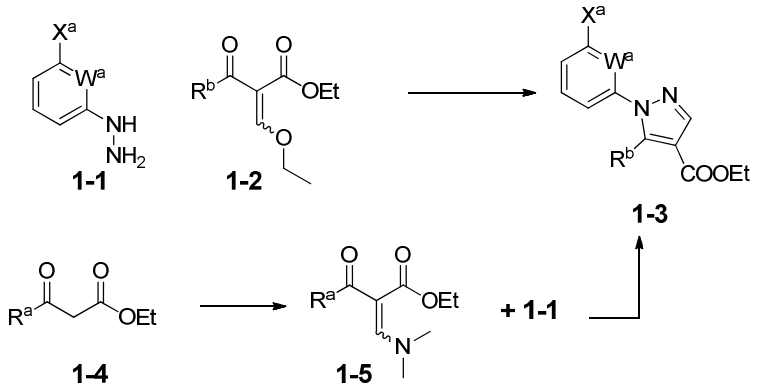
Típicamente, los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse según los Esquemas proporcionados a continuación.

ASPECTOS SINTETICOS GENERALES

Típicamente, los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse según los Esquemas proporcionados a continuación. Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

Compuestos tales como **1-3;** en donde R_a es alquilo C_1 -C_4 (preferiblemente metilo o etilo), R^b es R^a o trifluorometilo, W^a es CH o N, y X^a es Cl o Br; se pueden preparar según **el Esquema 1.**

Esquema 1

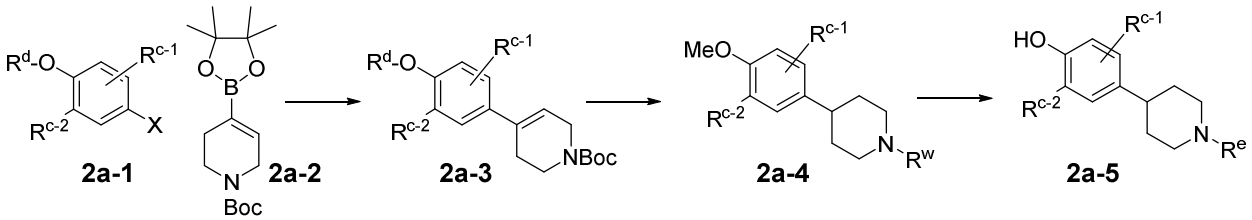


Hidrazinas de arilo **1-1** y derivados de beta-cetoéster **1-2** se pueden hacer reaccionar en un disolvente alcohólico tal como EtOH a temperaturas entre temperatura ambiente y a reflujo para proporcionar los derivados de pirazol **1-3.** Alternativamente, los derivados de beta-cetoéster **1-5** se pueden preparar por una reacción de los correspondientes beta-cetoésteres **1-4** con dimetilformamida dimetil acetal a temperatura ambiente. La reacción de **1-1** con **1-5** para proporcionar **1-3** puede lograrse mediante la aplicación de condiciones similares descritas anteriormente para la reacción con **1-2.**

Compuestos tales como **4-2a** o **2b-2;** en donde R^{c-1} es H, F, R^a, alcoxilo C_1-C_4, o hidroximetilo; R^{c-2} es R^b, hidrógeno, alcoxilo C_1-C_4, o flúor; y R^d es hidrógeno o metilo; R^e

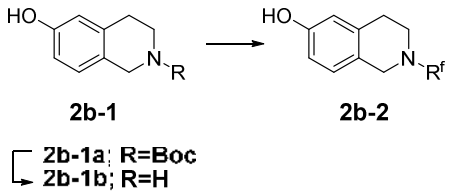
es Boc, C(O)-Et, -C(O)-*c* Pr, o CH_2CF_3; R^w es C(O)-Et, -C(O)-*c*Pr, o CH_2CF_3; y R^f es bencilo o heteroarilmetilo de 5 o 6 miembros pueden sintetizarse de acuerdo con **el Esquema 2a** y **Esquema 2b.**

Esquema 2a



2a-1 puede ser transformado a **2a-3** utilizando un acoplamiento tipo Suzuki con boronato **2a-2.** **2a-3,** cuando R^d = Me, puede transformarse en **2a-4** a través de hidrogenación sobre catalizadores tales como Pd/C u óxido de platino, seguido por tratamiento con un ácido tal como TFA en un disolvente apropiado tal como CH_2Cl_2 y la posterior reacción con un anhídrido ácido tal como anhídrido propiónico o un cloruro de ácido tal como cloruro de ciclopropilcarbonilo junto con una base de trialquilamina (por ejemplo, trimetilamina), o reaccionarse con haluros de alquilo o reactivos tales como trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en un disolvente apropiado tal como DMF en la presencia de K_2CO_3. **2a-4** puede transformarse en **2a-5** a través de tratamiento con tribromuro de boro en el disolvente apropiado tal como diclorometano a temperaturas bajas. Alternativamente **2a-3** cuando R^d = H puede convertirse directamente a **2a-5** (R^e=Boc) mediante hidrogenación sobre catalizadores tales como Pd/C o óxido de platino, o **2a-3** cuando R^d=H puede convertirse directamente a **2a-5** (R^e=$R^{w)}$ mediante tratamiento con un ácido tal como TFA en un disolvente apropiado tal como CH_2Cl_2 y la 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 trialquilamina (por ejemplo, trimetilamina) seguido de tratamiento con MeOH en la presencia de K_2CO_3.

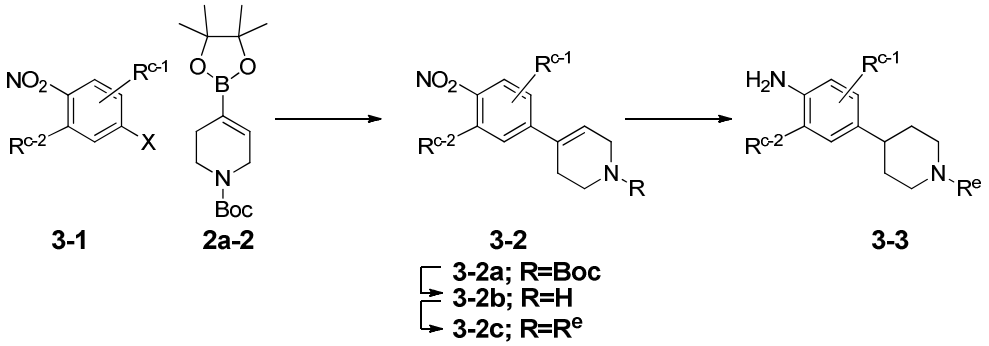
Esquema 2b



El tratamiento de **2b-1a** con ácido tal como TFA en un disolvente apropiado tal como CH_2Cl_2 proporciona **2b-1b.** **2b-1b** puede entonces hacerse reaccionar con haluro de arilmetilo tal como bromuro de bencilo o (2-bromometil)piridina en la presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un disolvente aceptable tal como DCM puede proporcionar **2b-2.**

Compuestos tales como **3-3** pueden prepararse de acuerdo con el **Esquema 3.**

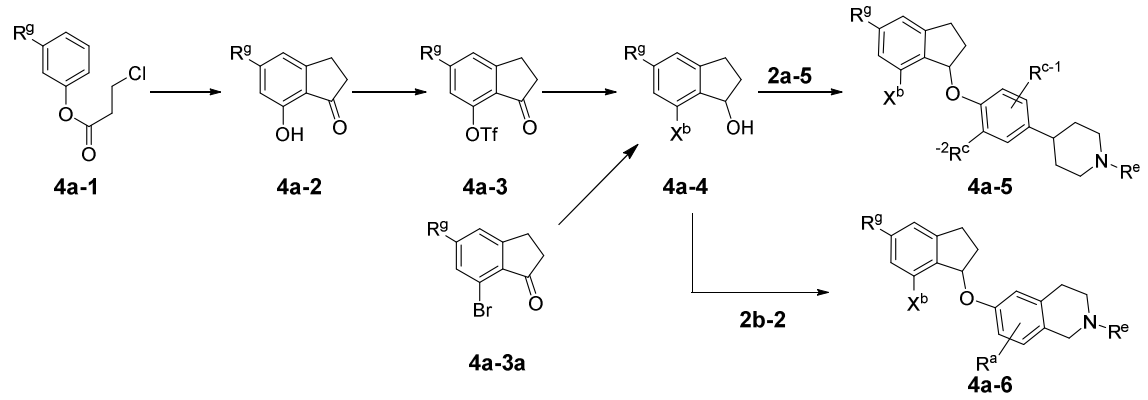
Esquema 3



La transformación de **3-1** a **3-2** puede lograrse empleando métodos similares a los descritos en **el Esquema 2a** (es decir, 2a-1 →2a-3). Cuando es necesario **3-**2a a 3-2c puede lograrse mediante el tratamiento con un ácido tal como TFA en un disolvente apropiado tal como CH_2Cl_2 y la posterior reacción con un anhídrido ácido tal como anhídrido propiónico o un cloruro ácido tal como cloruro de ciclopropilcarbonilo junto con una base de trialquilamina (por ejemplo, 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_2CO_3. La hidrogenación catalítica subsiguiente de **3-2** sobre Pd/C en disolventes apropiados tales como EtOH puede proporcionar **3-3.**

Compuestos tales como **4a-4** y **4a-5** en donde R^g es H o alquiloC_1-C_4, preferiblemente H o Me; en donde X^b es -OTf, o -Br pueden prepararse según **el Esquema 4a.**

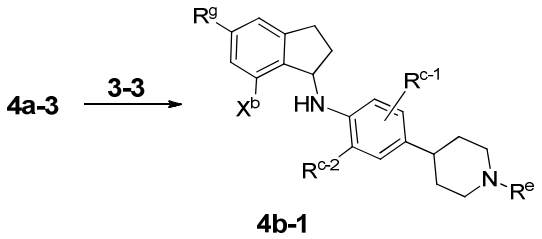
Esquema 4a



Calentar una mezcla íntima de **4a-1** y $AlCl_3$ a temperaturas entre 100º C y 180º C puede proporcionar **4a-2** (como en *Heterocycles,* 407-421, 1988). **4a-2** puede luego convertirse en trifluorometanosulfonato **4a-3** mediante tratamiento con un agente de triflación tal como anhídrido trifluorometanosulfónico en un disolvente apropiado tal como CH_2Cl_2 en presencia de una base apropiada tal como piridina. La cetona **4a-3** puede luego reducirse por un agente reductor tal como $NaBH_4$ en un disolvente adecuado tal como MeOH a temperaturas entre 0º C y temperatura ambiente para generar alcohol **4a-4** donde X^b es OTf. Alternativamente, el alcohol **4a-4** donde X^b es Br, puede generarse por reducción de la cetona **4a-3a** en condiciones de reducción similares (es decir. **4A-3 → 4a-4).** El alcohol **4a-4** puede luego hacerse reaccionar con una amplia variedad de derivados de fenol tales como **2a-5** o **2b-2** mediante el empleo de triaril-o trialquil-fosfinas tales como trifenilfosfina y un azodicarboxilato tal como DIAD en disolventes adecuados tal como THF a temperaturas entre 0º C a temperatura ambiente para proporcionar **4a-5** o **4a**-6 respectivamente.

Compuestos tales como **4b-1** pueden prepararse de acuerdo con el **Esquema 4b.**

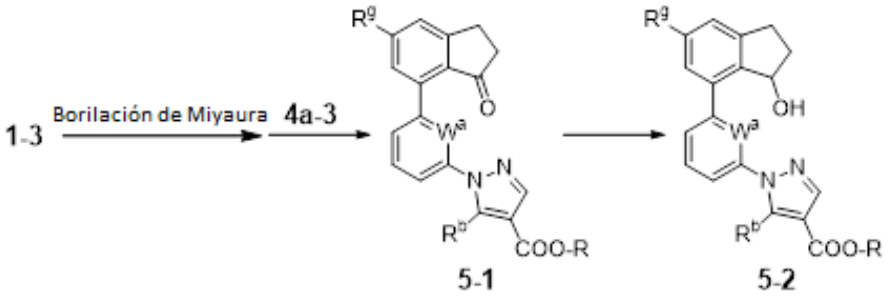
Esquema 4b



Cetonas de tipo **4a-3** pueden hacerse reaccionar con y las anilinas tales como **3-3** en presencia de un agente reductor adecuado tal como $NaB(OAc)_3H$ en disolventes tales como AcOH a temperaturas entre temperatura ambiente y 50º C pueden proporcionar **4b-1.** Alternativamente, la reacción de cetonas de tipo **4a-3** con anilinas tales como **3-3** en la presencia de ácido tal como TsOH, en disolventes tales como tolueno o una mezcla de disolventes de tolueno y dimetilacetamida bajo las condiciones de reflujo con una trampa Dean-Stark puede proporcionar la imina correspondiente. La posterior reducción de imina puede lograrse mediante reactivos tales como $NaB(OAc)_3H$ en presencia de un ácido apropiado tal como AcOH en disolventes tales como CH_2Cl_2 o mezcla de CH_2Cl_2 y disolventes alcohólicos, a temperaturas entre 0º C y temperatura ambiente.

Compuestos tales como **5-1** y **5-2** pueden prepararse de acuerdo con el **Esquema 5.**

Esquema 5

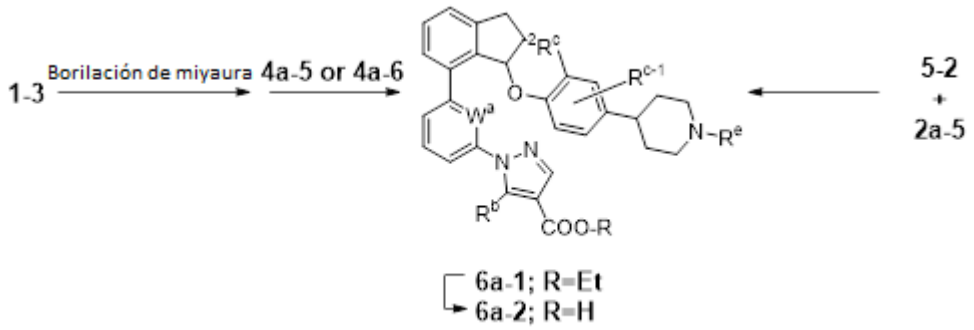


Una borilación de tipo Miyaura de 1-3 con bis(pinacolato)diboro que emplea condiciones tales como $Pd(OAc)_2$, 2,2-diciclohexilfosfino-2',4', 6'-triisopropil-bifenilo y acetato de potasio en dioxano a temperaturas entre 60º C y 120º C puede proporcionar el éster borónico correspondiente, que luego puede hacerse reaccionar directamente con **4a-3** o **4a**-3a por una reacción tipo Suzuki que utiliza condiciones tales como Pd(dppf)Cl2 en

presencia de una base acuosa adecuada tal como carbonato de sodio acuoso en dioxano a temperaturas entre 80º C a 110º C para proporcionar **5-1**. La cetona **5-1** puede luego reducirse utilizando un agente reductor tal como $NaBH_4$ en un disolvente adecuado tal como EtOH para proporcionar **5-2.**

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

Esquema 6a

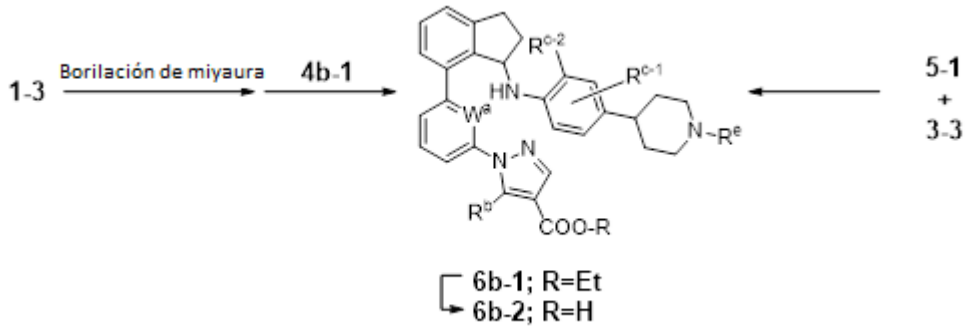


Una borilación de tipo Miyaura de **1-3** con bis(pinacolato)diboro que emplea condiciones tales como $Pd(OAc)_2$, 2,2-diciclohexilfosfino-2',4', 6'-triisopropil-bifenilo y acetato de potasio en dioxano a temperaturas entre 60º C y 120º C puede proporcionar éster borónico correspondiente, que luego puede hacerse reaccionar directamente con **4a-5** o **4a-6** mediante una reacción tipo Suzuki que utiliza condiciones tales como Pd(dppf)Cl2 en presencia de una base acuosa adecuada tal como carbonato de sodio acuoso en dioxano a temperaturas entre 80º C y 110º C para proporcionar **6a-1**.

Alternativamente, **5-2** puede hacerse reaccionar con una amplia variedad de derivados de fenol tales como **2a-5** mediante el empleo de triaril-o trialquil-fosfinas tales como trifenilfosfina y un azodicarboxilato tal como DIAD en disolventes adecuados tales como THF a temperaturas entre 0º C a temperatura ambiente para proporcionar **6a-1**.

La saponificación de **6a-1** puede llevarse a cabo al emplear condiciones tales como LiOH acuoso en una mezcla disolvente de MeOH y THF a temperaturas entre temperatura ambiente y 70º C para proporcionar **6a-2.**

Esquema 6b

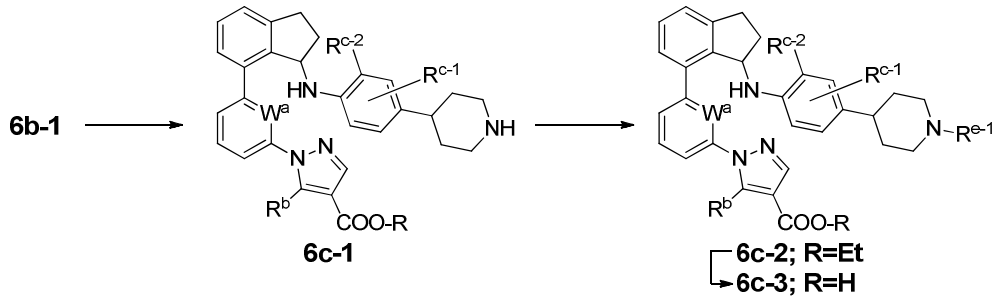


Una borilación de tipo Miyaura de 1-3 con bis(pinacolato)diboro que emplea condiciones tales como Pd(OAc)2, 2,2-diciclohexilfosfino-2',4', 6'-triisopropil-bifenilo y acetato de potasio en dioxano a temperaturas entre 60º C y 120º C puede proporcionar éster borónico correspondiente, que luego puede hacerse reaccionar directamente con uno de **4b-1** mediante una reacción tipo Suzuki que utiliza condiciones tales como Pd(dppf)Cl2 en la presencia de una base acuosa adecuada tal como carbonato de sodio acuoso en dioxano a temperaturas entre 80º C a 110º C para proporcionar **6b-1**.

Alternativamente, compuestos tales como **6b** pueden accederse a través de cetona **5-1** mediante tratamiento con anilinas tales como **3-3** en tolueno en reflujo en presencia de ácido catalítico tal como TsOH, seguido por tratamiento con un agente reductor tal como $NaBH_4$ en un disolvente adecuado tal como EtOH para proporcionar **6b-1.** La saponificación de **6b-1** puede llevarse a cabo empleado condiciones tales como LiOH acuoso en una mezcla disolvente de MeOH y THF a temperaturas entre temperatura ambiente y 70º C para proporcionar **6b-2.**

Compuestos tales como **6c-3,** en donde R^{e-1}= C(O)-alquiloC_1-C_4 o C(O)-cicloalquilo, pueden preparar según **el Esquema 6c.**

Esquema 6c

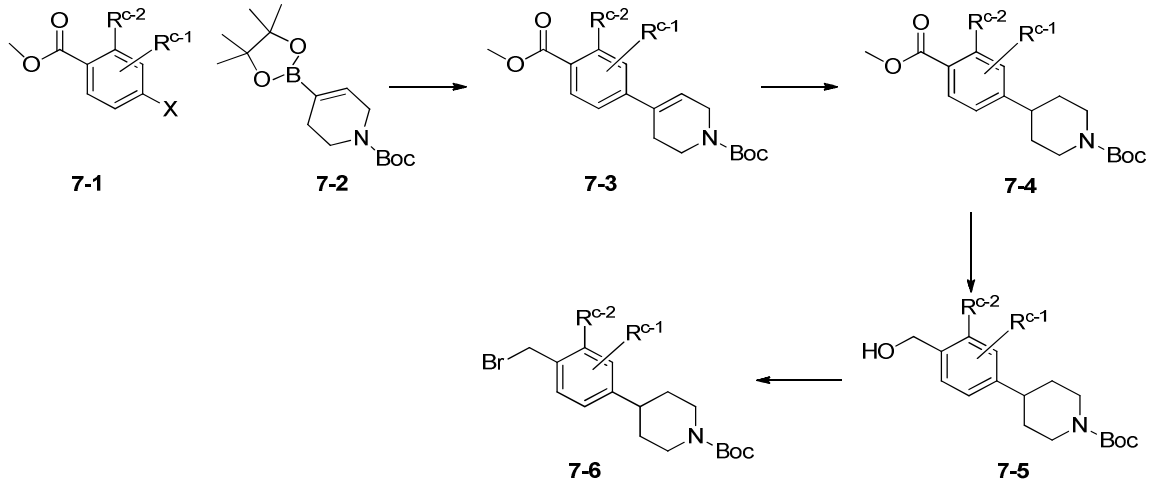


El tratamiento de 6b-1 (Re=Boc) con ácidos adecuados, tales como HCl anhidro (por ejemplo, una solución de HCl en 1,4-dioxano o en THF) en disolventes tales como CH_2Cl_2 a temperaturas entre 0º C a temperatura ambiente puede proporcionar **6c-1** que luego puede transformarse en compuestos de tipo **6c-2** (Re-1= C(O)-alquiloC1-C4 o C(O)-cicloalquilo) mediante reacciones con cloruros de acilo tales como cloruro de ciclopropanocarbonilo, o anhídridos de ácido tales como anhídrido propiónico, o ácidos carboxílicos, tales como ácido 2-ciclopropilacético, bajo condiciones de acoplamiento de péptidos (por ejemplo, HATU y DIPEA).

La saponificación de **6c-2** puede llevarse a cabo al emplear condiciones tales como LiOH acuoso en una mezcla disolvente de MeOH y THF a temperaturas entre temperatura ambiente a 70º C para proporcionar **6c-3.**

Compuestos tales como **7-6** pueden prepararse de acuerdo con el **Esquema 7.**

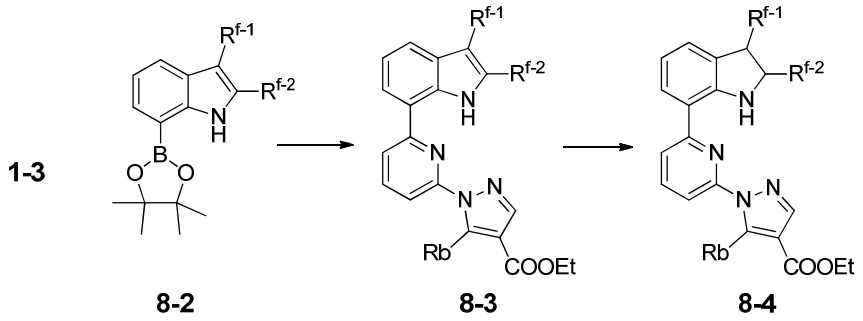
Esquema 7



La transformación de **7-1** a **7-3** puede alcanzarse de acuerdo con la ruta descrita en **el Esquema 2a.** (es decir, **2a-1→2a-3). 7-3** puede someterse a hidrogenación sobre catalizadores tales como Pd/C o óxido de platino para proporcionar **7-4.** El éster **7-4** puede entonces reducirse mediante reactivos tales como LiAlH4 en un disolvente tal como THF preferiblemente a 0º C para proporcionar 7-5. Por último, el tratamiento de **7-5** con reactivos tales como trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono en disolventes tales como diclorometano a temperaturas entre 0º C y temperatura ambiente pueden proporcionar **7-6.**

Compuesto tales como **8-4,** donde R^{f-1} y R^{f-2} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno o alquiloC_1-C_4, pueden sintetizarse de acuerdo con **el Esquema 8.**

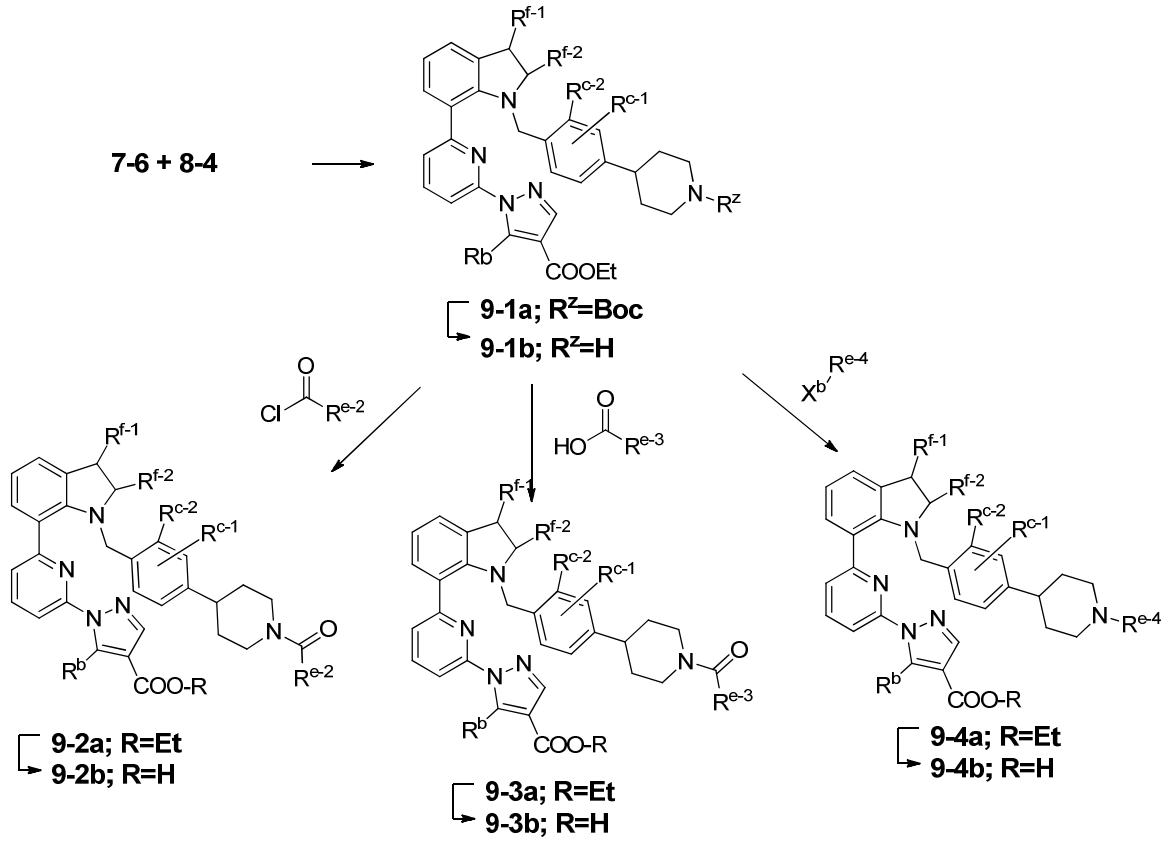
Esquema 8



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

Los compuesto tales como **9-2b, 9-3b**, y **9-4b** pueden sintetizarse de acuerdo con el **Esquema 9**, donde R^{e-2}=R^{e-3}= alquiloC1-C4 o cicloalquilo, y R^{e-4} = alquiloC1-C4, cicloalquiloC3-C6, haloalquiloC1-C4

Esquema 9



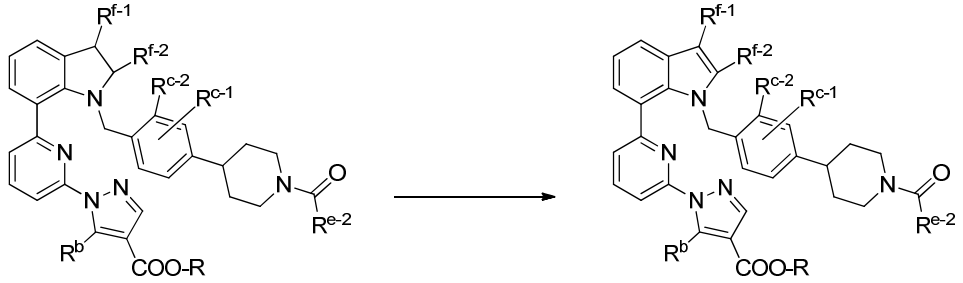
La reacción del compuesto **7-6** con indolina **8-4** puede lograrse empleando bases tales como carbonato de potasio en disolventes tales como DMF a temperaturas entre 0º C a 80º C para proporcionar **9-1a.** El tratamiento de **9-1a** con ácidos adecuados, tales como TFA en CH_2Cl_2 o HCl en dioxano a temperaturas entre 0º C a temperatura ambiente puede

proporcionar **9-1b,** que luego puede funcionalizarse adicionalmente a **9-2a 9-3a** de acuerdo con **el Esquema 6c** (es decir, **6c-1 → 6c-2).** Alternativamente, la amina **9-1b** puede alquilarse con electrófilos tales como trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en la presencia de bases tales como K_2CO_3 en disolventes tales como DMF a temperaturas entre temperatura ambiente a 100º C para proporcionar **9 -4a.**

Por último, la saponificación de **9-2a**, **9-3a** o **9-4a** puede llevarse a cabo al emplear condiciones tales como LiOH acuoso en una mezcla disolvente de MeOH y THF a temperaturas entre temperatura ambiente a 70º C para proporcionar **9-2b**, **9-3b** o **9-4b** respectivamente.

El compuestos tal como **10-1b** puede sintetizarse de acuerdo con el **Esquema 10.**

Esquema 10

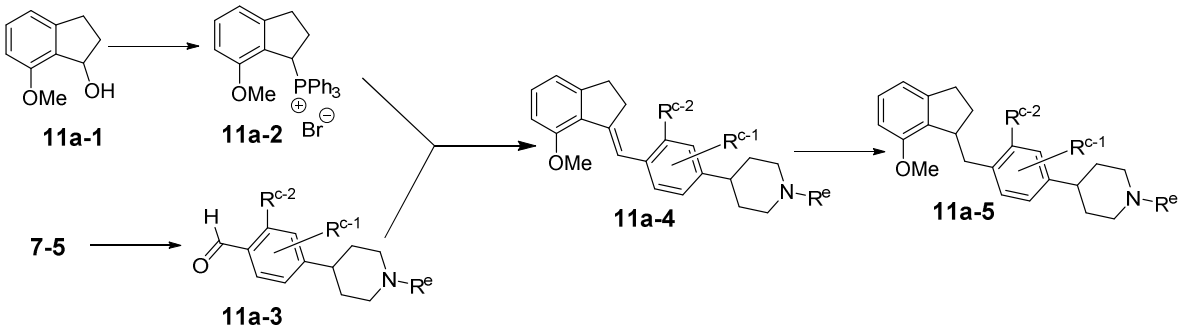


El tratamiento de compuestos de tipo **9-2a, 9-2b, 9-3a** y **9-3b** con reactivos oxidantes tales como *o*-cloranilo en disolventes adecuados tales como éter ciclopentilmetilo a temperatura ambiente pueden proporcionar compuestos de tipo **10-1a** y **10-1b.** Para el tipo de compuesto **10-1a,** la saponificación por métodos como se indica anteriormente, puede proporcionar el tipo Compuesto **10-1b.**

Compuestos tales como **11c-3, 11d-3, 11d-5, y 11d-7**, podrían sintetizarse de acuerdo con el **Esquema 11**.

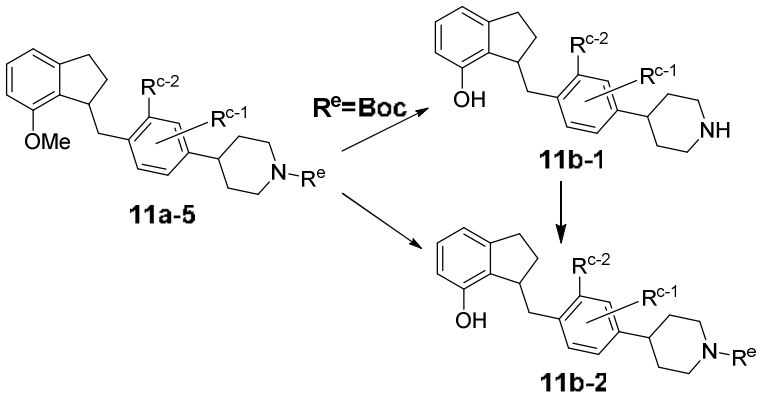
Esquema 11

Esquema 11a



Compuestos tales como **11a-5** pueden prepararse comenzando con 7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (CAS # 34985-44-9), **11a-1. 11a-1** puede hacerse reaccionar con bromhidrato de trifenilfosfina en tolueno a temperaturas elevadas, preferiblemente 90° C, para proporcionar la sal **11a-2.** La sal **11a-2** puede someterse a un acoplamiento tipo Wittig con aldehídos de tipo **11a-3** (preparados mediante la oxidación de **7-5)** mediante la reacción con una base fuerte, tal como *terc-butóxido* de potasio, en disolventes tales como THF a temperaturas elevadas, preferiblemente a 70° C para proporcionar olefinas de tipo **11a-4.** Los compuestos de tipo **11a-4** pueden someterse a hidrogenación mediada por paladio para proporcionar compuestos tales como tipo **11a-5.**

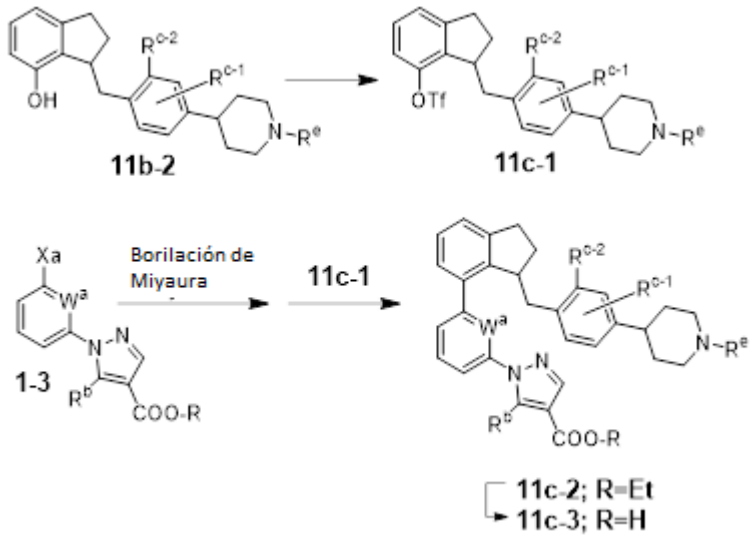
Esquema 11b



Compuestos tales como **11a-5** cuando R^e = Boc pueden tratarse con un ácido de Lewis fuerte tal como BBr_3 a temperaturas bajas, preferiblemente 0° C, para proporcionar fenoles de tipo **11b-1. 11b-1** puede entonces convertirse en **11b-2,** mediante la reacción con cloruros de acilo tales como cloruro de ciclopropanocarbonilo, o anhídridos de ácido tales

como anhídrido propiónico, o ácidos carboxílicos bajo condiciones de acoplamiento de péptidos. **11b-1** también puede hacerse reaccionar con dicarbonato de di-terc-butilo para proporcionar **11b-2,** donde R^e = Boc. Alternativamente cuando **11a-5** emplea R^e como una fracción estable de ácido de Lewis estos compuestos pueden tratarse con BBr_3 a bajas temperaturas, preferiblemente -78° C para proporcionar **11b-2** directamente.

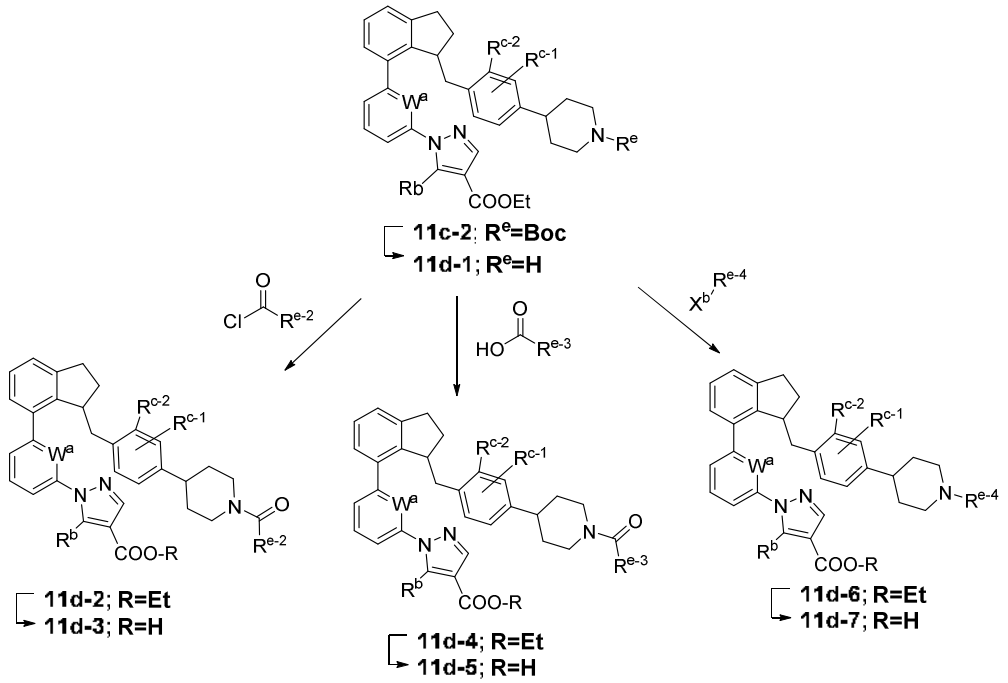
Esquema 11c



Los fenoles de tipo **11b-2** puede convertirse en trifluorometanosulfonato de tipo **11c-1** mediante tratamiento con un agente de triflación tal como anhídrido trifluorometanosulfónico en un disolvente apropiado tal como CH_2Cl_2 en la presencia de una base apropiada tal como piridina. Una borilación de tipo Miyaura de **1-3** con bis(pinacolato)diboro que emplea condiciones tales como $Pd(OAc)_2$, 2,2-diciclohexilfosfino-2',4', 6'-triisopropil-bifenilo y acetato de potasio en dioxano a temperaturas entre 60º C y 120º C puede proporcionar éster borónico correspondiente, que luego puede hacerse reaccionar directamente con compuestos de tipo **11c-1** mediante una reacción tipo Suzuki que utiliza condiciones tales como $Pd(dppf)Cl_2$ en la presencia de una base acuosa adecuada tal como carbonato de sodio acuoso en dioxano a temperaturas entre 80º C y 110º C para proporcionar **11c-2**. La saponificación ésteres de tipo **11c-2** puede entonces llevarse a cabo al emplear condiciones tales como LiOH acuoso en una mezcla

disolvente de MeOH y THF a temperaturas entre temperatura ambiente y 70º C para proporcionar ácidos de tipo **11c-3.**

Esquema 11d



Alternativamente, los compuestos de tipo **11c-2** donde R^e=Boc pueden tratarse con ácidos adecuados, tales como TFA en CH^2Cl_2 o HCl en dioxano a temperaturas entre 0º C y temperatura ambiente para proporcionar **11d-1**, que luego puede funcionalizarse adicionalmente a **11d-2** y **11d-4** de acuerdo con el **Esquema 6c** (es decir, **6c-1→6c-2**). Alternativamente, la amina **11d-2** puede alquilarse con electrófilos tales como trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en la presencia de bases tales como K_2CO_3 en disolventes tales como DMF a temperaturas entre temperatura ambiente y 100º C para proporcionar compuestos de tipo **11d-6.**

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

La invención también incluye cualquier variante de estos procesos, en los cuales un producto intermedio obtenible en cualquier etapa de los mismos se utiliza como material de

partida y el resto de pasos se llevan a cabo, o en los que los materiales de partida se forman *in situ* bajo condiciones de reacción, o en los cuales los componentes de reacción se utilizan en la forma de sus sales o material ópticamente puro.

Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir unos en otros según métodos generalmente conocidos por expertos en el estado de la técnica.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la composición comprende al menos dos portadores farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos en el presente documento. Para propósitos de esta invención, a menos que se designe otra cosa, solvatos e hidratos se consideran generalmente composiciones. Preferiblemente, los vehículos farmacéuticamente aceptables son estériles. La composición farmacéutica puede formularse para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden integrarse en una forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes amortiguadores, así como también adyuvantes, tales como preservativos, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificadores y buffers, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con o más de:

a) diluyentes, *ej*., lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, ej., silicio, talco, ácido estearico, su sal de magnesio o calcio y/o glicol de polietileno; para tabletas también

c) aglutinantes, ej, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, ej., almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y

e) absorbentes, colorantes, agentes sapófiros y edulcorantes.

Las tabletas pueden tener revestimiento de película o revestimiento entérico según métodos conocidos en el estado de la técnica.

Composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención en la forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones para uso oral son preparadas según cualquier método conocido en el estado de la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consta de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservativos con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales son apropiados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglomerantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son revestidas o no revestidas mediante técnicas conocidas para retardar desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo de tiempo. Por ejemplo, puede utilizarse un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo es mezclado con un diluyentes sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o como cápsulas de gelatina suave en donde el ingrediente activo es mezclado con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios son ventajosamente preparados a partir de emulsiones o

suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes preservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o buffers. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones son preparadas según métodos convencionales de mezclado, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen 0.1-75% aproximadamente, o contienen 1-50% aproximadamente, del ingrediente activo.

Composiciones apropiadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto del invento con un vehículo apropiado. Vehículos apropiados para liberación transdérmica incluyen solvatos farmacológicamente aceptables absorbentes para asistir en el pasaje a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de tasa para liberar el compuesto de la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Composiciones apropiadas para aplicación tópica, *ej.*, a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones en atomizador, *ej.*, para liberación mediante aerosol o similares. Tales sistemas de liberación tópica serán en particular apropiados para aplicación dérmica, *ej.*, para el tratamiento de cáncer de piel, *ej.*, para uso profiláctico en cremas, lociones, atomizadores para el sol y similares. Son así particularmente adecuados para utilizar en formulaciones tópicas, incluyendo formulaciones cosméticas bien conocidas en la técnica. Estos pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes mejoradotes de tonicidad, buffers y preservativos.

Como se utiliza en la presente una aplicación tópica también se refiere a una inhalación o a una aplicación intranasal. Estas pueden ser convenientemente liberadas en la forma de un polvo seco (bien sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mixtos, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de aerosol a partir de un recipiente

presurizado, bomba, atomizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente apropiado.

Composiciones de la presente invención pueden utilizarse en diversos regímenes de dosificación conocidos por los expertos en la técnica. Tal frecuencia de dosificación se mantiene durante una duración de tiempo variable dependiendo del régimen terapéutico. La duración de un régimen terapéutico particular puede variar de un tiempo de dosificación a un régimen de mantenimiento que se extiende por un mes, año o más. Un experto en la técnica estaría familiarizado con la determinación de un régimen terapéutico para una indicación específica. Regímenes de dosificación preferidos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, dosificación de una vez al día y dosificación de dos veces al día.

