COMPUESTOS DE BENZOPIRAZOL Y ANÁLOGOS DE ESTOS

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense número de acta 62/289.653, presentada el 1 de febrero de 2016, cuyo contenido se incorpora a la presente por referencia.

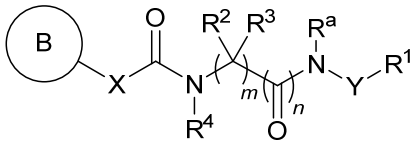
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El sistema de complemento es una rama del sistema inmunitario de un organismo que mejora la capacidad de los anticuerpos y células fagocíticas para destruir y eliminar partículas extrañas (por ejemplo, patógenos) del organismo. El sistema de complemento comprende un conjunto de proteínas plasmáticas que actúan de manera conjunta para atacar las formas extracelulares de los patógenos e inducen una serie de respuestas inflamatorias para ayudar a combatir la infección. La activación del complemento puede ocurrir por diversas vías. Por ejemplo, la activación del complemento puede ocurrir de manera espontánea en respuesta a determinados patógenos o mediante un anticuerpo que se fija a un patógeno. Cuando las proteínas de complemento se activan, se inicia una reacción en cadena mediante la cual una proteína de complemento induce la activación de la proteína siguiente en la secuencia. La activación de una cantidad reducida de proteínas de complemento al comienzo de la vía se amplifica enormemente con cada reacción enzimática sucesiva, lo que resulta en una generación rápida de una respuesta de complemento altamente desproporcionada. (Marrides, S. *Pharmacological Reviews* 1998, Vol. 50, páginas 59-88). En organismos saludables, existen mecanismos reguladores para prevenir la activación de complemento descontrolada.

Cuando son activadas, las proteínas de complemento se pueden fijar a un patógeno, de esta manera lo opsonizan para que sean absorbidos por fagocitos que tienen receptores para el complemento. Luego, fragmentos pequeños de algunas proteínas de complemento actúan como quimioatrayentes para reclutar más fagocitos al sitio de activación del complemento y también para activar esos fagocitos. Después, las proteínas de complemento crean orificios o poros en el organismo invasor, lo que lleva a su destrucción. Si bien el complemento desempeña una función importante en la protección del cuerpo contra organismos extraños, también puede destruir células y tejidos sanos. La activación inapropiada del complemento está involucrada en una larga lista de enfermedades patológicas (Morgan, B. *Eur J Clin Invest* 1994, Vol. 24, páginas 219-228) que afectan a los sistemas inmunológico, renal, cardiovascular y neurológico.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

En algunos aspectos, la invención proporciona compuestos de la Fórmula (I), y sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico:



(I);

en donde, independientemente para cada caso:

R^1 representa arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, o alquenilo opcionalmente sustituidos;

R^2 y R^3 cada uno representa independientemente H, F, o alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, (alquiltio)alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, o (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituidos;

o R^2 y R^3, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^4 representa H o alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, hidroxialquilo, o haloalquilo opcionalmente sustituidos;

X representa NH, CH_2, CHF, CF_2, $CH(C_1\text{-}C_6)$alquilo, o $C((C_1\text{-}C_6)\text{alquilo})_2$;

Y está ausente o representa CH_2, C(O), $CR^{15}R^{16}$, $S(O)_2$, o $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquileno, arileno o heteroarileno opcionalmente sustituidos;

R^a representa H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, (heterocicloalquil)alquilo o $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilo opcionalmente sustituidos;

m es un entero de 1-6;

n es 0 o 1;

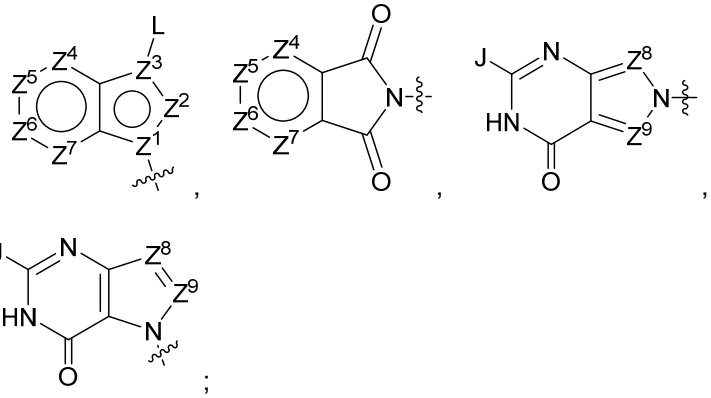
R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, hidroxi, halógeno, $-C(O)OR^{17}$, $-OR^{17}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, y (heterocicloalquil)alquilo, en donde alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, y (heterocicloalquil)alquilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CN, $-OR^{17}$, $-NR^{17}R^{18}$, halo, y alquilo;

o R^{15} y R^{16}, junto con el átomo interviniente, pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H,

alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, y (heterocicloalquil)alquilo;

o R^{17} y R^{18}, cuando están unidos al mismo átomo, pueden formar, junto con el átomo interviniente, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

B representa 

;

Z^1 y Z^3 cada uno representa independientemente C o N;

Z^2 representa N, CH, o CF;

Z^4 representa N o CR^8;

Z^5 representa N o CR^5;

Z^6 representa N o CR^6;

Z^7 representa N o CR^9;

Z^8 y Z^9 cada uno representa independientemente N o CR^{19};

R^5 y R^6 cada uno representa independientemente H, halógeno, −CN, $-NO_2$, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OS(O)_p(R^{13})$, $-NR^{13}S(O)_p(R^{14})$, o alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, heteroarilo, arilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, o (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituidos;

L representa −H, −CN, $-C(O)R^7$, $-CH(OH)R^7$, o $-S(O)_p$(alquilo);

R^7, independientemente para cada caso, representa H, NH_2, CH_3, OH, CF_3, CH_2OH, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, NH(C_1-C_6)alquilo, N((C_1-C_6)alquilo)$_2$;

R^8 y R^9 cada uno representa independientemente H, halógeno, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OS(O)_p(R^{13})$, $-NR^{13}S(O)_p(R^{14})$, o alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, heteroarilo o arilo opcionalmente sustituidos;

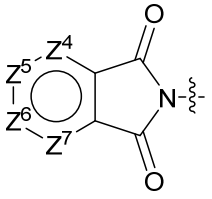
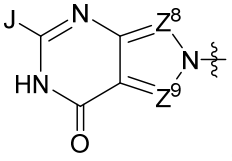
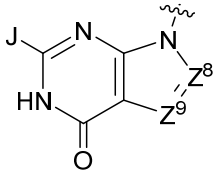
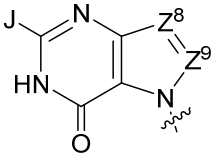
o R^5 y R^8 o R^5 y R^6, o R^6 y R^9, junto con los átomos intervinientes, pueden formar un anillo heterocíclico o carbocíclico opcionalmente sustituido;

R^{13} y R^{14}, independientemente para cada caso, representan H o alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, o (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituidos; o cuando R^{13} y R^{14} están unidos al mismo átomo, R^{13} y R^{14}, junto con el átomo, pueden formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^{19}, independientemente para cada caso, representa H, F, CN, $-C(O)R^7$, $-CH(OH)R^7$, o $-S(O)_p$(alquilo);

J representa H o NH_2; y

p es 0, 1 o 2;

en donde, si Z^1 es N, o si  representa  ,  ,  o  , X representa CH_2.

En algunos aspectos, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En algunos aspectos, la invención proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección caracterizada por actividad anómala del sistema de complemento. El método comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para tratar o prevenir la enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento. En algunas formas de realización, la enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento es un trastorno inmunológico. En algunas formas de realización, la enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento es una enfermedad del sistema nervioso central. En algunas formas de realización, la enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento es una enfermedad

neurodegenerativa o una enfermedad neurológica. En algunas formas de realización, la enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento es una enfermedad renal. En algunas formas de realización, la enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento es una enfermedad cardiovascular. En algunas formas de realización, la enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento se selecciona del grupo que consiste en hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico atípico, rechazo al trasplante de órgano, miastenia grave, neuromielitis óptica, glomerulonefritis membranoproliferativa, enfermedad de depósitos densos, enfermedad de aglutinina fría y síndrome antifosfolípido catastrófico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se informaron inhibidores del sistema de complemento que son útiles en métodos y composiciones terapéuticos adecuados para usar en el tratamiento o prevención de varios trastornos inmunológicos, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades del sistema nervioso central. En la presente, se proporcionan compuestos de la Fórmula (I) que son útiles para tratar o prevenir una enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento.

Definiciones

Los artículos "un" o "una" utilizados en la presente, pueden referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

El término “heteroátomo” es conocido en el estado de la técnica y se refiere a un átomo de cualquier elemento que no es carbono o hidrógeno. Los heteroátomos de ejemplo incluyen boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio, y de manera alternativa, oxígeno, nitrógeno o azufre.