En los métodos para el tratamiento de una enfermedad ocular y particularmente para el tratamiento de glaucoma, establecidos en este documento, la administración a un sujeto de una composición de la presente invención puede ser por varios métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, administración tópica, subconjuntival, periocular, retrobulbar, subtenon, intraocular, subretinal, yuxtaescleral posterior, o supracoroidea. En modalidades 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 puede variar, pero es preferiblemente de 0,01 a 3,0 w/v% y más preferiblemente 0,05-1,0 w/v%. El intervalo de concentración más preferido es de 0,05-0,5 w/v% y la concentración más preferida es de 0,1 w/v% aproximadamente. Los activadores de sGC de la presente invención comprenden los hidratos farmacéuticamente útiles y sales de tales compuestos y estereoisómeros (en su caso), y pueden formularse con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los métodos de tratamiento de glaucoma pueden incluir la administración del compuesto activador de sGC mediante una técnica seleccionada a partir del grupo que consta de: la administración tópica ocular, inyección periocular, inyección sub-conjuntival, inyección sub-tenon, inyección intracameral, inyección intravítrea, inyección

intracanalicular, implantando un dispositivo de entrega en la conjuntiva, implantando un dispositivo de entrega adyacente a la esclera, implantando un dispositivo de entrega dentro del ojo, administración oral, administración intravenosa, administración subcutánea, administración intramuscular, administración parenteral, administración dérmica, y administración nasal.

En ciertos aspectos de la invención, los compuestos de la invención pueden formularse ya sea en combinaciones fijas y no fijas de dos agentes terapéuticos eficaces en el tratamiento de glaucoma, en donde un agente terapéutico es activador de sGC descrito anteriormente y el segundo agente terapéutico es un fármaco de glaucoma eficaz. En otras modalidades, una composición farmacéutica de la invención que comprende un activador de sGC puede administrarse a un paciente solo o en combinación con otros agentes reductores de la PIO para aumentar la potencia, eficacia y/o duración de la reducción de la PIO. En ciertas combinaciones preferidas, el segundo agente reductor de la PIO se selecciona a partir de inhibidores de la anhidrasa carbónica,beta-bloqueadores, prostaglandinas, agonistas alfa-2, agonistas de serotonina-2, antagonistas alfa-1, agonistas de dopamina, inhibidores de la quinasa Rho, miosina-II Ca2+ ATPasa, inhibidores, activadores de la matriz de metaloproteinasa, activadores de la proteína 1(AP-1) activadora, B agonistas del receptor del péptido natriurético, inhibidores de la fosfodiesterasa, bloqueadores del canal K+ y maxi activadores del canal K-. La terapia de combinación de la invención proporciona el beneficio de la reducción de la PIO mediante dos mecanismos, que incluyen la inducción de flujo de salida uveoescleral de humor acuoso y la inhibición de flujo de entrada del humor acuoso, lo que puede permitir dosis reducidas de los compuestos que reducen así el riesgo de efectos secundarios.

Composiciones farmacéuticas de la invención también pueden combinarse ventajosamente con agentes neuroprotectores adecuados, tales como memantina, eliprodil, bloqueadores de canales de Ca2+, y betaxolol.

En un aspecto adicional de la invención, el activador de sGC puede administrarse solo o en combinación con un segundo agente terapéutico que es adecuado para el tratamiento de glaucoma. Ciertos segundos agentes terapéuticos preferidos incluyen bloqueadores beta, análogos de prostaglandina, inhibidores de la anhidrasa carbónica,

agonistas α2, mióticos, inhibidores de PDE-V, inhibidores de la quinasa Rho y neuroprotectores. En una combinación preferida, un análogo de la prostaglandina F2a seleccionada a partir del grupo que consta de Latanaprost y travoprost se administra en combinación con activador de sGC de la Fórmula (I) o sub fórmulas de los mismos. En otra combinación preferida, un inhibidor de PDE-V seleccionado a partir del grupo que consta de Sildenafil, tadalafil, Vardenafil, Udenafil, Avanafil, Lodenafil y Mirodenafil se administra en combinación con un activador de sGC de la Fórmula (I) o subfórmulas de los mismos. En aún otra combinación preferida, un activador de sGC de la Fórmula (I) o subfórmulas del mismo se administra en combinación con un estimulador de sGC (tal como Riociguat) o un precursor de NO (tal como nitroprusiato de sodio o nitroglicerina). En otra combinación preferida, un activador de sGC de la Fórmula (I) o subfórmulas del mismo se administra en combinación con un inhibidor de la quinasa Rho (tal como AR-13324 solo o combinación de AR-13324 y Latanaprost).

En una modalidad adicional de la invención, un activador de sGC de la Fórmula (I) se administra en combinación con un inhibidor de la anhidrasa carbónica (tal como Brinzolamida) para el tratamiento de glaucoma o para reducción de la PIO. En otra modalidad, un activador de sGC de la Fórmula (I) se administra en combinación con un agonista adrenérgico α2 (tal como brimonidina) para el tratamiento de glaucoma o para la reducción de la PIO. En una terapia de combinación particularmente preferida, un activador de sGC de la Fórmula (I) se administra en combinación con una combinación fija de brimonidina y Brinzolamida (tal como SIMBRINZA ™ de Alcon, Fort Worth, Texas) para el tratamiento de glaucoma o para la reducción de la PIO.

En ciertas modalidades, un activador de sGC y el segundo agente farmacéutico se administran simultáneamente en composiciones farmacéuticas separadas. En otras modalidades, un activador de sGC y el segundo agente farmacéutico se administran juntos en una composición farmacéutica. En aún otras modalidades, el activador de sGC y el segundo agente farmacéutico se administran secuencialmente en composiciones farmacéuticas separadas.

En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden fabricarse y/o formularse por los mismos o diferentes

fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro terapéutico serán llevados juntos en una terapia de combinación: (i) antes de entregar el producto de combinación a los médicos (*ej.* en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la pauta del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, *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 opcionalmente comprenden uno o más excipientes. Excipientes comúnmente utilizados en composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, agentes de tonicidad, conservantes, agentes quelantes, agentes amortiguantes, tensioactivos y antioxidantes. Otros excipientes comprenden agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes mejoradores de bienestar, polímeros, emolientes, agentes ajustadores de pH y/o lubricantes. Cualquiera de una variedad de excipientes pueden utilizarse en composiciones de la presente invención, incluyendo agua, mezclas de agua y disolventes miscibles en agua, tales como alcanoles C_1-C_7-, aceites vegetales o aceites minerales que comprenden de 0,5 a 5% de polímeros solubles en agua no tóxicos, productos naturales, tales como alginatos, pectinas, tragacanto, goma karaya, goma xantana, carragenina, agar y acacia, derivados de almidón, tales como acetato de almidón y celulosa de hidroxipropilo o almidón, y también otros productos sintéticos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polivinil metil éter, óxido de polietileno, ácido poliacrílico preferiblemente reticulado y mezclas de estos productos. La concentración del excipiente es, típicamente, de 1 a 100.000 veces la concentración del activador de sGC. En modalidades preferidas, los excipientes se seleccionan sobre la base de su inercia hacia el activador de sGC.

Relativo a las formulaciones oftálmicas, agentes de ajuste de la tonicidad adecuados incluyen, pero no se limitan a, manitol, cloruro de sodio, glicerina, sorbitol y similares. Agentes de amortiguantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfatos, boratos, acetatos y similares. Tensioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos iónicos y no iónicos (aunque se prefieren tensioactivos no iónicos), RLM 100, POE 20 éteres cetilestearılicostales como Procol ® CS20 y poloxámeros tales como F68 Pluronic®.

Antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, sulfitos, ascorbatos, hidroxianisol butilado (BHA) y hidroxitolueno butilado (BHT).

Las composiciones establecidas en la presente pueden comprender uno o más conservantes. Ejemplos de tales conservantes incluyen éster del ácido p-hidroxibenzoico, clorito de sodio, cloruro de benzalconio, parabenos, tales como metilparabeno o propilparabeno, alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico o fenil etanol, derivados de guanidina tales como polihexametileno biguanida, compuestos poliméricos de amonio cuaternario tales como Onamer M y Polyquaterium-1 (POLYQUAD® de Alcon), perborato de sodio, o ácido sórbico. En ciertas modalidades, la composición puede ser auto-conservada que no se requiere ningún agente de conservación.

En composiciones preferidas un activador de sGC de la presente invención se puede formular para aplicación tópica en el ojo en solución acuosa en la forma de gotas. El término "acuoso" típicamente denota una composición acuosa en donde la composición es > 50%, más preferiblemente >75%, y en particular > 90% en peso de agua. Estas gotas se pueden administrar a partir de una ampolla de dosis individual, que puede ser preferiblemente estéril y por lo tanto hace los componentes bacteriostáticos de la composición innecesarios. Alternativamente, las gotas pueden administrarse de una botella de múltiples dosis que puede comprender preferiblemente un dispositivo que extrae cualquier conservante de la composición a medida que se administra, tales dispositivo se conocen en la técnica.

En otros aspectos, los componentes de la invención pueden administrarse en el ojo como un gel concentrado o un vehículo similar, o como inserciones solubles que se colocan debajo de los párpados. En aún otros aspectos, los componentes de la invención pueden administrarse en el ojo como ungüentos, emulsiones de agua-en-aceite y aceite-en-agua, soluciones, o suspensiones.

Las composiciones de la presente invención, y particularmente las composiciones tópicas, son preferiblemente isotónicas o ligeramente hipotónicas con el fin de combatir cualquier hipertonicidad de lágrimas causadas por la evaporación y/o enfermedad. Esto puede requerir que un agente de tonicidad lleve la osmolalidad de la composición a un nivel de o cerca de 210 a 320 miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg). Las composiciones de la

presente invención generalmente tienen una osmolalidad en el intervalo de 220-320 mOsm/kg, y preferiblemente tienen una osmolalidad en el intervalo de 235-300 mOsm/kg. Las composiciones oftálmicas se formularán generalmente como soluciones acuosas estériles.

En ciertas modalidades, un activador de sGC de la presente invención se formula en una composición que comprende uno o más sustitutos de lágrimas. Una variedad de sustitutos de lágrimas se conocen en la técnica e incluyen, pero no se limitan a: polioles monoméricos, tales como, glicerol, propilenglicol, y etilenglicol; polioles poliméricos tales como polietilenglicol; ésteres de celulosa tales hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilcelulosa; dextranos tales como dextrano 70; polímeros de vinilo, tales como alcohol de polivinilo; gomas guar, tales como HP-guar y otros derivados de guar, y carbómeros, tales como carbómero 934P, carbómero 941, carbómero 940 y carbómero 974P. Ciertas composiciones de la presente invención pueden utilizarse con lentes de contacto u otros productos oftálmicos.

En ciertas modalidades, las composiciones establecidas en la presente tienen una viscosidad de 0,5-100 cps, preferiblemente 0,5-50 cps, y lo más preferiblemente 1-20 cps. Estas viscosidades aseguran que el producto es cómodo, no causa visión borrosa, y se procesa fácilmente durante la fabricación, y las operaciones de transferencia llenado.

Las composiciones preferidas se preparan usando un sistema de amortguación que mantiene la composición a un pH entre 3 y 8.0 aproximadamente, preferiblemente entre 5/5 y 7/5, y más preferiblemente entre 6.0 y 7.4. Se prefieren composiciones tópicas (en particular composiciones oftálmicas tópicas), que tienen un pH fisiológico que coincide con el tejido al que se aplica o distribuye la composición.

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

EJEMPLO DE FORMULACIÓN OCULAR TÓPICA

Ingrediente	**Concentración (peso/volumen%)**
Activador de sGC	0,1 %
Fosfato de sodio dibásico	0,2%
Cloruro de sodio	0.75%
EDTA disódico	0.01%
Polisorbato 80	0.05%
Solución de cloruro de benzalconio	0.01%
Hidroxipropilmetilcelulosa	0.5%

Los compuestos de la fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticmente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, ej., propiedades moduladoras de sGC, por ejemplo, como se indica en pruebas in vitro e in vivo según lo dispuesto en las siguientes secciones, y por lo tanto están indicados para la terapia o para su uso como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos herramienta. Más particularmente, los compuestos de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, activan sGC que es adecuada para uso en el tratamiento de la enfermedad.

En un uso preferido, los compuestos de la Fórmula I son adecuados para su uso en la reducción de la presión intra-ocular (PIO) y en el tratamiento de glaucoma. Los compuestos de la invención pueden utilizarse solos o en combinación con un segundo agente terapéutico para el tratamiento de glaucoma. La modalidad proporciona además métodos para tratar el glaucoma o reducir la presión intraocular en un sujeto, el método comprende administrar un compuesto de la Fórmula I solo o en combinación con un segundo agente terapéutico. En ciertos aspectos, el método contempla la administración ocular tópica del compuesto de la Fórmula I al sujeto en necesidad de tal terapia. En aspectos preferidos, el método comprende la administración del compuesto de la Fórmula I como una mono-terapia. En ciertos otros aspectos, el método comprende la co-

administración (ya sea de manera concomitante o secuencial) de un compuesto de la Fórmula I y un inhibidor de PDE-V.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada a partir de: enfermedad renal, trastornos urológicos, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, restenosis, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, isquemia/ lesión por reperfusión, hipertensión pulmonar tromboembólica, hipertensión arterial pulmonar, angina estable e inestable, trastornos tromboembólicos. Además, los compuestos de la invención tienen el potencial para tratar la enfermedad renal, diabetes, trastornos fibróticos (que incluyen trastornos del hígado, riñón y pulmones), trastornos urológicos (que incluyen 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 un beneficio adicional en el tratamiento del trastorno inflamatorio tal como la psoriasis, esclerosis múltiple, artritis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Así, como una modalidad adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) en terapia. En una modalidad adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que puede ser tratada por activación de sGC. En una aplicación preferida, la enfermedad se selecciona de la lista anteriormente mencionada, adecuadamente glaucoma.

En otra modalidad, la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad que se trata por la activación de sGC que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo. En una modalidad adicional, la enfermedad se selecciona de la lista anteriormente mencionada, adecuadamente glaucoma.

En un uso particularmante preferido, 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 (+)-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 los mismos es adecuada para su uso en la reducción de la presión intra-ocular (PIO) y en el tratamiento de glaucoma. 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 (+)-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 los mismos puede ser utilizada sola o en combinación con un segundo agente terapéutico para el tratamiento de glaucoma. La modalidad proporciona además métodos para tratar el glaucoma o reducir la presión intraocular en un sujeto, el método comprende administrar uno de los compuestos específicos listados anteriormente solo o en combinación con un segundo agente terapéutico. En ciertos aspectos, el método contempla la administración ocular tópica de uno de los compuestos específicos listados anteriormente al sujeto en necesidad de tal terapia. En aspectos preferidos, el método comprende la administración de uno de estos compuestos específicos como una mono-terapia. En ciertos otros aspectos, el método comprende la co-administración (ya sea de manera concomitante o secuencial) de un compuesto de la Fórmula I y un inhibidor de PDE-V. 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 (+)-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 pueden utilizarse en el tratamiento de glaucoma o en la reducción de la presión intra-ocular en forma racémica o enantioméricamente enriquecida.

Por lo tanto, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o subfórmula del mismo para la fabricación de un medicamento. En una modalidad adicional, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad que puede tratarse mediante la inhibición de sGC. En otra modalidad, la enfermedad se selecciona de la lista anteriormente mencionada, adecuadamente glaucoma.

Para la administración sistémica, la composición farmacéutica administrada o combinación de la presente invención puede ser en dosificación unitaria de 1-1000 mg aproximadamente de ingrediente activo para un sujeto de 50-70 kg aproximadamente, o 1-500 mg aproximadamente o 1-250 mg aproximadamente o 1-150 mg aproximadamente o 0.5-100 mg aproximadamente, o 1-50 mg aproximadamente de ingredientes activos. La dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad de la misma que se está tratando. Un médico, clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando ventajosamente mamíferos, *por ejemplo*, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden aplicarse *in vitro* en la forma de soluciones, *ej.*, soluciones acuosas, e *in vivo* bien sea de manera entérica, parenteral, de manera ventajosa, intravenosamente, *ej.*, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre aproximadamente 10^{-3} y 10^{-9} concentraciones molares. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar dependiendo de la vía de administración, entre aproximadamente 0.1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

La actividad de un compuesto según la presente invención puede evaluarse mediante los siguientes métodos *in vitro & in vivo*.

Los siguientes ejemplos tienen el propósito de ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas son dadas en grados centigrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones son realizadas bajo presión reducida, preferiblemente entre 15 mm Hg y 100 mm Hg aproximadamente (=20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de inicio es confirmada por métodos analíticos estándar, ej., microanálisis y características espectroscópicas, ej., MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

Todos los materiales de inicio, precursores de síntesis, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están comercialmente disponibles o pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en el estado de la técnica.. Además, los compuestos de la presente invención pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en el estado de la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

Abreviaturas

Ac	acetilo
AcOH	ácido ácético
AIBN	azobisisobutironitrilo
App	aparente
aq.	acuoso
atm.	atmósfera
Bis(pinacolato)diboron	4,4,4',4',5,5,5',5'-Octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano
Boc	carboxilo de butilo terciario
Boc-anhídrido	dicarbonato de di-*terc*-butilo
$(Boc)_2O$	dicarbonato de di-*terc* -butilo
br:	amplio
BSA	albúmina de suero bovino

BuOH	butanol
calc.	Calculado
CHAPS	3-[(3-colamidopropil) dimetilamonio] -1-propanosulfonato
CH_3CN	acetonitrilo
Cs_2CO_3	carbonato de cesio
d	doblete
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec--7-eno
dd	doblete de dobletes
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIAD	diisopropil azodicarboxilato
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4,4-dimetilaminopiridina
DME	1.4-dimetoxietano
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
Peryodinano Dess-Martin	reactivo Dess-Martin; 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3 (1H) -ona (CAS # 87413-09-0)
DMSO	dimetilsulfoxido
EDCI	N^1-((etilimino) metileno) -N^2, N^2 -dimetiletano-1,2-diamina
ESI	ionización por electroatomización
EtOAc, AcOEt	acetato de etilo
Et	etilo
EtOH	etanol
FCC	cromatografía en columna flash
g	gramos
h	hora(s)

HATU	Hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HBSS	Solución Salina Equilibrada de Hanks
HBTU	O-benzotriazol-N,N,N', N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato
HC	condición de HPLC
HEPES	ácido 4-(2-hidroxieti)-1-piperazinaethanosulfónico
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
IBMX	1-metil-3-(2-metilpropyil)-7H-purina-2,6-diona
IPA	2-propanol
IR	espectroscopia infraroja
L	litros(s)
LDA	Diisopropil-amida de litio
LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
M	molar
MHz	mega Hertz
m	multiplete
m-CPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeI	yodometano
MeOH	metanol
mg	miligramos(s)
mm	millimetros(s)
min	minutos
ml	millilitros(s)
mmol	milimol
MP	punto de fusión
MS	espectrometría de masas

MsCl	cloruro de metanosulfonilo
Ms_2O	anhidrido de metanosulfonilo
MsOH	ácido metanosulfónico
MTBE	*terc*-butileter metílico
m/z	relación masa a carga
N	normal
$NaBH_4$	borohidruro de sodio
$Na(AcO)_3BH$	triacetoxiborohidruro
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH_4Cl	cloruro de amonio
NMR	resonancia magnética nuclear
PBS	solución salina amortiguada de fosfato
ODQ	1H-[1,2,4] oxadiazolo [4,3-a] quinoxalin-1-ona (CAS # 41443-28-1)
Pd/C	paladio sobre carbono
$Pd(dppf)Cl_2$	dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno paladio (II)
Aducto de $PdCl_2(dppf)*CH_2Cl_2$	Complejo de dicloruro 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano
$Pd(PPh_3)_4$	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio
rac	racémico
RP	fase inversa
rt	temperatura ambiente
s	singulete
sat.	saturado
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos

t	tripleta
t_R	tiempo de retención
T3P	anhidrido propilfosfónico
TBAF	fluoruro de tetra *n* butilamonio
TBAT	difluorotrifenilsilicato de tetrabutilamonio
TBSCl	*cloruro de terc*-butildimetilsililo
TEA, Et_3N	trietilamina
tert-	terciario
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografia de capa delgada
TMP	2,2',6,6'-tetrametilpiperidina, 2,2',6,6'-tetrametilpiperidilo
$TMSCF_3$	trifluorometiltrimetilsilano
TMS	trimetilsililo
TMSOTf	trifluorometanosulfonato de trimetilsililo
Ts	*p* -toluenosulfonilo
Tsdpen	N-(2-amino-1,2-difeniletil) -4-metilbencenosulfonamida
TsOH	*ácido p*-toluenosulfónico
UPLC	Cromatografía líquida de ultra desempeño
v/v	volumen por volumen
w/v	peso por volumen
w/w	peso por peso

Los siguientes ejemplos tienen el propósito de ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. A menos que se indique lo contrario, una o mas formas tautoméricas de los compuestos de los ejemplos descritos en la presente pueden prepararse en situ y/o aislarse. Todas las formas tautoméricas de los compuestos de los ejemplos descritos de aquí en adelante deben considerarse como divulgadas. Las temperaturas son dadas en grados centigrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones son realizadas bajo presión reducida, preferiblemente entre 15 mm Hg y 10 mm Hg aproximadamente (=20-133 mbar). La estructura de los productos finales,

intermedios y materiales de inicio es confirmada por métodos analíticos estándar, ej., microanálisis y características espectroscópicas, ej., MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

Todos los materiales de inicio, precursores de síntesis, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están comercialmente disponibles o pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en el estado de la técnica (Houben-Weyl cuarta edición. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en el estado de la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

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

RMN protónica (^{1}H RMN) se lleva a cabo en un disolvente deuterado. En ciertos compuestos descritos en este documento, uno o más desplazamientos ^{1}H se superponen con las señales de disolvente residual proteo; estas señales no se han reportado en la sección experimental proporcionada a continuación.

Múltiples masas de iones precursores son reportadas para los datos de espectroscopía de masas cuando el compuesto de la invención contiene uno o más átomos de bromo. Existe bromo como aproximadamente una relación molar 1:1 de ^{79}Br: ^{81}Br. Por lo tanto, un compuesto con un solo átomo de bromo exhibirá dos iones precursores de masas que tienen una diferencia de 2 amu. La masa más pequeña se reporta en la Sección Experimental más adelante.

Los siguientes métodos de preparación se utilizaron para la HPLC de fase inversa (RP-HPLC).

HC-A:

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

-Mobile phase: Gradiente, agua con TFA al 0.1%/acetonitrilo

HC-B

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

-Mobile phase: Gradiente, agua con 0.1%(hidroxido de amonio al 28%) /acetonitrilo HC-C

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

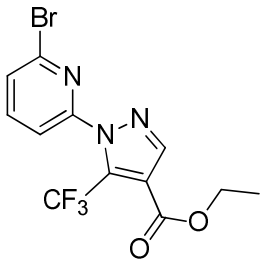
-Mobile phase: Gradiente, agua con 0.1%(hidroxido de amonio al 28%) /acetonitrilo

La estereoquímica absoluta y/o rotaciones ópticas se proporcionan para las realizaciones de la invención en su caso. La invención contempla todas las formas estereoquímicas de los compuestos proporcionados en este documento. Cuando se proporciona estereoquímica absoluta la evaluación se realizo a través de difracción de rayos X, y / o correlación química, y/o al menos un centro quiral proviene de un material de partida comercial enantiopuro (>15:1 er) que fue comprado.

En el caso de muestras racémicas, incluyendo los intermediarios, los enantiómeros se separan por cromatografía usando una fase estacionaria quiral y se identifican/diferencian ya sea por HPLC tiempo de retención empleando una fase estacionaria quiral y los sobrenombres “enantiomero-1” o “enantiómero-2” y/o mediante un signo específico “+” o “-“ que hace referencia a la rotación de la luz polarizada cuando esta información está disponible.

En algunos casos los ejemplos poseen un grupo funcional ácido como tal durante 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. Pequeños cambios en la cantidad de sal presente pueden cambiar el desplazamiento químico observado o intensidad para algunos picos en los espectros de ^{1}H RMN.

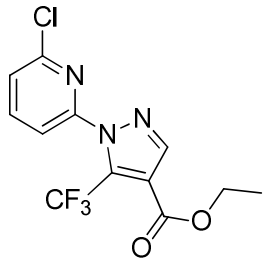
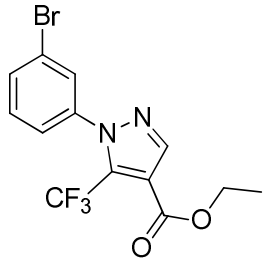
Intermediario 1-1. 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-(trifliuorometil)-1 *H-pirazol-4-carboxilato* de etilo.



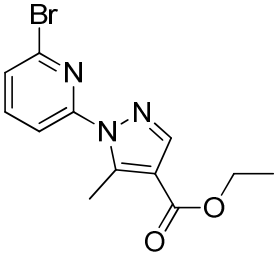
Una solución de 2-bromo-6-hidrazinilpiridina (CAS # 26944-71-8; 12.63g, 67 mmol) en THF (350 mL) se enfrió en un baño de acetona/hielo seco, y luego se añadió por goteo 2-(etoximetileno)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutirato de etilo (CAS # 571-55-1, 13,72 mL, 71 mmol). Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante 2 h. Luego la mezcla de reacción se concentró y se disolvió en EtOAc. Luego la capa orgánica se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con (EtOAc al 10% en hexano) para proporcionar el compuesto del titulo. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.19 (s, 1H), 7.96 (t, *J*=7.82 Hz, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 4.37 (q, *J*=7.13 Hz, 2H), 1.38 (t, *J*=7.15 Hz, 3H).

Intermediario 1-2. Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos similares a los descritos anteriormente para **el intermediario 1-1** usando las hidrazinas apropiadas denotadas acontinuación como materiales de partida.

Interme diario	Estructura/Nombre químico	Materiales de partida	Datos analíticos

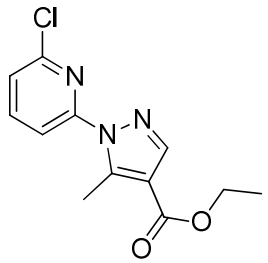
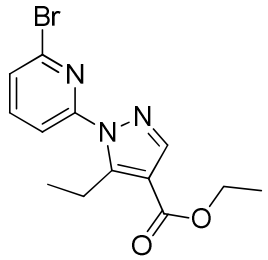
1-2-1	 **1-(6-cloropiridin-2-il)-5-(trifliuorometil)-1*H*-*pirazol-4-carboxilato* de etilo.**	2-cloro-6-hidrazinilpiridina (CAS # 5193-03-3) y 2-(etoximetileno) 4,4,4-trifluoro-3-oxobutirato de etilo (CAS # 571-55-1)	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.22 (dd, *J*=7.8, 7.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J*=0.63, 8.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=0.63, 8.0 Hz, 1H), 4.33 (q, *J*=7.15 Hz, 2H), 1.31 (t, *J*=7.15 Hz, 3H)
1-2-2	 **1-(3-bromofenil)-5-(trifluorometil)-*1H*-*pirazol-4-carboxilato* de etilo**	hidrocloruro de (3-bromofenil) hidrazina (CAS # 27246-81-7) y 2-(etoximetileno) 4,4,4-trifluoro-3-oxobutirato de etilo (La reacción se realizó en presencia de 1 equivalente de Et_3N)	MS (ESI+) *m/z* 362.9 (M+H)

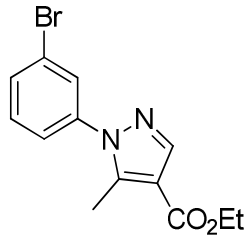
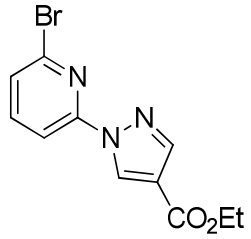
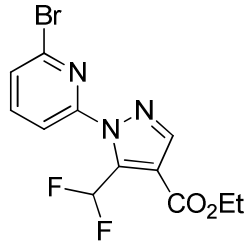
Intermediario 1-3. 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

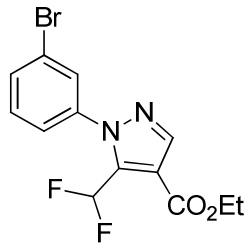
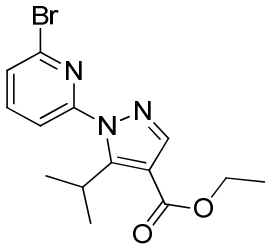


Una mezcla de 2-bromo-6-hidrazinilpiridina (5.04 g, 26.8 mmol) y 2-acetil-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (CAS # 51145-57-4; 4.96 g, 26.8 mmol) en EtOH (81 ml) se calentó a 70° C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se formó un precipitado. Luego se añadió agua (80 mL) a la mezcla y la mezcla heterogénea resultante se filtró. La torta del filtro se lavó con agua y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 310.1 (M+H).

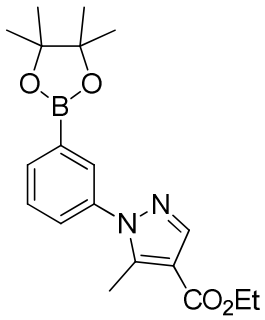
Intermediario 1-4. Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos similares a los descritos anteriormente para **el intermediario 1-3** usando los materiales de partida apropiados como se indica a continuación.

Intermediario	**Estructura/Nombre químico**	**Materiales de partida**	**Datos analíticos**
1-4-1	 **1-(6-cloropiridin-2-il)-5-metil-1 *H-pirazol-4-carboxilato* de etilo.**	2-cloro-6-hidrazinilpiridina (CAS # 5193-03-3) y 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato de etilo (CAS # 51145-57-4)	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.30 (dd, *J*=6.4, 2.1 Hz, 1H), 4.33 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.38 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).
1-4-2	 **1-(6-bromopiridin-2-il)-5-etil-1 *H-pirazol-4-**	2-bromo-6-hidrazinilpiridina y 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxopentanoato de etilo (CAS # 89193-23-7)	MS (ESI+) *m/z* 324.1(M+H)

	***carboxilato* de etilo.**		
1-4-3	 **1-(3-bromofenil)-5-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo**	hidrocloruro de (3-bromofenil) hidrazina (CAS # 27246-81-7) y 2-acetil-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (CAS # 51145-57-4). (La reacción se realizó en presencia de 1 equivalente de Et_3N)	MS (ESI+) *m/z* 309.3 (M+H)
1-4-4	 **1-(6-bromopiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**	2-bromo-6-hidrazinilpiridina y 3-((dimetilamino)-2-formilacrilato de etilo (CAS # 92385-43-8)	MS (ESI+) *m/z* 296.1 (M+H)
1-4-5	 **1-(6-bromopiridin-2-il)-5-(difluorometil) -1 H-pirazol-4-carboxilato de etilo.**	2-bromo-6-hidrazinilpiridina y 2-(etoximetileno)-4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo (CAS # 176969-33-8)	MS (ESI+) *m/z* 346.1 (M+H)

1-4-6	 **1-(3-bromofenil)-5-(difluorometil) -1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.**	hidrocloruro de (3-bromofenil) hidrazina (CAS # 27246-81-7) y 2-(etoximetileno)-4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo (CAS # 176969-33-8). (La reacción se realizó en presencia de 1 equivalente de Et_3N)	MS (ESI+) *m/z* 345.1 (M+H)
1-4-7	 **1-(6-bromopiridin-2-il)-5-isopropil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo**	2-bromo-6-hidrazinilpiridina y 2-((dimetilamino)metileno)-4-metil-3-oxopentanoato de etilo (CAS # 116344-09-3)	MS (ESI+) *m/z* 338.1 (M+H)

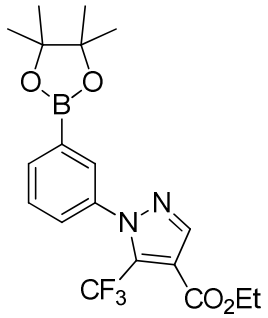
Intermediario 1-5. 5-metil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



Aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,6′-dimetoxi-1,1′-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio(II)-metil-t-butileter (CAS # 1028206-58-7; 0.125 g, 0.186 mmol) se

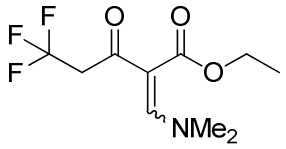
añadió a una solución del **Intermediario 1-4-3** (1.15 g, 3.72 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.039 g, 4.09 mmol), KOAc (0.730 g, 7.44 mmol) en dioxano (19 mL) y el espacio purgado fue purgado con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -100° C durante 90 minutos. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió Celite® y la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.02 (s, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 2H), 7.51 – 7.48 (m, 2H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.34 (s, 12H).

Intermediario 1-6. Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos similares a los descritos anteriormente para **el intermediario 1-5** usando los materiales de partida apropiados.

Intermediario	**Estructura/Nombre químico**	**Materiales de partida**	**Datos analíticos**
1-6-1	 **1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**	**Intermediario 1-2-2.**	^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformiato-*d*) δ 8.13 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.98 – 7.93 (m, 1H), 7.90 – 7.87 (m, 1H), 7.58-7.45 (m, 2H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.37 (s, 12H).

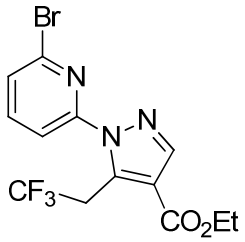
Intermediario 1-8.

Intermediario 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 (CAS # 127146-29-6; 1g, 5.05 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformiato-*d*) δ 7.84 (s, 1H), 4.24 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.72 (q, *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).

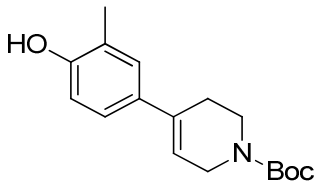
Intermediario 1-8. 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil) -1 H-pirazol-4-carboxilato de etilo.



Se añadió 2-Bromo-6-hidrazinilpiridina (0.933 g, 4.96 mmol) al **Intermediario 1-8-A** (1.256 g, 4.96 mmol) en EtOH (17 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 75º C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 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).

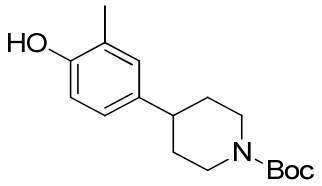
Intermediario 2-1.

Intermediario 2-1-A. 4-(4-hidroxi-3-metilfenil)-5,6-dihidropiridina-1(2 *H)* -carboxilato de terc-butilo



A una suspensión de fenol de 4-bromo-2-metilo (CAS # 2362-12-1, 5 g, 26.7 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) -5,6-dhidropiridina-1(2*H)* -carboxilato de terc-butilo (CAS# 286961-14-6, 8.27 g, 26.7 mmol), y K_3PO_4 (2M en H_2O, 26.7 ml, 53.5 mmol) en acetonitrilo (54 mL) se añadió aducto de Pd(dppf) Cl_2•CH_2Cl_2 (1.09 g, 1.33 mmol). Luego la mezcla se agitó a 80° C durante 3 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a Celite®, y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida 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).

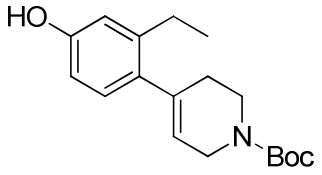
Intermediario 2-1. 4-(4-hidroxi-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla del **Intermediario 2-1-A** (4.4 g, 15.21 mmol) y Pd/C (5%, 0.8 g) en MeOH (50 mL) se agitó bajo atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un conector de Celite®. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título directamente. MS (ESI-) *m/z* 290.2 (M-H).

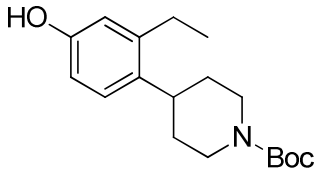
Intermediario 2-2.

Intermediario 2-2-A. 4-(2-etil-4-hidroxifenil)-5,6-dihidropiridina-1(2*H)* -carboxilato de terc-butilo



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-dihidropiridina-1(2*H)*-carboxilato de terc-butilo (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) metil-t-butileter (CAS # 1028206-58-7, 0.644 g, 0.958 mmol) en DMF (96 mL) se añadió fosfato de potasio acuso 2M (28.7 ml, 57.5 mmol). La mezcla se agitó a 110° C durante 1 hora, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H_2O. Luego la capa orgánica se separó, y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 6/4) para proporcionar los compuestos del título. MS (ESI+) *m/z* 248.2 (M-*t*Bu+2H).

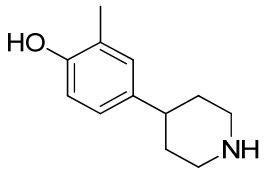
Intermediario 2-2. 4-(2-etil-4-hidroxifenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla del **Intermediario 2-2-A** (5.4 g, 17.80 mmol) y Pd/C al 10% (1.894 g) en MeOH (250 mL) se agitó bajo atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 1 h. Luego la mezcla de reacción se filtró a través de un conector de Celite® que después se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título directamente. MS (ESI-) *m/z* 304.1 (M-H).

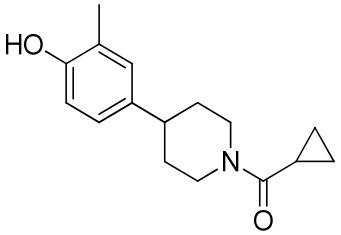
Intermediario 2-3.

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



A una solución del **Intermediario 2-1** (3.98 g, 13.66 mmol) en CH_2Cl_2 (137 ml) a 0° C se añadió TFA (12.63 mL, 164 mmol). Luego la mezcla se agitó durante 1.5 h, y luego se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA. MS (ESI+) *m/z* 192.1 (M+H).

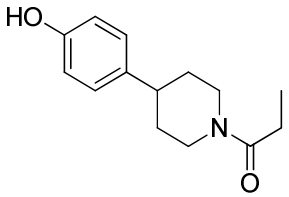
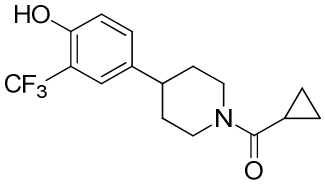
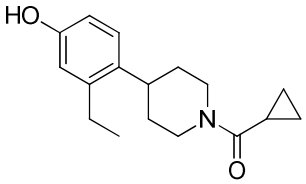
Intermediario 2-3. Ciclopropil(4-(4-hidroxi-3-metilfenil)piperidin-1-il)metanona



A una solución del **Intermediario 2-3**-A (2.6 g, 13.59 mmol) en CH_2Cl_2 (68 mL) a 0° C se añadió DIPEA (9.5 mL, 54.4 mmol), seguido por cloruro de ciclopropanocarbonilo (2.47 mL, 27.2 mmol). Luego la mezcla se agitó a 0° C durante 1 h, y luego se inactivó con H_2O. Luego la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2. Luego la capa orgánica se concentró. El residuo resultante se diluyó con MeOH (68 mL) y se cargó con K_2CO_3 (9.39 g, 68 mmol) y se colocó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h, y luego se diluyó con CH_2Cl_2 y H_2O. Luego la mezcla se pasó a través de un separador de fase ISOLUTE®. La capa orgánica resultante se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 260.1 (M+H).

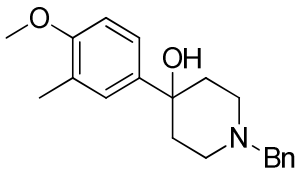
Intermediario 2-4. Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos similares a los descritos anteriormente para **el intermediario 2-3** usando los materiales de partida apropiados como se indica a continuación.

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

2-4-1	 **1-(4-(4-hidroxifenil)piperidin-1-il)propan-1-ona**	4-(4-hidroxifenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (CAS# 149377-19-5) y cloruro de propionilo	MS (ESI+) *m/z* 234.0
2-4-2	 Ciclopropil(4-(4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)metanona	4-bromo-2-(trifluorometil)fenol (CAS # 50824-04-9) y cloruro de ciclopropanocarbonilo	MS (ESI+) *m/z* 314.3
2-4-5	 **Ciclopropil(4-(2-etil-4-hidroxifenil)piperidin-1-il)metanona**	**Intermediario 2-2** y cloruro de ciclopropanocarbonilo	MS (ESI+) *m/z* 274.3 (M+H)

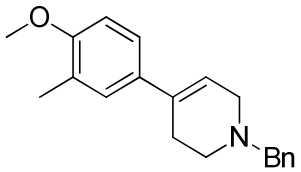
Intermediario 2-5.

Intermediario 2-5-A. 1-bencil-4-(4-metoxi-3-metilfenil) piperidin-4-ol



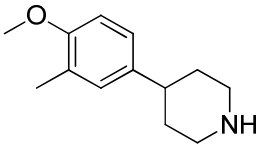
Virutas de magnesio (3.63 g, 149.2 mmol) y una cantidad catalítica de yodo se suspedieron en THF (20 ml), se añadió por goteo 4-bromo-1-metoxi-2-metilbenceno (CAS # 14804-31-0, 30.0 g, 149.2 mmol) en THF (140 ml) durante 60 min. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente se añadió una solución de N-bencil 4-piperidona (CAS # 3612-20-2, 31.06 g, 164 mmol) en THF (100 mL) durante 50 min y luego el mezcla se agitó a reflujo durante 20 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. Luego la capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida 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).

Intermediario 2-5-B. 1-bencil-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiperidina.



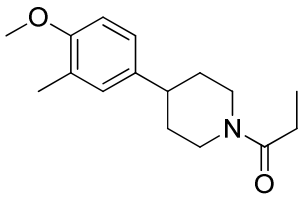
Una mezcla del **Intermediario 2-5-A** (29.3 g, 94.1 mmol) y HCl 6M acuoso (100 mL) en dioxano (50 mL) se agitó bajo condiciones de reflujo durante 3.5 horas, y luego se concentró. El residuo resultante se trituró con éter dietílico. El sólido resultante se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título como una sal de HCl. MS (ESI+) *m/z* 294.3 (M+H).

Intermediario 2-5-C. 4-(4-metoxi-3-metilfenil)piperidina



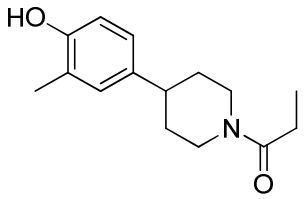
A una solución desgasificada del **Intermediario 2-5-B** (32.0 g, 97.1 mmol) en MeOH/H_2O (80 ml/40 ml) se añadió Pd/C (10%, 30 mg), y luego la mezcla se agitó bajo atmósfera de H_2 a 50º C durante 16 h. Luego la atmósfera H_2 fue reemplazada con N_2, y luego se añadió Pd/C adicional (10%, 30 mg) a la mezcla. Luego la mezcla se colocó de nuevo bajo una atmósfera de H2 y se agitó a 50º C durante 16 h. Luego la mezcla se filtró a través de un conector de Celite® que se enjuago con MeOH. Luego el filtrado se concentró y el residuo resultante se suspendió en éter dietílico, y luego el precipitado resultante se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título como la sal HCl. MS (ESI+) *m/z* 206.0 (M+H).

Intermediario 2-5-D. 1-(4-(4-metoxi-3-metilfenil)piperidin-1-il)propano-1-ona



A una solución del **Intermediario 2-5-C** (6.3 g, 26 mmol) y trietilamina (9.09 ml, 65 mmol) en CH_2Cl_2 (63 ml) a 0° C se añadió por goteo anhídrido propiónico (3.67 ml, 29 mmol). La mezcla se agitó a emperatura ambiente durante 2 horas, y luego se inactivó con H_2O. Luego la mezcla se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 261.9 (M+H).