El término “alquilo”, como se usa en la presente, es un término del estado de la técnica y se refiere a grupos alifáticos saturados, que incluyen grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alicíclicos), grupos cicloalquilo con alquilo sustituido, y grupos alquilo con cicloalquilo sustituido. En algunas formas de realización, un alquilo de cadena lineal o ramificada tiene alrededor de 30 o menos átomos de carbono en su estructura (por ejemplo, C_1-C_{30} para cadena lineal, C_3-C_{30} para cadena ramificada), y alternativamente, alrededor de 20 o menos, o 10 o menos. En algunas formas de realización, el término "alquilo" se refiere un grupo C_1-C_{10}

alquilo. En algunas formas de realización, el término "alquilo" se refiere un grupo C_1-C_6 alquilo, por ejemplo, un grupo C_1-C_6 alquilo de cadena lineal. En algunas formas de realización, el término "alquilo" se refiere un grupo C_3-C_{12} alquilo de cadena ramificada. En algunas formas de realización, el término "alquilo" se refiere un grupo C_3-C_8 alquilo de cadena ramificada. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

El término “cicloalquilo” significa anillos carbocíclicos saturados monocíclicos o bicíclicos, o en puente, en donde cada uno tiene de 3 a 12 átomos de carbono. Algunos cicloalquilos tienen 5-12 átomos de carbono en su estructura del anillo, y pueden tener 6-10 carbonos en la estructura del anillo. Preferentemente, cicloalquilo es (C_3-C_7)cicloalquilo, que representa un anillo carbocíclico monocíclico saturado, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas del anillo cicloalquilo bicíclicos incluyen anillos monocíclicos en puente y anillos bicíclicos fusionados. Los anillos monocíclicos en puente contienen un anillo cicloalquilo monocíclico en donde dos átomos de carbono del anillo monocíclico no adyacentes se ligan mediante un puente alquileno de entre uno y tres átomos de carbono adicionales (es decir, un grupo de puente de la forma -$(CH_2)_w$-, en donde *w* es 1, 2 o 3). Los ejemplos representativos de sistemas de anillo bicíclico incluyen, entre otros, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y biciclo[4.2.1]nonano. Los sistemas de anillos cicloalquilo bicíclico fusionados contienen un anillo cicloalquilo monocíclico fusionado a un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquenilo monocíclico, un heterociclilo monocíclico o un heteroarilo monocíclilo. El cicloalquilo bicíclico fusionado o en puente está unido a una porción molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono dentro del anillo cicloalquilo monocíclico. Los grupos cicloalquilo son opcionalmente sustituidos. En algunas formas de realización, el cicloalquilo bicíclico fusionado es un anillo cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros fusionado a un anillo fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalquenilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo bicíclico fusionado es opcionalmente sustituido.

Como se usa en la presente, el término “(cicloalquil)alquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con 1 o más grupos cicloalquilo. Un ejemplo de cicloalquilalquilo es un

grupo ciclohexilmetilo.

El término “heterocicloalquilo”, como se usa en la presente, se refiere a un radical de un sistema del anillo no aromático, que incluye, entre otros, anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, que pueden ser completamente saturados o que pueden contener una o más unidades de insaturación, para evitar dudas, el grado de insaturación no resulta en un sistema de anillos aromáticos y tiene de 3 a 12 átomos incluyendo al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. A los fines de ejemplificación, que no debe interpretarse como limitativo del alcance de la presente invención, los siguientes son ejemplos de anillos heterocíclicos: aziridinilo, azirinilo, oxiranilo, tiranilo, tirenilo, dioxiranilo, diazirinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, azetilo, oxetanilo, oxetilo, tietanilo, tietilo, diazetidinilo. dioxetanilo, dioxetenilo, ditietanilo, ditietilo, dioxalanilo, oxazolilo, tiazolilo, triazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, azepinas, azetidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, quinuclidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolino sulfona), tiopiranilo, y tritianilo. Un grupo heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe más adelante.

El término “(heterocicloalquil)alquilo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos heterocicloalquilo (es decir, heterociclilo).

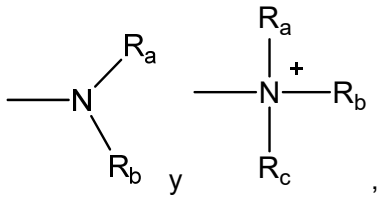
El término “alquenilo”, como se usa en la presente, significa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un enlace doble de carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alquenilo incluyen, entre otros, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo. Los enlaces insaturados del grupo alquenilo se pueden ubicar en cualquier lugar en la porción y pueden tener la configuración (Z) o (E) alrededor del enlace doble.

El término “alquinilo”, como se usa en la presente, significa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, entre otros, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-

pentinilo y 1-butinilo.

El término “alquileno” es conocido en el estado de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a un dirradical obtenido mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un grupo alquilo, como se definió anteriormente. En una forma de realización, un alquileno se refiere a un alcano disustituidos, es decir, un alcano sustituido en dos posiciones con sustituyentes tales como halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, porciones aromáticas o heteroaromáticas, fluoroalquilo (tal como triflurometilo), ciano, o similares. Es decir, en una forma de realización, un “alquilo sustituido” es un “alquileno”.

El término “amino” es un término del estado de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a aminas no sustituidas y sustituidas, por ejemplo, una porción que puede ser representada por las fórmulas generales:



en donde R_a, R_b, y R_c cada uno representa independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(CH_2)_x-R_d$, o R_a y R_b, junto con el átomo N al que están unidos, completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo; R_d representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterocíclico o un policíclilo; y x es 0 o un entero en el rango de 1 a 8. En algunas formas de realización, solo uno de R_a o R_b pueden ser carbonilo, por ejemplo, R_a, R_b, y el nitrógeno juntos no forman una imida. En otras formas de realización, R_a y R_b (y opcionalmente R_c) cada uno representa independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o $-(CH_2)_x-R_d$. En algunas formas de realización, el término “amino” se refiere a $–NH_2$.

En algunas formas de realización, el término “alquilamino” se refiere a -NH(alquilo).

En algunas formas de realización, el término “dialquilamino” se refiere a $-N(alquilo)_2$.

El término “amido”, como se usa en la presente, significa -NHC(=O)-, en donde el grupo amido está unido a la porción molecular de origen a través del nitrógeno. Los ejemplos de amido incluyen alquilamido, tal como $CH_3C(=O)N(H)-$ y $CH_3CH_2C(=O)N(H)-$.

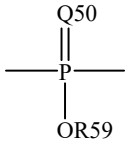
El término “acilo” es un término del estado de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a cualquier grupo radical de la forma RCO-, en donde R es cualquier grupo orgánico, por ejemplo, alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo. Los grupos acilo representativos incluyen acetilo, benzoílo y malonilo.

El término “aminoalquil”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos amino. En una forma de realización, el término “aminoalquilo" se refiere a un grupo aminometilo.

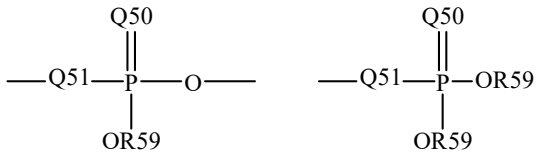
El término “aminoacilo” es un término del estado de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a un grupo acilo sustituido con uno o más grupos amino.

El término “aminotionilo”, como se usa en la presente, se refiere a un análogo de un aminoacilo en donde el O de RC(O)- se reemplazó por azufre y, por lo tanto, es en forma de RC(S)-.

El término “fosforilo” es un término del estado de la técnica y, como se usa en la presente, por lo general se puede representar con la Fórmula:



en donde Q50 representa S o O y R59 representa hidrógeno, un alquilo o arilo inferior; por ejemplo, -P(O)(OMe)- o -P(O)$(OH)_2$. Cuando se usan para sustituir, por ejemplo, un alquilo, el grupo fosforilo del fosforilalquilo se puede representar por las fórmulas generales:



en donde Q50 y R59, cada uno independientemente, se definieron anteriormente, y Q51 representa O, S o N; por ejemplo, -O-P(O)(OH)OMe o -NH-P(O)$(OH)_2$. Cuando Q50 es S, la porción fosforilo es un “fosforotioato”.

El término “aminofosforilo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo fosforilo sustituido con al menos un grupo amino, como se define en la presente; por ejemplo, -P(O)(OH)NMe_2.

El término “azida” o “azido”, como se usa en la presente, significa un grupo $–N_3$.

El término “carbonilo”, como se usa en la presente, se refiere a –C(O)-.

El término “tiocarbonilo”, como se usa en la presente, se refiere a -C(=S)-.

El término “alquilfosforilo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo

fosforilo sustituido con al menos un grupo alquilo, como se define en la presente; por ejemplo, -P(O)(OH)Me.

El término “alquiltio”, como se usa en la presente, se refiere a alquil-S-. El término “(alquiltio)alquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alquiltio.

El término “carboxi”, como se usa en la presente, significa un grupo $-CO_2H$.

El término “arilo” es un término del estado de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos, bicíclicos y policíclicos, por ejemplo, benceno, naftaleno, antraceno y pireno. Generalmente, un grupo arilo contiene 6-10 átomos de anillos de carbono (es decir, $(C_6\text{-}C_{10})$arilo). El anillo aromático se pueden sustituir en una o más posiciones con uno o más sustituyentes, tales como halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxil, alcoxil, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclílo, porciones aromáticas o heteroaromáticas, fluoroalquilo (tales como triflurometilo), ciano, o similares. El término “arilo” también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos, en donde dos o más carbonos son comunes a dos anillos unidos (los anillos son “anillos fusionados”), en donde al menos uno de los anillos es un hidrocarburo aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos también pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclilos. En algunas formas de realización, el término “arilo” se refiere a un grupo fenilo.