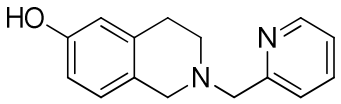
Intermediario 2-5. 1-(4-(4-hidroxi-3-metilfenil)piperidin-1-il)propan-1-ona



A una solución del **Intermediario 2-5-D** (6.4 g, 25 mmol) en CH_2Cl_2 (32 ml) a -78° C se añadió una solución de tribromuro de boro (1M en CH_2Cl_2, 61 ml, 61 mmol). La mezcla se agitó a -78° C durante 1.5 h, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16

horas. Luego la reacción se inactivó con solución 1M de $NaHCO_3$ hasta el pH = ~ 9. Luego la mezcla se lavó con H_2O, se secó sobre Na_2SO_4, 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).

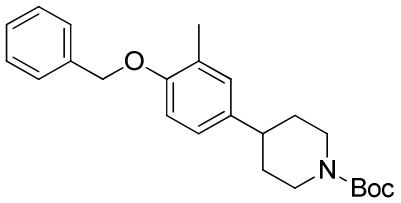
Intermediario 2-6. 2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ol.



hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina (CAS # 31106-82-8) (2.42 g, 9.56 mmol) se añadió a una mezcla de hidrobromuro de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ol (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 (30 min de separación). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se particionó entre $NaHCO_3$ acuoso medio saturado y DCM. La mezcla se pasó a través de un separador de fases® ISOLUTE y la fase orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (acetona/heptano, 0-50%) para proporcionar el compuesto del titulo. MS (ESI+) *m/z* 241.1 (M+H).

Intermediario 2-7.

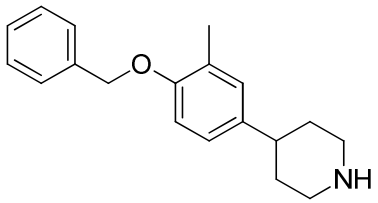
Intermediario 2-7-A. 4-(4-(benciloxi)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.



A una suspensión del **Intermediario 2-1** (10 g, 34.3 mmol) y K_2CO_3 (10 g, 72.4 mmol) en DMF (100 mL) se añadió bromuro de bencilo (5 ml, 42.1 mmol). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 67 h. Luego la reacción se inactivó con *N, N* -dimetilaminoetilenodiamina. Luego la mezcla se agitó durante 3 horas, y luego se

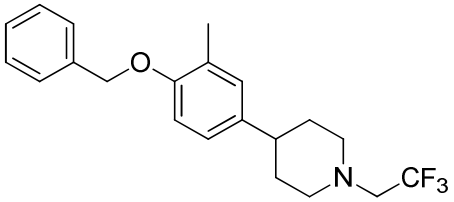
diluyó con $H_2O/KHSO_4$ acuoso saturado (3/1 aproximadamente). Luego la mezcla se extrajo con EtOAc. Luego la capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y luego se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 326.3 (M-*t*Bu+2H)

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



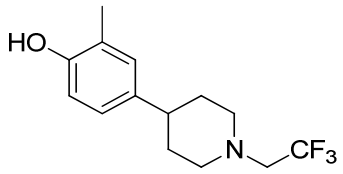
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga a la preparación del **Intermediario 2-3-A** utilizando 4-(4-(benciloxi)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de *terc-butil*o. MS (ESI+) *m/z* 282.0 (M+H).

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



A una suspensión del **Intermediario 2-7-B** (5 g, 17.77 mmol) y K_2CO_3 (5 g, 36.2 mmol) en DMF (40 mL) se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (CAS# 6226-25-1) (4 mL, 27.8 mmol). Luego la mezcla se agitó a 40° C durante 23 horas. Luego la reacción se inactivó con H_2O. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego la mezcla se extrajo con EtOAc. Luego la capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida 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).

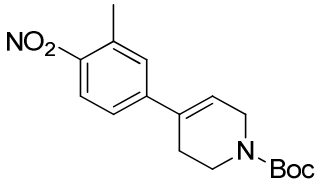
Intermediario 2-7. 2-metil-4-(1-(2,2,2-trifluoroetilo)piperidin-4-il)fenol.



Una mezcla del **Intermediario 2-7-C** (4.9 g, 13.48 mmol) y Pd/C (10%) (500 mg, 13.48 mmol) en MeOH (100 mL) se agitó bajo atmósfera de H_2 durante 12 horas. Luego la mezcla se filtró a través de un conector de Celite®, que se enjuago con una mezcla de EtOAc/MeOH (2/1 aproximadamente). Luego el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 274.3 (M+H).

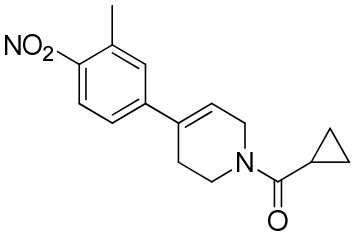
Intermediario 2-8.

Intermediario 2-8-A. 4-(3-metil-4-nitrofenil)-5,6-dihidropiridina-1(2*H)* -carboxilato de terc-butilo



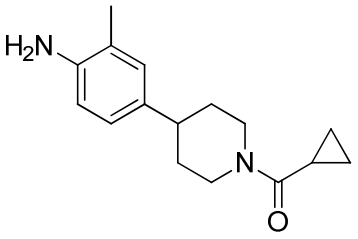
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga a la preparación del **Intermediario 2-1-A** usando 4-bromo-2-metil-1-nitrobenceno (CAS # 52414-98-9) y 4-(4,4,5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H)*-carboxilato de *terc-butil*o. MS (ESI-) *m/z* 317.2 (M-H).

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



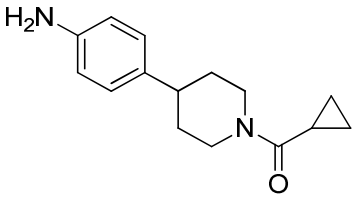
El compuesto del título se sintetizó a partir del **intermediario 2-8-A** de una manera similar a la descrita para la síntesis del **Intermediario 2-3.** MS (ESI+) *m/z* 287.2 (M+H).

Intermediario 2-8. (4-(4-amino-3-metilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona.



Una mezcla del **Intermediario 2-8-B** (5.98 g, 20.89 mmol) y Pd/C (10%) (1.11 g) en EtOH (104 mL) se agitó bajo atmósfera de H_2 durante 8 horas. Luego la mezcla se filtró a través de un conector de Celite®, que se enjuago con EtOH. El filtrado se concentró. El residuo resultante se volvió a someter a las mismas condiciones de reacción durante 8 horas, y la mezcla se filtró a través de un conector de Celite®, que se enjuagó con EtOH. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (0.2% Et_3N en heptano/EtOAc = 1/0 a 0/1) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 259.3 (M+H).

Intermediario 2-9. (4-(4-aminofenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona.

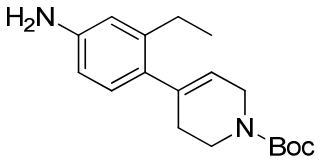


El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-1-nitrobenceno (CAS# 586-78-7). La reacción de 4-bromo-1-nitrobenceno con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) -5,6-dihidropiridina-1(2*H)* carboxilato de *terc* -butilo (CAS # 286961-14-6), de una manera análoga al **Intermediario 2-1-A,** proporcionó la amina Boc protegida que se desprotegió de manera análoga a la transformación descrita en **el Intermediario 2-3-A.** La sal de TFA resultante de la amina luego se hizo reaccionar con cloruro de ciclopropanocarbonilo de manera análoga al procedimiento descrito para **el Intermediario**

2-5-D. El producto resultante se sometió a hidrogenación concomitante y reducción nitro en una forma similar a la descrita para la síntesis del **Intermediario 2-1** para proporcionar (4-(4-aminofenil) piperidin-1-il)(ciclopropil) metanona. MS (ESI+) *m/z* 245.1 (M+H).

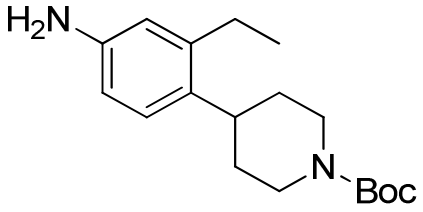
Intermediario 2-10.

Intermediario 2-10-A. 4-(4-amino-2-etilfenil)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*) -carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de 4-bromo-3-etilanilina (CAS# 52121-42-3, 5 g, 24.99 mmol), 2-*(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)*-4,4, 5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (9.66 g, 31.2 mmol), y aducto de Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2 (1.02 g, 1.25 mmol) en DMF (100 ml) se añadió fosfato de potasio acuoso 2M (37.5 ml, 75.0 mmol). Luego la mezcla se agitó a 110° C durante 50 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc. Luego la capa orgánica se separó de la capa acuosa, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida 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).

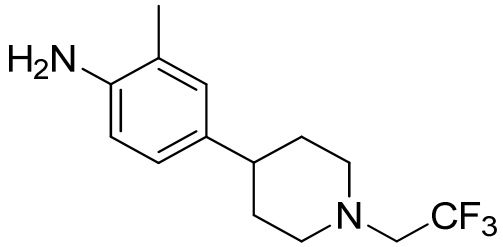
Intermediario 2-10. 4-(4-amino-2-etilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución del **Intermediario 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 llenó de nuevo con hidrógeno desde 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).

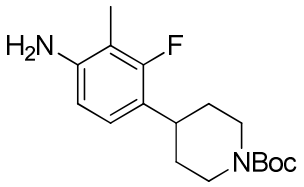
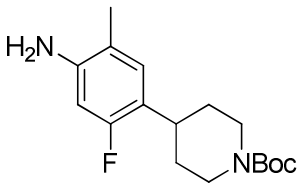
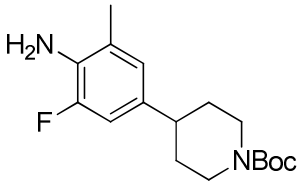
Intermediario 2-11. 2-metil-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)anilina.



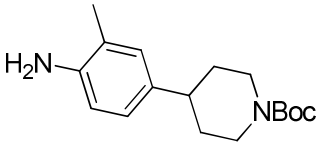
El compuesto del título se sintetizó a partir del **Intermediario 2-8-A.** La desprotección del **intermediario 2-8-A** con TFA, en una manera análoga al procedimiento descrito para **el intermediario** 2-3-A, proporcionó la sal de TFA de la amina que se hizo reaccionar con trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo de manera análoga al procedimiento descrito en **el Intermediario** 2-7-C. El producto resultante se hidrogenó de manera análoga a la transformación descrita en **el Intermediario 2-8** para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 273.3 (M+H).

Intermediario 2-12. Los siguientes compuestos se prepararon mediante el acoplamiento de la anilina de bromo apropiada material de inicio como se indica en la tabla y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como se describe en **el Intermediario 2-10-A,** seguido por hidrogenación catalizada por paladio de manera análogo al **Intermediario 2-10.**

Intermediario	**Estructura/Nombre químico**	**Material de inicio**	**Datos MS o RMN**

2-12-1	 **4-(4-amino-2-fluoro-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**	4-bromo-3-fluoro-2-metilanilina (CAS# 127408-03-1)	MS (ESI+) *m/z* 309.3 (M+H)
2-12-2	 **4-(4-amino-2-fluoro-5-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**	4-bromo-5-fluoro-2-metilanilina (CAS# 52723-82-7)	MS (ESI+) *m/z* 253.2 (M-*t*-Bu+2H)
2-12-3	 **4-(4-amino-3-fluoro-5-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**	4-bromo-2-fluoro-2-metilanilina (CAS# 429683-46-5)	MS (ESI+) *m/z* 253.2 (M-*t*-Bu+2H)

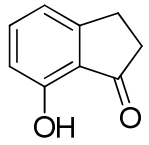
Intermediario 2-13. 4-(4-amino-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió Pd/C (10% húmedo) (0.251 g, 2.356 mmol) a una solución del **Intermediario 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_2 y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 3 horas. Aproximadamente 5 g de Celite® y 20 µL de NH_4Cl acuoso saturado se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla se filtró a través de un conector de Celite® que se enjuago con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se utilizó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 (br.s, 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).

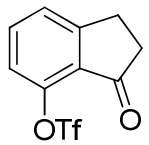
Intermediario 3-1.

Intermediario 3-1-A. 7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona



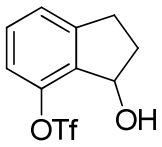
Como se describe en *Heterocicles,* 27(2), 407-21; 1988, una mezcla de 3-cloropropanoato de fenilo (CAS # 24552-27-0, 7 g, 37.9 mmol) y $AlCl_3$ (20.22 g, 152 mmol) se calentó a 100º C durante 1 hora, luego a 180º C durante 2 horas y, posteriormente, se enfrió a temperatura ambiente. Luego el exceso de $AlCl_3$ se inactivó con HCl 1N. La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se pasaron a través de un separador de fases ISOLUTE®. El filtrado se concentró para proporcionar 7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*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).

Intermediario 3-1-B. trifluorometanosulfonato de 3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo



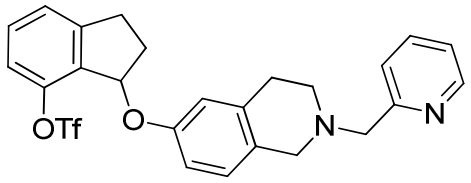
Se añadió por goteo anhídrido trifluorometanosulfónico (800 µl, 4.74 mmol) a una solución del **Intermediario 3-1-A** (500 mg, 3.37 mmol) y piridina (820 µl, 10.14 mmol) en DCM (7 ml) a 0° C. La suspensión resultante se agitó a 0° C durante 60 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua, seguido por HCl 1N (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).

Intermediario 3-1-C. trifluorometanosulfonato de (±)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo



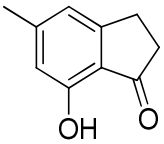
Se añadió borohidruro de sodio (126 mg, 3.33 mmol) a una solución del **Intermediario 3-1-B** (932.1 mg, 3.33 mmol) en MeOH (20 mL) a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C durante 1 h y luego se particionó entre agua y DCM. La mezcla se pasó a través de un separador de fase ISOLUTE®. La capa orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN400 MHz, Cloroformiato-*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).

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



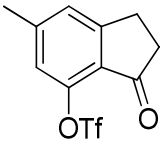
Se añadió DIAD (150 µl, 0.771 mmol) a una mezcla del **Intermediario 3-1-C** (164 mg, 0.581 mmol), **Intermediario 2-6** (130 mg, 0.541 mmol), y tri-*n*-butilfosfina (200 µl, 0.770 mmol) en DCM (6 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, y luego se particionó entre DCM y salmuera medio saturada. La mezcla se pasó a través de un separador de fases ISOLUTE® y la fase orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 505.1 (M+H).

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



El intermediario 3-1-D fue sintetizado utilizando el mismo procedimiento para el **Intermediario 3-1-A,** comenzando con 3-cloropropanoato de *m-tolil*o (CAS# 158304-80-4). ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformiato-*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).

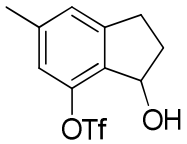
Intermediario 3-1-E. trifluorometanosulfonato de 6-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo



El **intermediario 3-1-E** se sintetizó usando el mismo procedimiento para el **Intermediario 3-1-B** comenzando con **el intermediario 3-1-D.** ^{1}H RMN (400 MHz,

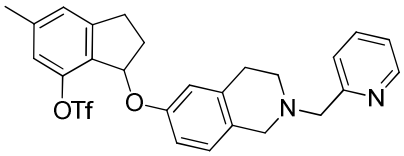
Cl*o*roformiato 7.21 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.11-3.02 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

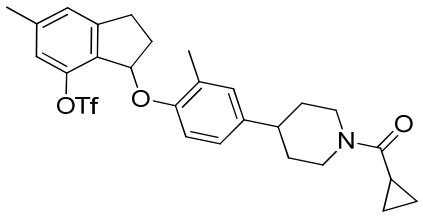
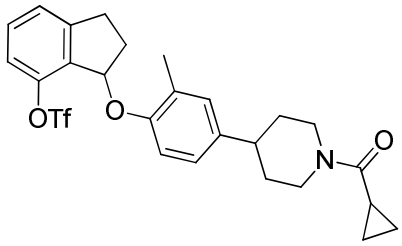
Intermediario 3-1-F. trifluorometanosulfonato de 3-hidroxi-6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo



El **intermediario 3-1-F** se sintetizó usando el mismo procedimiento para el **Intermediario 3-1-C** comenzando con **el intermediario 3-1-E.** ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformiato-*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).

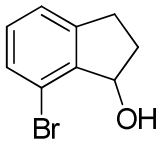
Intermediario 3-2. Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos similares a los descritos anteriormente para **el intermediario 3-1** usando los materiales de partida apropiados como se indica a continuación.

Intermediario	**Estructura/Nombre químico**	**Material(es) de partida**	**Datos MS o RMN**
3-2-1	 **trifluorometanosulfonato de (±)-6-metil-3-((2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi) -2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo**	**Intermediario 3-1-F** e **Intermediario 2-6**	MS (ESI+) *m/z* 518.5 (M+H)

3-2-2	 **Trifluorometansulfonato de (±)-3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo**	**Intermediario 3-1-F** e **Intermediario 2-3**	MS (ESI+) *m/z* 538.3 (M+H)
3-2-3	 **Trifluorometansulfonato de (±)-3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo**	**Intermediario 3-1-C** e **Intermediario 2-3**	MS (ESI+) *m/z* 524.2 (M+H)

Intermediario 3-3.

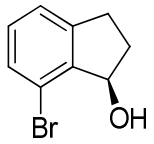
Intermediario 3-3-A. (±)-7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol



Se añadió borohidruro de sodio (0.090 g, 2.369 mmol) a una solución de 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (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, luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas la mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM, y luego se añadió cloruro de amonio acuoso saturado. Luego la mezcla se pasó 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. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformiato-*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).

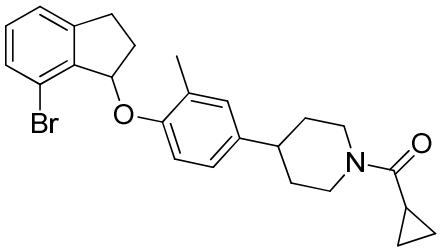
Intermediario 3-3-B. (-)-R-7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol



Se añadió por goteo trietilamina (1.45 ml, 10.42 mmol) 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 bajo 45° C controlando la tasa de la adición. Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se enfrió a 0° C en un baño de hielo y se agitó durante 30 min. Luego la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. 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) (CAS# 192139-92-7) (0.013 g, 0.021 mmol) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 h antes de ser calentada a 60° C durante 24 h más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre EtOAc y salmuera medio saturada. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con DCM al 100% para proporcionar (-)-7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (> 98% *ee).* ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformiato-*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 de (-)-*R* -7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol se confirmó mediante difracción de rayos X en un único cristal.

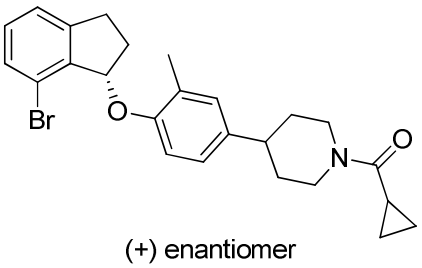
El exceso enantiomérico de 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol se determinó mediante SFC quiral usando CHIRALPAK® OD-H, IPA al 10% en CO_2; (-)-7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (t_r = 4,87 min) y (+)-7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (t_r = 5.58 min).

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



Se añadió dimorfolido azodicarboxílico (CAS# 10465-82-4; 502 mg, 1.960 mmol) a una solución del **Intermediario 3-3-A** (348 mg, 1.633 mmol), **Intermediario 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 particionó entre DCM y agua, y luego se pasó a través de un separador de fases ISOLUTE® ®. Se añadió celite® a la capa orgánica y la mezcla resultante se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 454.2 (M+H).

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

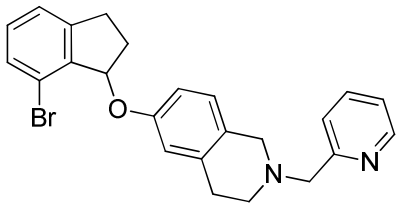
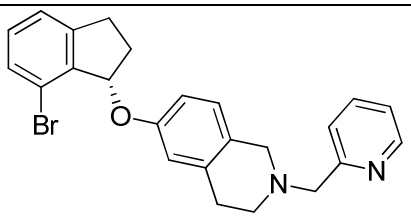


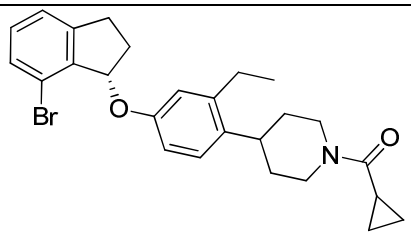
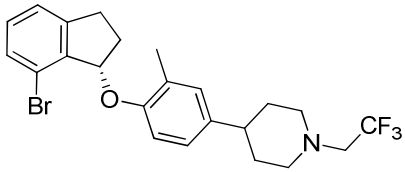
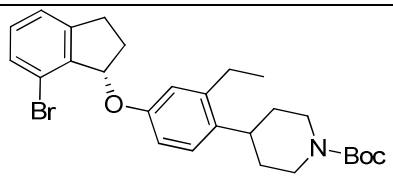
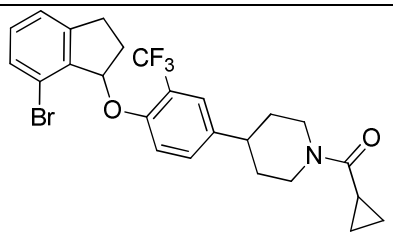
(+) enantiomer

El **Intermediario 3-3-B** se sometió a 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).

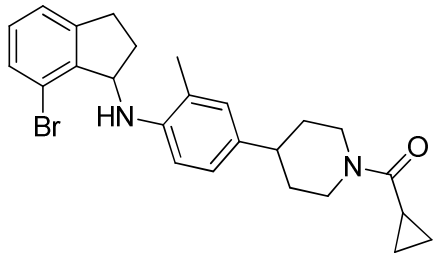
El exceso enantiomérico de (4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxi) -3-metilfenil) piperidin-1-il) (ciclopropil)metanona se determinó mediante SFC quiral utilizando CHIRALPAK ® OJ-H IPA al 5-55% gradiente en CO_2, 5mL/min; (+)-(4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-metilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona (T_r = 2.38 min) y (-)-(4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-metilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona (T_r = 2.70 min).

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

Intermediario	**Estructura/Nombre químico**	**Material(es) de partida**	**Datos MS o RMN**
3-4-1	 **(±)-6-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**	**Intermediario 2-6** e **Intermediario 3-3-A**	MS (ESI+) *m/z* 435.2 (M+H)
3-4-2	 **(±)-(S)-6-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina**	**Intermediario 2-6** e **Intermediario 3-3-B**	MS (ESI+) *m/z* 435.1 (M+H)

3-4-3	 **(±)-(S)-(4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-etilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona**	**Intermediario 2-4-5** e **Intermediario 3-3-B**	MS (ESI+) *m/z* 468.2 (M+H)
3-4-4	 **(+)-(S)-4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina**	**Intermediario 2-7** e **Intermediario 3-3-B**	MS (ESI+) *m/z* 468.6 (M+H)
3-4-5	 **4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-i)oxi)-2-etilfenil)piperidina-1-carboxilato de (S)-*ter*c-butilo**	**Intermediario 2-2** e **Intermediario 3-3-B**	MS (ESI+) *m/z* 500.2 (M+H)
3-4-6	 **(±)-(4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona**	**Intermediario 2-4-2** e **Intermediario 3-3-A**	MS (ESI+) *m/z* 508.2 (M+H)

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

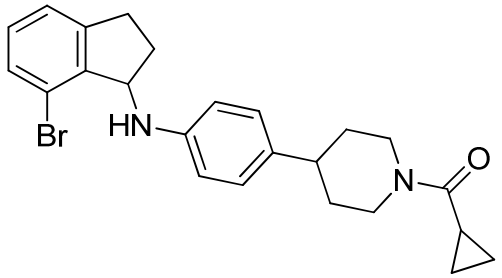


Una solución de 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (160 mg, 0.759 mmol) y el **Intermediario 2-8** (196 mg, 0.759 mmol) en ácido acético glacial (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (161 mg, 0.759 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió otra porción de triacetoxiborohidruro de sodio (161 mg, 0.759 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h. Se añadió otra porción de triacetoxiborohidruro de sodio (161 mg, 0.759 mmol), y después la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 mL) y el pH de la mezcla se ajustó mediante la adición de NH_4OH al 33% a ~11. Luego la mezcla resultante se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida(0-40% AcOEt /heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 453.2 (M+H).

Intermediario 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**

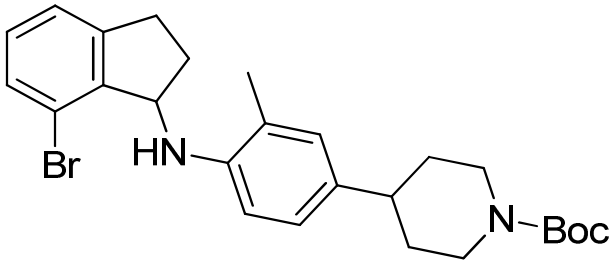
El exceso enantiomérico de (±)-(4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) amino) -3-metilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona se alcanzó mediante SFC quiral utilizando una columna CHIRALCEL® OJ-H con MeOH al 25% en CO_2 para proporcionar (+)-(4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona (t_r = 2.93 min) y (-)-(4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona (t_r = 3.58 min).

Intermediario 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 usando un procedimiento similar al descrito en **el Intermediario 3-5-A. a)** comenzando con el **Intermediario** 2-9. MS (ESI+) *m/z* 439.2 (M+H).

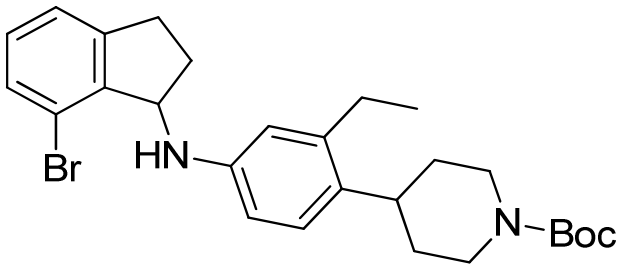
Intermediario 3-5-C. 4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo



Una mezcla de 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (400 mg, 2.00 mmol), 4-(4-amino-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de *terc* -butilo **(Intermediario 2 -13)** (600 mg, 2.07 mmol), y TsOH.H_2O (50 mg, 0.263 mmol) en tolueno/dimetilacetamida (20 mL/ 5 ml) se agitó bajo condiciones de reflujo durante 19 horas, y luego se enfrió a 0° C y, luego se diluyó con CH_2Cl_2 (10 mL). Luego a la mezcla de reacción se añadió $NaB(OAc)_3H$ (1 g, 4.72 mmol), seguido por AcOH (2 mL). Luego la mezcla se agitó a 0° C durante 2 h, y luego se vertió en H_2O. Luego la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5%, H_2O, y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y luego se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante

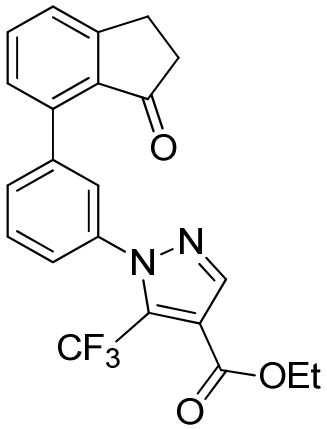
cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 85/15) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 485.3 (M+H).

Intermediario 3-5-D. 4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidina-1-carboxilato de (±)-terc-butilo



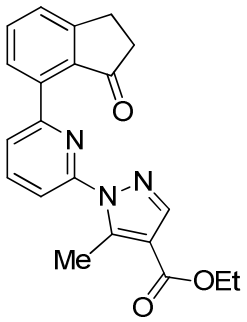
El compuesto del título se preparó mediante una reacción de 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona con 4-(4-amino-2-etilfenil) piperidina-1-carboxilato de *terc* -butilo **(Intermediario 2-10)** por el procedimiento similar descritó en la síntesis del **Intermediario 3-5-C.** MS (ESI+) *m/z* 499.3 (M+H).

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



Se añadió aducto de $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (87 mg, 0,107 mmol) a una mezcla de 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (225 mg, 1.066 mmol) y **Intermediario 1-6-1** (481 mg, 1.173 mmol) en dioxano (5 mL) y K_3PO_4 acuoso 2M (1.1 ml, 2.132 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80° C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió Celite®. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando gel de sílice con un gradiente de 0-50% EtOAc/heptano para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 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 (q, 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).

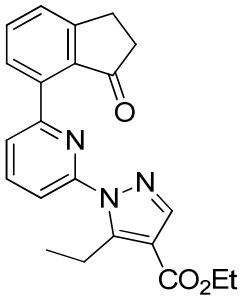
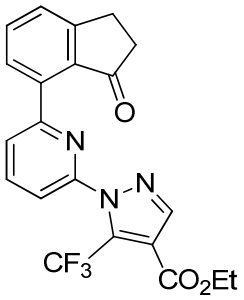
Intermediario 3-7. 5-metil-1-(6-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

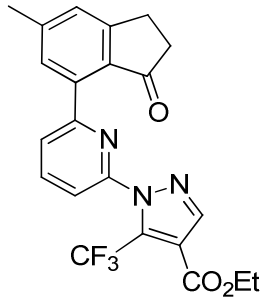
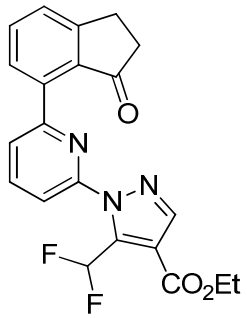
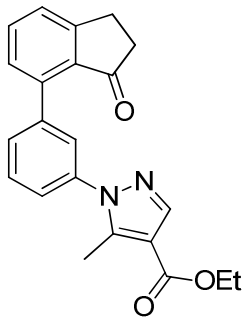


A una mezcla del **Intermediario 1-3** (1.03 g, 3.31 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.84 g, 3.31 mmol), KOAc (0.65 g, 6.61 mmol) en dioxano (11 ml) se añadió aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,6′-dimetoxi-1,1′-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio(II) metil-t-butileter(CAS # 1028206-58-7; 0.11 g, 0.165 mmol). Luego la mezcla se agitó a 120° C bajo irradiación de microondas durante 45 minutos. Luego a la mezcla se añadió una solución de 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (0.66 g, 3.14 mmol) en dioxano (11 ml), seguido por carbonato de sodio (1M en agua; 8.3 mL, 8.27 mmol) y aducto de $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (CAS # 95464-05-4; 0.14 g, 0.165 mmol). Luego toda la mezcla se agitó bajo irradiación de microondas durante 30 min a 110° C. Se añadió Celite® a la

mezcla de reacción y la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (0-50% EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 362.3 (M+H).

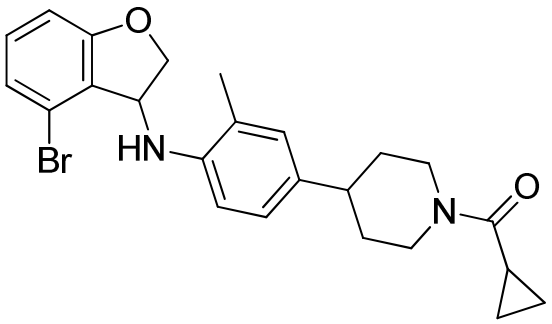
Intermediario 3-8. Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos similares a los descritos anteriormente para **el intermediario 3-7** usando los materiales de partida apropiados.

Intermediario	**Estructura/Nombre químico**	**Material(es) de partida**	**Datos MS o RMN**
3-8-1	 **5-etil-1-(6-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**	**Intermediario 1-4-2** y 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona	MS (ESI+) *m/z* 376.3 (M+H).
3-8-2	 **1-(6-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**	**Intermediario 1-2-1** y 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona	MS (ESI+) *m/z* 416.2 (M+H).

3-8-3	 **1-(6-(6-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**	**Intermediario 1-2-1** e **Intermediario 3-1-E**	MS (ESI+) *m/z* 430.3 (M+H).
3-8-4	 **5-(difluorometil)-1-(6-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**	**Intermediario 1-4-6** y 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona	MS (ESI+) *m/z* 398.3 (M+H).
3-8-5		**Intermediario 1-5** y 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona	MS (ESI+) *m/z* 361.3 (M+H).

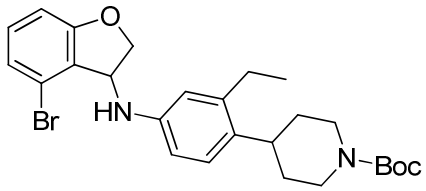
	5-metil-1-(3-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo		

Intermediario 3-9. (±)-(4-(4-((4-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona



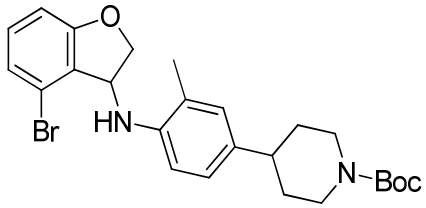
Se añadió cianoborohidruro de sodio (377 mg, 6.00 mmol) a una solución del **Intermediario 2-8** (776 mg, 3.00 mmol), 4-bromobenzofurano-3 (2H) -ona (CAS# 1020966-78-2; 640 mg, 3.00 mmol), y AcOH (860 µl, 15.00 mmol) en MeOH (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas antes de añadir otra porción de cianoborohidruro de sodio (377 mg, 6.00 mmol). Después de un total de 24 horas de agitación, la mezcla de reacción se particionó entre CH_2Cl_2 y bicarbonato de sodio acuoso saturasdo. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases y el filtrado se concentró sobre Celite®. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 457.3 (M+H).

Intermediario 3-10. 4-(4-((4-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)amino)-2-etilfenil)piperidina-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-benzofuran-1-ona y 4-(4-amino-2-etilfenil)piperidina-1-carboxilato de t*erc* -butilo **(Intermediario 2-10)** mediante un método similar al descrito para la síntesis del **Intermediario 3-5-C** pero utilizando $NaCNBH_3$ en lugar de NaB $(OAc)_3H$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 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 (br.s, 2H), 3.93 (br.s, 1H), 2.78-2.70 (m, 3H), 2.62 (q, *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).

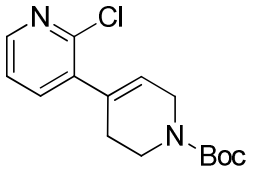
Intermediario 3-11. 4-(4-((4-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)amino)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-benzofuran-1-ona y 4-(4-amino-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de t*erc* -butilo (**Intermediario 2-13**) mediante un método similar al descrito para la síntesis del **Intermediario 3-5-C** pero utilizando $NaCNBH_3$ en lugar de NaB $(OAc)_3H$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 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 (br.s, 2H), 3.85 (s, 1H), 2.78 (br.s, 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).

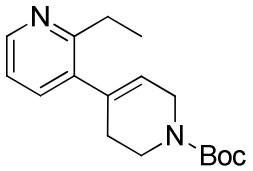
Intermediario 3-12.

Intermediario 3-12-A. 2-cloro-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridina]-1'(2'*H*)-carboxilato de terc-butilo



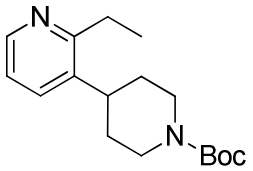
A una solución de 3-bromo-2-cloropiridina (CAS# 52200-48-3, 2.89 g, 15 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan -2-il) -5,6-dihidropiridina-1(2*H)*-carboxilato de tercbutilo (CAS# 286961-14-6, 4.87 g, 15.75 mmol) en tolueno (100 mL)/etanol (15 mL) se añadió solución de Na_2CO_3 2N (22.5 ml, 45.0 mmol) y Pd $(PPh_3)_4$ (0.87 g, 0.75 mmol). Luego la mezcla se agitó a 120° C durante 2 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y luego se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 1/2) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 295.1, 297.1 (M+H).

Intermediario 3-12-B. 2-etil-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridina]-1'(2'*H*)-carboxilato de terc-butilo



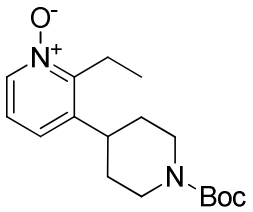
A una solución de 2-cloro-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridina]-1'(2'*H)*-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3.39 mmol) en THF (20 ml) se añadió aducto de $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2C_2$ (0.208 g, 0.254 mmol) y K_2CO_3 sólido (1.407 g, 10.18 mmol), seguido de dietilzinc (15% por peso en tolueno, 10.68 mL). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego a 50° C durante 3 h. La reacción a 0° C se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. Luego la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y luego se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida 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).

Intermediario 3-12-C. 4-(2-etilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



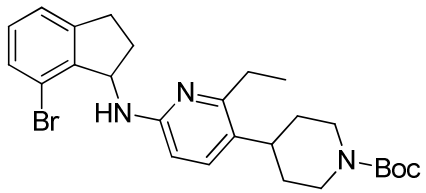
Una mezcla de 2-etil-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridina]-1'(2H)-carboxilato de terc-butilo (810 mg, 2.81 mmol) y Pd/C al10% humedo (299 mg, 0.281 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de *hidrógeno* durante 0.5 h. Luego la mezcla de reacción se filtró a través de un conector de Celite®, que se enjuago con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 291.4 (M+H).

Intermediario 3-12-D. 1-óxido de 3-(1-*(terc-butoxicarbonil)*piperidin-4-il)-2-etilpiridina



A una solución de 4-(2-etilpiridin-3-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 1.2 mmol) en cloroformo (15 mL) m-CPBA (77% de pureza, 520 mg, 3.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. Luego la reacción se inactivó con $Na_2S_2O_3$ 1N, y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Luego se añadió a la mezcla $NaHCO_3$ acuoso saturado. Luego la mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y luego se concentraron. El residuo resultante se absorbió sobre gel de sílice, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (0 a 15% MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 307.2 (M+H).

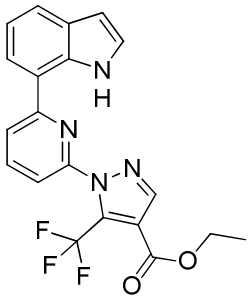
Intermediario 3-12. 4-(6-((7-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)-2-etilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo



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 3-(1-*(terc-butoxicarbonil)* piperidin-4-il) -2-etilpiridina 1-óxido (250 mg, 0.816 mmol) y DIPEA (143 μL, 0.816 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml), se añadió PyBrOP (761 mg , 1.632 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 76 h. La reacción se inactivó con solución de ácido cítrico 1N. Luego la bi-capa se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y luego se concentraron. El residuo resultante se absorbió sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (0 a 60% EtOAc en CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 499.9 (M+H).

Intermediario 4-1.

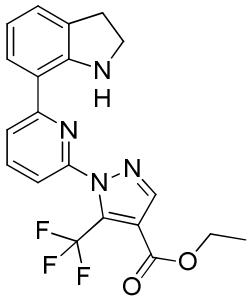
Intermediario 4-1-A. 1-(6-*(1H-indol-7-il)* piridin-2-il) -5-(trifluorometil) -1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (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) -*1H-indol* (CAS# 642494-37-9; 448 mg, 1.842 mmol) y el **Intermediario 1-1** (600 mg, 1.648 mmol) en acetonitrilo (8.0 mL) y 1.0 M Na_2CO_3 (5.27 mL, 5.27 mmol). La mezcla de reacción se selló y se agitó a 70° C durante 16 h, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un conector de Celite®. El filtrado se diluyó con

EtOAc y la capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100/0 a 50/50) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 401.1 (M+H).

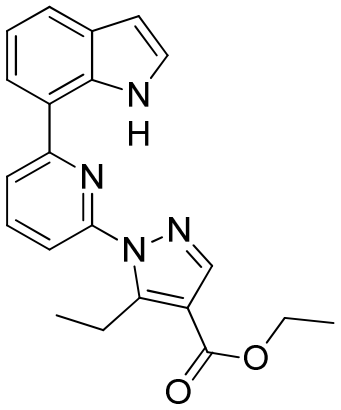
Intermediario 4-1. 1-(6-(6-indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



Se añadió trietilsilano (CAS# 617-86-7; 1.08 g, 9.24 mmol) y TFA (1.05 g, 9.24 mmol) a una solución del **Intermediario 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 luego se concentró El residuo resultante se particionó entre EtOAc y $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica aislada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100/0 a 50/50) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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 (q, *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).

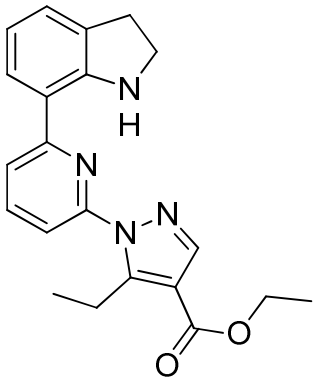
Intermediario 4-2.

Intermediario 4-2-A. 1-(6-*(1H-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) y el **Intermediario 1-4-2** (1 g, 3.08 mmol) en acetonitrilo (16 mL) y Na_2CO_3 1.0 M (9.25 ml, 9.25 mmol). La mezcla de reacción se selló y se agitó a 70° C durante 16 h. Luego la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y luego se filtró a través de un conector de Celite®. El filtrado se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0-50% gradiente de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 361.3 (M+H).

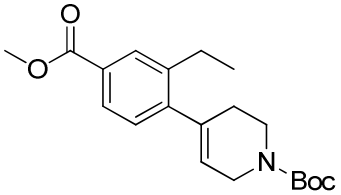
Intermediario 4-2. 5-etil-1-(6-(indolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



Se añadió trietilsilano(2.7 mL, 17 mmol) y TFA (1.3 mL, 17 mmol) a una solución del **Intermediario 4-2-A** (611 mg, 1.7 mmol) en diclorometano (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y luego se concentró. El residuo resultante se particionó entre EtOAc y $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica aislada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre en gel sílice (0-50% gradiente de EtOAc/hepatano) para proporcionar el compuesto del titulo. MS (ESI+) *m/z* 363.3 (M+H).

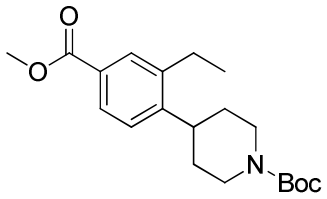
Intermediario 5-1.

Intermediario 5-1-A. 4-(2-etil-4-(metoxicarbonil)fenil)-5,6-dihidropiridina-1(2*H)* - carboxilato de terc-butilo



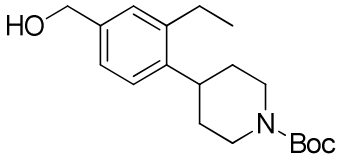
A una mezcla de 4-bromo-3-benzoato de metilo (CAS# 1008769-90-1) (1.4 g, 5.76 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H)* - carboxilato de terc-butilo (CAS# 286961-14-6, 2.32 g, 7.49 mmol) en DMF (20 ml) se añadió fosfato de potasio acuoso 2.0M (8.64 ml, 17.28 mmol), seguido por aducto de $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (260 mg, 0.317 mmol). La mezcla se agitó a 110° C durante 2,0 hora, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un conector de Celite®. El filtrado se diluyó con EtOAc. Luego la capa orgánica se lavó con H_2O, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre en gel sílice (0-50% gradiente de EtOAc/hepatano) para proporcionar el compuesto del titulo. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformiato-*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 (br. s., 1 H) 4.04 (br. s., 2 H) 3.91 (s, 3 H) 3.63 (t, *J*=5.49 Hz, 2 H) 2.65 (q, *J*=7.58 Hz, 2 H) 2.34 (br. s., 2 H) 1.51 (s, 9 H) 1.22 (t, *J*=7.58 Hz, 3 H).

Intermediario 5-1-B. *4*-(2-etil-4-(metoxicarbonil)fenil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla del **Intermediario 5-1-A** (1.75 g, 5.07 mmol) y Pd/C al 10% (175 mg) en EtOH (200 mL) se agitó bajo atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un conector de Celite® que después se enjuagó con EtOH. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título directamente. ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformiato-*d*) δ 7.81-7.88 (m, 2 H) 7.23-7.26 (m, 1 H) 4.27 (br. s., 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 (q, *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).

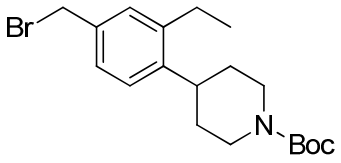
Intermediario 5-1. 4-(2-etil-4-(hidroximetil)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución del **Intermediario 5-1-B** (1.3 g, 3.74 mmol) en THF (16 mL) se añadió por goteo una solución de hidruro de litio aluminio 1.0 M en THF (4.5 ml, 4.5 mmol). Luego la mezcla se agitó a 0º C durante 1 h. La reacción se inactivó con solución de NaOH 0.5 M, y luego se diluyó con H_2O y EtOAc. Luego la mezcla se filtró a través de un conector de Celite®. Luego la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre en gel sílice (0-50% gradiente de EtOAc/hepatano) para proporcionar el compuesto del titulo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 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 (q,

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).

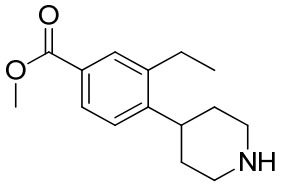
Intermediario 5-2. 4-(4-(bromometil)-2-etilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió trifenilfosfina (723 mg, 2.76 mmol) y CBr_4 (916 mg, 2.76 mmol) a una solución del **Intermediario 5-1** (840 mg, 2.63 mmol) en diclorometano (14 mL). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (0-20% gradiente de EtOAc/hepatano) para proporcionar el compuesto del titulo. MS (ESI+) *m/z* 326.2 (M-*t*Bu+2H).

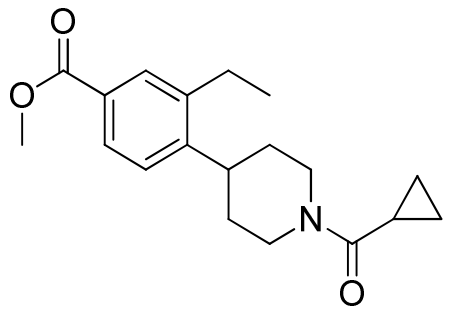
Intermediario 5-3.

Intermediario 5-3-A. 3-etil-4-(Piperidin-4-il)benzoato de metilo



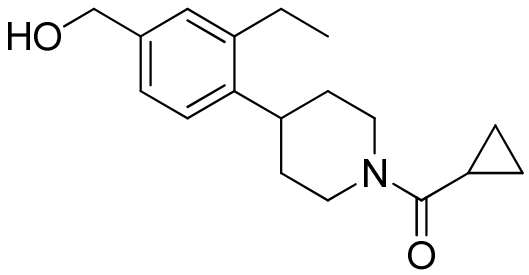
Una mezcla del **Intermediario 5-1-B** (3.5 g, 10.1 mmol) y TFA (10 ml) en CH_2Cl_2 (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h, y luego se concentró. El residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2, que después se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y después se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 248.3 (M+H).

Intermediario 5-3-B. 4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il) -3-etilbenzoato de metilo



A una solución del **Intermediario 5-3-A** (2.23 g, 9.02 mmol) y trietilamina (1.89 mL, 13.5 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) a 0º C se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (1.13 g, 10.8 mmol). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Luego la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Luego la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y luego se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida 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).

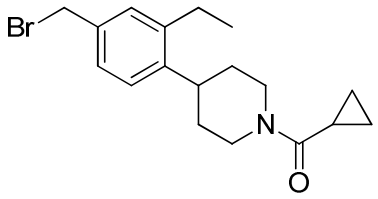
Intermediario 5-3-C. ciclopropil(4-(2-etil-4-(hidroximetil) fenil) piperidin-1-il)metanona



A una solución del **Intermediario 5-3-B** (4.2 g, 13.3 mmol) en THF (50 ml) a 0º C se añadió $LiBH_4$ (2M en THF, 20 ml, 40 mmol), seguido por MeOH (3.2 mL). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego a 60° C durante 2 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado a 0 ºC. La mezcla se concentró, y luego se diluyó con salmuera, y luego se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicas

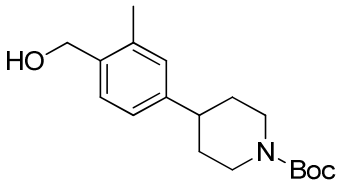
combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y luego se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (heptano/EtOAc = 1/0 a 0/1) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 288.3 (M+H).

Intermediario 5-3. (4-(4-(bromometil)-2-etilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona



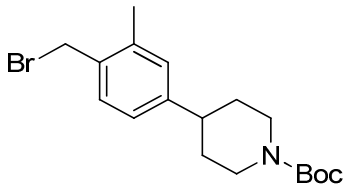
A una solución del **Intermediario 5-3-C** (600 mg, 2.09 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se añadió CBr_4 (1.04 g, 3.13 mmol) seguido por PPh_3 (0.82 g 3.13 mmol). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2, y después se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (heptano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 350.3, 352.1 (M+H).

Intermediario 5-4. 4-(4-(hidroximetil)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



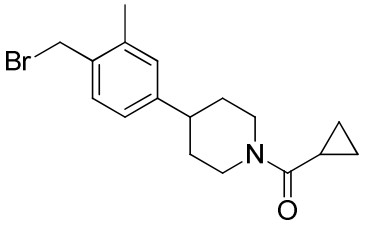
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-2-metilbenzoato (CAS# 148547-19-7) como se describió en la síntesis del **Intermediario 5.1.** MS (ESI+) *m/z* 306.2 (M+H).

Intermediario 5-5. 4-(4-(bromometil)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se sintetizó a partir del **Intermediario 5-4** mediante el método descrito para la síntesis del **Intermediario 5-2.** MS (ESI+) *m/z* 368.3 (M+H).

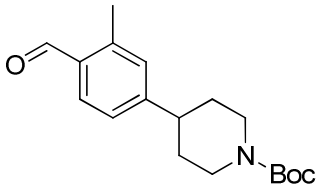
Intermediario 5-6. (4-(4-(bromometil)-3-metilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo como se describe en la síntesis del **Intermediario 5-3.** MS (ESI+) *m/z* 336.1 (M+H).

Intermediario 6-1.

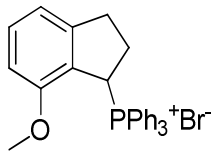
Intermediario 6-1-A. 4-(4-formil-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una mezcla *de* 4-(4-(hidroximetil)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, **Intermediario 5-4,** (1.04 g, 3.41 mmol) y H_2O (0.06 ml, 3.41 mmol) en CH_2Cl_2 (34 mL) se añadió peryodinano Dess-Martin (1.59 g, 3.75 mmol). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaOH 1 N (15 mL), y luego se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases ISOLUTE® ®, y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz,

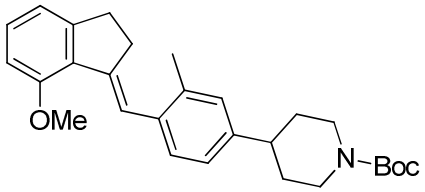
$CDCl_3$) δ 10.24 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 4.36-4.22 (m, 2H), 2.89-2.76 (m, 2H), 2.76-2.62 (m, 4H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

Intermediario 6-1-B. bromuro de (7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)trifenilfosfonio



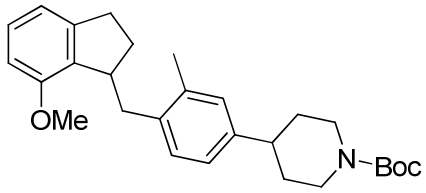
Una mezcla de 7-metoxiindan-1-ol (CAS# 34985-44-9) (0.86 g, 5.23 mmol) y bromhidrato de trifenilfosfina (1.85 g, 5.23 mmol) en tolueno (10.5 ml) se agitó a 90° C durante 16 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente. El solvente de la mezcla heterogénea resultante se decantó, y luego se añadió éter dietílico a la mezcla, que después se agitó durante 0.5 h a temperatura ambiente. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, y luego se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 409.3 (M-Br).

***Intermediario 6-1-C.* 4-(4-((7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno)metil)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**



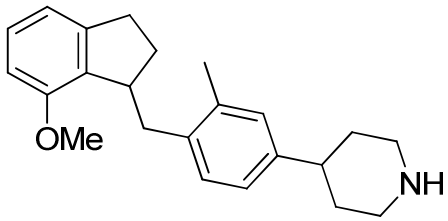
A una solución de bromuro de (7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)trifenilfosfonio (1.22 g, 2.50 mmol) en THF (12.5 ml) a temperatura ambiente se añadió *terc-butóxido* de potasio (1M en THF) (2.74 ml, 2.74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. A la mezcla de reacción se añadió una solución *de* 4-(4-formil-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.75 g, 2.49 mmol) en THF (12.5 ml). Luego la mezcla se agitó a 70° C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, y después se lavó con NH_4Cl medio saturado. La capa orgánica se pasó a través de un separador de fases ISOLUTE® ®, y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 434.3 (M+H).

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



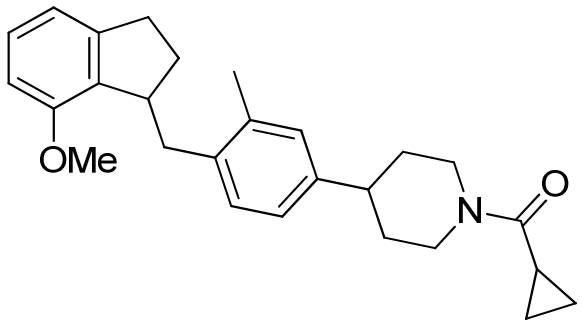
Una mezcla *de* 4-(4-((7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden) metil)-3-metilfenil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.72 g, 1.67 mmol) y Pd/C (10%, 0.09 g, 0.83 mmol) en MeOH/EtOAc (20 ml/2 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H_2 durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un conector de Celite®, que se enjuago con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 380.3 (M-*t*Bu+2H).

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



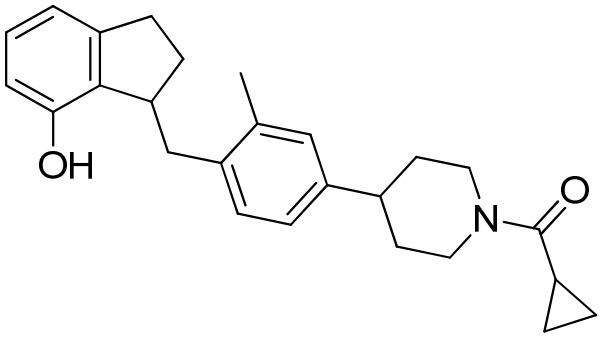
A una solución *de* 4-(4-((7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) metil) -3-metilfenil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.3 mg, 0.68 mmol) en MeOH (2 ml) a 0° C se añadió HCl 4M en dioxano) (0.34 mL, 1.37 mmol). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Luego la reacción se inactivó con Na_2CO_3 acuoso 1M (1.5 mL aproximadamente). Luego la mezcla se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Las capas organicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases ISOLUTE®, y luego se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 336.3 (M+H).

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



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 µL, 0,471 mmol) en CH_2Cl_2 (2.4 ml) a 0º C se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (23.5 µL, 0.259 mmol). La mezcla se agitó a 0º C durante 2 h, y luego se diluyó con CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó con H_2O, y pasó a través de un separador de fases, y después se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 404.3 (M+H).

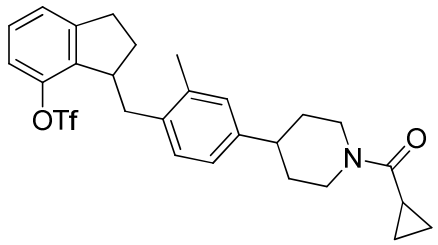
Intermediario 6-1-G. (±)-ciclopropil(4-(4-((7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)-3-metilfenil)piperidin-1-il)metanona



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 CH_2Cl_2 (6.7 ml) a -78° C se añadió una solución de BBr_3 en CH_2Cl_2 (1.34 mL, 1.34 mmol). Luego la mezcla se agitó a 0º C durante 1 h. La reacción se inactivó con una mezcla de CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ acuoso

saturado. La capa organica se pasó a través de un separador de fases ISOLUTE®®, y luego se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 390.3 (M+H).

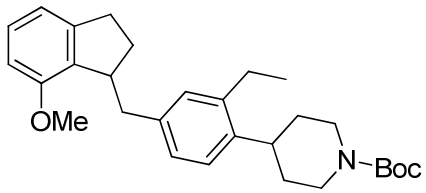
Intermediario 6-1. Trifluorometansulfonato de (±)-3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo



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 µL, 1.20 mmol) en CH_2Cl_2 (4.0 ml) a 0° C se añadió Tf_2O (95 µL, 0.56 mmol). Luego la mezcla se agitó a 0° C durante 1.5 h. La reacción se inactivó con una mezcla de HCl 1N y CH_2Cl_2. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, y luego se pasó 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).

Intermediario 6-2.

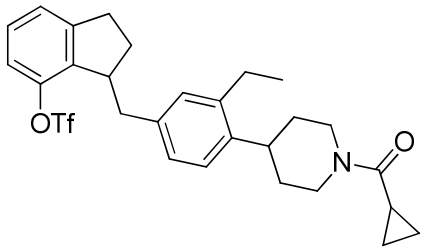
Intermediario 6-2-A 4-(2-etil-4-((7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)fenil)piperidina-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo.



El compuesto del título se sintetizó por un método similar como se describe en la síntesis del **Intermediario 6-1** (es decir, **6-1-A → 6-1-B → 6-1-C →** 6-1-D) pero

utilizando 4-(2-etil-4-(hidroximetil)fenil)piperidina-1-carboxilato de *terc-butil*o **(Intermediario 5-1)** en lugar del **Intermediario 5-4.** MS (ESI+) *m/z* 450.3 (M+H).

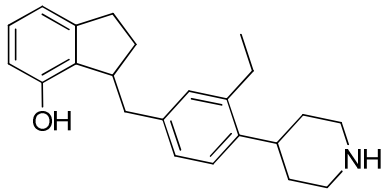
Intermediario 6-2 trifluorometansulfonato de (±)-3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo



El compuesto del título se sintetizó por el método similar al descrito para la síntesis del **Intermediario 6-1** (es decir, **6-1-D → 6-1-E → 6-1-F → 6-1-G →** 6-1) comenzando con 4-(2-etil-4-((7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)fenil)piperidina-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo, **Intermediario 6-2-A.** MS (ESI+) *m/z* 536.2 (M+H).

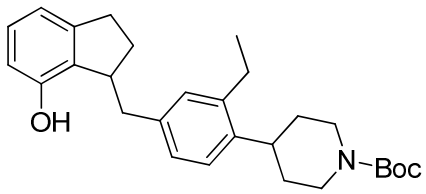
Intermediario 6-3.

Intermediario 6-3-A. (±)-3-(3-etil-4-(piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-ol



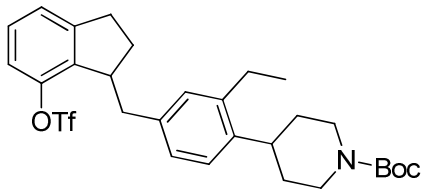
A una solución de 4-(2-etil-4-((7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, **Intermediario 6-2-A,** (1.52 g, 3.38 mmol) en CH_2Cl_2 (34 mL) a -78° C se añadió una solución de BBr_3 en CH_2Cl_2 (1 M, 10 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó a 0º C durante 1 h, y luego se diluyó con CH_2Cl_2. Luego la reacción se inactivó cuidadosamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, y luego se pasó a través de un separador de fases ISOLUTE®®. La capa orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 336.5 (M+H).

Intermediario 6-3-B 4-(2-etil-4-((7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)fenil)piperidina-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo.



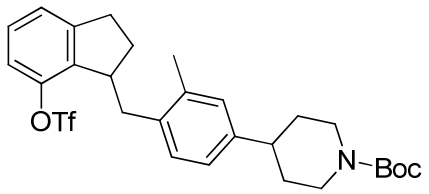
A una solución de (±)-3-(3-etil-4-(piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-ol (1.14 g, 3.40 mmol) y Boc_2O (0.89 g, 4.08 mmol) en THF (17 ml) a 0° C se añadió trietilamina (0.71 ml, 5.1 mmol). La mezcla se agitó durante 0.5 h, y luego se diluyó con EtOAc. Luego la mezcla se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y después se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 380.2 (M-*t*Bu+2H).

Intermediario 6-3. 4-(2-etil-4-((7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)fenil)piperidina-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo



A una solución de 4-(2-etil-4-((7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) metil)fenil) piperidina-1-carboxilato de (±)-*terc-butilo* (540 mg, 1.24 mmol) y piridina (0.30 mL, 3.72 mmol) en CH_2Cl_2 (12.4 ml) a 0° C se añadió por goteoTf_2O (0.29 ml, 1.73 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, y luego se lavó sucesivamente con HCl 1N, y $NaHCO_3$ saturada. La capa organica se pasó 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).

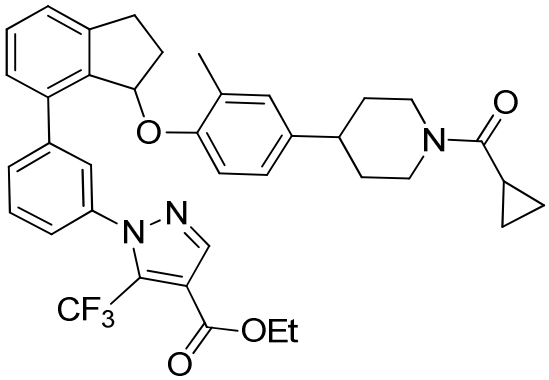
Intermediario 6-4. 4-(3-metil-4-((7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)fenil)piperidina-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo



El compuesto del título se sintetizó por un método similar como se describe en la síntesis del **Intermediario 6-3** pero utilizando 4-(4-((7-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo (Intermediario 6-1-D). MS (ESI+) *m/z* 554.2 (M+H).

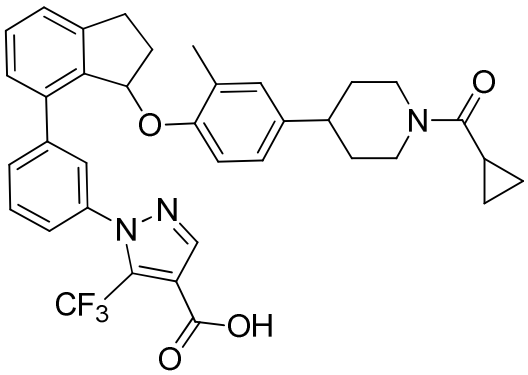
Ejemplo 1:

Ejemplo 1-A. 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 de $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (17.79 mg, 0.022 mmol) a una mezcla del **Intermediario 3-3. a)** (99 mg, 0.218 mmol) y el **Intermediario 1-6-1** (98 mg, 0.240 mmol) en dioxano (1.0 ml) y K_3PO_4 (2M en agua; 218 µl, 0.436 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80° C bajo atmosfera de nitrógeno durante 1 hora, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió Celite® y la mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando gel de sílice con un gradiente de 0-50% 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 por goteo LiOH (1 M en agua; 0.785 mL, 0.785 mmol) a una solución del **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 1N (0.79 ml) para inactivar el exceso de base y después la mezcla resultante se particionó entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (HC-B) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) 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 $C_{36}H_{35}F_3N_3O_4$ (M+H) 630.2580, encontrado 630.2615.

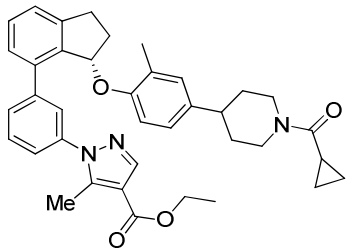
Ejemplo 1.b). Ácido (+)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico

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 de 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 usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 20% (5 mM NH_4OH en 2-propanol) en CO_2 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_r = 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_r = 6.95 min).

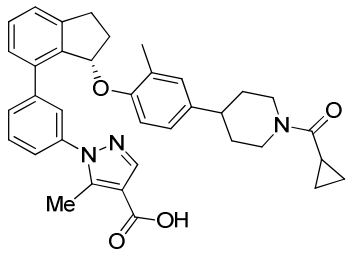
Ejemplo 2:

Ejemplo 2-A. (+)-(S)-etil-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



Ejemplo 2-A se preparó como se describe en **el Ejemplo 1-A** usando **el Intermediario 3-3. b)** e **Intermediario 1-5** para proporcionar (+)-etil-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. MS (ESI+) *m/z* 604.4 (M+H).

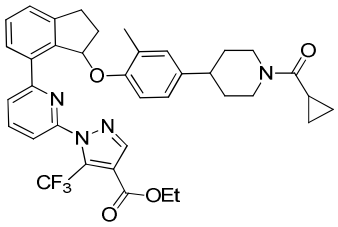
Ejemplo 2: Ácido (+)-(S)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Se añadió por goteo LiOH (2M en agua; 760 µl, 1.52 mmol) a una solución del **Ejemplo 2-A** (92 mg, 0.152 mmol) en MeOH (1.5 ml) y THF (1.5 ml) a temperatura ambiente y luego se calentó a 50° C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 1.55 ml de HCl 1N y la mezcla se particionó entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (HC-B) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) 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 $C_{36}H_{38}N_3O_4$ (M+H) 576.2862, encontrado 576.2864.

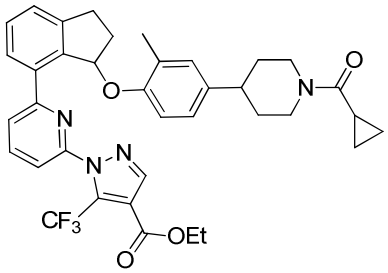
Ejemplo 3:

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



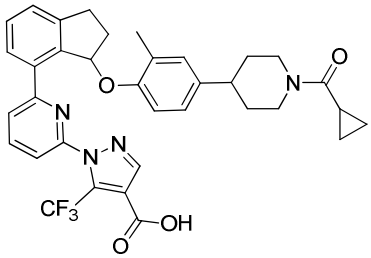
Se añadió aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,6′-dimetoxi-1,1′-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio(II)-metil-*t*-butíleter (CAS# 1028206-58-7; 4.37 mg, 6.49 mmol) al **Intermediario 1-2-1** (62.3 mg, 0.195 mmol), bis(pinacolato)diboro (49.5 mg, 0.195 mmol), y KOAc (38.2 mg, 0.390 mmol) en dioxano (0.65 ml) y el espacio purgado se purgó con N_2. La mezcla de reacción se calentó a 120° C bajo microondas durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución del **Intermediario 3-3. a)** (59 mg, 0.130 mmol) en dioxano (0.65 ml), seguido por carbonato de sodio (1M en agua; 195 µl, 0.195 mmol) y aducto del cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,6′-dimetoxi-1,1′-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio(II)-Metil-t-butileter (CAS# 1028206-58-7; 4.37 mg, 6.49 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110º C bajo irradiación de microondas durante 30 min. Se añadió celite® a la mezcla de reacción y la mezcla se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (0-50% gradiente de EtOAc/hepatano) para proporcionar el compuesto del titulo. MS (ESI+) *m/z* 659.4 (M+H).

Ejemplo 3-A b). 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** y **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**



La resolución de los enantiómeros de 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-carboxilato de (+)-etilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® OJ-H con 5% a 55% gradiente de MeOH en CO_2 para proporcionar 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 (t_r = 2.02 min) y 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 (t_r = 2.19 min).

Ejemplo 3a. 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



Se añadió LiOH (1M acuoso, 660 µL, 0.660 mmol) a una solución del **Ejemplo 3-A. b)** ((+)-isómero, t_r = 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 (1M ac, 660 µL, 0.66 mmol) a la mezcla de reacción, y la suspensión resultante se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (HC-B)

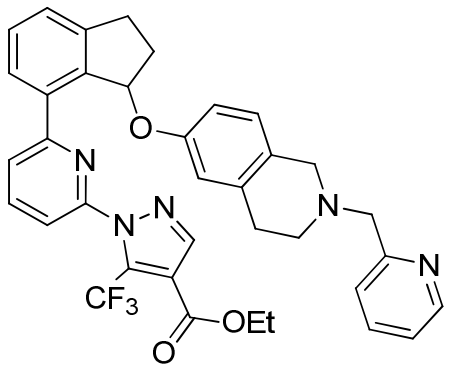
para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7.97 (s, 1H), 7.93 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 6.82 – 6.75 (m, 2H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.39 – 6.34 (m, 1H), 4.64 (d, 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 $C_{35}H_{34}F_3N_4O_4$ (M+H) 631.2532, encontrado 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

Se sometió a saponificación (-)-Isómero en **el Ejemplo 3-A. b)** (t_r = 2.19 min) como se describe en **el Ejemplo 1. a)** y después se purificó mediante HPLC (HC-B) de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. Los datos de ^{1}H RMN y HRMS fueron sustancialmente idénticos al del **Ejemplo 3a.**

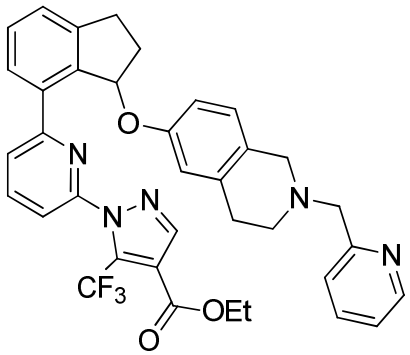
Ejemplo 4:

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



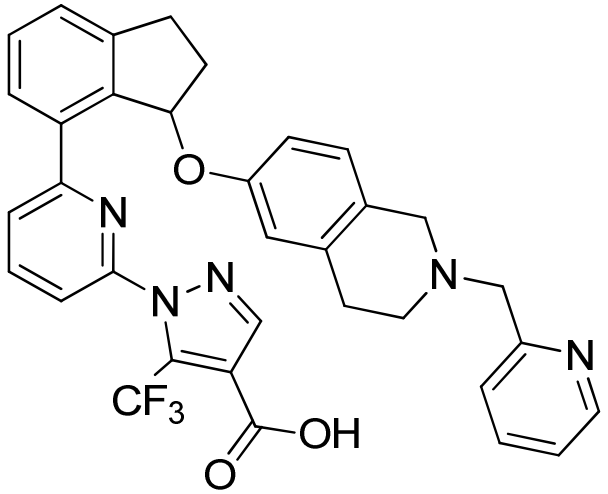
Ejemplo 4-A. a) se preparó como se describe en **el Ejemplo 3-A** usando **el Intermediario 1-2-1** y el **Intermediario 3-1** para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 640.2(M+H).

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**



La resolución de los enantiómeros de 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 usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 5% a 55% gradiente de IPA en CO_2 para proporcionar 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_r = 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)poridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de (+)-etilo (t_r = 3.42 min)

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

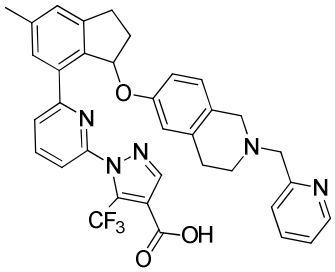
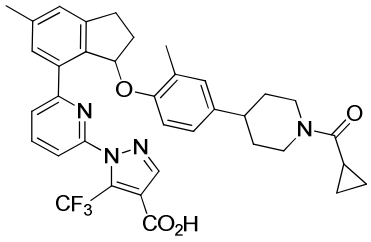


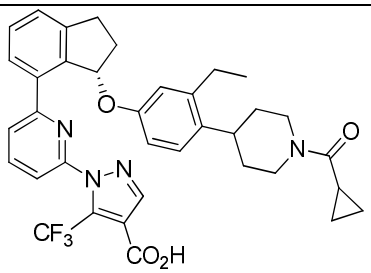
Se añadió por goteo LiOH (acuoso) (457 µL, 0.915 mmol) a una solución del **Ejemplo 4-A. b)** ((+)-isómero, t_r = 3.42 min) (117 mg, 0.183 mmol) en THF (0.9 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0° C. Se añadió MeOH (0.9 ml) a la mezcla, y luego la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadio HCl 1 N (0.92 ml) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (HC-B) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) 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 $C_{34}H_{29}F_3N_5O_3$ (M+H) 612.2222, encontrado 612.2199.

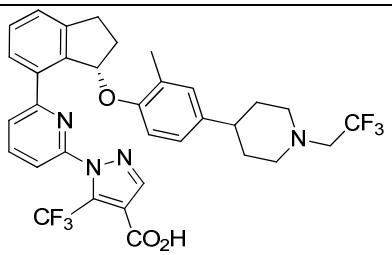
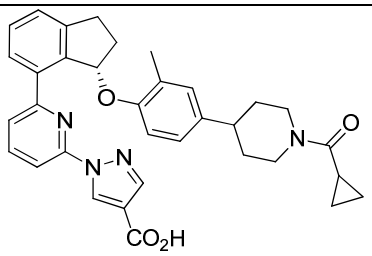
Ejemplo 4b. Ácido (-)-1-(6-(3-((2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico

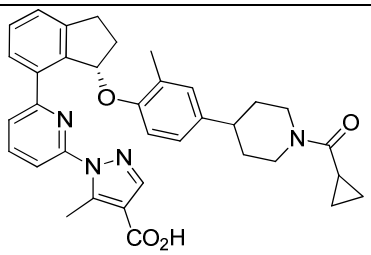
El (-)-isómero en **el Ejemplo 4-A. b)** (t_r = 3.01 min) se sometió a saponificación como se ha descrito en **el Ejemplo 4a** y se purificó mediante HPLCde fase inversa (HC-B) para proporcionar el compuesto del título. Los datos de ^{1}H RMN y HRMS fueron sustancialmente idénticos al del **Ejemplo 4a.**

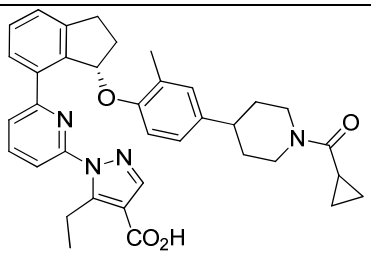
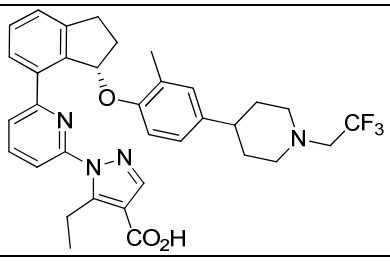
Ejemplo 5: Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos similares a los descritos anteriormente en **el Ejemplo 3** y/o en **el Ejemplo 4** utilizando los materiales de partida apropiados.

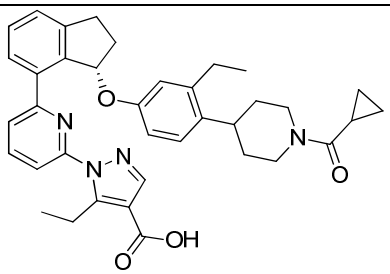
Ejemplo	Estructura/Nombre químico	Material(es) de partida	Datos MS o RMN
5-1	 **Ácido (±)-1-(6-(6-metil-3-((2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico**	**Intermediario 1-2-1** y **Intermediario 3-2-1.**	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49-8.54 (m, 1H), 7.93-8.05 (m, 2H), 7.83 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.75-7.81 (m, 1H), 7.60 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 2H), 6.77 (d, *J*=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 $C_{35}H_{31}F_3N_5O_3$ (M+H) 626.2379, encontrado 626.2415.
5-2		**Intermediario 1-2-1** y **Intermediario 3-2-2.**	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.92 (s, 1H), 7.88 (t, J = 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),

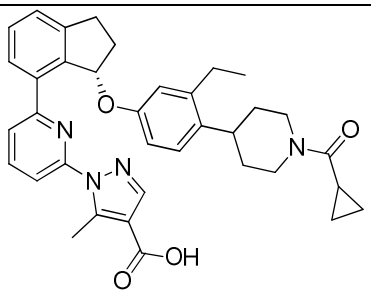
	Ácido (±)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-6-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico		6.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.30 – 6.27 (m, 1H), 4.64 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.23 – 3.14 (m, 2H), 2.99 – 2.89 (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, J = 13.1 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.64 – 1.43 (m, 2H), 0.93 – 0.79 (m, 4H). HRMS; calculado para $C_{36}H_{36}F_3N_4O_4$ (M+H) 645.2689, encontrado 645.2698.
5-3	 **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**	**Intermediario 1-2-1** y **Intermediario 3-4-3.**	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 $C_{36}H_{36}F_3N_4O_4$ (M+H) 645.2689, encontrado 645.2744.
5-4	 **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**	**Intermediario 1-2-1** y **Intermediario 3-4-4.**	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 $C_{33}H_{31}F_6N_4O_3$ (M+H) 645.2300, encontrado 645.2324.
5-5	 **Ácido (+)-(S)-1-(6-(3-(4-(1-**	**Intermediario 1-4-4** y **Intermediario 3-3. b).**	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.60 (d, *J*=0.6 Hz, 1H), 7.87-7.94 (m, 2H), 7.74 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.41-7.51 (m, 2H), 6.92

	(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico		(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J*=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 $C_{34}H_{35}N_4O_4$ (M+H) 563.2658, encontrado 563.2669.
5-6	 **Ácido (+)-(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**	**Intermediario 1-3** y **Intermediario 3-3. b).**	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.91 – 7.85 (m, 2H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.47 (t, J = 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, J = 13.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 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, J = 13.4 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.60 – 1.39 (m, 2H), 0.92 –

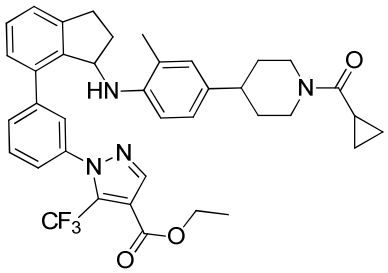
			0.78 (m, 4H). HRMS; calculado para $C_{35}H_{37}N_4O_4$ (M+H) 577.2815, encontrado 577.2859.
5-7	 **Ácido (+)-(S)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico**	**Intermediario 1-4-2** y **Intermediario 3-3. b).**	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 $C_{36}H_{39}N_4O_4$ (M+H) 591.2971, encontrado 591.2981.
5-8		**Intermediario 1-3** y **Intermediario 3-4-4.**	^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformiato-d) δ 7.98 (s, 1H), 7.68 – 7.53 (m, 4H), 7.41 – 7.28 (m, 2H), 6.87 – 6.78 (m,

	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		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 $C_{37}H_{41}N_4O_4$ (M+H) 605.2661, encontrado 605.2735.
5-9	 **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**	**Intermediario 1-4-2** y **Intermediario 3-4-3.**	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.93 (s, 1H), 7.89 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J*=7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.47 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.58-6.51 (m, 1H), 6.51-6.46 (m, 1H), 6.18 (dd, *J*=6.2, 2.4 Hz, 1H), 4.65 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 3.29-3.15 (m, 4H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.74 (t, *J*=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, *J*=13.4 Hz, 1H), 1.72 (d,

			J=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 $C_{37}H_{40}N_4O_4$ (M+H) 605.3050, encontrado 605.3146.
5-10	 **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**	**Intermediario 1-3** y **Intermediario 3-4-3.**	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.94-7.86 (m, 2H), 7.68 (dd, *J*=7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.47 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.54-6.41 (m, 2H), 6.25 (dd, *J*=6.4, 2.8 Hz, 1H), 4.65 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 4.46 (d, *J*=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, *J*=13.1 Hz, 1H), 1.72 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 1.66-1.45 (m, 2H), 1.12 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 0.95-0.86 (m, 2H), 0.86-0.77 (m, 2H). HRMS; calculado para $C_{36}H_{39}N_4O_4$ (M+H) 591.2971, encontrado 591.2953.

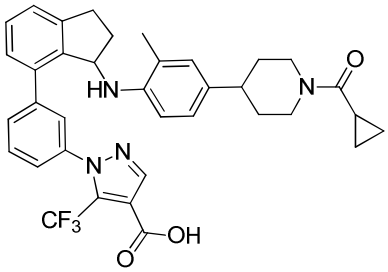
Ejemplo 6:

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



Una mezcla del **Intermediario 3-5-A. a)** (150 mg, 0.232 mmol) y el **Intermediario 1-6-1** (95 mg, 0.232 mmol) en CH_3CN (1.2 ml) y K_3PO_4 acuoso (2M en agua; 232 µl, 0.463 mmol) se desgasificó utilizando una corriente lenta de gas nitrógeno durante 5 minutos. Luego se añadió aducto de $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (18.9 mg, 0.023 mmol) a la solución y la mezcla de reacción se calentó a 80° C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el eluyente se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 657.3 (M+H).

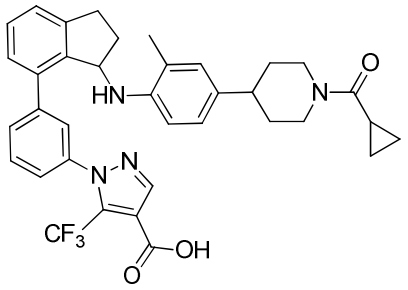
Ejemplo 6. a). Ácido (±)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico



El **Ejemplo 6-A** (195 mg, 0.297 mmol) se disolvió en MeOH (3.0 mL) y THF (3.0 ml) y luego se añadió por goteo LiOH (2M acuoso) (1.485 mL, 1.485 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió HCl 1 N (1.5 ml) y

la mezcla se particionó entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el compuesto del título, que se purificó mediante HPLC (HC-B) de fase inversa. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 $C_{36}H_{36}F_3N_4O_3$ (M+H) 629.2740, encontrado 629.2668.

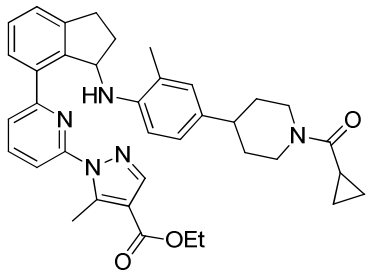
Ejemplo 6.b). Ácido (+)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanecarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico y **ácido (-)-1-(3-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico**



La resolución de enantiómeros de 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 usando una columna CHIRALPAK® AD-H con MeOHal 25% en CO_2 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_r = 2.30 min) y (+)-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_r = 3.05 min).

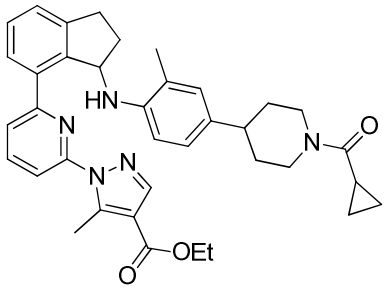
Ejemplo 7:

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



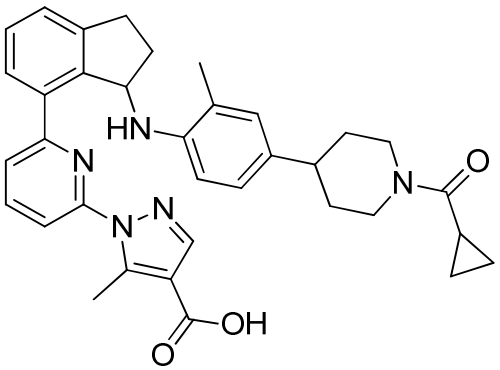
Una trampa de Dean-Stark se ajustó a un matraz que contenía una solución del **Intermediario 2-8** (286 mg, 1.107 mmol), **Intermediario 3-7** (400 mg, 1.107 mmol), y TsOH (21 mg, 0.111 mmol) en tolueno anhidro (12 mL). La mezcla de reacción se calentó a 130° C durante 22 horas, punto en el cual a mezcla se concentró. El residuo crudo se re-disolvió en EtOH anhidro (12 mL) y se enfrió a 0° C. Se añadió borohidruro de sodio (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 inactivó con agua y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Se añadió celite® a las capas orgánicas combinadas y la mezcla se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (0-50% gradiente de EtOAc/hepatano) para proporcionar el compuesto del titulo. MS (ESI+) *m/z* 604.4 (M+H).

Ejemplo 7-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-metil-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-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de (-)-etilo**



La resolución de los enantiómeros de ácido 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-carboxilato de (+)-etilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con 5% a 55% gradiente de IPA en CO_2 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-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de (+)-etilo (t_r = 4.24 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-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de (-)-etilo (t_r = 4.55 min).

Ejemplo 7a. Ácido (+)-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



Se añadió LiOH (1M acuoso, 2,8 µL, 2.8 mmol) a una solución del **Ejemplo 7-A. b)** ((+)-isómero, t_r = 4.24 min) (168 mg, 0.278 mmol) en MeOH (1.3 ml) y THF (1.3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el compuesto del título después de la purificación mediante

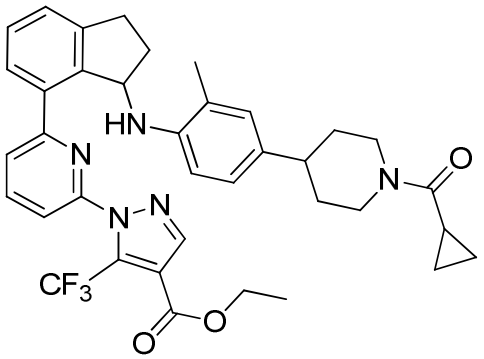
HPLC de fase inversa (HC-B). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.89 (s, 1H), 7.82 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 – 7.65 (m, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 6.83 – 6.79 (m, 1H), 6.74 – 6.71 (m, 1H), 6.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.61 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.43 (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 $C_{35}H_{38}N_5O_3$ (M+H) 576.2975, encontrado 576.3015. Estereoquímica absoluta de ácido (+)-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 fue confirmada mediante difracción de rayos X en un único cristal

Ejemplo 7b. Ácido (-)-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

El **Ejemplo 7-A. b)** ((-)-isómero, t_r = 4,55 min) se sometió a saponificación como se ha descrito en **el Ejemplo 7a** para proporcionar el compuesto del título después de purificación mediante HPLC de fase inversa (HC-B). Los datos de ^{1}H RMN y HRMS fueron sustancialmente idénticos al del **Ejemplo 7a.**

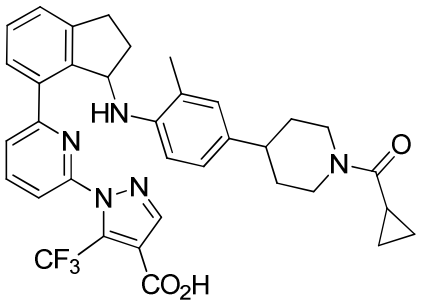
Ejemplo 8:

Ejemplo 8-A. 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-carboxilato de (±)-etilo



La aminación reductora entre el **Intermediario 2-8 y el Intermediario 3-8-2** se realizó como se describe en **el Ejemplo 7-A. a)** para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 658.5 (M+H).

Ejemplo 8. a). 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



El **Ejemplo 8-A** se sometió a saponificación como se describe en **el Ejemplo 1. a)** para proporcionar el compuesto del título después de la purificación mediante HPLC de fase inversa (HC-B). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 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 $C_{35}H_{35}F_3N_5O_3$ (M+H) 630.2692, encontrado 630.2451.

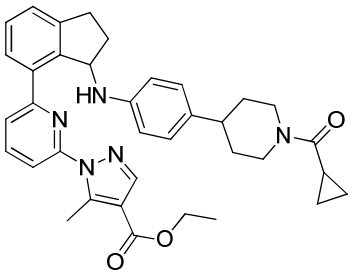
Ejemplo 8.b). Ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido **(-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico**

La resolución de enantiómeros de 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 se logró mediante SFC quiral

usando una columna CHIRALPAK® OJ-H con 20% (5mM NH_4OH en MeOH) en CO_2 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 (-)-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).