El término “heteroarilo” es un término del estado de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a un grupo aromático monocíclico, bicíclico y policíclico que tiene de 3 a 12 de átomos totales que incluyen uno o más heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, en la estructura del anillo. Los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen azaindolilo, benzo(b)tienilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, isoindolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, isoquinolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, quinolinilo, quinazolinilo, triazolilo, tiazolilo, tiofenilo, tetrahidroindolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, triazolilo o tropanilo, y similares. El “heteroarilo” puede ser sustituido en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes, tales como halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxil, alcoxil, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, porciones aromáticas o

heteroaromáticas, fluoroalquilo (tal como triflurometilo), ciano, o similares. El término “heteroarilo” también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en donde dos o más carbonos son comunes a dos anillos unidos (los anillos son “anillos fusionados”) en donde al menos uno de los anillos es un grupo aromático que tiene uno o más heteroátomos en la estructura del anillo, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclilos.

El término “aralquilo" o “arilalquilo" es un término del estado de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo, en donde la porción se agrega a la molécula de origen a través del grupo alquilo.

El término “heteroaralquilo" o “heteroarilalquilo" es un término del estado de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo, agregado a la porción molecular de origen a través del grupo alquilo.

El término “alcoxi”, como se usa en la presente, significa un grupo alquilo, como se define en la presente, agregado a la porción molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, ter-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

El término “alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi.

El término “alcoxicarbonilo" significa un grupo alcoxi, como se define en la presente, agregado a la porción molecular de origen a través de un grupo carbonilo, representado por -C(=O)-, como se define en la presente. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, entre otros, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y ter-butoxicarbonilo.

El término “alquilcarbonilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, agregado a la porción molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, entre otros, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

El término “arilcarbonilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo arilo, como se define en la presente, agregado a la porción molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente. Los ejemplos representativos de arilcarbonilo incluyen, entre otros, benzoílo y (2-piridinil)carbonilo.

Los términos “alquilcarboniloxi” y “arilcarboniloxi”, como se usan en la presente, se refieren a un grupo alquilcarbonilo o arilcarbonilo, como se define en la presente,

agregado a la porción molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, entre otros, acetiloxi, etilcarboniloxi y *ter*-butilcarboniloxi. Los ejemplos representativos de arilcarboniloxi incluyen, entre otros, fenilcarboniloxi.

Los términos “alquenoxi” o “alquenoxilo” se refieren a un grupo alquenilo, como se define en la presente, agregado a la porción molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquenoxilo incluyen, entre otros, 2-propen-1-oxilo (es decir, CH_2=CH-CH_2-O-) y viniloxi (es decir, CH_2=CH-O-).

El término “ariloxi”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo arilo, como se define en la presente, agregado a la porción molecular de origen a través de un átomo de oxígeno.

El término “heteroariloxi”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo heteroarilo, como se define en la presente, agregado a la porción molecular de origen a través de un átomo de oxígeno.

El término “carbocíclico”, como se usa en la presente, se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o multicíclico (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, etc.) que contiene de 3 a 12 átomos de carbono, que está completamente saturado o tiene uno o más enlaces insaturados y, para evitar dudas, el grado de insaturación no resulta en un sistema de anillos aromáticos (por ejemplo, fenilo). Los ejemplos de grupos carbocíclicos incluyen 1-ciclopropilo, 1-ciclobutilo, 2-ciclopentilo, 1-ciclopentenilo, 3-ciclohexilo, 1-ciclohexenilo y 2-ciclopentenilmetilo.

El término “ciano” es un término del estado de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a –CN.

El término “halo” es un término del estado de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a –F, –Cl, -Br o –I.

El término “haloalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, en donde algunos o todos los hidrógenos se reemplazan con átomos de halógeno.

El término “hidroxi” es un término del estado de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a –OH.

El término “hidroxialquilo”, como se usa en la presente, significa que al menos un grupo hidroxi, como se define en la presente, se agrega a la porción molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, entre otros, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo y 2-etil-4-hidroxiheptilo.

El término “sililo”, como se usa en la presente, incluye derivados de hidrocarbilo del grupo sililo (H_3Si-) (es decir, (hidrocarbilo)$_3$Si–), en donde los grupos hidrocarbilo son grupos univalentes formados por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo, por ejemplo, etilo, fenilo. Los grupos hidrocarbilo pueden ser combinaciones de diferentes grupos que pueden variar con el fin de proporcionar una cantidad de grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS), ter-butildifenilsililo (TBDPS), ter-butildimetilsililo (TBS/TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo(SEM).

El término “sililoxi”, como se usa en la presente, quiere decir un grupo sililo, como se define en la presente, que se agrega a una molécula de origen a través de un átomo de oxígeno.

Algunos compuestos contenidos en composiciones de la presente invención pueden existir en formas geométricas o esteroisoméricas particulares. Además, los compuestos de la presente invención también pueden ser ópticamente activos. La presente invención contempla dentro del alcance de la invención todos esos compuestos, incluyendo isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros (*R*) y (*S*), diastereoisómeros, isómeros (d), isómeros (l), mezclas racémicas de estos, y otras mezclas de estos. Los átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Todos esos isómeros, al igual que las mezclas de estos, se incluyen en la presente invención.

Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular del compuesto de la presente invención, se puede preparar mediante síntesis asimétrica, o mediante derivación con un auxiliar quiral, en donde se separa la mezcla diastereomérica y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados. De manera alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman sales diastereoméricas con una base o un ácido ópticamente activo adecuado, y luego resolución de los diastereómeros así formados mediante cristalización fraccional o medios cromatográficos conocidos en el estado de la técnica, y recuperación subsecuente de los enantiómeros puros.

Debe comprenderse que los términos “sustitución” o “sustituido con” incluyen la condición implícita de que tal sustitución se produce de acuerdo con las valencias permitidas del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución genere un compuesto estable, por ejemplo, que no sufra transformación espontánea, por ejemplo, mediante reordenamiento, fragmentación, descomposición, ciclización, eliminación u

otra reacción.

El término “sustituido” también incluye todos los sustituyentes aceptables de los compuestos orgánicos. En un sentido amplio, los sustituyentes aceptables incluyen sustituyentes acíclico y cíclico, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes de ejemplo incluyen, por ejemplo, aquellos descritos anteriormente en la presente. Los sustituyentes aceptables pueden ser uno o más, iguales o diferentes para compuestos orgánicos adecuados. A los fines de la invención, los heteroátomos, tales como nitrógeno, pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente de compuestos orgánicos aceptable descrito en la presente que satisfaga a las valencias de los heteroátomos. La invención no pretende limitarse de ninguna manera por los sustituyentes aceptables de los compuestos orgánicos.

La frase “grupo protector”, como se usa en la presente, se refiere a sustituyentes temporarios que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo contra las transformaciones químicas no deseadas. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, éteres de sililo de alcoholes, acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. Se revisó el campo de la química que estudia los grupos protectores (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2.ª edición.; Wiley: Nueva York, 1991). Las formas protegidas de los compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

A los fines de la invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Manual de química y física, 67.ª edición, 1986-87, contratapa.

Otros términos químicos se usan en la presente de acuerdo con el uso convencional en el estado de la técnica, según se ejemplifica en The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (ed. Parker, S., 1985), McGraw-Hill, San Francisco, incorporado a la presente por referencia). A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado que les otorga habitualmente una persona del oficio de nivel medio al que refiere la invención.

El término “sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico”, como se usa en la presente, incluye sales derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos que incluyen, por ejemplo, ácido hidroclórico, hidrobrómico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fosfórico, fórmico, acético, láctico, maléico, fumárico, succínico, tartárico, glicólico, salicílico, cítrico, metansulfónico, bencensulfónico, benzóico, malónico, trifluoroacético, tricloroacético,

naftalen-2-sulfónico, y otros ácidos. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden incluir formas en donde la relación de las moléculas que comprenden la sal no es 1:1. Por ejemplo, la sal puede comprender más de una molécula del ácido orgánico o inorgánico por molécula de base, tal como dos moléculas de ácido hidroclórico por molécula del compuesto de la Fórmula I. Como ejemplo adicional, la sal puede comprender menos de una molécula de ácido orgánico o inorgánico por molécula de base, tal como dos moléculas del compuesto de la Fórmula I por molécula del ácido tartárico.

El términos “portador” y “portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico”, como se usan en la presente, se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el cual se administra o formula un compuesto para la administración. Los ejemplos no limitativos de los portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen líquidos, tales como agua, solución salina y aceites; y sólidos, tales como goma acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes, saborizantes y colorantes. Otros ejemplos de portadores farmacéuticos adecuados se describen en *Remington’s Pharmaceutical Sciences*, de E. W. Martin, incorporado a la presente por referencia en su totalidad.

Como se usa en la presente, el término “tratar” significa prevenir, detener o retardar la progresión o eliminar una enfermedad o afección en un sujeto. En una forma de realización, “tratar” significa detener o retardar la progresión o eliminar una enfermedad o afección en un sujeto. En una forma de realización, “tratar” significa reducir al menos una manifestación objetiva de una enfermedad o afección en un sujeto.

El término “cantidad eficaz”, como se usa en la presente, se refiere a una cantidad que es suficiente para provocar un efecto biológico deseado.

Como se usa en la presente, la frase “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad que es suficiente para provocar un efecto terapéutico deseado.

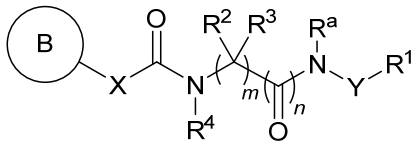
El término “inhibir”, como se usa en la presente, significa disminución en una cantidad o medida objetivamente mensurable. En varias formas de realización, “inhibir” significa disminuir al menos 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 95 % en comparación con el control relevante. En una forma de realización, “inhibir” significa disminuir 100 %, es decir, detener o eliminar.