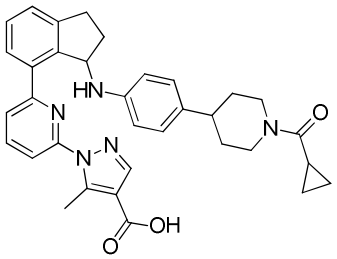
Ejemplo 9:

Ejemplo 9-A. 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-carboxílato de (±)-etilo



La aminación reductora entre el **Intermediario 3-7** y el I**ntermediario 2-9** se realizó como se describe en el **Ejemplo 7-A** para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 590.5 (M+H).

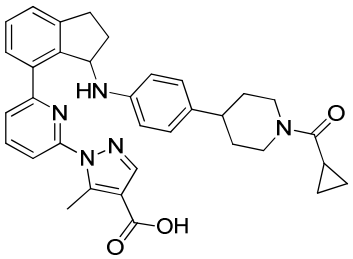
Ejemplo 9: a). Ácido (±)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



El **Ejemplo 9-A** se sometió a saponificación como se describió en **el Ejemplo 2** para proporcionar el compuesto del título después de la purificación mediante HPLC de fase inversa. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 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

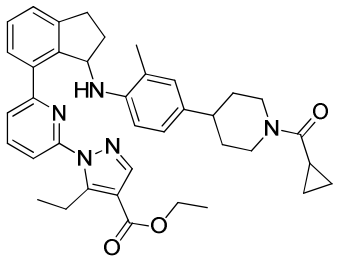
(m, 2H), 5.25 – 5.21 (m, 1H), 4.62 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 2.97 – 2.88 (m, 1H), 2.77 – 2.59 (m, 5H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.89 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.64 – 1.41 (m, 2H), 0.93 – 0.78 (m, 4H). HRMS; calculado para $C_{34}H_{36}N_5O_3$ (M+H) 562.2818, encontrado 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



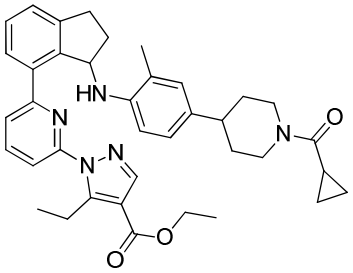
La resolución de enantiómeros de ácido (±)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con gradiente 5-55% (5mM NH_4OH en MeOH) en CO_2 para proporcionar 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 (+)-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). 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



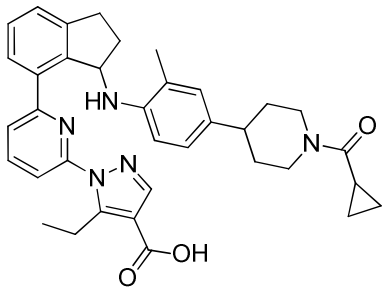
La aminación reductora entre el **Intermediario 2-8** y el **Intermediario 3-8-1** se realizó como se describe en el **Ejemplo 7-A. a)** para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 618.4 (M+H).

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 de ácido 1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de (+)-etilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® OJ-H con 30% a 45% gradiente de IPA en CO_2 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



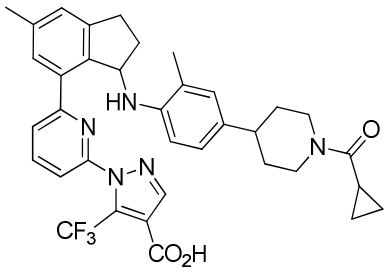
Se añadió por goteo LiOH (1M acuoso) (1.20 ml, 1.20 mmol) a temperatura ambiente a una solución del **Ejemplo 10-A. b)** ((+)-isómero, t_r = 3.77 min) (74.6 mg, 0.121 mmol) en MeOH (1.2 mL) y THF (1.2 mL). La mezcla se agitó a 50º C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl 1N (acuoso 1.3 mL) La suspensión resultante se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (HC-B) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 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,

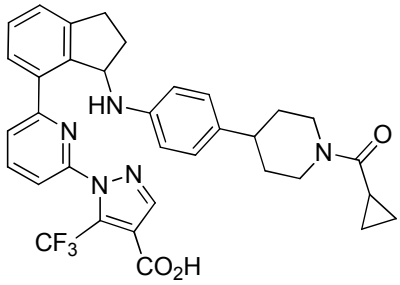
2H), 1.08 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.91 – 0.80 (m, 4H). HRMS; calculado para $C_{36}H_{40}N_5O_3$ (M+H) 590.3131, encontrado 590.3145.

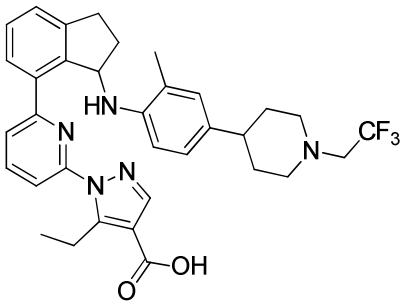
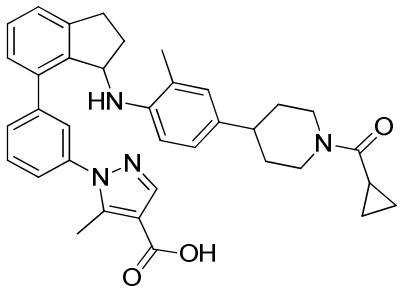
Ejemplo 10b. Ácido (-)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico

El (-)-isómero en **el Ejemplo 10-A. b)** (t_r = 5.85 min) se sometió a saponificación como se describió en **el Ejemplo 10a** y después se purificó mediante HPLC de fase inversa (HC-B) para proporcionar el compuesto del título. Los datos de ^{1}H RMN y HRMS fueron sustancialmente idénticos al del **Ejemplo 10a.**

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

Ejemplo	Estructura/Nombre químico	Material(es) de partida	Datos de HRMS y RMN
11-1	 **Ácido (±)-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**	**Intermediario 2-8** y **Intermediario 3-8-3.**	^{1}H RMN (400 MHz, Metano-d_4) 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 –

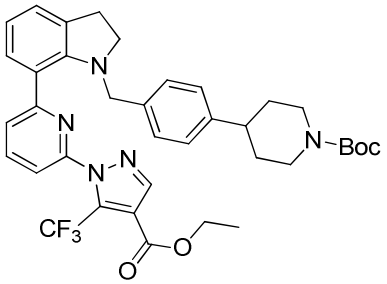
			1.89 (m, 1H), 1.87 – 1.80 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.67 – 1.44 (m, 2H), 0.92 – 0.79 (m, 4H). HRMS; calculado para $C_{36}H_{37}F_3N_5O_3$ (M+H) 644.2848, encontrado 644.2841.
11-2	 **Ácido (±)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico**	**Intermediario 3-5-B** y **Intermediario 1-2-1.**	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 $C_{34}H_{33}F_3N_5O_3$ (M+H) 616.2535, encontrado 616.2557.

11-3	 **Ácido (±)-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**	**Intermediario 3-8-1** y **Intermediario 2-11**	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 $C_{34}H_{37}F_3N_5O_2$ (M+H) 604.2899, encontrado 604.2890.
11-4	 **Ácido (±)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-**	**Intermediario 3-5-A. a)** y **Intermediario 1-5**	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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,

	metil-1H-pirazol-4-carboxílico		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 $C_{36}H_{39}N_4O_3$ (M+H) 575.3022, encontrado 575.3071.

Ejemplo 12:

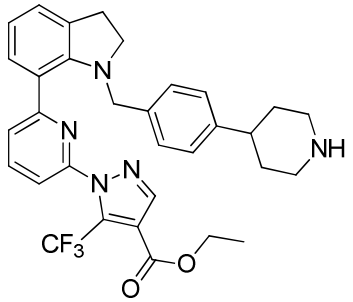
Ejemplo 12-A. 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-2-il)indolin-1-il)metil)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió trifenilfosfina (117 mg, 0.446 mmol) y CBr_4 (CAS# 558-13-4, 148 mg, 0.446 mmol) a una solución de 4-(4-(hidroximetil)fenil)piperidina-1-carboxilato de *terc-butil*o (CAS# 864359-18-2; 130 mg, 0.446 mmol) en diclorometano (3.0 mL). Luego 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). Luego se añadió por goteo la solución DMF a una suspensión del **Intermediario 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 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y H_2O. Luego la capa orgánica se separó. Las capas orgánicas se

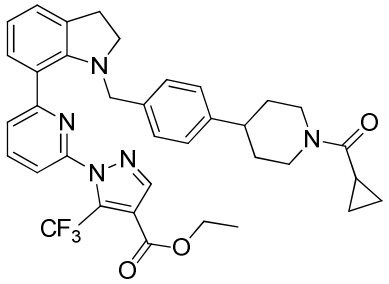
lavaron tres veces con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100/0 a 60/40) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.22 (br. s., 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)-1 *H* -pirazol-4-carboxilato



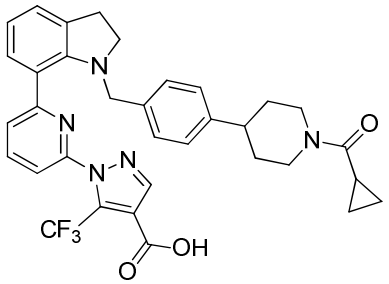
Una solución del **Ejemplo 12-A** (230 mg, 0.34 mmol) y TFA (1 mL) en CH_2Cl_2 (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se particionó entre EtOAc y $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica aislada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y luego se concentró para proporcionar el compuesto del titulo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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 (q, *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 (br. s, 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-ciclorpropanocarbonil)piperidin-4-il)bencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1 *H* -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. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se particionó entre EtOAc y H_2O. La capa orgánica aislada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/EtOAc = 100/0 a 20/80) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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 (q, *J*=8.29 Hz, 4 H) 6.88 (t, *J*=7.45 Hz, 1 H) 4.76 (br. s., 1 H) 4.38 (q, *J*=7.12 Hz, 3 H) 3.88-4.00 (m, 2 H) 3.39 (t, *J*=8.59 Hz, 2 H) 3.19 (br. s., 1 H) 3.03 (t, *J*=8.53 Hz, 2 H) 2.56-2.81 (m, 2 H) 1.89 (br. s., 2 H) 1.79 (m, 1 H) 1.63 (br. s., 2 H) 1.39 (t, *J*=7.14 Hz, 3 H) 1.01 (br. s., 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)-1*H*-prazol-4-carboxílico

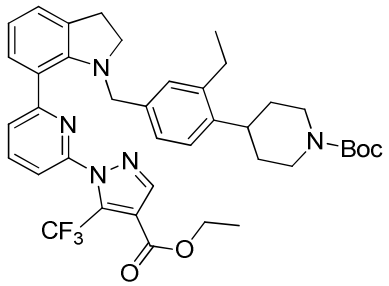


Se añadió por goteo LiOH (2M en agua; 185 µl, 0.37 mmol) a una solución del **Ejemplo 12-C** (80 mg, 0.124 mmol) en MeOH (1 mL) y THF (1 mL) a temperatura

ambiente y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadió HCl 1N para ajustar el pH a ~2. Luego la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (HC-B) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 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 $C_{34}H_{33}F_3N_5O_3$ (M+H) 616.2535, encontrado 616.2536.

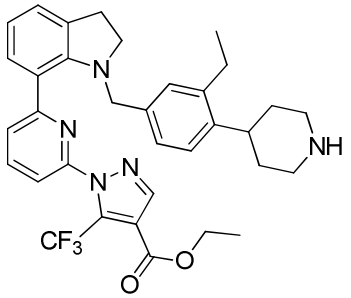
Ejemplo 13:

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



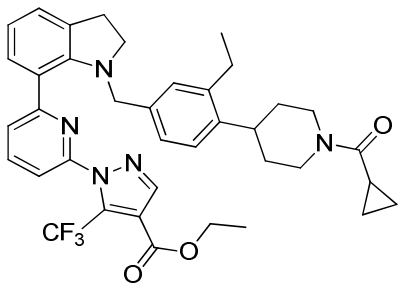
Se añadió trifenilfosfina (723 mg, 2.76 mmol) y CBr_4 (916 mg, 2.76 mmol) a una solución del **Intermediario 5-1** (840 mg, 2.63 mmol) en diclorometano (14 mL). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se concentró. El residuo resultante se disolvió en DMF (6 mL). Luego se añadió por goteo la solución DMF a una suspensión del **Intermediario 4-1** (325 mg, 0.808 mmol) y K_2CO_3 (311 mg, 3.423 mmol) en DMF (2.0 mL). La mezcla se agitó a 65° C durante 3 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y H_2O. Luego la capa orgánica se separó. Las capas orgánicas se lavaron tres veces con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (0-40% gradiente de EtOAc/hepatano) para proporcionar el compuesto del titulo. MS (ESI+) *m/z* 704.6 (M+H)

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



Una solución del **Ejemplo 13-A** (517 mg, 0.735 mmol) y HCl 4N en solución de dioxano (2 mL) en CH_2Cl_2 (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se particionó entre EtOAc y $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica aislada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y luego se concentró para proporcionar el compuesto del titulo. MS (ESI+) *m/z* 604.4 (M+H).

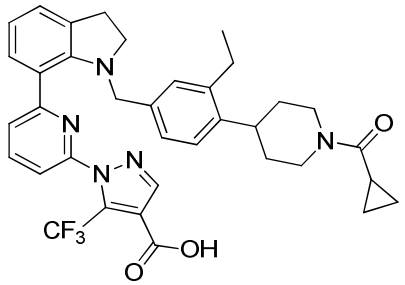
Ejemplo 13-C. 1-(6-(1-(4-(1-ciclorpropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)ndolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H* -pirazol-4-carboxilato de etilo



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_2Cl_2 (2.0 mL) y TEA (0.165 mL, 1.187 mmol) a temperatura ambiente. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró. El residuo resultante se particionó entre EtOAc y H_2O. La capa orgánica aislada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna

ultrarrápida (0-80% gradiente de EtOAc/hepatano) para proporcionar el compuesto del titulo. MS (ESI+) *m/z* 672.5 (M+H).

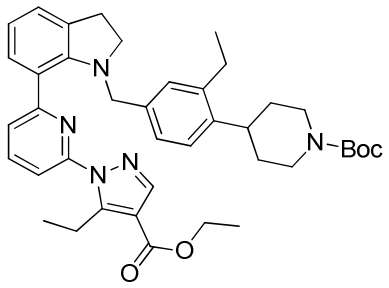
Ejemplo 13: Ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-prazol-4-carboxílico



Se añadió por goteo LiOH (2.0 M en H_2O; 167 µl, 0.335 mmol) a una solución del **Ejemplo 13-C** (75 mg, 0.112 mmol) en EtOH (1 mL) y THF (1 mL). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El pH de la mezcla se ajustó mediante la adición de HCl acuoso 1N a ~ 2. Luego la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (HC-B) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 (q, *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 $C_{36}H_{37}F_3N_5O_3$ (M+H) 644.2849, encontrado 644.2842.

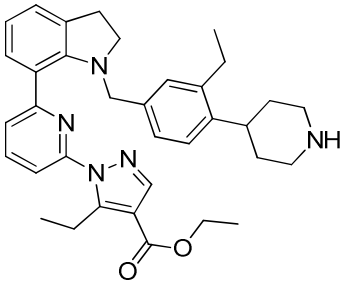
Ejemplo 14:

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)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



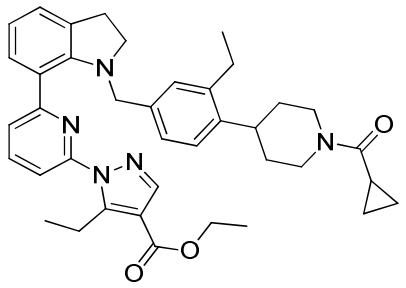
Luego se añadió una solución del **Intermediario 5-2** (348 mg, 0.911 mmol) a una suspensión del **Intermediario 4-2** (300 mg, 0.828 mmol) y K_2CO_3 (318 mg, 2.483 mmol) en DMF (6 mL). La mezcla se agitó a 65° C durante 3 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y H_2O. Luego la capa orgánica se separó. Las capas orgánicas se lavaron tres veces con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (0-40% gradiente de EtOAc/hepatano) para proporcionar el compuesto del titulo. 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)-1*H*-pirazol-4-carboxilato



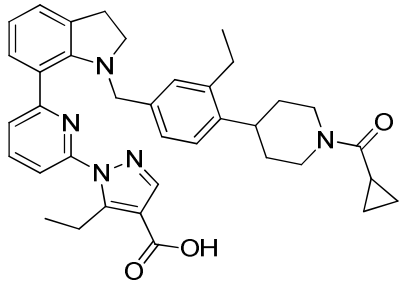
Una solución del **Ejemplo 14-A** (487 mg, 0.734 mmol) y HCl 4N en solución de dioxano (5 mL) en CH_2Cl_2 (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego la mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del titulo como la sal de HCl MS (ESI+) *m/z* 564.3 (M+H).

Ejemplo 14-C. 1-(6-(1-(4-(1-ciclorpropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)ndolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H* -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. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El residuo resultante se particionó entre EtOAc y H_2O. La capa orgánica aislada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (0-80% gradiente de EtOAc/hepatano) para proporcionar el compuesto del titulo. 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-1*H*-prazol-4-carboxílico

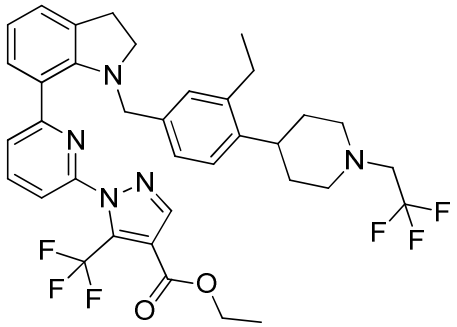


Se añadió por goteo LiOH (2.0 M en agua; 178 µl, 0.356 mmol) a una solución del **Ejemplo 14-C** (75 mg, 0.119 mmol) en EtOH (1 mL) y THF (1 mL). Luego la mezcla se agitó a 60° C durante 3 h. El pH de la mezcla se ajustó mediante la adición de HCl acuoso 1N a ~2. Luego la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (HC-B) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 (q, *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 $C_{37}H_{42}N_5O_3$ (M+H) 604.3288, encontrado 604.3279.

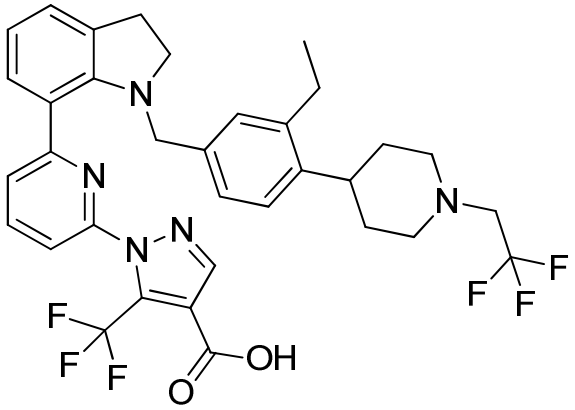
Ejemplo 15:

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



A una solución del **Ejemplo 13-B** (121 mg, 0.200 mmol) en DMF (2 ml) se añadió carbonato de potasio (77 mg, 0.600 mmol) seguido por trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (84 mg, 0.360 mmol). Luego la mezcla se agitó a 70 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (0-50% gradiente de EtOAc/hepatano) para proporcionar el compuesto del titulo. MS (ESI+) *m/z* 686.5 (M+H).

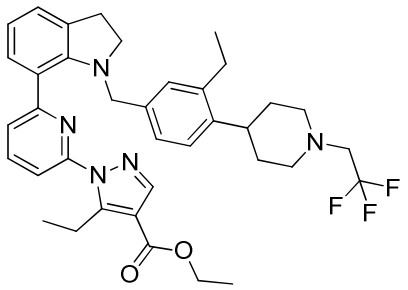
Ejemplo 15: Ácido 1-(6-(1-(3-etil-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)bencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-prazol-4-carboxílico



Se añadió por goteo LiOH (2.0 M en agua; 0,18 mL, 0.36 mmol) a una solución del **Ejemplo 15-A** (83 mg, 0.121 mmol) en EtOH (1 mL) y THF (1 mL). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El pH de la mezcla se ajustó mediante la adición de HCl acuoso 1N a ~ 2. Luego la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (HC-B) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 (q, *J*=9.81 Hz, 4 H) 2.99 (t, *J*=8.59 Hz, 2 H) 2.66-2.77 (m, 1 H) 2.57 (q, *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 $C_{34}H_{34}F_6N_5O_2$ (M+H) 658.2617, encontrado 658.2590.

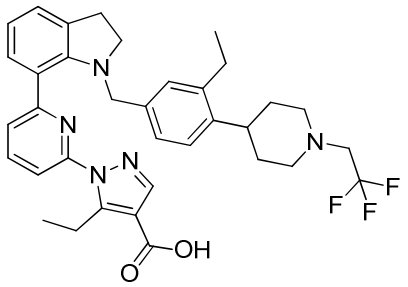
Ejemplo 16:

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 de potasio (81 mg, 0.63 mmol) seguido por trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (88 mg, 0.378 mmol). Luego la mezcla se agitó a 70 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (0-50% gradiente de EtOAc/hepatano) para proporcionar el compuesto del titulo. MS (ESI+) *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)-1*H*-prazol-4-carboxílico

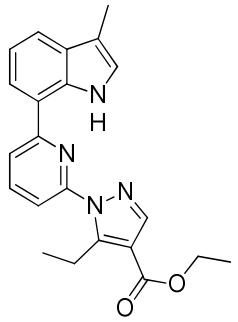


Se añadió por goteo LiOH (2.0 M en agua; 0,18 mL, 0.356 mmol) a una solución del **Ejemplo 16-A** (75 mg, 0.119 mmol) en EtOH (1 mL) y THF (1 mL). Luego la mezcla se agitó a 60° C durante 3 h. El pH de la mezcla se ajustó mediante la adición de HCl acuoso 1N a ~2. Luego la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (HC-B) para proporcionar el compuesto del título ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 (q, *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 $C_{35}H_{39}F_3N_5O_2$ (M+H) 618.3056, encontrado 618.3049.

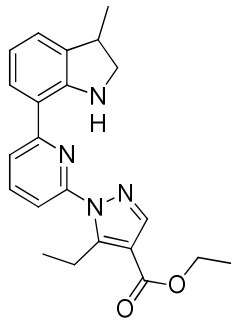
Ejemplo 17:

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



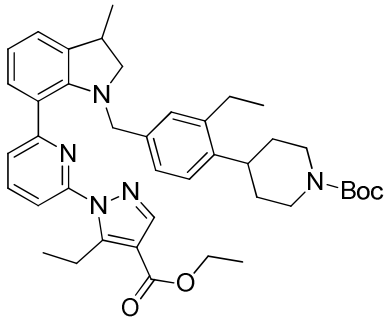
A una suspensión de 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **Intermediario 1-4-2,** (0.8 g, 2.27 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.63 g, 2.5 mmol), y acetato de potasio (0.31 g, 3.2 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió aducto de $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (0.15 g, 0.13 mmol). Luego la mezcla se agitó durante 2 horas a 100° C y luego se enfrió a temperatura ambiente. Luego a la mezcla de reacción se añadió 7-bromo-3-metil-1H-indol (CAS# 853355-96-1), aducto de $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (0.15 g, 0.13 mmol), K_3PO_4 (1.44 g, 6.8 mmol) y dioxano/H_2O (3 ml/6 mL). Luego la mezcla se agitó a 100° C durante 2 horas, y luego se diluyó con H_2O a temperatura ambiente. Luego la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y luego se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en (0 a 8% EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del titulo. MS (ESI+) *m/z* 375.2 (M+H).

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



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 hizo alcalina mediante NaHCO3 acuoso saturado. Luego la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y luego se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de silice (0 a 6% EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del titulo. MS (ESI+) *m/z* 377.2 (M+H).

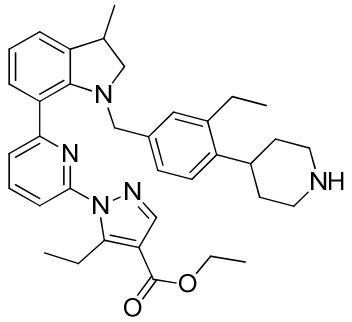
Ejemplo 17-C. 5-etil-1-(6-(3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo



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) piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo **(Intermediario 5-2)** (0.27 g, 0.72 mmol), y K_2CO_3 (0.41 g, 3.0 mmol) en CH_3CN (15 mL) se agitó a 65° C durante 24 h. Luego la mezcla de reacción se diluyó con H_2O. Luego la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas

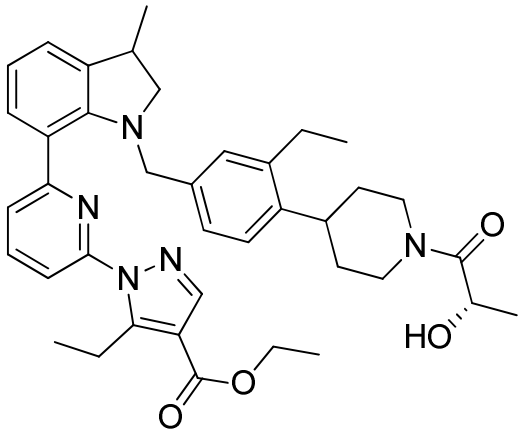
se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y luego se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de silice (0 a 18% EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del titulo. MS (ESI+) *m/z* 678.5 (M+H).

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-metilindolin-7-il) piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de (±) etilo (0.54 g, 0.80 mmol) y TFA (1.2 ml) en CH_2Cl_2 (30 mL) se agitó a 0° C durante 3 h. La mezcla de reacción se hizo alcalina mediante $NaHCO_3$ acuoso saturado. Luego la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y luego se concentraron para proporcionar el compuesto del titulo. MS (ESI+) *m/z* 578.4 (M+H).

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

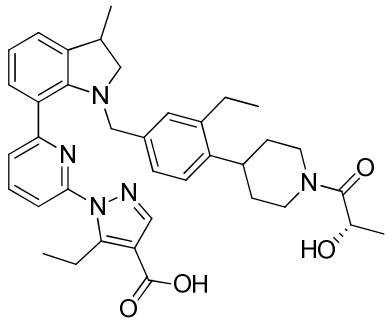


A una solución de 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(piperidin-4-il)bencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de (±) -etilo (Como sal TFA, 0.2 g, 0.29 mmol), ácido L-láctico (0.03 g, 0.35 mmol) y HATU (0.16 g, 0.43 mmol) en DMF (4 mL) a temperatura ambiente se añadió DIPEA (0.3 ml, 1.73 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Luego la mezcla de reacción se diluyó con H_2O. Luego la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y luego se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de silice (0 a 50% EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del titulo. MS (ESI+) *m/z* 650.4 (M+H).

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

La resolución de los diastereómeros 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)bencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo fue alcanzado mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AS-H con 2-propanol al 25% en CO_2 para proporcionar 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)bencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Diastereómero-1) (Pico-1, t_r = 9.8 min) y 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)bencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Diastereómero-2) (Pico-2, t_r = 11.8 min).

Ejemplo 17a. Ácido 5-etilo-1-(6-(1-(3-etilo-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)bencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1)



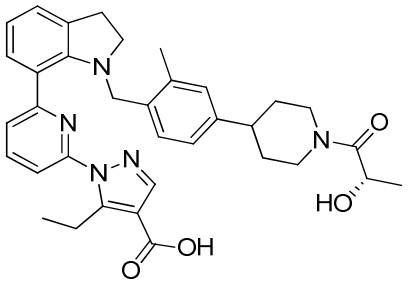
A una solución de 5-etil-1-(6-(1-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)bencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-1) (Pico-1, t_r = 9.8 min) (51 mg, 0.078 mmol) en MeOH (0.79 ml) y THF (0.79 ml) se añadió LiOH (1M acuoso) (0.79 ml, 0.79 mmol). Luego la mezcla se agitó a 40° C durante 3 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción a 0° C se hizo ácida con HCl (ac, 1M) (0.86 mL, 0.86 mmol), y luego se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo resultante se trituró con una mezcla de MeOH y DMSO. El sólido resultante se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 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 (q, *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 $C_{37}H_{44}N_5O_4$ (M+H) 622.3393, encontrado 622.3401.

Ejemplo 17b. Ácido **5-etilo-1-(6-(1-(3-etilo-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)bencil)-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-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)bencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Diastereómero-2) (Pico-2, t_r = 11.8 min) por el método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 17a** proporcionó el compuesto del título después de la purificación mediante HPLC de fase inversa (HC-B). ^{1}H RMN (400MHz, Metano-d_4) δ 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, encontrado 622.3383.

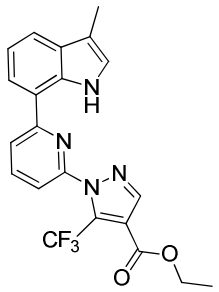
Ejemplo 18: Ácido (S)-5-etil-1-(6-(1-(4-(1-(2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó por el método como se describe en la síntesis del **Ejemplo 17** (es decir, **17-A → 17-B → 17-C → 17-D → 17-E. a) →** 17a) pero usando 7-bromoindol en el lugar de 7-bromo-3-metil-1H-indol en el paso del **Ejemplo 17-A.** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 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, encontrado 594.3068.

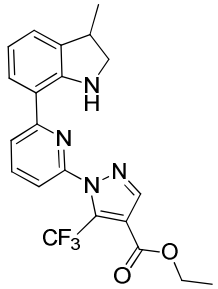
Ejemplo 19:

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



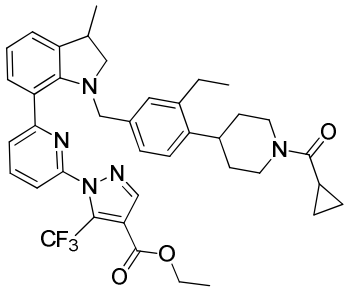
El compuesto del título se sintetizó de manera análoga a la síntesis del **Ejemplo 17-A,** pero utilizando 1-(6-bromopiridin-2-il) -5-(trifliuorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **(Intermediario 1-1)** en lugar del **Intermediario 1-4-2.** MS (ESI+) *m/z* 415.2 (M+H).

Ejemplo 19-B. 1-(6-(3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo



El compuesto del título se sintetizó a partir de -(6-(3-metil-1H-indol-7-il) piridin-2-il) -5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en forma análoga a la síntesis del **Ejemplo 17-B.** MS (ESI+) *m/z* 417.0 (M+H).

Ejemplo 19-C. a). 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



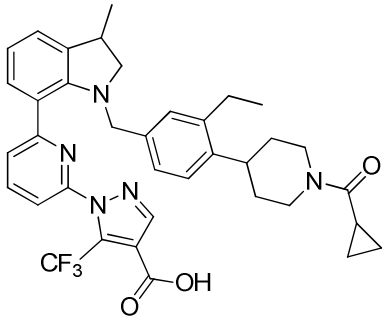
El compuesto del título se sintetizó mediante alquilación de 1-(6-(3-metilindolin-7-il) piridin-2-il)-5-(trifluorometil) -1H-pirazol-4-carboxilato de (±) etilo con (4 -(4-(bromometil) -2-etilfenil) piperidin-1-il) (ciclopropil)metanona, **Intermediario 5-3,** mediante un método análogo al descrito en la síntesis del **Ejemplo 17-C.** MS (ESI+) *m/z* 686.4 (M+H).

Ejemplo 19-C b). 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 (enantiómero-1) y **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 (enantiómero-2)**.**

La resolución de los enantiómeros de ácido 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 se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® IA con 70% (DEA al 0.1% en hexano) en EtOH para proporcionar 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 (enantiomero-1 t_r = 11.6 min) y 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 (enantiómero-2 t_r = 13.3 min).

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

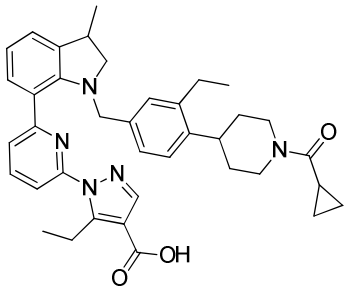


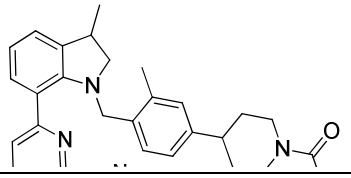
El compuesto del título se sometió a saponificación a partir de 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Enantiómero-1, t_r = 11.6 min) mediante el método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 1. a).** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 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 (q, *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 $C_{37}H_{39}F_3N_5O_3$ (M+H) 658.3005, encontrado 658.2997.

Ejemplo 19b. Ácido (-)-1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico

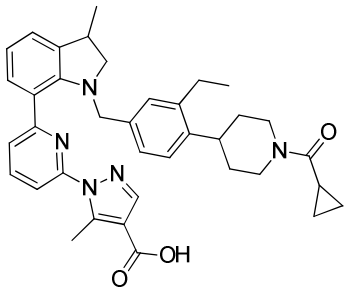
La saponificación de 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Enantiómero-2, t_r = 13.3 min) como se describió para la síntesis del **Ejemplo 1. a)** proporcionó el compuesto del título. Los datos de ^{1}H RMN y HRMS fueron sustancialmente idénticos a los del **Ejemplo 19a.**

Ejemplo 20: Los siguientes compuestos se pueden sintetizar como se describe para la preparación del **Ejemplo 19** usando los intermedios apropiados delineados en la tabla en lugar del **Intermediario 1-1** y **Intermediario 5-4** respectivamente. La muestra racémica se resolvió mediante las condiciones descritas en la tabla.

Ejemplo	Estructura Química	Nombre Químico
		Intermediario 1
		Intermediario 5
	RMN y HRMS	
	Condiciones de la resolución de enantiómeros.	
	ácidos carboxílicos (+)-y (-)-derivados de sus correspondientes enantiómeros de éster resueltos.	
20-1		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
		Intermediario 1-4-2.
		Intermediario 5-3
	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.92-7.85 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H),	

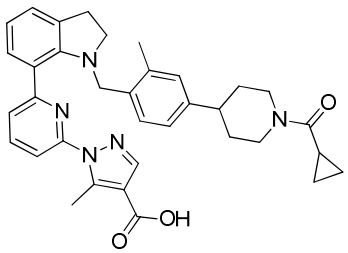
	7.60 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.92-6.79 (m, 3H), 4.59-4.28 (m, 2H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.98-2.83 (m, 2H), 2.69-2.52 (m, 3H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.73-1.32 (m, 4H), 1.23 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.13 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.05 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 0.84-0.62 (m, 4H). HRMS; calculado para $C_{38}H_{44}N_5O_3$ (M+H) 618.3445, encontrado 618.3298.	
	Condiciones de la resolución de enantiómeros de los ésteres correspondientes: 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etil)-3-etilbencil)-3-metilinolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® OJ-H con TFA al 0.1% en CO_2 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 (t_r = 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 (t_r = 3.36 min).	
	(+)-20-1: 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 derivó a partir de la saponificación de 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 (t_r = 2.95 min). **(-)-20-1:** 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 derivo a partir de la saponificación de 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 (t_r = 3.36 min).	
20-2		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

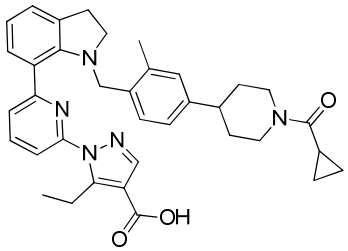
		Intermediario 1-4-2.
		Intermediario 5-6
	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1 H) 7.69-7.78 (m, 1 H) 7.60 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H) 7.44 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.13-7.24 (m, 3 H) 6.96 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 6.90 (s, 1 H) 6.83 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H) 4.45-4.55 (m, 1 H) 4.30-4.40 (m, 1 H) 3.91 (d, *J*=15.7 Hz, 1 H) 3.74 (d, *J*=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, *J*=6.7 Hz, 3 H) 1.12 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H) 0.69 (d, *J*=7.8 Hz, 4 H). HRMS; calculado para $C_{37}H_{42}N_5O_3$ (M+H) 604.3288, encontrado 604.3242.	
	Condiciones de la resolución de enantiómeros de los ésteres correspondientes: 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-3-metilinolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® IA con propanol al 30% en CO_2 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 (enantiomero-1 t_r = 7.0 min) y 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 (enantiomero-2 t_r = 7.8 min).	
	(+)-20-2: 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 se derivo a partir de la saponificación de 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 (enantiomero-1 t_r = 7.0 min). **(-)-20-2:** 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 se derivo a partir de la saponificación de 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 (enantiomero-	

	2 t_r = 7.8 min).	
20-3		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
		Intermediario 1-3
		Intermediario 5-3
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 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 (q, *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 (q, *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 $C_{37}H_{42}N_5O_3$ (M+H) 604.3288, encontrado 604.3287.	
	Condiciones de la resolución de enantiómeros de los ésteres correspondientes: 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 fue sometido a SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® con 2-propanol al 30% en CO_2 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 (enantiómero-1, t_r = 7,9 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, t_r = 9.8 min).	
	(+)-20-3: 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 derivo a partir de la saponificación de 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-	

	3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxíilato de etilo (enantiomero-1 t_r = 7.9 min). **(-)-20-3:** 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 derivo a partir de la saponificación de 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxíilato de etilo (enantiómero-2 t_r = 9.8 min).

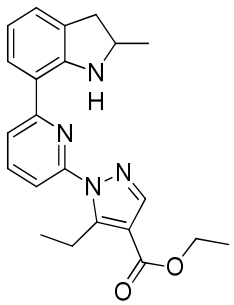
Ejemplo 21: Los siguientes compuestos se pueden sintetizar como se describe para la preparación del **Ejemplo 19,** usando materiales apropiados en la tabla **(Intermediario 1** e **Intermediario 5)** en lugar de **(Intermediario 1-1** e **Intermediario 5-4),** respectivamente.

Ejemplo	**Estructura**	**Nombre IUPAC**
		Intermediario 1
		Intermediario 5
	Datos de ^{1}H RMN y HRMS	
21-1		Ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
		Intermediario 1-3
		Intermediario 5-6
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.93 (s, 1 H) 7.65-7.72 (m, 1 H) 7.52 (dd, *J*=8.0, 0.8 Hz, 1 H) 7.45 (dd, *J*=7.7, 0.8 Hz, 1 H) 7.29 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.14-7.20 (m, 2 H) 6.92 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 6.80 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H) 4.52-4.69 (m, 2 H) 4.44 (d, *J*=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	

	$C_{35}H_{38}N_5O_3$ (M+H) 576.2975, encontrado 576.2975.	
21-2		Ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico
		Intermediario 1-4-2.
		Intermediario 5-6
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.91 (s, 1 H) 7.58-7.65 (m, 1 H) 7.49-7.40 (2H, m), 7.29 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.21 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.16 (dd, *J*=7.1, 1.2 Hz, 1 H) 6.98 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 6.81 (t, *J*=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, *J*=8.6 Hz, 1 H) 1.47-1.70 (m, 2 H) 1.13 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H) 0.78-0.95 (m, 4 H). HRMS; calculado para $C_{36}H_{40}N_5O_3$ (M+H) 590.3131, encontrado 590.3105.	

Ejemplo 22:

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

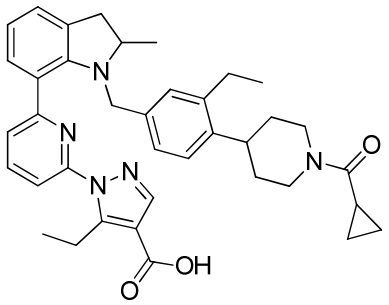


El compuesto del título se sintetizó de manera análoga a la síntesis de 5-etil-1-(6-(3-metilindolin-7-il) piridin-2-il) -1H-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo (**Ejemplo 17-B)** pero usando 7-bromo-2-metil-1H-indol (CAS# 302912-38-5) en lugar de 7-bromo-3-metil-1H-indol. MS (ESI+) *m/z* 377.2 (M+H).

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

La resolución de los enantiómeros de 5-etil-1-(6-(2-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo se logró mediante HPLC usando una columna CHIRALPAK® IA con 90% (DEA al 0.1% en hexano) en 2-propanol para proporcionar 5-etil-1-(6-(2-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiomero-1 t_r = 6.3 min) y 5-etil-1-(6-(2-metilindolin-7-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-2, t_r = 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



El compuesto del título se sintetizó a partir 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) por un método similar al descrito para la preparación del **Ejemplo 19-B. a)** y saponificó como en el **Ejemplo 7a.** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 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,

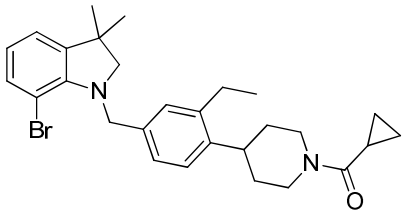
3H), 1.00-1.08 (m, 3H), 0.76-0.94 (m, 4H). HRMS; calculado para $C_{38}H_{44}N_5O_3$ (M+H) 618.3444, encontrado 618.3450.

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

El compuesto del título se sintetizó a partir 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 análogo al descrito para la síntesis del **Ejemplo 22a.** Los datos de ^{1}H RMN y HRMS fueron sustancialmente idénticos a los del **Ejemplo 22a.**

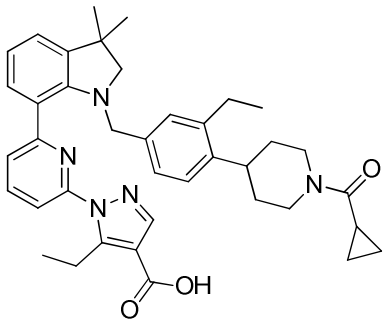
Ejemplo 23:

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



El compuesto del título se sintetizó por reacción de 7-bromo-3,3-dimetilindolina (CAS# 1260675-93-1) con (4-(4-(bromometil)-2-etilfenil)piperidin-1-il) (ciclopropil) metanona **(Intermediario 5-3)** mediante el 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

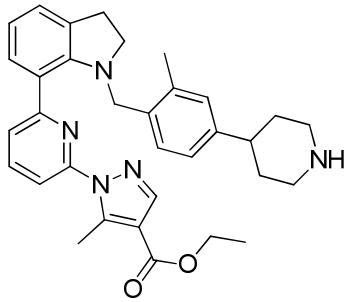


El compuesto del título se sintetizó por reacción de 1-(6-bromopiridin-2-il) -5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **(Intermediario 1-4-2)** con (4-(4 -((7 bromo-3,3-

dimetilindolin-1-il)metil) -2-etilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona por el método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 17-A,** que después se saponifica de manera similar con **el Ejemplo 7a.** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 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 (br. d, *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 (q, *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 $C_{39}H_{46}N_5O_3$ (M+H) 632.3601, encontrado 632.3595.

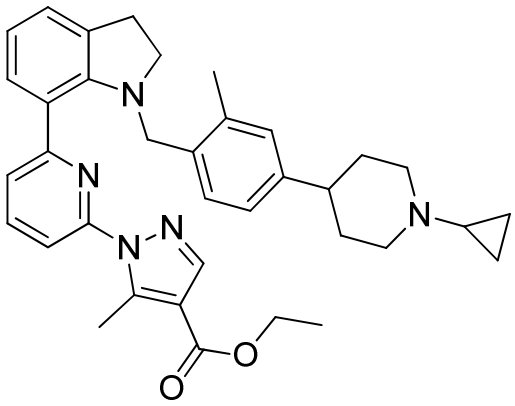
Ejemplo 24:

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



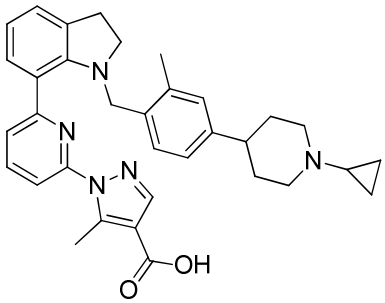
El compuesto del título se sintetizó mediante los métodos como se describe en la preparación del Ejemplo 17 (es decir, Ejemplo 17-A → 17-**B** → **17-C** → 17-D) partiendo del **Intermediario 1-3,** 7-bromoindol y el **Intermediario 5-5.** MS (ESI+) *m/z* 536.5 (M+H).

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 metilo



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 (CAS# 27374-25-0) (0.078 ml, 0.39 mmol), seguido por AcOH (0.015 ml, 0.27 mmol) y $NaCNBH_3$ (31 mg, 0.49 mmol). Luego la mezcla se agitó a 70° C durante 16 h, y luego se diluyó en H_2O. Luego la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2. Luego la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (isocratico, EtOAc al 40% en heptano) para proporcionar el compuesto del titulo. MS (ESI+) *m/z* 576.5 (M+H).

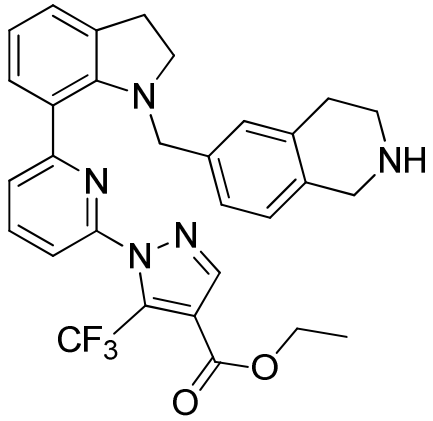
Ejemplo 24: Ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil-4-il)-2-metilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



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 por un método análogo al descrito para la síntesis del **Ejemplo 7a.** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 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 (br. s, 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 $C_{34}H_{38}N_5O_2$ (M+H) 548.3026, encontrado 548.3000.

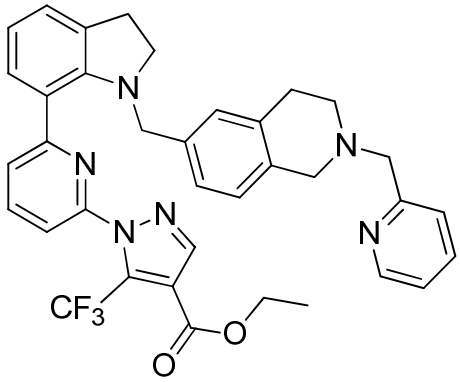
Ejemplo 25:

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



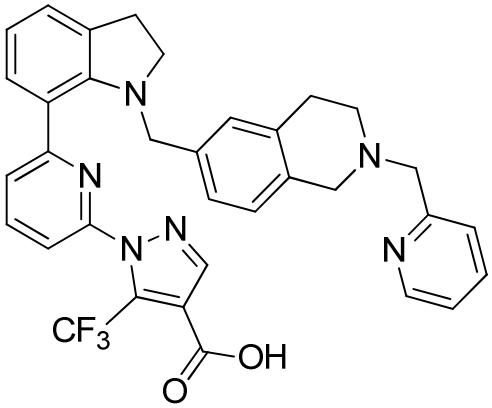
El compuesto del título se sintetizó por reacción de 1-(6-(indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **(Intermediario 4-1)** con 6-(bromometil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (CAS# 622867-53-2) como se describe en la síntesis del **Ejemplo 14** (es decir, **Ejemplo 14-A → 14-B).** MS (ESI+) *m/z* 548.4 (M+H).

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)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



A una solución de 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 (90 mg, 0.16 mmol), picolinaldehido (0.039 ml, 0.41 mmol), y AcOH (0.033 ml, 0.58 mmol) en DCE (2 mL) se añadió $Na(OAc)_3BH$ (174 mg, 0.82 mmol). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado Luego la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2. Luego la capa orgánica se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y luego se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 639.5 (M+H).

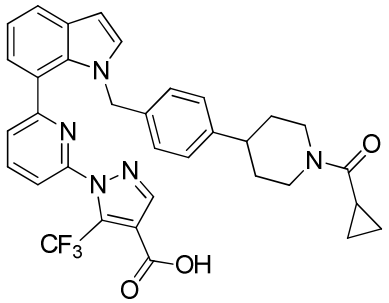
Ejemplo 25: Ácido 1-(6-(1-((2-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico



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)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo por un método análogo al descrito para la síntesis del **Ejemplo 1. a).** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 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),

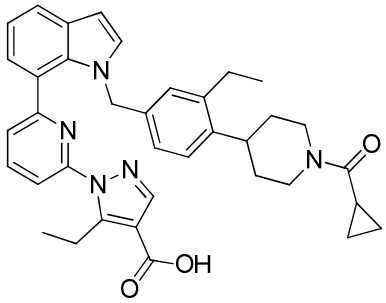
7.25-7.30 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 2H), 6.79-6.91 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.30 (t, *J*=8.6 Hz, 2H), 2.98 (t, *J*=8.6 Hz, 2H), 2.66-2.77 (m, 4H). HRMS; calculado para $C_{34}H_{30}F_3N_6O_2$ (M+H) 609.2177, encontrado 609.2196.

Ejemplo 26: Ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)bencil)-1H-indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-prazol-4-carboxílico



A una mezcla de ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)bencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico, **Ejemplo 12,** (21 mg, 0.034 mmol) en éter ciclopentilmetilico (1.0 ml) se añadió *o* -cloranilo (20 mg, 0.081 mmol) y la mezcla de color naranja resultante se dejó en agitación durante 20 minutos aproximadamente. Luego la mezcla se diluyó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado y MeOH y se agitó durante 5 minutos aproximadamente. Luego la mezcla se diluyó adicionalmente con diclorometano. Las capas resultantes se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces más con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (HC-B) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 $C_{34}H_{31}F_3N_5O_3$ (M+H) 614.2379, encontrado 614.2372.

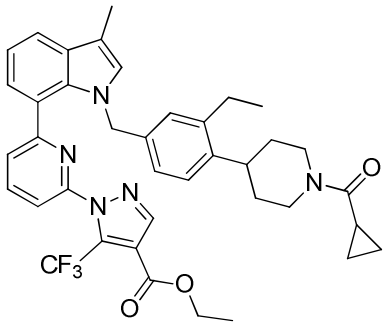
Ejemplo 27: Ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-1H-indol-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico



A una mezcla de ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)indolin-7-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico, **Ejemplo 14,** (30 mg, 0.05 mmol) en éter ciclopentilmetilico (1.1 mL) se añadió *o* -cloranilo (28 mg, 0.114 mmol) y la mezcla de color naranja resultante se dejó en agitación durante 20 minutos aproximadamente. Luego la mezcla se diluyó con diclorometano y $Na_2S_2O_3$ acuso saturado y MeOH y se agitó durante 5 minutos aproximadamente. Luego la mezcla se diluyó adicionalmente con diclorometano. Las capas resultantes se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron pasandolas a través de un separador de fases y luego se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (HC-B) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 (q, *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 $C_{37}H_{40}N_5O_3$ (M+H) 602.3131, encontrado 602.3103.

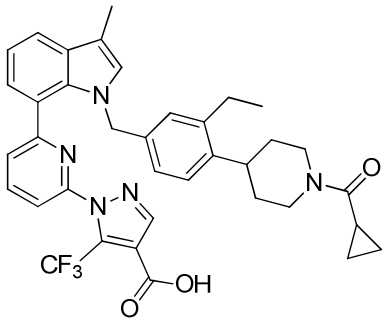
Ejemplo 28:

Ejemplo 28-A. 1-(6-(1-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metil-1H-indol-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



A una solución de 1-(6-(3-metil-1H-indol-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **(Ejemplo 19-A),** (130 mg, 0.314 mmol) en THF (2 mL) a 0° C se añadió NaH al 60% en aceite (12 mg, 0.3 mmol). La mezcla se dejo agitar durante 10 minutos, momento en el cual se añadió una solución de (4-(4-(bromometil)-2-etilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona, **Intermediario 5-3,** (90 mg, 0.26 mmol) en THF (1 ml). Después de 10 minutos aproximadamente la mezcla se llevó a temperatura ambiente y se añadió DMF (1 mL). Luego la mezcla se colocó a 45° C durante 1.5 h, y luego se añadió una alícuota adicional de NaH (3 mg, 0.075 mmol) y el calentamiento continuo a 45° C durante 1.5 h más. Luego la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con una mezcla 3: 1 de MeOH:AcOH. La mezcla resultante se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se diluyó adicionalmente con acetato de etilo. Las capas resultantes se separaron, y la capa acuosa se extrajo otras dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (heptano/EtOAc = 90/0 a 10/90) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 684.5 (M+H).

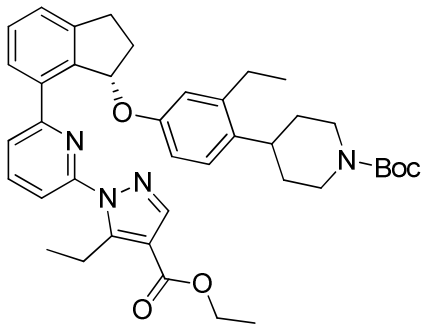
Ejemplo 28: Ácido 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metil-1H-indol-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó mediante saponificación de 1-(6-(1-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilbencil)-3-metil-1H-indol-7-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo mediante el método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 1. a).** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.15 (s, 1 H) 7.77 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.66 (dd, *J*=7.83, 1.14 Hz, 1 H) 7.48-7.57 (m, 1 H) 7.09-7.22 (m, 2 H) 6.99-7.09 (m, 2 H) 6.78 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H) 6.08-6.22 (m, 2 H) 5.12 (s, 2 H) 4.57-4.68 (m, 1 H) 4.35-4.48 (m, 1 H) 2.87-3.00 (m, 1 H) 2.64-2.79 (m, 1 H) 2.45 (q, *J*=7.58 Hz, 2 H) 2.38 (s, 3 H) 1.92-2.03 (m, 1 H) 1.36-1.79 (m, 5 H) 0.99 (t, *J*=7.58 Hz, 3 H) 0.77-0.89 (m, 4 H). HRMS; calculado para $C_{37}H_{37}F_3N_5O_3$ (M+H) 656.2849, encontrado 656.2863.

Ejemplo 29:

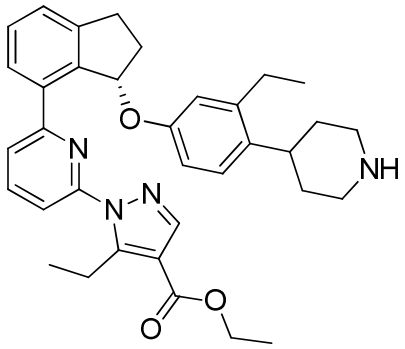
Ejemplo 29-A. 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-etilfenil)piperidina-1-carboxílato de (S)-*terc*-butilo



A una suspensión 1-(6-bromopiridin-2-il) -5-etil-1 *H-pirazol-4-carboxilato* de etilo, **Intermediario 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 Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2 (0.1 g, 0.122 mmol). Luego la mezcla se agitó a 100° C durante 1 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente.

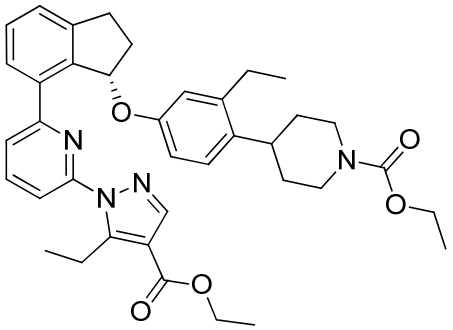
A una suspensión de 4-(4 -((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxi) -2-etilfenil) piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc* -butilo, **Intermediario 3-4-5,** (0.8 g, 1.6 mmol) y K_3PO_4 (1 g, 4.71 mmol) en dioxano/H_2O (5 ml/10 ml) se añadió la mezcla de reacción preparada anteriormente, seguido por aducto de Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2 (0.1 g, 0.122 mmol). Luego la mezcla se agitó a 100° C durante 15 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H_2O y salmuera, y luego se secó sobre Na_2SO_4. Los extractos orgánicos se filtraron a través de un conector de gel de sílice, que se enjuago con EtOAc. Luego el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida 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. 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 (S)-etilo



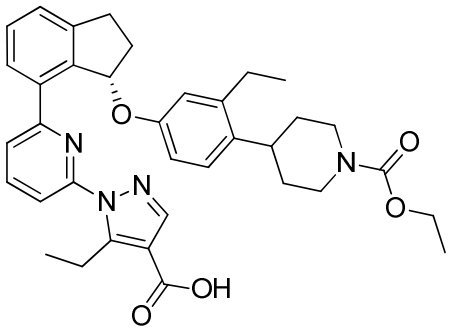
A una solución de 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-etilfenil)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (720 mg, 1.08 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) a 0° C se añadió diisopropiletilamina (840 mg, 6.50 mmol), seguido por TMSOTf (481mg, 2.17 mmol). La mezcla se agitó a 0° C durante 10 minutos. La reacción se inactivó con la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (15 mL). La mezcla bifásica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (CH_2Cl_2 /MeOH = 100:0 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 565.4 (M+H).

Ejemplo 29-C. 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)piperidina-1-carboxílato de (S)-etilo



A una solución de 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 (S)-etilo (100 mg, 0.177 mmol) en CH_2Cl_2 (1.25 mL) a temperatura ambiente se añadió 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 luego se diluyó con EtOAc. Luego la mazcla se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (heptano/EtOAc = 100:0 to 50:50) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 637.4 (M+H).

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

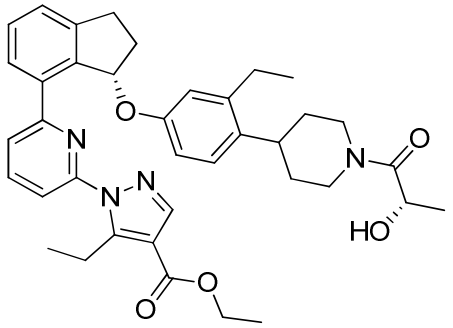


El compuesto del título se sintetizó por saponificación de 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-etilfenil)piperidina-1-carboxilato mediante un modo similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 7a,** seguido de la purificación mediante HPLC de fase inversa (HC-B). ^{1}H RMN

(400 MHz, Metanol-d_4) 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 (q, *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 $C_{36}H_{41}N_4O_5$ (M+H) 609.3077, encontrado 609.3072.

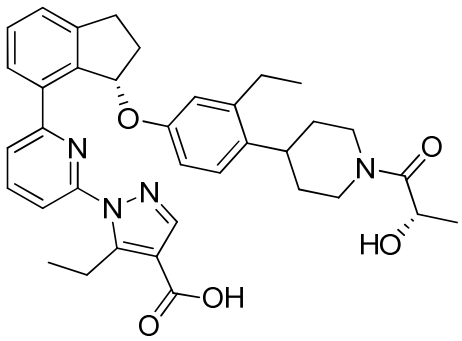
Ejemplo 30:

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



A una solución de 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 **(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). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h, y luego se diluyó con H_2O/salmuera (1/1 aproximadamente). Luego la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y luego se concentraron. El residuo resultante se absorbió sobre gel de sílice, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (0-60% EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 637.4 (M+H).

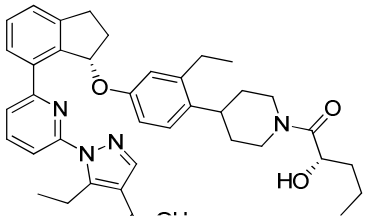
Ejemplo 30: Ácido 5-etil-1-(6-((S)-3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

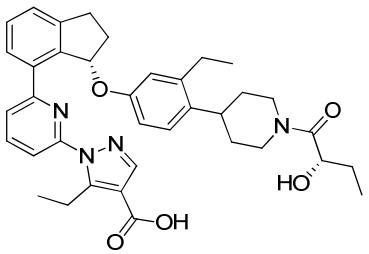
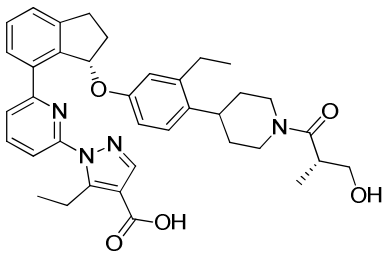


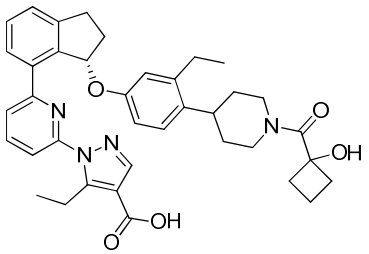
El compuesto del título se sintetizó mediante saponificación de 5-etil-1-(6-((S)-3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo mediante el método similar para la síntesis del **Ejemplo 7a,** seguido de la purificación mediante HPLC de fase inversa (HC-C). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 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 (br. s., 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 $C_{36}H_{41}N_4O_5$ (M+H) 609.3077, encontrado 609.3077.

Ejemplo 31:

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

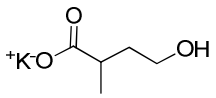
Ejemplo	**Estructura Química**	**Nombre IUPAC**
		Ácido carboxílico
	Datos de ^{1}H RMN y HRMS	
31-1		Ácido 5-etil-1-(6-((S)-3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

		ácido (S)-2-hidroxipentanoico (CAS# 41014-93-1)
	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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 (br. s., 1 H) 4.43 (br. s., 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 (br. s., 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 $C_{38}H_{45}N_4O_5$ (M+H) 637.3390, encontrado 637.3379.	
31-2		Ácido 5-etil-1-(6-((S)-3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxibutanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico
		ácido (S)-2-hidroxibutanoico (CAS# 3347-90-8)
	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 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 (br. s., 1 H) 6.13 (dd, *J*=6.0, 2.2 Hz, 1 H) 4.67 (br. s., 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 (q, *J*=7.5 Hz, 3 H). HRMS; calculado para $C_{37}H_{43}N_4O_5$ (M+H) 623.3233, encontrado 623.3236.	
31-3		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
		ácido (S)-3-hidroxibutanoico (CAS# 26543-05-5)

	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 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 (br. s., 1 H) 3.58 (br. s., 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 $C_{37}H_{43}N_4O_5$ (M+H) 623.3233, encontrado 623.3222.	
31-4		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
		Ácido 1-hidroxiciclobutanocarboxílico (CAS# 41248-13-9)
	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 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 (br. s., 1 H) 6.13 (d, *J*=4.0 Hz, 1 H) 5.89 (br. s., 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 $C_{38}H_{43}N_4O_5$ (M+H) 635.3233, encontrado 635.3248.	

Ejemplo 32:

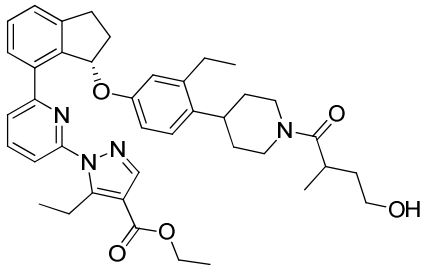
Ejemplo 32-A. 4-hidroxi-2-metilbutanoato de (±)-Potasio



A una solución de (±)-3-metildihidrofuran-2(3H)-ona (CAS# 1679-47-6) (0.95 ml, 10 mmol) en THF (25 mL) y MeOH (25 mL) se añadió KOH acuso 1M (10.5 mL, 10.5 mmol) Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró.

El residuo resultante se trituró con acetona, y luego el sólido blanco resultante se recolectó mediante filtración para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 3.58 (t, *J*=7.0 Hz, 2 H) 2.24-2.53 (m, 1 H) 1.79 (dq, *J*=14.8, 6.9 Hz, 1 H) 1.58 (dq, *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-((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

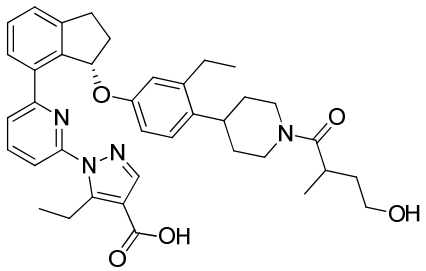


El compuesto del título se sintetizó por reacción de 5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de (S)-etilo **(Ejemplo 29-B)** con 4-hidroxi-2-metilbutanoato de (±)-Potasio como se describe para la síntesis del **Ejemplo 30-A.** MS (ESI+) *m/z* 665.5 (M+H).

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

La resolución de los diastereómeros 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 se alcanzado mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AS-H con MeOH al 20% en CO_2 para proporcionar 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-1) (t_r = 3.0 min) y 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).

Ejemplo 32a. 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 (diastereomero-1).



El compuesto del título se sintetizó mediante saponificación 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-1) (t_r = 3.0 min) de manera análoga al **Ejemplo 7a.** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 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, encontrado 637.3390.

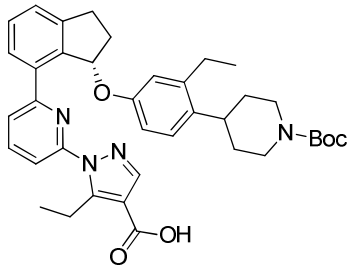
Ejemplo 32b. Ácido 5-etil-1-(6-((3S)-3-(3-etil-4-(1-(4-hidroxi-2-metilbutanoil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2).

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) mediante una manera similar al **Ejemplo 32a.** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 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 (br. s., 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, encontrado 637.3430.

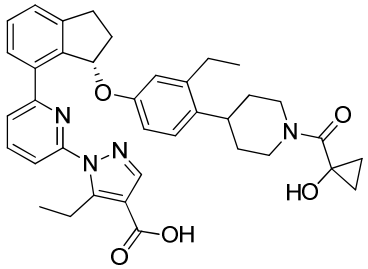
Ejemplo 33:

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



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)oxi)-2-etilfenil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-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_2 O y EtOAc. El pH de la fase acuosa se ajustó alrededor de pH 3. Luego la capa orgánica se separó de la capa acuosa, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y luego se concentró para proporcionar el titulo del compuesto. MS (ESI+) *m/z* 637.4 (M+H).

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

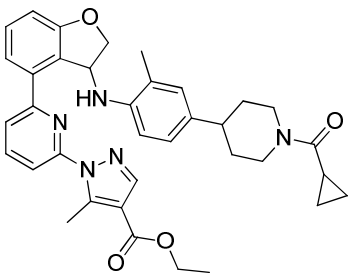


A una solución de ácido (S)-1-(6-(3-(4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico (0.097 g, 0.15 mmol) y DIPEA (0.080 mL, 0.457 mmol) en CH_2Cl_2 (0.6 ml) a 0° C se añadió TMSOTf (0.030 mL, 0.168 mmol). Luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 0.25h. LUego

a la mezcla se añadió DIPEA adicional (0.24 mL, 1.38 mmol), seguido por TMSOTf (0.060 ml, 0.336 mmol). Luego la mezcla se agitó a 0° C 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). Luego la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y luego se añadió a la mezcla de reacción anterior a 0° C. Luego la mezcla entera entera se agitó a temperatura ambiente durante 0.25 h. Luego a esta mezcla se añadió 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). Luego la mezcla combinada se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O, y luego la capa acuosa se llevó a pH 3 aproximadamente con HCl acuoso 1N. Luego la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (HC-C) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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 (q, *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 (br. s., 2 H). HRMS; calculado para $C_{37}H_{41}N_4O_5$ (M+H) 621.3077, encontrado 621.3063.

Ejemplo 34:

Ejemplo 34-A. a). 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



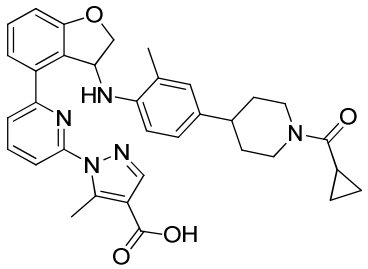
A una suspensión de 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Intermediario 1-3)** (155 mg, 0.50 mmol), bis(pinacolato)diboro (127 mg, 0.50 mmol), y KOAc (82 mg, 0.83 mmol) en dioxano (1.1 mL) a temperatua ambiente se añadió aducto de $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (24 mg, 0.029 mmol). Luego la mezcla se agitó a 90° C durante 2.5 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente.

De manera separada, se agitó diacetato de paladio (4.7 mg, 0.021 mmol) y 1,1-bis(di-*terc* -butilfosfino)ferroceno (CAS# 84680-95-5) (9.9 mg, 0.021 mmol) en EtOH (0.56 ml) a 50° C durante 1 h, el cual luego se añadió a la mezcla de reacción anterior. Luego a esta mezcla se añadió una solución de (±)-(4-(4-((4-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona **(Intermediario 3-9)** (190 mg, 0.42 mmol) en dioxano (1.1 ml), seguido por fosfato de potasio (2 M en agua) (0.63 mL, 1.25 mmol). Luego la mezcla se agitó a 90° C durante 0.25 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La fase acuosa se retiró y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 606.5 (M+H).

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-dihidrobenzofurano-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de (-)-etilo

La resolución de los enantiómeros de ácido 1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofurano-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con MeOH al 35% en CO_2 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_r = 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_r = 5.40 min).

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



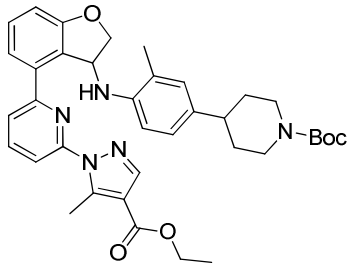
El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de (+)-etilo (t_r = 4.15 min) mediante el método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 7a.** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 (br. d, *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 $C_{34}H_{36}N_5O_4$ (M+H) 578.2767, encontrado 578.2762.

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

El compuesto del título se sintetizó a partir 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_r = 5.40 min) mediantesaponificación utilizando un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 7a.** Los datos de ^{1}H RMN y HRMS fueron sustancialmente idénticos a los del **Ejemplo 34a.**

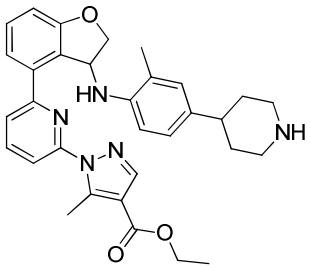
Ejemplo 35:

Ejemplo 35-A. 4-(4-((4-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)aamino)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxílato de (±)-*terc*-butilo



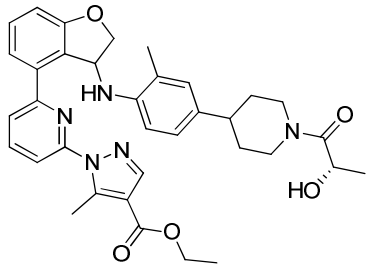
A una suspensión de 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (**Intermediario 1-3)** (0,82 g, 2.65 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.74 g, 2.92 mmol), y KOAc (0.39 g, 3.98 mmol) en dioxano (20 mL) a temperatua ambiente se añadió aducto de Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2 (0,13 g, 0.16 mmol). Luego la mezcla se agitó a 100° C durante 3 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Luego a la mezcla de reacción se añadieron una solución de 4-(4-((2,3-dihidrobenzofurano-3-il)amino)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de metilo **(Intermediario 3-11)** (0.9 g, 1.86 mmol) en dioxano/H_2O (15 mL /15 ml), K_3PO_4 (1.69 g, 7.96 mmol), y aducto Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2 (0.22 g , 0.27 mmol). Luego la mezcla se agitó a 100° C durante 2 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y luego se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0 a 25% EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del titulo. MS (ESI+) *m/z* 638.4 (M+H).

Ejemplo 35-B. 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



El compuesto del título se sintetizó por tratamiento de 4-(4-((4-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)amino)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato con TFA similar al método descrito para la síntesis del **Ejemplo 17-D.** MS (ESI +) *m/z* 538.3 (M+H).

Ejemplo 35-C. a). 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



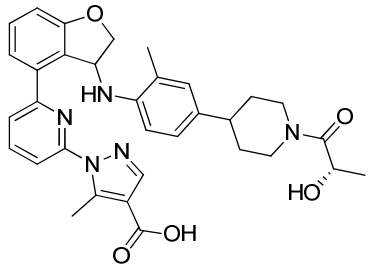
A una solución de 5-metil-1-(6-(3-(2-etil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de (±) -etilo (Como sal TFA, 0.9 g, 1.38 mmol), ácido L-láctico (0.15 g, 1.66 mmol) y HATU (0.78 g, 2.1 mmol) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente se añadió DIPEA (1.2 mL, 6.9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego la mezcla de reacción se diluyó con H_2O. Luego la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y luego se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de silice (0 a 4% MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del titulo. MS (ESI+) *m/z* 610.3 (M+H).

Ejemplo 35-C b). 1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)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-hidroxipropanoil)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 enantiómeros de 1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)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 quiral usando una

columna CHIRALPAK® IA con 30% (0.2% Et_3N en EtOH) en hexano para proporcionar 1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)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_r = 9.6 min) y 1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)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_r = 10.9 min).

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



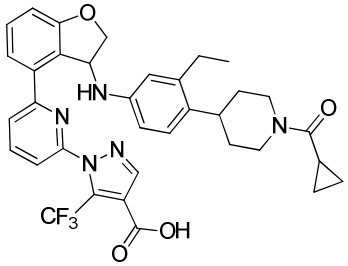
Una mezcla de 1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-1) (t_r = 9.6 min) (65 mg, 0.11 mmol) y LiOH-H_2O (45 mg, 1.1 mmol) en THF/MeOH/H_2O (3 mL/3 mL/3 mL) se agitó a 60° C durante 3 h, y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1N y luego se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y luego se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de silice (0 a 10% MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del titulo. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 $C_{33}H_{36}N_5O_5$ (M+H) 582.2716, encontrado 582.2709.

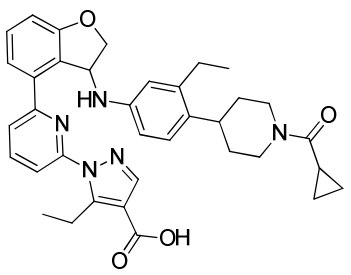
Ejemplo 35b. Ácido (-)-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

La saponificación de 1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)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_r = 10.9 min) mediante el método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 35a** proporcionó el compuesto del título. ^{1}H RMN (400MHz, Metanol-d_4) 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 (br. 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 $C_{33}H_{36}N_5O_5$ (M+H) 582.2716, encontrado 582.2707.

Ejemplo 36: Los siguientes compuestos se pueden sintetizar como se describe para las preparaciones del **Ejemplo 35** utilizando materiales apropiados en la tabla **(Intermediario 1** e **Intermediario 3,** y **ácido carboxílico).** La muestra racémica se resolvió mediante las condiciones descritas en la tabla, para aquellos casos los datos de^1 H RMN y HRMS para enantiomeros (+)-y (-) fueron sustancialmente idénticos a la muestra racémica.

Ejemplo	Estructura Química	Nombre Químico
		Intermediario 1
		Intermediario 3
		Ácido carboxílico
	^{1}H RMN y HRMS	
	Condiciones de la resolución de enantiómeros.	
	ácidos carboxílicos (+)-y (-)-derivados de sus correspondientes enantiómeros de éster resueltos.	

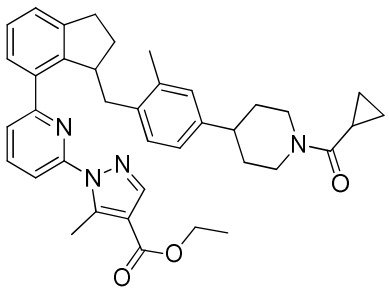
36-1		**Ácido 1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico**
		Intermediario 1-1
		Intermediario 3-10
		Ácido ciclopropanocarboxílico (CAS# 1759-53-1))
	^{1}H RMN (400MHz, Metanol-d_4) δ 8.00-8.07 (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 (q, *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 $C_{35}H_{35}F_3N_5O_4$ (M+H) 646.2641, encontrado 646.2651.	
	Condiciones de la resolución de enantiómeros de los ésteres correspondientes: La resolución de los enantiómeros de 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-carboxilato de etilo se sometió a HPLC quiral usando una columna CHIRALPAK® IA con 60% (Et_3N al 0.2% en hexano) en EtOH para proporcionar 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-carboxilato de etilo (enantiomero-1 t_r = 5.8 min) y 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-carboxilato de etilo (enantiómero-2 t_r = 6.8 min).	
	(+)-36-1: 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 se derivo a partir de la saponificación de 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-carboxilato de etilo (enantiómero-2 t_r = 6.8 min). **(-)-36-1:** 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 se derivo a partir de la saponificación de 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-carboxilato de etilo (enantiómero-1 t_r = 5.8 min).	
36-2		**Ácido (1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico**
		Intermediario 1-4-2.
		Intermediario 3-10
		Ácido ciclopropanocarboxílico (CAS# 1759-53-1))
	^{1}H RMN (400MHz, Metanol-d_4) δ 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 (br. s., 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 (q, *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 $C_{36}H_{40}N_5O_4$ (M+H) 606.3080, encontrado 606.3066.	
	Condiciones de la resolución de enantiómeros de los ésteres correspondientes: 1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se sometió a HPLC quiral usando una columna CHIRALPAK® IA con 70% (Et_3N al 0.2% en hexano) en EtOH para proporcionar 1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-	

	carboxilato de etilo (enantiomero-1 t_r = 9.6 min) y 1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)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).
	(+)-36-2: ácido (+)-1-(6-(3-(4-(1-(Ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico se derivo a partir de la saponificación de ácido 1-(6-(3-(4-(1-(Ciclopropanocarbonil)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:** ácido (-)-1-(6-(3-(4-(1-(Ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico se derivo a partir de la saponificación de ácido 1-(6-(3-(4-(1-(Ciclopropanocarbonil)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).

Ejemplo 37:

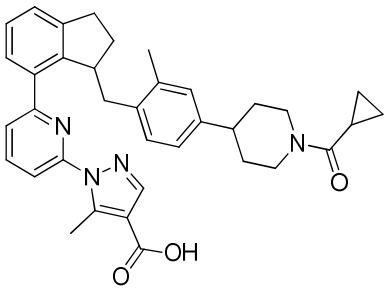
Ejemplo 37-A. a) 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílato de (±)-etilo



A una solución del **Intermediario 1-3** (137 mg, 0.44 mmol), bis(pinacolato)diboro (112 mg, 0.44 mmol), KOAc (80 mg, 0.80 mmol) en dioxano (2.0 mL) se añadió de aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,6′-dimetoxi-1,1′-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio(II)-metil-t-butíileter (CAS# 1028206-58-7; 13.5 mg, 0.020 mmol). La mezcla se agitó a 110° C durante 3 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente.

A una solución de trifluorometanosulfonato de (±)-3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo **(Intermediario 6-1**) (209 mg, 0.40 mmol) en dioxano (2.0 ml) se añadió la mezcla de reacción anterior, seguido por K_3PO_4 acuoso 2M (0.4 ml, 0.80 mmol) y aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio(II)-metil-t-butíileter (CAS# 1028206-58-7; 13.5 mg, 0.020 mmol). Luego mezcla se agitó a 100° C durante 15 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró con Celite®. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 603.5 (M+H).

Ejemplo 37. a). Ácido (±)-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



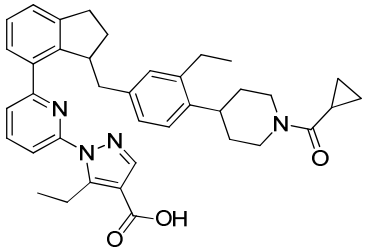
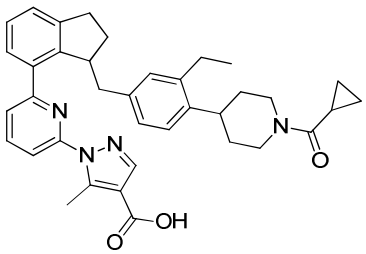
La saponificación de 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-i)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo utilizando el procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 7a** proporcionó el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 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 (q, *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, encontrado 575.3056.

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

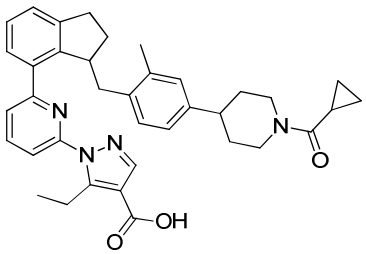
La resolución de enantiómeros de ácido (±)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® OJ-H con MeOH al 25% en CO_2 para proporcionar ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (t_r = 4.7 min) y (+)-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 (t_r = 7.2 min). Los datos[1] H RMN y HRMS para enantiomeros (+)-y (-) fueron sustancialmente idénticos a ácido (±)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)iyridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Ejemplo 38: Los siguientes compuestos se pueden sintetizar como se describe para las preparaciones del **Ejemplo 37** utilizando materiales apropiados en la tabla (**Intermediario 1** e **Intermediario 6**). La muestra racémica se resolvió mediante las condiciones descritas en la tabla. Los datos[1] H RMN y HRMS para enantiómeros (+)-y (-) fueron sustancialmente idénticos a la forma racémica.

Ejemplo	Estructura Química	Nombre Químico
		Intermediario 1
		Intermediario 6
	^{1}H RMN y HRMS	
	Condiciones de la resolución de enantiómeros.	

38-1		**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**
		Intermediario 1-4-2.
		Intermediario 6-2
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 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 $C_{38}H_{43}N_4O_3$ (M+H) 603.3335, encontrado 603.3345.	
	La resolución de enantiómeros de 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 se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® OJ-H con MeOH al 15% en 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).	
38-2		**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**
		Intermediario 1-3

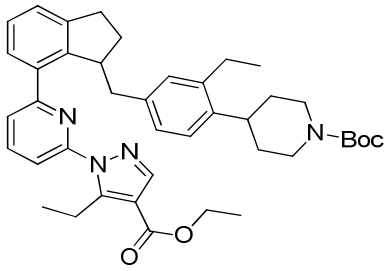
		Intermediario 6-2
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.09-8.03 (m, 2H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.68 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.86 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.64 (d, *J*=12.9 Hz, 1H), 4.49-4.40 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.27-3.19 (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 $C_{37}H_{41}N_4O_3$ (M+H) 589.3179, encontrado 589.3174.	
	La resolución de enantiómeros de 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 se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con MeOH al 30% con 5mM NH_4OH en 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).	

38-3		**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**
		Intermediario 1-4-2.
		Intermediario 6-1
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.05 (s, 1H), 7.94 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.47 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 3H), 6.75-6.67 (m, 2H), 6.57 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.60 (d, *J*=*J*=13.0 Hz, 1H), 4.42 (br s, 1H), 4.23 (q, *J*=7.7 Hz, 1H), 3.42-3.34	

	(m, 2H), 3.27-3.07 (m, 2H), 2.90 (dd, *J*=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, *J*=7.3 Hz, 3H), 0.90-0.80(m, 4H). HRMS; calculado para $C_{37}H_{41}N_4O_3$ (M+H) 589.3179, encontrado 589.3193.
	La resolución de enantiómeros de 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 usando una columna CHIRALPAK® OJ-H con MeOH al 30% en CO_2 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_r = 2.3min) 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_r = 3.5 min).

Ejemplo 39:

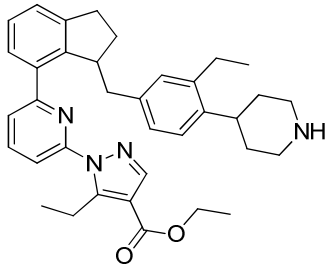
Ejemplo 39-A. 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)-2-etilfenil)piperidina-1-carboxílato de (±)-*terc*-butilo



A una suspensión de 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, **Intermediario 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 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (48 mg, 0.063 mmol). Luego la mezcla se agitó a 90° C durante 2 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió una solución de 4-(2-etilo-4-((7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)fenil)piperidina-1-carboxilato **(Intermediario 6-3)** (713 mg, 1.256 mmol) en dioxano (6.3 ml), seguido por K_3PO_4 (2 M en agua) (1.25 mL, 2.5 mmol) y aducto de

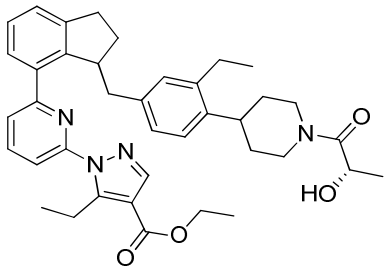
cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio(II)-metil-*t* -butileter (CAS# 1028206-58-7; 48 mg, 0.063 mmol). Luego la mezcla se agitó a 90° C durante 0,5 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un conector de Celite®, y luego el filtrado se diluyó con EtOAc. LUego la mezcla se lavó con H_2O. Luego la capa orgánica se pasó a través de un separador de fases ISOLUTE® ® y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 663.1 (M+H).

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)piperidina-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo (204 mg, 0.308 mmol) y TFA (240 µL, 3.1 mmol) en CH_2Cl_2 (3.1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, y después se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 563.4 (M+H).

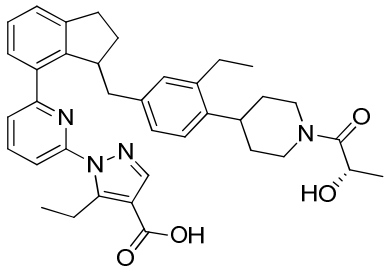
Ejemplo 39-A. 5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



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 µL, 0.92 mmol), y ácido L-(+)-láctico (28 mg, 0.31 mmol) en DMF

(1.3 ml) se añadió HATU (130 mg, 0.338 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se diluyó con EtOAc. Luego la mezcla se lavó con salmuera medio saturada. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera y luego se pasaron a través de un separador de fases, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 635.4 (M+H).

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



A una solución de una mezcla diastereomérica de 5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)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). Luego la mezcla se agitó durante 1 hora a 50° C y luego se enfrió a temperatura ambiente. Luego la reacción se inactivó con HCl 1 N (1.8 ml, 1.8 mmol). La suspensión resultante se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 39.b). Ácido (-)-5-Etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)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-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílio acid** (diastereómero-2)

La resolución de los diastereómeros ácido 5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con IPA al 25% en CO_2 para proporcionar ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-

hidroxipropanoil)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 ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)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).

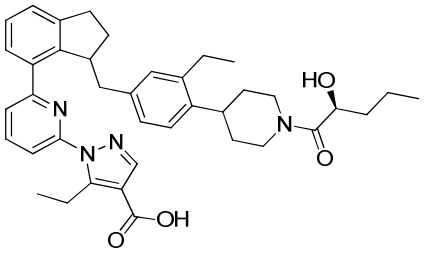
Los datos analíticos para ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1) (tr = 6.95 min): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.10-8.02 (m, 2H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 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 (br. d, *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 $C_{37}H_{43}N_4O_4$ (M+H) 607.3284, encontrado 607.3276.

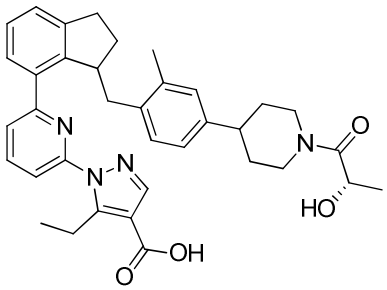
Los datos analíticos para ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2); ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.09-8.04 (m, 2H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 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 $C_{37}H_{43}N_4O_4$ (M+H) 607.3284, encontrado 607.3276.