El término “sujeto”, como se usa en la presente, se refiere a un mamífero. En varias formas de realización, un sujeto es un ratón, rata, conejo, gato, perro, cerdo, oveja, caballo, vaca o primate no humano. En una forma de realización, el sujeto es un

ser humano.

Compuestos

La presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (I), o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico:



(I);

en donde, independientemente para cada caso:

R^1 representa arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, o alquenilo opcionalmente sustituidos;

R^2 y R^3 cada uno representa independientemente H, F, o alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, (alquiltio)alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, o (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituidos;

o R^2 y R^3, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^4 representa H o alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, hidroxialquilo, o haloalquilo opcionalmente sustituidos;

X representa NH, CH_2, CHF, CF_2, $CH(C_1\text{-}C_6)$alquilo, o $C((C_1\text{-}C_6)\text{alquilo})_2$;

Y está ausente o representa CH_2, C(O), $CR^{15}R^{16}$, $S(O)_2$, o $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquileno, arileno o heteroarileno opcionalmente sustituidos;

R^a representa H o $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, (heterocicloalquil)alquilo o $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilo opcionalmente sustituidos;

m es un entero de 1-6;

n es 0 o 1;

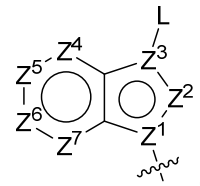
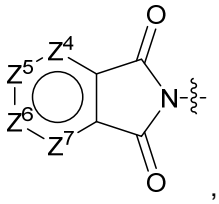
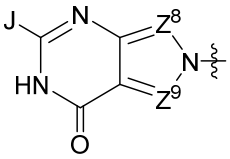
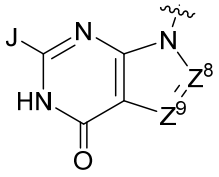
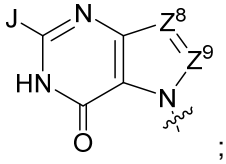
R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, hidroxi, halógeno, $-C(O)OR^{17}$, $-OR^{17}$, $-C(O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{17}R^{18}$, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, y (heterocicloalquil)alquilo, en donde alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, y (heterocicloalquil)alquilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CN, $-OR^{17}$, $-NR^{17}R^{18}$, halo, y alquilo;

o R^{15} y R^{16}, junto con el átomo interviniente, pueden formar un anillo carbocíclico o

heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, y (heterocicloalquil)alquilo;

o R^{17} y R^{18}, cuando están unidos al mismo átomo, pueden formar, junto con el átomo interviniente, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

B representa  ,  ,  ,  , o  ;

Z^1 y Z^3 cada uno representa independientemente C o N;

Z^2 representa N, CH, o CF;

Z^4 representa N o CR^8;

Z^5 representa N o CR^5;

Z^6 representa N o CR^6;

Z^7 representa N o CR^9;

Z^8 y Z^9 cada uno representa independientemente N o CR^{19};

R^5 y R^6 cada uno representa independientemente H, halógeno, −CN, $-NO_2$, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OS(O)_p(R^{13})$, $-NR^{13}S(O)_p(R^{14})$, o alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, heteroarilo, arilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, o (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituidos;

L representa −H, −CN, $-C(O)R^7$, $-CH(OH)R^7$, o $-S(O)_p$(alquilo);

R^7, independientemente para cada caso, representa H, NH_2, CH_3, OH, CF_3, CH_2OH, (C_1-C_6)alquilo, hidroxi(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alquilo, $NH(C_1$-C_6)alquilo, $N((C_1$-$C_6)alquilo)_2$;

R^8 y R^9 cada uno representa independientemente H, halógeno, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$,

−$OS(O)_p(R^{13})$, −$NR^{13}S(O)_p(R^{14})$, o alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, heteroarilo o arilo opcionalmente sustituidos;

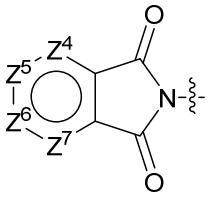
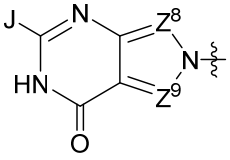
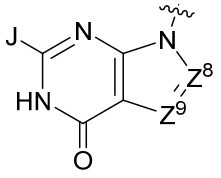
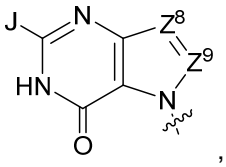
o R^5 y R^8 o R^5 y R^6, o R^6 y R^9, junto con los átomos intervinientes, pueden formar un anillo heterocíclico o carbocíclico opcionalmente sustituido;

R^{13} y R^{14}, independientemente para cada caso, representan H o alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, o (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituidos; o cuando R^{13} y R^{14} están unidos al mismo átomo, R^{13} y R^{14}, junto con el átomo, pueden formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^{19}, independientemente para cada caso, representa H, F, CN, −$C(O)R^7$, -$CH(OH)R^7$, o −$S(O)_p$(alquilo);

J representa H o NH_2; y

p es 0, 1 o 2;

en donde, si Z^1 es N, o si  representa  ,  ,  o  , X representa CH_2.