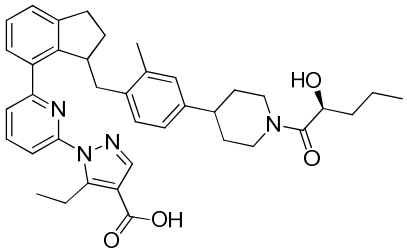
Ejemplo 40: Los siguientes compuestos se sintetizaron como se describe para las preparaciones del **Ejemplo 39** utilizando materiales apropiados en la tabla (**Intermediario 1** e **Intermediario 6**, y **ácido carboxílico**). La muestra racémica se resolvió mediante las condiciones descritas en la tabla.

Ejemplo	Estructura del compuesto	**Nombre IUPAC**
		Intermediario 1
		Intermediario 6

		Ácido carboxílico
	condición de separación de diastereoisómeros	
	Los datos analíticos para el diastereómero-1 (pico-1 en la separación de diastereoisómeros)	
	Los datos analíticos para el diastereómero-2 (pico-2 en la separación de diastereoisómeros)	

40-1		**Ácido 5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico**
		Intermediario 1-4-2.
		Intermediario 6-3
		ácido (S)-2-hidroxipentanoico (CAS# 41014-93-1)
	La resolución de los diastereómeros ácido 5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con IPA al 25% con 10 mM NH_4OH en CO_2 para proporcionar ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (Diastereómero-1) (t_r = 3.90 min) y ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (Diastereómero-2) (t_r = 5.10 min).	
	ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1) (t_r = 3.90 min): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 (br. d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.52 (br. s, 1H), 4.64 (br. d, *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 $C_{39}H_{47}N_4O_4$ (M+H) 635.3597, encontrado 635.3611.	
	ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-	

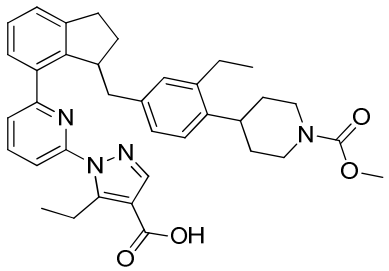
	dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2) (t_r = 5.10 min): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.09-8.03 (m, 2H), 7.71 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.58 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.64 (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 $C_{39}H_{47}N_4O_4$ (M+H) 635.3597, encontrado 635.3618.	
40-2		**Ácido 5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico**
		Intermediario 1-4-2.
		Intermediario 6-4
		Ácido L-(+)-láctico
	La resolución de los diastereómeros ácido 5-etil-1-(6-(3-(4-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALCEL® OJ-H con MeOH al 25% en CO_2 para proporcionar ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1) (t_r = 2.6 min) y ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (Diastereómero-2) (t_r = 4.3 min).	
	Ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1) (t_r = 2.6 min): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.04 (s, 1H), 7.94 (dd, *J*=7.8, 8.0 Hz,	

	1H), 7.64 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=7.7 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 (q, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.07 (br. d, *J*=13.0 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, *J*=7.3 Hz, 3H). HRMS; calculado para $C_{36}H_{41}N_4O_4$ (M+H) 593.3128, encontrado 593.3115.	
	Ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2) (t_r = 4.3 min): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.04 (s, 1H), 7.94 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 3H), 6.74-6.66 (m, 2H), 6.57 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.60 (d, *J*=10.3 Hz, 2H), 4.23 (q, *J*=7.4 Hz, 1H), 4.07 (d, *J*=13.0 Hz, 1H), 3.42-3.30 (m, 2H), 3.19-3.07 (m, 2H), 2.90 (dd, *J*=15.9, 8.4 Hz, 1H), 2.70 (t, *J*=13.0 Hz, 1H), 2.60 (t, *J*=12.1 Hz, 1H), 2.50-2.40(m, 2H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.92 (dd, *J*=12.4, 7.3 Hz, 1H), 1.85-1.75 (m, 5H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.33 (dd, *J*=11.6, 6.6 Hz, 3H), 1.18 (t, *J*=7.3 Hz, 3H). HRMS; calculado para $C_{36}H_{41}N_4O_4$ (M+H) 593.3128, encontrado 593.3139.	
40-3		**Ácido 5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico**
		Intermediario 1-4-2.
		Intermediario 6-4
		ácido (S)-2-hidroxipentanoico (CAS# 41014-93-1)
	La resolución de los diastereómeros ácido (±)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALCEL® OJ-H con 25% en CO_2 para proporcionar ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(4-	

	(1-((S)-2-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1) (t_r = 2.4min) y ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (Diastereómero-2) (t_r = 4.6min).
	Ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-1) (t_r = 2.4min): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.04 (s, 1H), 7.93 (dd, *J*=7.8, 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=0.6, 8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=7.7 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, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.01-0.93 (m, 3H). HRMS; calculado para $C_{38}H_{45}N_4O_4$ (M+H) 621.3441, encontrado 621.3445.
	Ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2) (t_r = 4.6min): ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.04 (s, 1H), 7.93 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 3H), 6.74-6.67 (m, 2H), 6.57 (dd, *J*=7.7, 3.9 Hz, 1H), 4.60 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.23 (q, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.20-3.06 (m, 2H), 2.90 (dd, *J*=15.8, 8.3 Hz, 1H), 2.70 (t, *J*=11.3 Hz, 1H), 2.61 (t, *J*=12.1 Hz, 1H), 2.52-2.39 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.92 (dd, *J*=12.2, 7.6 Hz, 1H), 1.85-1.76 (m, 5H), 1.70-1.38 (m, 6H), 1.17 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.03-0.93 (m, 3H). HRMS; calculado para $C_{38}H_{45}N_4O_4$ (M+H) 621.3441, encontrado 621.3446.

Ejemplo 41:

Ejemplo 41. a). Ácido (±)-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 por reacción 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 **(Ejemplo 39-B)** con cloroformiato de metilo empleando una manera similar como se describe para la síntesis del **Ejemplo 29-C,** seguido por saponificación como se describe en el **Ejemplo 7a.** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 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 $C_{36}H_{41}N_4O_4$ (M+H) 593.3128, encontrado 593.3149.

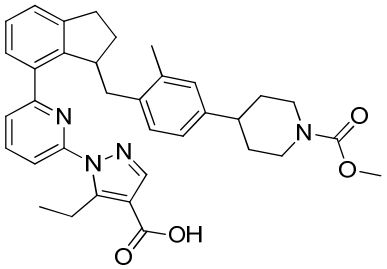
Ejemplo 41. b) ácido (+)-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico y **ácido (-)-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.**

La resolución de los diastereómeros ácido -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 se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® con IPA al 25% en CO_2 para proporcionar ácido (-)-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 (t_r = 3.5 min) y ácido (+)-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 (t_r = 5.1 min). Los datos^1 H RMN y HRMS para enantiomeros (+)-y (-) fueron sustancialmente idénticos

a ácido (±)-5-(6-(3-(3-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)bencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

Ejemplo 42:

Ejemplo 42. a). Ácido (±)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico



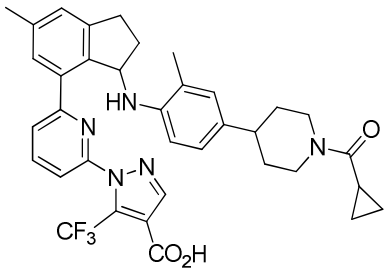
El compuesto del título se sintetizó como se describe en la síntesis del **Ejemplo 41** pero a partir de 1-(6-bromopiridin-2-il)-5-etil-1*H-pirazol-4-carboxilato* de etilo **(Intermediario 1-4-2)** y 4-(3-metil-4-((7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)fenil)piperidina-1-carboxilato de etilo **(Intermediario 6-4)** como los materiales de partida. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 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 $C_{35}H_{39}N_4O_4$ (M+H) 579.2971, encontrado 579.2971.

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

La resolución de los diastereómeros ácido (±)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALCEL® OJ-H con MeOH al 30 % en CO_2 para proporcionar ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-

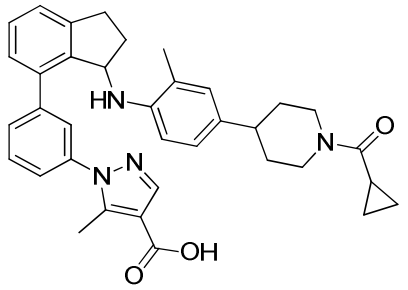
pirazol-4-carboxílico (t_r = 2.3 min) y ácido (+)-5-etil-1-(6-(3-(4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (t_r = 3.9 min). Los datos[1] H RMN y HRMS para enantiomeros (+)-y (-) fueron sustancialmente idénticos a ácido (±)-5-(6-(3-(4-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-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 de ácido (±)-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 (**Ejemplo 11-1**) mediante SFC quiral usando una columna CHIRALCEL® OJ-H con MeOH al 5% a 55% en CO_2 para proporcionar ácido (+)-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 (t_r = 3.23 min) y ácido (-)-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 (t_r = 4.73 min). Los datos[1] H RMN y HRMS para enantiómeros (+)-y (-) fueron sustancialmente idénticos al **Ejemplo 11-1.**

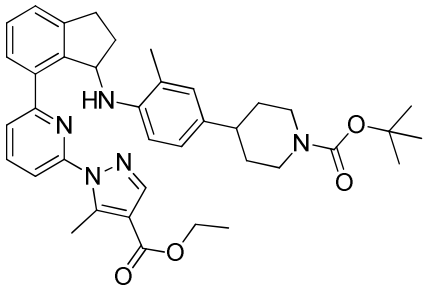
Ejemplo 44: Ácido (+)- y (-)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Los compuestos del título se aislaron mediante la resolución de los enantiómeros de ácido (±)-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 (**Ejemplo 11-4**) mediante SFC quiral usando una columna CHIRALCEL® AS-H con MeOH al 5-55% en CO_2 para proporcionar ácido (+)-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 (t_r = 2.59 min) y ácido (-)-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 (t_r = 2.81 min). Los datos[1] H RMN y HRMS para enantiómeros (+)-y (-) fueron sustancialmente idénticos al **Ejemplo 11-4.**

Ejemplo 45:

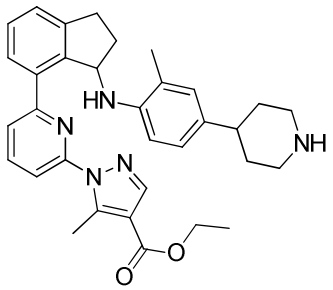
Ejemplo 45-A. 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro1H-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxílato de *terc*-butilo



Se añadió TsOH (0.016 g, 0.083 mmol) a una solución del **Intermediario 3-7** (0.3 g, 0.830 mmol) y el **Intermediario 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 a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se disolvió en

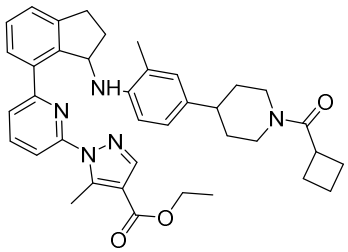
MeOH anhidro (8.3 mL) y se enfrió a 0° C. Se añadió borohidruro de sodio (0.031 g, 0.83 mmol) y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió de nuevo borohidruro de sodio (0.031 g, 0.83 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 16 horas antes de añadir una porción más de borohidruro de sodio (0.031 g, 0.83 mmol). Después de un total de 24 horas de agitación, la reacción se inactivó con agua, seguido por cloruro de amonio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas se pasó a través de un separador de fases ISOLUTE®, y luego se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 636.5 (M+H).

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



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. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La reacción se inactivó con Na_2CO_3 1M y luego se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases ISOLUTE®. La capa orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 536.4 (M+H).

Ejemplo 45-C. 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

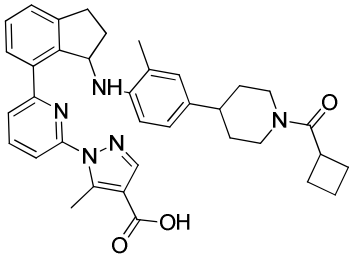


Se añadió HATU (94 mg, 0.246 mmol) a una solución de 5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo (120 mg, 0.224 mmol), DIPEA (117 µL, 0.672 mmol) y ácido ciclobutanocarboxílico (18.32 µL, 0.220 mmol) en DMF (2.2 mL). Luego la mezcla se agitó durante 2 h, y luego se diluyó con H_2O/salmuera (1/1 aproximadamente). Luego la bi-capa se separó. Luego la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas 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).

Ejemplo 45-C b). 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 y 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

La resolución de los enantiómeros de ácido 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 se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con IPA al 35% en CO_2 para proporcionar 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 (t_r = 4.77 min) y 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 (t_r = 6.13 min).

Ejemplo 45a. 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



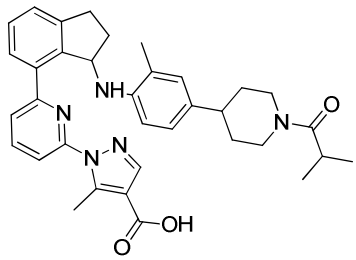
El compuesto del título se obtuvo a partir de la saponificación de 1-(6-(3-((4-(1-(ciclobutanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-prazol-4-carboxilato de (+)-etilo como se describe para la síntesis del **Ejemplo 7a**. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 $C_{36}H_{40}N_5O_3$ (M+H) 590.3131, encontrado 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

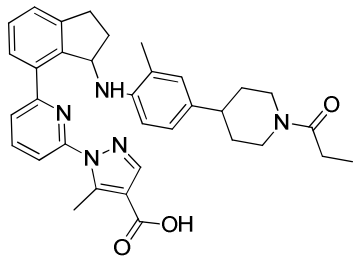
El compuesto del título se sintetizó a partir de la saponificación de 1-(6-(3-((4-(1-(ciclobutanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-prazol-4-carboxilato de (-)-etilo como se describe para la síntesis del **Ejemplo 7a**. Los datos de ^{1}H RMN y HRMS fueron sustancialmente idénticos al del **Ejemplo 45a.**

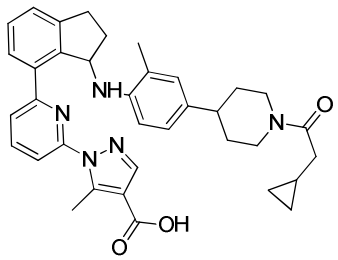
Ejemplo 46:

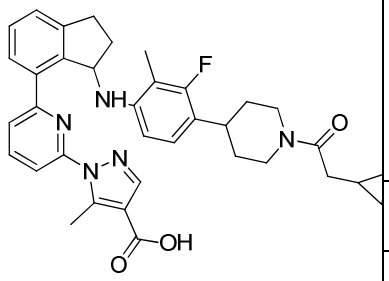
Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando los materiales apropiados indicados en la siguiente tabla **(Intermediario 3, Intermediario 2** y **ácido carboxílico).** Las cetonas tales como las descritas por **Intermediario 3** se condensaron con las anilinas descritas en **el Intermediario 2** y se redujeron mediante un método análogo al descrito en **el Ejemplo 45-A.** Luego los ésteres racémicos resultantes se desprotegen (eliminación Boc) como se describe en **el Ejemplo 45-B.** Las aminas de piperidina resultantes se acoplan con el **ácido carboxílico** apropiado denotado en la siguiente tabla como se describe en **el Ejemplo 45-C. a).** Luego los ésteres racémicos resultantes se resolvieron mediante las condiciones descritas en la tabla. Cada enantiómero se sometió saponificación de forma independiente como se describe en **el Ejemplo 45a** para proporcionar el compuesto del título. Los datos[1] H RMN y HRMS para enantiómeros (+)-y (-) fueron sustancialmente idénticos a la forma racémica.

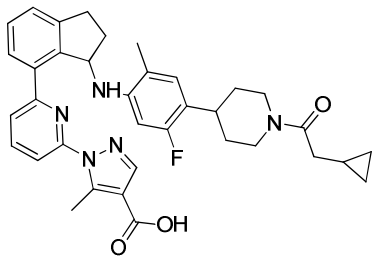
Ejemplo	Estructura Química	**Nombre Químico**
		Intermediario 3
		Intermediario 2
		Ácido carboxílico
	^{1}H RMN y HRMS	
	Condiciones de la resolución de enantiómeros.	
	ácidos carboxílicos (+)-y (-)-derivados de sus correspondientes enantiómeros de éster resueltos.	
46-1		**Ácido 1-(6-(3-(4-(1-isobutirilpiperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**
		Intermediario 3-7
		Intermediario 2-13
		Ácido isobutirico (CAS# 79-31-2))

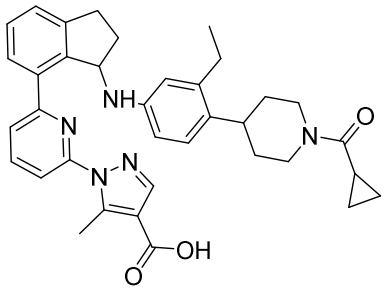
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.92-7.85 (m, 2H), 7.73 (dd, *J*=7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 6.78 (dd, *J*=8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.69 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.55 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 4.66 (d, *J*=13.0 Hz, 1H), 4.14 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.25-3.15 (m, 2H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.57 (d, *J*=1.1 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, *J*=14.7, 6.7 Hz, 6H). HRMS; calculado para $C_{35}H_{40}N_5O_3$ (M+H) 578.3131, encontrado 578.2963.
	La resolución de los enantiómeros de 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-carboxilato de (±)-etilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AS-H con IPA al 5-55% en CO_2 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 (t_r = 2.70 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 (t_r = 2.95 min).
	(+)-46-1: 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 obtuvó a partir de la saponificación de 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. **(-)-46-1:** 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 obtuvó a partir de la saponificación de 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.

46-2		**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**
		Intermediario 3-7
		Intermediario 2-13
		Ácido propionico (CAS# 79-09-4))
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.92-7.85 (m, 2H), 7.72 (dd, *J*=7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 6.78 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.55 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.36-5.30 (m, 1H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.04 (d, *J*=13.8 Hz, 1H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.97 (ddd, *J*=16.1, 8.8, 4.4 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, *J*=7.5 Hz, 3H). HRMS; calculado para $C_{34}H_{38}N_5O_3$ (M+H) 564.2974, encontrado 564.2747.	
	La resolución de los enantiómeros de 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-carboxilato de (±)-etilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AS-H con IPA al 5-55% en CO_2 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 (t_r = 3.02 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 (t_r = 3.20 min).	
	(+)-46-2: Ácido (+)-5-metill-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 obtuvó a partir de la saponificación de 5-metill-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. **(-)-46-2:** Ácido (-)-5-metill-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 obtuvó a partir de la saponificación de 5-metill-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.	
46-3		**Ácido 1-(6-(3-((4-(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**
		Intermediario 3-7
		Intermediario 2-13
		Ácido ciclopropilacetico (CAS# 5239-82-7))
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.91-7.86 (m, 2H), 7.72 (dd, *J*=7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=6.4, 2.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 6.78 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.70-6.68 (m, 1H), 6.55 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 4.66 (d, *J*=12.7 Hz, 1H), 4.05 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.97 (ddd, *J*=16.0, 8.7, 4.4 Hz, 1H), 2.68 (t, *J*=12.9 Hz, 1H), 2.64-2.55 (m, 4H), 2.53-2.42 (m, 1H), 2.37 (d, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.84 (t, *J*=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 $C_{36}H_{40}N_5O_3$ (M+H) 590.3131, encontrado 590.2906.	
	La resolución de los enantiómeros de ácido 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)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 usando una columna CHIRALPAK® AS-H con IPA al 5-55% en CO_2 para proporcionar 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetilpiperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de (+)-etilo (t_r = 3.28 min) y 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetilpiperidin-4-il)-2-metilfenil)amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de (-)-etilo (t_r = 3.53 min).	

	(+)-46-3: Ácido (+)-1-(6-(3-((4-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvó a partir de la saponificación de 1-(6-(3-((4-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de (+)-etilo. **(-)-46-3:** Ácido (-)-1-(6-(3-((4-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvó a partir de la saponificación de 1-(6-(3-((4-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de (-)-etilo.	
46-4		**Ácido 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-3-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**
		Intermediario 3-7
		Intermediario 2-12-1.
		Ácido ciclopropilacetico (CAS# 5239-82-7))
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.13 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 3H), 7.57 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.62 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.48 (d, J=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, J=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, J=4.9 Hz, 2H). HRMS; calculado para $C_{36}H_{39}FN_5O_3$ (M+H) 608.3037, encontrado 608.2809.	
	La resolución de los enantiómeros de ácido 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-3-fluoro-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 usando una columna CHIRALPAK® AD-H con IPA al 40% en CO_2 para	

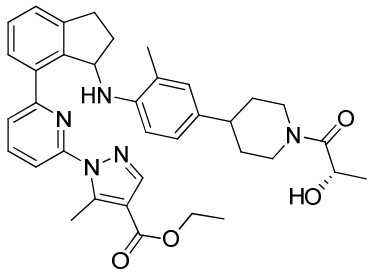
	proporcionar a.) 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-3-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (PIco-1) (t_r = 3.01 min) y b.)1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-3-fluoro-2-metilfenil)amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo Pico-2) (t_r = 4.89 min).	
	(+)-o (-)-46-4: Ácido (-)1-(6-(3-((4-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-3-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvó a partir de la saponificación de 1-(6-(3-((4-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-3-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Pico-1) (t_r = 3.01 min) **(-)-o (+)-46-4:** Ácido (-)1-(6-(3-((4-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-3-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvó a partir de la saponificación de 1-(6-(3-((4-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-3-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Pico-2) (t_r = 4.89 min)	
46-5		**Ácido 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**
		Intermediario 3-7
		Intermediario 2-12-2.
		Ácido ciclopropilacetico (CAS# 5239-82-7))
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.93-7.87 (m, 2H), 7.70 (dd, *J*=7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 6.63 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J*=13.5, 3.3 Hz, 1H), 5.37-5.31 (m, 1H), 4.73-4.62 (m, 1H), 4.05 (t, *J*=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, *J*=1.8 Hz, 3H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.36 (t, *J*=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 $C_{36}H_{39}FN_5O_3$ (M+H) 608.3037, encontrado 608.2852.	
	La resolución de los enantiómeros de ácido 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-5-fluoro-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 usando una columna CHIRALPAK® AS-H con IPA al 42% en CO_2 para proporcionar 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetilpiperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de (+)-etilo (t_r = 4.18 min) y 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetilpiperidin-4-il)-5-fluro-2-metilfenil)amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de (-)-etilo (t_r = 6.45 min).	
	(+)-46-5: Ácido (+)-1-(6-(3-((4-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvó a partir de la saponificación de 1-(6-(3-((4-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de (+)-etilo. **(-)-46-5:** Ácido (-)-1-(6-(3-((4-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvó a partir de la saponificación de 1-(6-(3-((4-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de (-)-etilo.	
46-6		**Ácido 1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**
		Intermediario 3-7
		Intermediario 2-10
		Ácido ciclopropanocarboxílico

	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.95-7.90 (m, 2H), 7.82 (dd, *J*=7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 6.80 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.32-6.27 (m, 2H), 5.26 (dd, *J*=6.7, 2.6 Hz, 1H), 4.64 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.45 (d, *J*=13.5 Hz, 1H), 3.26-3.14 (m, 2H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.77-2.67 (m, 4H), 2.52 (q, *J*=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, *J*=13.3 Hz, 1H), 1.71 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 1.66-1.44 (m, 2H), 1.11 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 0.93-0.86 (m, 2H), 0.85-0.78 (m, 2H). HRMS; calculado para $C_{36}H_{40}N_5O_3$ (M+H) 590.3131, encontrado 590.3104.
	La resolución de los enantiómeros de ácido 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AS-H con IPA al 30% en CO_2 para proporcionar 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de (+)-etilo (t_r = 3.25 min) y 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de (-)-etilo (t_r = 6.25 min).
	(+)-46-6: ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se derivo a partir de la saponificación de 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de (+)-etilo (t_r = 3.25 min).

Ejemplo 47:

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

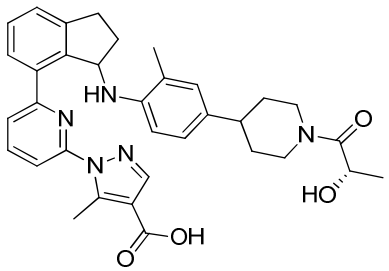


El compuesto del título se sintetizó por reacción de 5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **(Ejemplo 45-B)** con ácido (+)-láctico en forma análoga a la preparación del **Ejemplo 45-C. a)** MS (ESI+) *m/z* 608.5 (M+H).

Ejemplo 47-A b). 1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)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 (diastereómero-1) y **1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)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** (diastereómero-2)

La resolución de los diastereómeros de ácido 1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)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 usando una columna CHIRALCEL® OJ-H con EtOH al 5-55% en CO_2 para proporcionar 1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)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-hidroxipropanoil)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).

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



La saponificación de 1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)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**, seguido por la purificación mediante HPLC de fase inversa (HC-B) para proporcionar el compuesto del titulo ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 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 $C_{34}H_{38}N_5O_4$ (M+H) 580.2924, encontrado 580.2697.

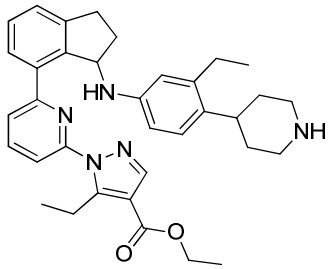
Ejemplo 47b. Ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (diastereómero-2)

Se sometió a saponificación 1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)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) como se describe en el **Ejemplo 7a** y se purifico mediante HPLC de fase inversa (HC-B) para proporcionar el compuesto del titulo. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 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 $C_{34}H_{38}N_5O_4$ (M+H) 580.2924, encontrado 580.2697.

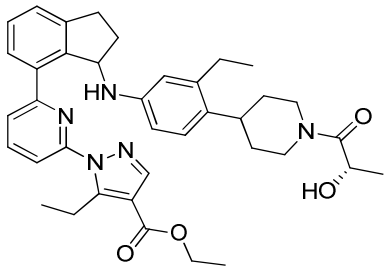
Ejemplo 48:

Ejemplo 48-A. 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 luego el **Ejemplo 45-B** pero a partir de 1-(6-bromopiridin-2-il) -5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **(Intermediario 1-4-2)** en el lugar del **Intermediario1-3** y 4-(4 -((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) amino) -2-etilfenil) piperidina-1-carboxilato de (±)-*terc* -butilo en lugar del **Intermediario 3-5-C.** MS (ESI+) *m/z* 564.4 (M+H).

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

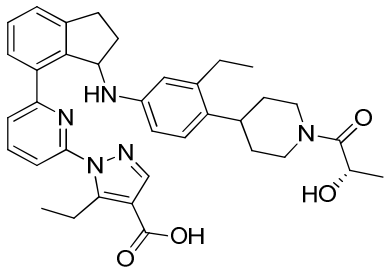


El compuesto del título se sintetizó de forma análoga a la preparación de 1-(6-(3-((4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1*H* -inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1*H* -pirazol-4-carboxilato de etilo **(Ejemplo 47-A),** pero a partir de 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo **(Ejemplo 48-A).** MS (ESI+) *m/z* 636.4 (M+H).

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

La resolución de los diastereómeros 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)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 usando una columna CHIRALPAK® IA con DEA al 0.1% en EtOH para proporcionar 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)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) y 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)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 = 11.3 min).

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



La saponificación de 5-(6-(3-((3-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)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 = 11.3 min) como se describe para la síntesis del **Ejemplo 7a** proporcionó el compuesto del título. ^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 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 (q, *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-

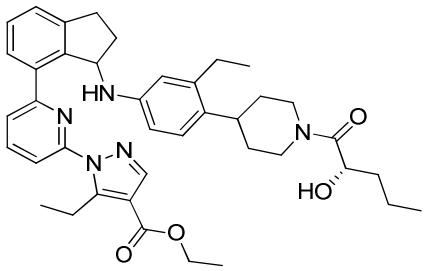
1.39 (m, 4H), 1.08-1.14 (m, 6H). HRMS; calculado para $C_{36}H_{42}N_5O_4$ (M+H) 608.3237, encontrado 608.3256.

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

Se sometió a saponificación 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)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) como se describe para la síntesis del **Ejemplo 7a** para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN600 MHz, Metanol-d_4) δ 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 (br. d, *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 (q, *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 $C_{36}H_{42}N_5O_4$ (M+H) 608.3237, encontrado 608.3240.

Ejemplo 49:

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



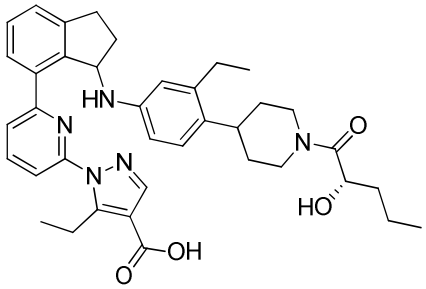
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga a la preparación de 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **(Ejemplo 48-B a.)** pero usando ácido (S) -2-hidroxipentanoico en el lugar de ácido L-(+)-láctico. MS (ESI+) *m/z* 664.4 (M+H).

Ejemplo 49-A b). 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereomero-1) y **5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)piperidin-4-**

il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereomero-2)

La resolución de los diastereómeros 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)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 usando una columna CHIRALPAK® IA con hexano al 65% en EtOH para proporcionar 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)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-hidroxipentanoil)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-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico



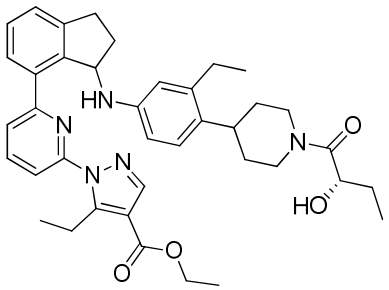
La saponificación de 5-(6-(3-((3-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-2, t_r = 10.2 min) como se describe para la síntesis del **Ejemplo 7a** proporcionó el compuesto del título. ^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 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 (br. d, J=6.4 Hz, 1H), 4.64 (br. d, 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 (q, 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 $C_{38}H_{46}N_5O_4$ (M+H) 636.3550, encontrado 636.3555.

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

Se sometió a saponificación 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipentanoil)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) como se describe para la síntesis del **Ejemplo 7a** para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 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 (q, *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 $C_{38}H_{46}N_5O_4$ (M+H) 636.3550, encontrado 636.3558.

Ejemplo 50:

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



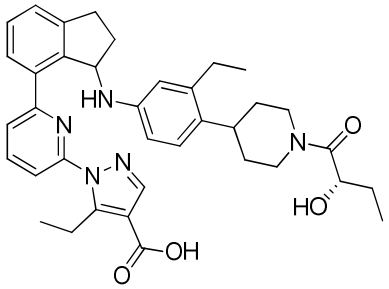
El compuesto del título se sintetizó de forma análoga a la preparación de 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **(Ejemplo 48-B a.)** pero usando ácido (S) -2-hidroxibutanoico en el lugar de ácido L-(+)-láctico. MS (ESI+) *m/z* 650.4 (M+H).

Ejemplo 50-A. b) 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxibutanoil)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-hidroxibutanoil)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 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxibutanoil)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 usando una columna CHIRALPAK® IA con DEA al 0.1% en EtOH para proporcionar 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxibutanoil)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-hidroxibutanoil)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).

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



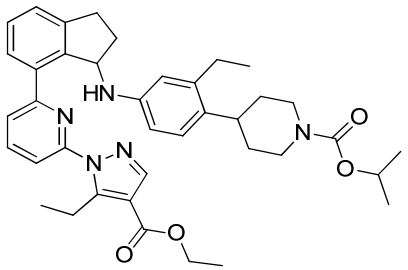
La saponificación de 5-(6-(3-((3-(1-((S)-2-hidroxibutanoil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (diastereómero-2, t_r = 10.8 min) como se describe para la síntesis del **Ejemplo 7a** proporcionó el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 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 (q, *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 $C_{37}H_{44}N_5O_4$ (M+H) 622.3393, encontrado 622.3402.

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

Se sometió a saponificación 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-((S)-2-hidroxibutanoil)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) como se describe para la síntesis del **Ejemplo 7a** para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 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 (q, *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 $C_{37}H_{44}N_5O_4$ (M+H) 622.3393, encontrado 622.3413.

Ejemplo 51:

Ejemplo 51-A. a). 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)piperidina-1-carboxílato de (S)-isopropilo

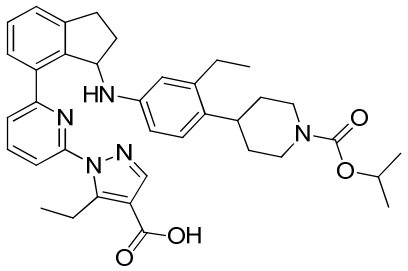


A una solución de 5-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato **(Ejemplo 48-A)** (253 mg, 0.449 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió por goteo Et_3N (0.188 ml, 1.35 mmol), seguido por una solución de cloroformiato de isopropilo (0.494 ml, 0.494 mmol) en MeOH (0,25 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0.5 h. aproximadamente. Luego la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (heptano/EtOAc = 8/2, isocratico) 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-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidina-1-carboxilato de Isopropilo (enantiomer-1) 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)piperidina-1-carboxilato de isopropilo** (enantiomero-2).

La resolución de los enantiómeros de 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)piperidina-1-carboxilato de (±)-isopropilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con IPA al 30% en CO_2 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)piperidina-1-carboxilato de isopropilo (t_r = 3.4 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)piperidina-1-carboxilato de isopropilo (t_r = 5.3 min).

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



La saponificación de 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)piperidina-1-carboxilato de isopropilo (enantiomero-1, t_r = 3.4 min) como se describe para la síntesis del **Ejemplo 7a** proporcionó el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 (q, *J*=7.5 Hz, 2H) 2.25-2.38 (m, 1H) 2.10-2.22 (m, 1H) 1.68 (br,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 $C_{37}H_{44}N_5O_4$ (M+H) 622.3280, encontrado 622.3270.

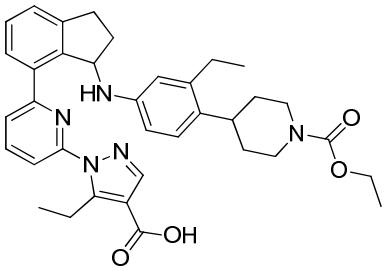
Ejemplo 51b. Ácido (-)-etil-1-(6-(3-((3-etil-4-(1-(isopropoxicarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

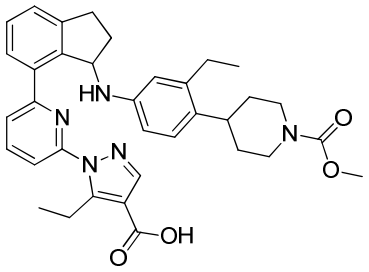
Se sometió a sopinificación 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-etilfenil)piperidina-1-carboxilato de isopropilo (enantiomero-2, t_r = 5.3 min) como se describe para la síntesis del **Ejemplo 7a**

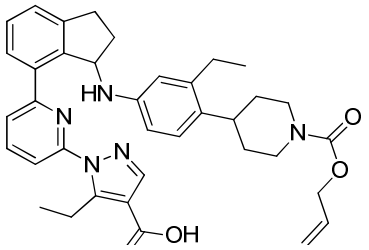
para proporcionar el compuesto del título. Los datos de ^{1}H RMN y HRMS fueron sustancialmente idénticos a aquellos del **Ejemplo 51a.**

Ejemplo 52:

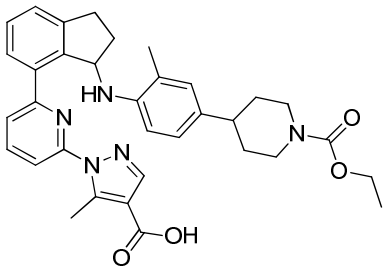
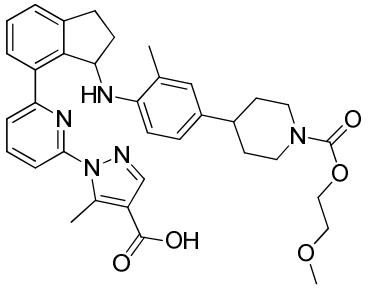
Los siguientes compuestos de la tabla a continuación se sintetizaron de una manera similar a la descrita para **el Ejemplo 51,** empleando los materiales de partida apropiados, **el Ejemplo 45-B** o **Ejemplo 48-A,** y el **cloroformiato** apropiado como se indica. La saponificación de los ésteres racémicos resultantes se llevó a cabo mediante el método descrito para **el Ejemplo 7a.** En algunos casos, los ésteres racémicos se resolvieron primero por las condiciones descritas en la tabla, y luego cada enantiómero resultante se saponificó de forma independiente a través del método descrito para **Ejemplo 7a.** Los datos^{1} H RMN y HRMS para el enantiómero (-) fueron sustancialmente idénticos a el enantiómero (+)**.**

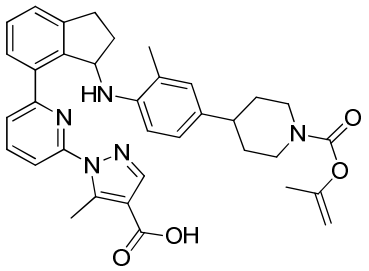
Ejemplo	Estructura Química	**Nombre Químico**
		Ejemplo 45-B o **Ejemplo 48-A**
		cloroformiato
	^{1}H RMN y HRMS	
	Las condiciones de resolución de los enantiómeros cuando se realiza	
	ácidos carboxílicos (+)-y (-)-derivados de sus correspondientes enantiómeros de éster resueltos.	
52-1		**Ácido 1-(6-(3-(4-(1-(etoxicarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico**
		Ejemplo 48-A
		Cloroformiato de etilo
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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, J=8.3 Hz, 1H), 6.33-6.31 (m, 2H), 5.23-5.19 (m, 1H), 4.23 (d, J=13.3 Hz, 2H), 4.14-4.12 (m, 2H), 3.29-3.06 (m, 3H), 3.00-2.69 (m,	

	4H), 2.53-251 (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 $C_{36}H_{42}N_5O_4$ (M+H) 608.3192, encontrado 608.2935.	
	La resolución de los enantiómeros de 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)piperidina-1-carboxilato de (±)-etilo se logró mediante SFC quiral usando una columna Chiralpak ® AD-H con IPA al 30% en CO_2 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)piperidina-1-carboxilato de etilo (enantiómero-1, t_r = 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)piperidina-1-carboxilato de etilo (enantiomero-2,t_r =,4.9 min).	
	(-)-52-1: 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 obtuvó a partir de la saponificación de 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)piperidina-1-carboxilato de etilo (enantiómero-1 t_r = 3.3 min). **(+)-52-1:** 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 obtuvó a partir de la saponificación de 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)piperidina-1-carboxilato de etilo (enantiómero-2 t_r = 4.9 min).	
52-2		**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**
		Ejemplo 48-A
		Cloroformiato de metilo
	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 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, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.41-6.33 (m, 2H), 5.44 (d, *J*=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, *J*=12.1 Hz, 2H), 1.50-1.36 (m, 2H), 1.17 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.07 (t, *J*=7.5 Hz, 3H). HRMS; calculado para $C_{35}H_{40}N_5O_4$ (M+H) 594.3075, encontrado 594.2903.	
	La resolución de los enantiómeros de 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)piperidina-1-carboxilato de (±)-metilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con IPA al 30% en CO_2 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)piperidina-1-carboxilato de metilo (enantiómero-1, t_r = 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)piperidina-1-carboxilato de metilo (enantiómero-2, t_r = 7.4 min).	
	(-)-52-2: ácido (-)-5-etil-1-(6-(3-((3-(1-(metoxicarbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvó a partir de la saponificación de 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)piperidina-1-carboxilato de metilo (enantiómero-1 t_r = 4.3 min). **(+)-52-2:** 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 se obtuvó a partir de la saponificación de 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)piperidina-1-carboxilato de metilo (enantiómero-2 t_r = 7.4 min).	
52-3		**Ácido 1-(6-(3-((4-(1-((aliloxi)carbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico** **Ejemplo 48-A**

		Cloroformiato de alilo
	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 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, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.45-6.33 (m, 2H), 6.03-5.89 (m, 1H), 5.44 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 5.35-5.14 (m, 3H), 4.54 (dt, *J*=5.2, 1.5 Hz, 2H), 4.11 (d, *J*=13.0 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, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.07 (t, *J*=7.5 Hz, 3H). HRMS; calculado para $C_{37}H_{42}N_5O_4$ (M+H) 620.323, encontrado 620.3034.	
	La resolución de los enantiómeros de 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)piperidina-1-carboxilato de (±)-alilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con IPA al 35% en CO_2 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)piperidina-1-carboxilato de alilo (enantiómero-1, t_r = 3.2 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)piperidina-1-carboxilato de alilo (enantiómero-2, t_r = 5.7 min).	
	(-)-52-3: ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(aliloxi)carbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvó a partir de la saponificación de 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)piperidina-1-carboxilato de alilo (enantiómero-1 t_r = 3.2 min). **(+)-52-3:** ácido (+)1-(6-(3-((4-(1-(aliloxi)carbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico se obtuvó a partir de la saponificación de 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)piperidina-1-carboxilato de alilo (enantiómero-2, t_r = 5.7 min).	

52-4		**Ácido 1-(6-(3-((4-(1-(etoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**
		Ejemplo 45-B
		Cloroformiato de etilo
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.89 (s, 1H), 7.80 (t, *J*=7.9 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, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.39-5.37 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 4.11 (t, *J*=7.1 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, *J*=12.2 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.50-1.48 (m, 2H), 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H). HRMS; calculado para $C_{34}H_{38}N_5O_4$ (M+H) 580.2879, encontrado 580.2920.	
52-5		**Ácido 1-(6-(3-((4-(1-(2-metoxietoxi)carbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**
		Ejemplo 45-B
		Carbonoclorhidrato de 2-metoxietilo (CAS# 628-12-6)
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.90 (s, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.73 (d, *J*=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, *J*=1.7 Hz, 1H), 6.54 (d, *J*=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), 3.23-315 (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, *J*=12.0 Hz, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.58-1.45 (m, 2H). HRMS; calculado para $C_{35}H_{40}N_5O_5$ (M+H) 610.2985, encontrado 610.303.	

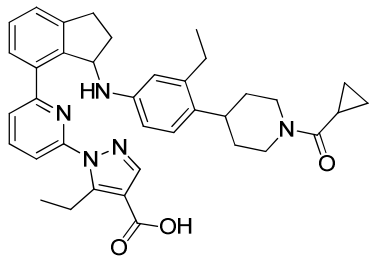
52-6		**Ácido 5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-((prop-1-en-2-iloxi)carbonil)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico**
		Ejemplo 45-B
		Carbonoclorhidrato de prop-1-en-2-ilo (CAS# 57933-832)
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.96-7.83 (m, 2H), 7.74 –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, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.33 –5.30 (m, 1H), 4.71-4.56 (m, 2H), 4.22 (d, *J*=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), 1.82-179 (m, 2H), 1.71-1.44 (m, 5H). HRMS; calculado para $C_{35}H_{38}N_5O_4$ (M+H) 592.2871, encontrado 592.2821.	

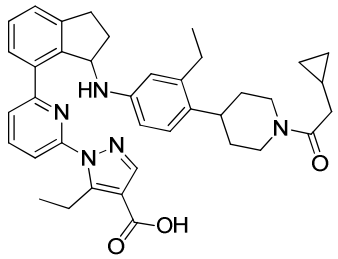
Ejemplo 53:

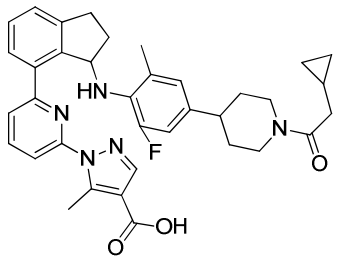
Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando los materiales apropiados indicados en la siguiente tabla **(Intermediario 3, Intermediario 2** y **ácido carboxílico).** Las cetonas del tipo representado en **el Intermediario 3** se sometieron a aminación reductiva con las anilinas del tipo representado en **el Intermediario 2** por métodos análogos descritos en **el Ejemplo 7-A. a).** Los ésteres racémicos resultantes pueden ser saponificados como se describe en **el Ejemplo 7a,** y los ácidos carboxílicos racémicos resultantes pueden ser separados mediante las condiciones indicadas en la tabla siguiente para proporcionar cada enantiómero.

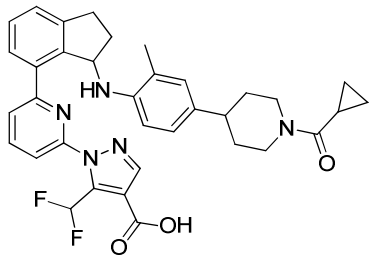
Cuando las anilinas representadas por **Intermediario 2** contienen una piperidina Boc protegido, el grupo Boc puede ser eliminado después de la aminación reductiva como se describe en **el Ejemplo 35-B,** y la amina resultante se puede acoplar con el **ácido carboxílico** indicado en la tabla a continuación como se indica por el procedimiento de utilizado para acceder al **Ejemplo 35-C. a).** Luego los ésteres de las amidas resultantes pueden ser saponificados como en el **Ejemplo 7a** para proporcionar el compuesto del título

en forma racémica. Luego los ácidos racémicas fueron resueltos por las condiciones descritas en la tabla a continuación para proporcionar la forma enantioméricamente pura del compuesto del título. Los datos[1] H RMN y HRMS para enantiómeros (+)-y (-) fueron sustancialmente idénticos a la forma racémica.

Ejemplo	Estructura Química	**Nombre Químico**
		Intermediario 3
		Intermediario 2
		Ácido carboxílico
	^{1}H RMN y HRMS	
	Las condiciones de resolución de enantiómeros.	
53-1		**Ácido 1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico**
		Intermediario 3-8-1.
		Intermediario 2-10
		Ácido ciclopropanocarboxílico (CAS# 1759-53-1))
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.35-6.29 (m, 2H), 5.26-5.20 (m, 1H), 4.64 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 4.45 (d, *J*=13.4 Hz, 1H), 3.26-3.15 (m, 4H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.73 (t, *J*=12.9 Hz, 1H), 2.54 (q, *J*=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, *J*=13.2 Hz, 1H), 1.71 (d, *J*=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 $C_{37}H_{42}N_5O_3$ (M+H) 604.3288, encontrado 604.3284.	

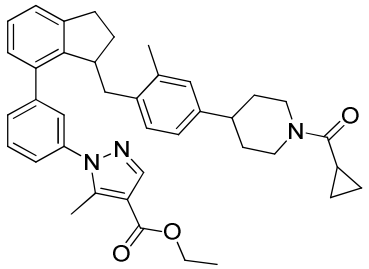
	La resolución de enantiómeros de ácido (±)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con IPA al 45% en CO_2 para proporcionar ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico (t_r = 2.02 min) y ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico (t_r = 4.12 min).	
53-2		**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**
		Intermediario 3-8-1.
		Intermediario 2-10
		Ácido ciclopropilacético (CAS# 5239-82-7))
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.36-6.30 (m, 2H), 5.26-5.21 (m, 1H), 4.69 (d, *J*=13.5 Hz, 1H), 4.06 (d, *J*=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, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.74 (t, *J*=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, *J*=5.7, 4.3 Hz, 2H). HRMS; calculado para $C_{38}H_{44}N_5O_3$ (M+H) 618.3444, encontrado 618.3422.	
	La resolución de enantiómeros de 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 usando una columna CHIRALPAK® OJ-H con IPA al 40% en CO_2 para proporcionar ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico (t_r = 2.80 min) y ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-	

	il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico (t_r = 6.60 min).	
53-3		**Ácido 1-(6-(3-((4-(1-(2-ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-2-fluoro-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**
		Intermediario 3-7
		Intermediario 2-12-3.
		Ácido ciclopropanocarboxílico (CAS# 1759-53-1))
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.04-7.98 (m, 1H), 7.84 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=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, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.64 (d, *J*=13.0 Hz, 1H), 4.02 (d, *J*=13.9 Hz, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.65 (t, *J*=12.8 Hz, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 3H), 2.16 (dd, *J*=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 $C_{36}H_{39}FN_5O_3$ (M+H) 608.3037, encontrado 608.2897.	
	La resolución de enantiómeros de 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-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® OJ-H con MeOH al 5-55% en CO_2 para proporcionar ácido (+)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-2-fluoro-6-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (t_r = 2.30 min) y ácido (-)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropilacetil)piperidin-4-il)-2-fluoro-6-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (t_r = 2.48 min).	

53-4		**Ácido 1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico**
		Intermediario 3-8-4.
		Intermediario 2-8
		no aplicable
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.97-7.91 (m, 2H), 7.82 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.55 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.38 (t, *J*=53.2 Hz, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 6.56 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1H), 4.63 (d, *J*=12.9 Hz, 1H), 4.44 (d, *J*=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, *J*=13.0 Hz, 1H), 1.84 (d, *J*=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 $C_{35}H_{35}F_2N_5O_3$ $C_{35}H_{36}F_2N_5O_3$ (M+H) 612.2786, encontrado 612.2514.	
	La resolución de enantiómeros de ácido (±)-1-(6-(3-((4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALCEL® OJ-H con MeOH al 5% a 55% en CO_2 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-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (t_r = 2.53 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-(difluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (t_r = 3.25 min).	

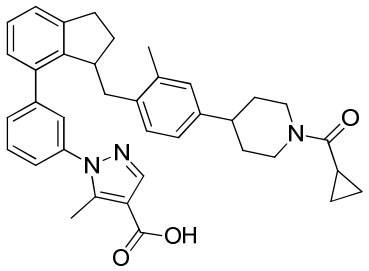
Ejemplo 54:

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



A una suspensión de trifluorometanosulfonato de (±)-3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil) piperidin-4-il) -2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo **(Intermediario 6-1**) (250 mg, 0.479 mmol), 5-metil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol-4 carboxilato de etilo **(Intermediario 1-5)** (205 mg, 0.575 mmol) y se añadió K_3PO_4 (2M en H_2O)(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)-metil-*t* -butileter (CAS# 1028206-58-7; 19.6 mg, 0.024 mmol). Luego la mezcla se agitó a 100° C durante 2 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y luego se lavó sucesivamente con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en heptano) para proporcionar el compuesto del titulo. 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



El compuesto del título se sintetizó a partir de la saponificación de 1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbenzil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo mediante el método similar como se describe para la síntesis del **Ejemplo 7a**. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 $C_{37}H_{40}N_3O_3$ (M+H) 574.3070, encontrado 574.3081.

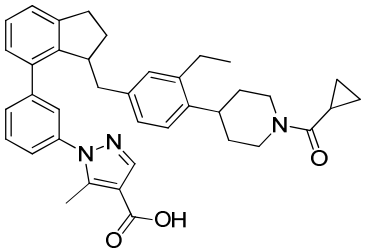
Ejemplo 54.b). Ácido **(+)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido (-)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**

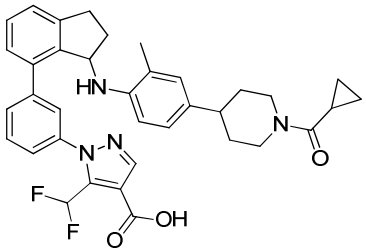
La resolución de enantiómeros de ácido (±)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALCEL® OJ-H con IPA al 35% en CO_2 para proporcionar ácido (-)-1-(3-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencil)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (t_r = 3.1 min) y (+)-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_r = 4.5 min). Los datos^1 H RMN y HRMS para enantiómeros (+)-y (-) fueron sustancialmente idénticos a la forma racémica.

Ejemplo 55:

Los siguientes compuestos se sintetizan utilizando los materiales apropiados en la siguiente tabla **(Intermediario 1** e **Intermediario 6)** por los métodos descritos anteriormente, específicamente el **Ejemplo 55-1,** se preparó de una manera similar al procedimiento descrito para **el Ejemplo 54,** y **el Ejemplo 55-2** se preparó de una manera 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 por las condiciones descritas

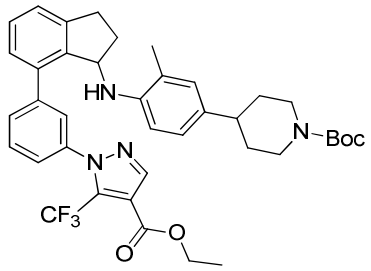
en la tabla para porporcionar la forma enantioméricamente pura del compuesto del título. Los datos[1] H RMN y HRMS para enantiómeros (+)-y (-) fueron sustancialmente idénticos a la forma racémica.

Ejemplo	Estructura	**Nombre IUPAC**
		Intermediario 1
		Intermediario 6
	Datos de ^{1}H RMN y HRMS	
	condiciones de separación enantiómero	
55-1		**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**
		Intermediario 1-5
		Intermediario 6-2
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8.02 (s, 1H), 7.68 (t, *J*=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, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.96 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J*=7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.64 (d, *J*=12.3 Hz, 1H), 4.45 (d, *J*=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, *J*=12.2 Hz, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.44 (dd, *J*=13.5, 3.7 Hz, 1H), 2.21 (dd, *J*=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, *J*=13.5 Hz, 1H), 1.74-1.48 (m, 3H), 1.11 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 0.93-0.85 (m, 2H), 0.85-0.76 (m, 2H). HRMS; calculado para $C_{38}H_{42}N_3O_3$ (M+H) 588.3226, encontrado 588.3224.	
	La resolución de enantiómeros de 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 se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALCEL® OJ-H con MeOH al 15% en CO_2 para proporcionar 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 (t_r = 5.40 min) y (+)-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 (t_r = 7.50 min).	
		**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**
		Intermediario 1-4-5.
		Intermediario 3-5-A. b) (+)
55-2	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.93 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.48 (t, *J*=52.7 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.38 (d, *J*=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, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.51 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.62 (d, *J*=12.6 Hz, 1H), 4.43 (d, *J*=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, *J*=13.3 Hz, 1H), 1.80 (d, *J*=13.3 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.64-1.41 (m, 2H), 0.93-0.85 (m, 2H), 0.81 (d, *J*=7.9 Hz, 2H). HRMS; calculado para $C_{36}H_{37}F_2N_4O_3$ (M+H) 611.2834, encontrado 611.2808.	

Ejemplo 56:

Ejemplo 56-A. a). 4-(4-((7-(3-(4-(etoxicarbonil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,3-dihidro1H-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxílato de (±)-*terc*-butilo

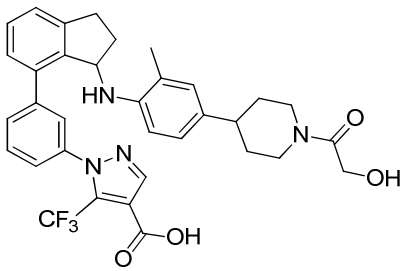


El compuesto del título se sintetizó por el método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 7-A. a)** a partir de 1-(3-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil) -5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **(Intermediario 3-6**) y 4-(4-amino-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de *terc* -butilo **(Intermediario 2-13).** MS (ESI+) *m/z* 689.5 (M+H).

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

La resolución de los enantiómeros de 4-(4-((7-(3-(4-(etoxicarbonil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo se logró mediante SFC quiral usando una columna Chiralpak ® IA con IPA al 25% con CH_3CN al 10% en CO_2 para el primer pico de elución, y luego IPA al 45% con CH_3CN al 10% en CO_2 para proporcionar 4-(4-((7-(3-(4-(etoxicarbonil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de (-)-*terc*-butilo (t_r = 2.9 min) y 4-(4-((7-(3-(4-(etoxicarbonil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de (+)-*terc-butilo* (t_r = 5.2 min).

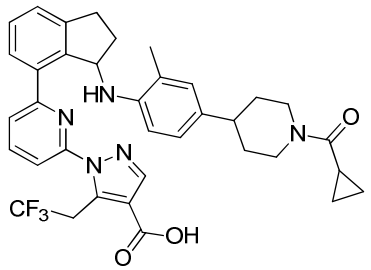
Ejemplo 56: Acido (+)-1-(3-(3-((4-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(4-((7-(3-(4-(etoxicarbonil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de (+)-*terc-butilo* (t_r = 5.2 min) por el método similar al descrito para la preparación del **Ejemplo 51** usando acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (CAS#

13831-31-7) en lugar de utilizar cloroformiato de isopropilo. ^{1}H RM (400 MHz, cloroformiato-*d*) δ 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 (br. s., 1H), 6.46 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.85-4.94 (m, 1H), 4.62 (br. d, *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 (br. d, *J*=12.0 Hz, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.31-1.56 (m, 2H). HRMS; calculado para $C_{34}H_{34}F_3N_4O_4$ (M+H) 619.2532, encontrado 619.2503.

Ejemplo 57: Ácido (+)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(2,2,2-trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico

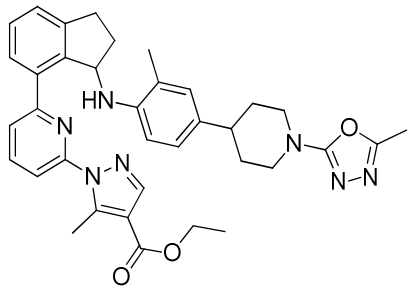


El compuesto del título se sintetizó por el método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 35-A** seguido por saponificación de manera similar a la preparación del **Ejemplo 7a** comenzando con 1-(6-bromopiridin-2-il) -5-(2,2 , 2-trifluoroetilo)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **(Intermediario 1-8)** y (+)-(4-(4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-3-metilfenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona **(Intermediario 3-5-A. b) (+),** t_r = 2.93 min).

^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.99 (s, 1H), 7.86 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J*=8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 6.78 (dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.54 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J*=6.8, 3.6 Hz, 1H), 4.74-4.64 (m, 2H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.43 (d, *J*=13.5 Hz, 1H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.97 (ddd, *J*=16.1, 8.7, 4.6 Hz, 1H), 2.72 (t, *J*=12.7 Hz, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.90 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.62-1.41 (m, 2H), 0.92-0.85 (m, 2H), 0.85-0.78 (m, 2H). HRMS; calculado para $C_{36}H_{37}F_3N_5O_3$ (M+H) 644.2848, encontrado 644.2682.

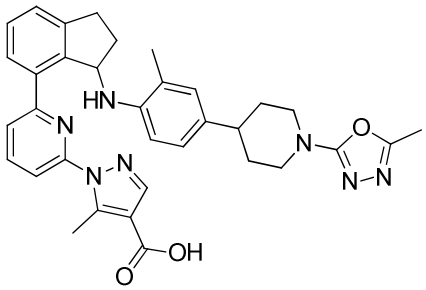
Ejemplo 58:

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-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo



Se añadió DIPEA (62 µl, 0.355 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) y 2-bromo-5-metil-1,3,4-oxadiazol (CAS # 864750-58-3, 29 mg, 0.177 mmol) en EtOH (1.8 ml) y la mezcla resultante se agitó a 68º C 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de silice (EtOAc al 0-75% en heptano luego MeOH al 10% en CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del titulo. MS (ESI+) *m/z* 618.5 (M+H).

Ejemplo 58. a). 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-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó mediante saponificación de 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-1H-inden-

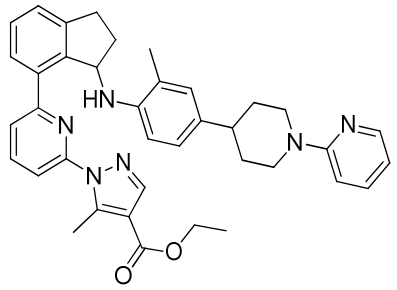
4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo mediante el método similar descrito para la síntesis del **Ejemplo 7a,** seguido de la purificación mediante HPLC de fase inversa (HC-A). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.92-7.85 (m, 2H), 7.73 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.46-7.38 (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 $C_{34}H_{36}N_7O_3$ (M+H) 590.2880, encontrado 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-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-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-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico**

La resolución de los enantiomeros de 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-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con IPA al 5-55% en CO_2 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-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (t_r = 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-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (t_r = 3.88 min). Los datos^1 H RMN y HRMS para enantiomeros (+)-y (-) fueron sustancialmente idénticos a 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-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

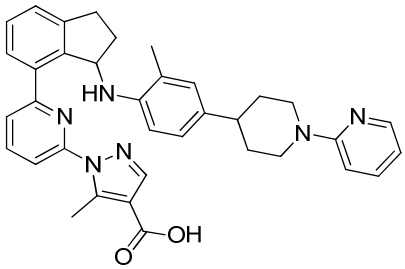
Ejemplo 59:

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



Se añadió aducto de cloro-(2-diciclohexilfosfino-2'6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II)-metil-t-butileter (CAS # 1028206-60-1, 7,8 mg, 9,5 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)** (102 mg, 0.190 mmol), *terc-butóxido* de sodio (CAS# 865-48-5, 26 mg, 0.267 mmol), y 2-cloropiridina (CAS# 109-09-1, 17.7 µl, 0.189 mmol) en THF (1.9 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 68º C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. Luego la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y después se concentró con Celite ®. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en heptano) para proporcionar el compuesto del titulo. 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-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

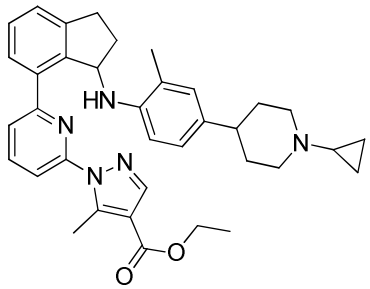


Se sometió a saponificación 5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo como se describe para la preparación del **Ejemplo 1. a)** para proporcionar el compuesto del título después de la purificación mediante HPLC de fase inversa (HC-B). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 $C_{36}H_{37}N_6O_2$ (M+H) 585.2978, encontrado 585.2985.

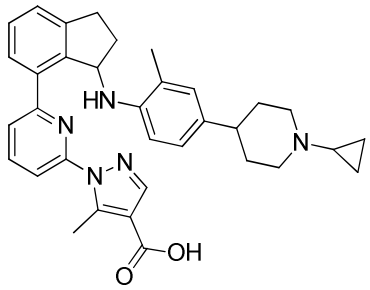
Ejemplo 60:

Ejemplo 60-A. 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-carboxilato de (±)-etilo



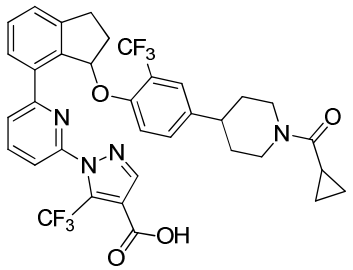
Se añadió (1-etoxiciclopropoxi) trimetilsilano (CAS# 74-25-0; 35 µl, 0.174 mmo) a una solución de 5-metil-1-(6-(3-((2-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo **(Ejemplo 45-B)** (95 mg, 0.177 mmol), cianoborohidruro de sodio (CAS# 25895-60-7, 22.3 mg, 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 a 50º C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se diluyó con CH_2Cl_2 y bicarbonato de sodio saturado. La capa organica se pasó a través de un separador de fases ISOLUTE® y la capa 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-ciclopropil-4-il)-2-metilfenil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Se sometió a saponificación 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-carboxilato de (±)-etilo como se describe para la síntesis del **Ejemplo 1. a)** para proporcionarr el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC de fase inversa (HC-C). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.90 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (dd, *J*=7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*=6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J*=7.9, 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 $C_{34}H_{38}N_5O_2$ (M+H) 548.3026, encontrado 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-(trifliuorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **(Intermediario 1-1)** con (±)-(4-(4-((7-

bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona **(Intermediario 3-4-6)** por el método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 3.** ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 para $C_{35}H_{31}F_6N_4O_4$ (M+H) 685.2249, encontrado 685.2261.

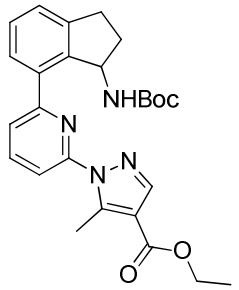
Ejemplo 61.b). Ácido (+)-o (-)-1-(6-(3-(4-(1-(Ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (enantiómero-1) y **ácido (-)-o (+)-1-(6-(3-(4-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-(trifluorometil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

La resolución de enantiómeros de 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 se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con IPA al 25% en CO_2 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)

^{1}H RMN y HRMS fueron sustancialmente idénticos 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.

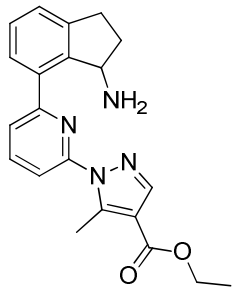
Ejemplo 62:

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



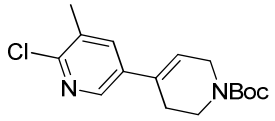
El compuesto del título se sintetizó por un método análogo al de la preparación del **Ejemplo 35-A,** pero utilizando (7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato de *terc-butilo* (ACS Med. Chem. Lett. 2011, 2, 565-570) en lugar de 4-(4-((4-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)amino)-3-metilfenil)piperidina-1-carboxilato de (±)-*terc*-butilo (**Intermediario 3-11**). (ESI+) *m/z* 463.3 (M+H).

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



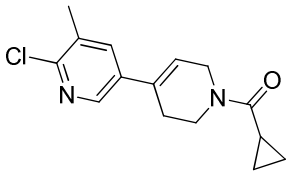
El compuesto del título se sintetizó por desprotección de 1-(6-(3-((*terc* -butoxicarbonil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo por un método similar al descrito para la síntesis del **Intermediario 6-1-E.** MS (ESI+) *m/z* 363.0 (M+H).

Ejemplo 62-C. 6-cloro-5-metil-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo



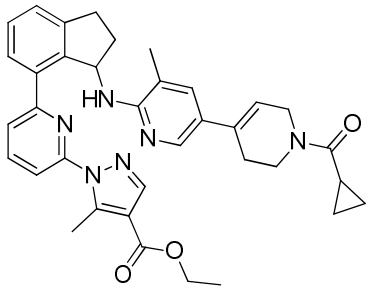
A una suspensión de ácido (6-cloro-5-metilpiridin-3-il)borónico (CAS# 1003043-40-0, 0.51 g, 2,98 mmol), 4-bromo-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc-butilo* (CAS# 159503-91-0, 0,975 g, 3,72 mmol) en tolueno (7.4 ml) y MeOH (7,4 ml) se añadió carbonato de potasio (2M en agua; 3.7 ml, 7.4 mmol), seguido de aducto de $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (0.24 g, 0.3 mmol). La mezcla se agitó a 90° C durante 0.75 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. Luego la mezcla se lavó con H_2O, y Luego se pasa a través de un separador de fases ISOLUTE® y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-50% EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del titulo. MS (ESI+) *m/z* 309.2 (M+H).

Ejemplo 62-D. (6-cloro-5-metil-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)(ciclopropil)metanona



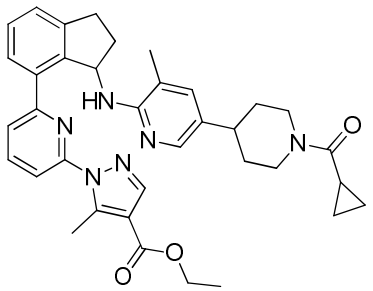
El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la preparación del **Intermediario 2-3.** MS (ESI+) *m/z* 277.3 (M+H).

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



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), *terc-butóxido* de sodio (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 añadió aducto de cloro-(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II)-metil-t-butileter (CAS # 1028206-60-1; 5,4 mg, 6,90 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2 ', 4', 6 'triisopropilbifenilo (CAS # 564483-18-7 3.3 mg, 6.90 mmol.). Luego 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 conector de Celite ®, y luego el filtrado se concentró sobre Celite®. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-50% EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto del titulo. MS (ESI+) *m/z* 603.2 (M+H).

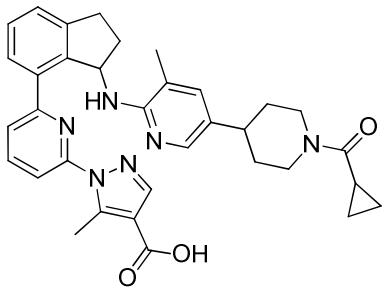
Ejemplo 62-F. 1-(6-(3-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo



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_2 a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se filtró a través de un conector 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).

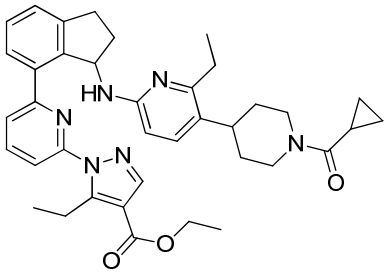
Ejemplo 62: Ácido (±)-1-(6-(3-((5-(1-(Ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó a partir de la saponificación de 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 como se describe para la síntesis del **Ejemplo 7a**. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 $C_{34}H_{37}N_6O_3$ (M+H) 577.2927, encontrado 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-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de (±)-etilo

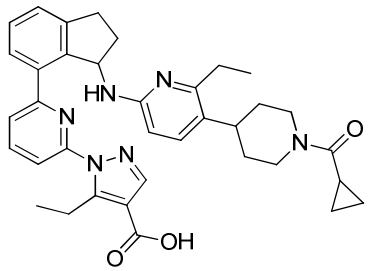


El compuesto del título se sintetizó por un método análogo al descrito para la síntesis de 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-etil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)-2-etilfenil)piperidina-1-carboxilato de (±)-terc-butilo **(Ejemplo 39-A),** pero a partir de1-(6-bromopiridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo **(Intermediario 1-4-2)** y 4-(6-((7-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)-2-etilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de (±)-*terc-butilo* **(Intermediario 3-12).** El compuesto Boc protegido resultante se puede hacer reaccionar de acuerdo con el procedimiento descrito en **el Ejemplo 45-B,** y la amina resultante puede hacerse reaccionar con ácido ciclopropanocarboxílico de una manera 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-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-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-1*H*-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo** (enantiómero

La resolución de los enantiómeros de 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-carboxilato (+)-etilo se logró mediante SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® AD-H con gradiente de MeOH 5% a 55% en CO_2 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_r = 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_r = 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;



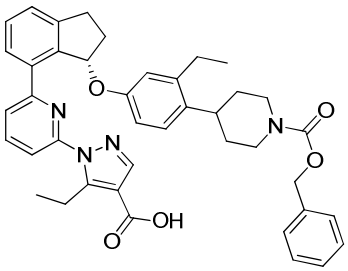
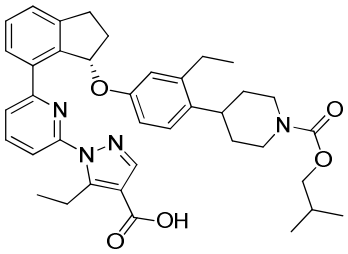
La saponificación de 1-(6-(3-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-6-etilpiridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (enantiómero-2, t_r = 3.9 min) similar a la preparación del **Ejemplo 7a** proporcionó el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 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 $C_{36}H_{41}N_6O_3$ (M+H) 605.3235, encontrado 605.3184.

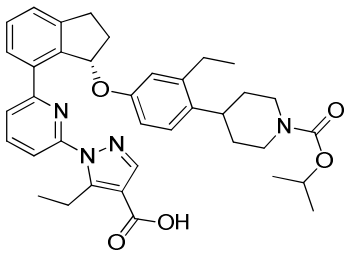
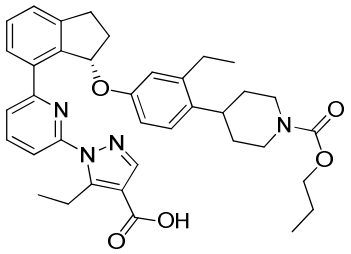
Ejemplo 63b. ácido (-)-1-(6-(3-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-6-etilpiridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico;

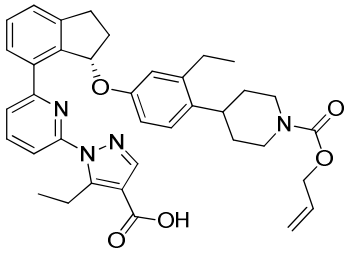
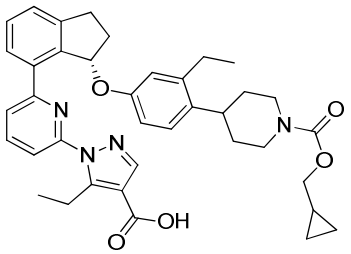
El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(6-(3-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-6-etilpiridin-2-il)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (t_r = 3.7 min) mediante una manera similar a la descrita para la síntesis del **Ejemplo 7a.** Los datos de ^{1}H RMN y HRMS fueron sustancialmente idénticos al del **Ejemplo 63a.**

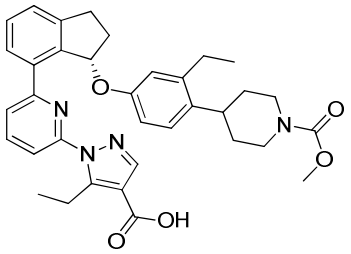
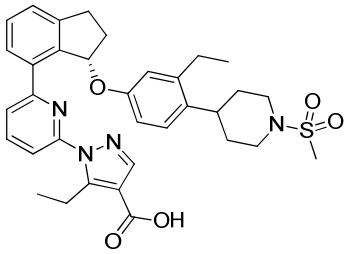
Ejemplo 64:

Los siguientes compuestos se sintetizaron por un método similar como se describe para la síntesis del **Ejemplo 29** pero utilizando ya sea un **cloroformiato** o un **cloruro de sulfonilo** tal como se indica en la siguiente tabla en lugar de utilizar cloroformiato de etilo como en **el Ejemplo 29-C.**

Ejemplo	**Estructura Química**	**Nombre IUPAC**
		cloroformiato o **cloruro de sulfonilo**
	Datos de ^{1}H RMN y HRMS	
64-1		**Ácido (S)-1-(6-(3-(4-(1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)-3-etilfenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-5-etil-1H-pirazol-4-carboxílico**
		Cloroformiato de bencilo
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 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 $C_{41}H_{43}N_4O_5$ (M+H) 671.3233, encontrado 671.3233.	
64-2		**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**
		cloroformiato de isobutilo

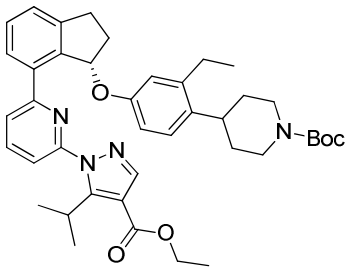
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.86-7.96 (m, 2 H) 7.72 (dd, *J*=7.8, 0.8 Hz, 1 H) 7.57-7.64 (m, 2 H) 7.40-7.51 (m, 2 H) 6.95 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 6.53 (dd, *J*=8.5, 2.7 Hz, 1 H) 6.49 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 6.17 (dd, *J*=6.2, 2.4 Hz, 1 H) 4.25 (dd, *J*=13.2, 1.7 Hz, 2 H) 3.88 (d, *J*=6.6 Hz, 2 H) 3.16-3.28 (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 $C_{38}H_{45}N_4O_5$ (M+H) 637.3390, encontrado 637.3389.	
64-3		**Ácido (S)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(isopropoxicarbonil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico** cloroformiato de isopropilo
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.86-7.96 (m, 2 H) 7.72 (dd, *J*=7.7, 0.8 Hz, 1 H) 7.56-7.64 (m, 2 H) 7.40-7.51 (m, 2 H) 6.95 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 6.54 (dd, *J*=8.5, 2.7 Hz, 1 H) 6.49 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 6.17 (dd, *J*=6.1, 2.21 Hz, 1 H) 4.86-4.94 (m, 2 H) 4.24 (d, *J*=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 $C_{37}H_{43}N_4O_5$ (M+H) 623.3233, encontrado 623.3240.	
64-4		**Ácido (S)-5-etil-1-(6-(3-(3-etil-4-(1-(propoxicarbonil)piperidin-4-il)fenoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico** cloroformiato de propilo
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.91 (s, 1 H) 7.81-7.88 (m, 1 H) 7.68 (dd, *J*=7.8, 0.8 Hz, 1 H) 7.54-7.63 (m, 2 H) 7.45 (dt, *J*=14.8, 7.3 Hz, 2 H) 6.98 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 6.57 (dd, *J*=8.5, 2.6 Hz, 1 H) 6.53 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 6.16 (dd, *J*=6.0, 2.1 Hz, 1 H)	

	4.25 (d, *J*=11.4 Hz, 2 H) 4.05 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H) 3.36-3.41 (m, 2 H) 3.21 (dt, *J*=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, *J*=7.5 Hz, 3 H). HRMS; calculado para $C_{37}H_{43}N_4O_5$ (M+H) 623.3233, encontrado 623.3248.	
64-5		**Ácido (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** Cloroformiato de alilo
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.84-7.96 (m, 2 H) 7.72 (dd, *J*=7.7, 0.8 Hz, 1 H) 7.57-7.63 (m, 2 H) 7.39-7.51 (m, 2 H) 6.96 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 6.54 (dd, *J*=8.6, 2.78 Hz, 1 H) 6.49 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H) 6.17 (dd, *J*=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, *J*=5.4, 1.5 Hz, 2 H) 4.26 (d, *J*=11.8 Hz, 2 H) 3.16-3.28 (m, 2 H) 2.82-3.03 (m, 5 H) 2.57 (dd, *J*=7.5, 2.02 Hz, 2 H) 2.45 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 2.17-2.27 (m, 1 H) 1.65-1.74 (m, 2 H) 1.57 (d, *J*=12.8 Hz, 2 H) 1.08-1.16 (m, 6 H). HRMS; calculado para $C_{37}H_{41}N_4O_5$ (M+H) 621.3077, encontrado 621.3074.	
64-6		**Ácido (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** cloroformiato de Ciclopropilmetilo
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.93 (s, 1 H) 7.86-7.91 (m, 1 H) 7.71 (dd, *J*=7.8, 0.7 Hz, 1 H) 7.60 (dd, *J*=8.0, 0.7 Hz, 2 H) 7.40-7.51 (m, 2 H) 6.96 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 6.54 (dd, *J*=8.6, 2.7 Hz, 1 H) 6.50 (d, *J*=2.8 Hz, 1 H) 6.17 (dd, *J*=6.0, 2.3 Hz, 1 H) 4.26 (d, *J*=12.1 Hz, 2 H) 3.93 (d, *J*=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, *J*=7.4, 1.5 Hz, 6 H) 0.53-0.61 (m, 2 H) 0.27-0.34 (m, 2 H). HRMS; calculado para $C_{38}H_{43}N_4O_5$ (M+H) 635.3233, encontrado 635.3216.	
64-7		**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** Cloroformiato de metilo
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.91 (s, 1 H) 7.85 (dd, *J*=8.0, 7.7 Hz, 1 H) 7.68 (dd, *J*=7.7, 0.7 Hz, 1 H) 7.59-7.62 (m, 1 H) 7.57 (dd, *J*=8.0, 0.8 Hz, 1 H) 7.44-7.50 (m, 1 H) 7.40-7.44 (m, 1 H) 6.98 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 6.55-6.61 (m, 1 H) 6.53 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 6.16 (dd, *J*=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 $C_{35}H_{39}N_4O_5$ (M+H) 595.2920, encontrado 595.2915.	
64-8		**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** Cloruro de metanosulfonilo
	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7.91 (s, 1 H) 7.85 (dd, *J*=8.0, 7.8 Hz, 1 H) 7.67 (dd, *J*=7.7, 0.7 Hz, 1 H) 7.58-7.63 (m, 1 H) 7.57 (dd, *J*=8.0, 0.7 Hz, 1 H) 7.39-7.50 (m, 2 H) 7.03 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 6.59 (dd, *J*=8.5, 2.8 Hz, 1 H) 6.53 (d, *J*=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 $C_{34}H_{39}N_4O_5S$ (M+H) 615.2641, encontrado 615.2631.	

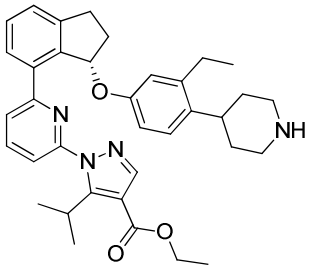
Ejemplo 65:

Ejemplo 65-A. 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)piperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo



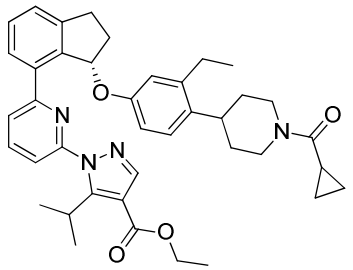
El compuesto del título se sintetizó por reacción 1-(6-bromopiridin-2-il) -5-isopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **(Intermediario 1-4-7)** con (4-((7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) oxi) -2-etilfenil) piperidina-1-carboxilato de (S) -4-*terc-butilo* **(Intermediario 3-4-5)** por un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 29-A.** MS (ESI+) *m/z* 665.5 (M+H).

Ejemplo 65-B. 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 (S)-etilo



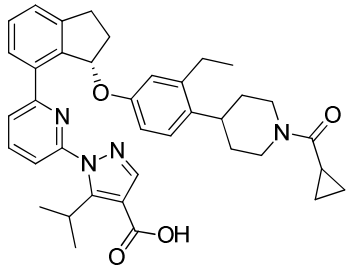
El compuesto del título se sintetizó por deprotección de 4-(4-((7-(6-(4-(etoxicarbonil)-5-isopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)-2-etilfenil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo mediante un método similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 29-B.** MS (ESI+) *m/z* 579.5 (M+H).

Ejemplo 65-C. 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 (S)-etilo



El compuesto del título se sintetizó por reacción de 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 (S)-etilo con ácido ciclopropanocarboxílico mediante una manera similar como se describe para la síntesis del **Ejemplo 30-A.** MS (ESI+) *m/z* 647.5 (M+H).

Ejemplo 65: Ácido (+)-(S)-1-(6-(3-(4-(1-(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



El compuesto del título se sintetizó a partir de la saponificación de 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 (S)-etilo mediante un método similar como se describe para la síntesis del **Ejemplo 7a**. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) 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 (quin, *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 $C_{38}H_{43}N_4O_4$ (M+H) 619.3284, encontrado 619.3295.

Ejemplo Biológico 1. Ensayo celular CHO

Las células de ovario de hámster chino (CHO) que sobreexpresan la guanilato ciclasa soluble se generaron para probar el efecto de los activadores de sGC en un contexto celular. ADNc humanos para GUCYA3 (RefSeq: NM_000856.3) y GUCYB3 (RefSeq: NM_000857.1) se amplificaron por PCR a partir de un HUVEC (células endoteliales de vena umbilical humana) biblioteca de ADNc y se clonaron en vectores de expresión de mamíferos. Células CHO K1 (ATCC CCL-61) fueron transfectadas utilizando Lipofectamine 2000 siguiendo las instrucciones del fabricante, y los clones de expresión estable fueron identificados por selección de antibióticos. CHO GUCY clon 8E10 fue utilizado para experimentos posteriores.

Las células se sembraron a una densidad de 3000 células/pozo en proxiplacas blancas de 384 pozos (Perkin Elmer) y se incubaron durante la noche, a continuación, se retiró el medio y las células se lavaron con tampón de ensayo (HBSS, 0,1% BSA, 1 mM de IBMX, 20um ODQ) . Los activadores de sGC se diluyeron en serie en DMSO, después se diluyó en tampón de ensayo antes de añadir a las células (10 ul/ pozo, la concentración final de DMSO 0,5%). Las células se incubaron con compuestos durante 1h a temperatura ambiente 1h, luego se ensayaron para la producción de cGMP usando el kit de Cisbio cGMP HTRF (62GM2PEC) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Las CE50s se calcularon sobre la base de la cantidad de cGMP interpolado a partir de la curva estándar, usando una respuesta de dosis sigmoidal de 4-parámetros.

Los compuestos de la invención son activos en la activación de sGC. Los datos en la Tabla 1 obtenidos mediante el ensayo del Ejemplo Biológico 1. El límite de cuantificación CE_{50} mínimo del ensayo es 0,5 nM, por lo tanto, cualquier compuesto que aparece teniendo un valor CE_{50} de 0.5 nM tiene una CE_{50} de $\leq$ 0.5 nM.

Tabla 1

Ejemplo número	EC_{50} (nM)	Ejemplo número	EC_{50} (nM)
(-)-1. b)	10	7a	0,5

(+)-1. b)	0,5
2	1
3a	1
3b	6,9
4a	2,4
4b	116
5-1	39
5-2	1
5-3	0.5
5-4	2
5-5	2.4
5-6	0.5
5-7	0.5
5-8	1
5-9	0.5
6. b). (+)	0,5
6. b). (-)	24

7b	2,4
(-)-8. b)	53
(+)-8. b)	0,5
9. b). (-)	184
9. b). (+)	0,5
10a	0,5
10b	49
11-1	1
11-2	1
11-3	1.4
11-4	0.5
12	1
13	0,5
14	0,5
15	1,5
16	3,5
45a	0,5

5-10	0.5
17a	0,5
17b	0,5
18	1,4
19a	0,5
19b	0,5
(+)-20-1	0.5
(-)-20-1	0,5
(+)-20-2	9,9
(-)-20-2	1
(+)-20-3	0,5
(-)-20-3	0,5
21-1	0.5
21-2	0.5
22a	1
22b	4,5
23	2

45b	3,5
(+)-46-1	0,5
(-)-46-1	100
(+)-46-2	1
(-)-46-2	160
(+)-46-3	1
(-)-46-3	303
(+) or (-)-46-4	1,4
(-)-46-4:	136
(+)-46-5	1
(-)-46-5	681
(+)-46-6	0,5
47a	0,5
47b	27
48a	0,5
48b	11
49a	0,5

24	7,9
25	2,4
26	21
27	0,5
28	4,5
29	1
30	0,5
31-1	0.5
31-2	0.5
31-3	0.5
31-4	0.5
32a	0,5
32b	0,5
33	0,5
34a	0,5
34b	3,9

49b	20
50a	0,5
50b	12
51a	0,5
51b	3
(-)-52-1	19
(+)-52-1	0.5
(-)-52-2	1
(+)-52-2	0,5
(-)-52-3	3
(+)-52-3	0,5
52-4	0.5
52-5	1
52-6	1.4
(-)-53-1	21
(+)-53-1	0,5

35a	0,5
35b	17
(+)-36-1	0,5
(-)-36-1	20
(+)-36-2	0,5
(-)-36-2	1
37. b). (+)	0,5
37. b). (-)	6,3
38-1 (-)	17
38-1 (+)	0,5
38-2 (-)	9
38-2 (+)	0,5
38-3 (+)	0.5
38-3 (-)	33
39. b). (-)	1
39. b). (+)	0,5

(-)-53-2	no determinado
(+)-53-2	1
(+)-53-3	3,5
(-)-53-3	59
(+)-53-4	0,5
(-)-53-4	24
54. b). (-)	168
54. b). (+)	1
55-1 (-)	15
55-1 (+)	0.5
55-2	0.5
56	1
57	1
58. b). (-)	3,2
58. b). (+)	0,5
59	1

40-1 (-)	15
40-1 (+)	0,5
40-2 (-)	25
40-2 (+)	0,5
40-3 (-)	49
40-3 (+)	0,5
41. b). (-)	18
41. b). (+)	0,5
42. b). (-)	93
42. b). (+)	0,5
43 (+)	1
43 (-)	23
44 (+)	0,5
44 (-)	9,9

60	5,3
61. b). (enantiómero-1)	15
61. b). (enantiómero-2)	2
62	6
63a	2
63b	60
64-1	2
64-2	3
64-3	1
64-4	0.5
64-5	0.5
64-6	1.4
64-7	0.5
64-8	0.5