En formas de realización preferidas, *n* es 1.

En algunas formas de realización, R^1 representa arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, −CN, alcoxi, haloalcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, dialquilamino, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo.

En algunas formas de realización, R^1 representa arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, dialquilamino, arilo y heteroarilo.

En formas de realización en donde R^1 representa arilo o heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen un sustituyente arilo o heteroarilo, el sustituyente arilo o heteroarilo se puede sustituir adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionaos del grupo que consiste en alquilo y halógeno.

En algunas formas de realización, R^1 representa arilo o heteroarilo,

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo y dialquilamino.

En algunas formas de realización, R^1 representa arilo o heteroarilo, sustituidos con uno o más sustituyentes, al menos uno de los cuales es halógeno Por ejemplo, R^1 puede representar fenilo sustituido con un grupo cloro o fluoro.

En otras formas de realización, R^1 representa fenilo, piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi (por ejemplo, metoxi), haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), alquilo (por ejemplo, metilo), haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), alquenilo (por ejemplo, vinilo), y dialquilamino (por ejemplo, dimetilamino).

En formas de realización alternativas, R^1 es alquilo o alquenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^1 puede ser (C_1-C_6)alquilo o (C_2-C_6)alquenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxi, alcoxi o haloalcoxi.

En otras formas de realización, R^1 es cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^1 puede ser cicloalquilo o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi y halo(C_1-C_6)alquilo. En algunas formas de realización, R^1 es un heterocicloalquilo que se fusiona en dos posiciones adyacentes a un anillo arilo o heteroarilo (por ejemplo, un grupo tetrahidroquinolinilo).

En algunas formas de realización, R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido e Y está ausente; o R^1 es arilo opcionalmente sustituido e Y es CH_2.

En algunas formas de realización, Y está ausente o representa CH_2.

En algunas formas de realización, Y está ausente. De manera alternativa, Y es CH_2.

De manera alternativa, Y puede ser (C_3-C_7)cicloalquileno opcionalmente sustituido. Por ejemplo, Y puede ser ciclopropileno sustituido con fluoro.

En otras formas de realización alternativas, Y puede ser arileno o heteroarileno opcionalmente sustituido. Por ejemplo, Y puede ser fenileno o piridinileno, opcionalmente sustituido con halo o alquilo.

En formas de realización alternativas, Y es $CR^{15}R^{16}$. En algunas formas de realización, R^{15} y R^{16} se seleccionan del grupo que consiste en H, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, aralquilo, heteroaralquilo, (cicloalquil)alquilo y (heterocicloalquil)alquilo, en donde alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo y (heterocicloalquil)alquilo se

sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CN, -OR^{17}, -$NR^{17}R^{18}$, halo y alquilo, y en donde, además, R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo.

De manera alternativa, Y es $CR^{15}R^{16}$ y R^{15} y R^{16}, junto con el átomo interviniente, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo, un anillo ciclopropilo.

En algunas formas de realización, Y representa CH(C_1-C_6)alquilo. De manera alternativa, Y representa CH(C_1-C_6)alquilo, en donde (C_1-C_6)alquilo es sustituido con hidroxi, alcoxi o di(alquil)amino.

En algunas formas de realización, R^2 y R^3 cada uno representa independientemente H o alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, (alquiltio)alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo o (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituidos.

En algunas formas de realización, R^2 es H y R^3 representa H o alquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, (alquiltio)alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalquilo o (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituidos.

En algunas formas de realización, R^2 y R^3 representan H.

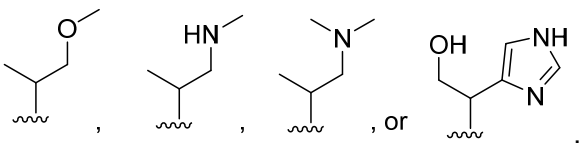
De manera alternativa, R^2 y R^3 pueden representar alquilo, por ejemplo, metilo.

En otras formas de realización, R^2 y R^3, junto con el átomo interviniente, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido.

En algunas formas de realización, R^4 representa H o alquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, hidroxialquilo o haloalquilo opcionalmente sustituido; preferentemente, R^4 representa H o alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido.

En algunas formas de realización, R^4 representa H o alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi, alquilo, hidroxi, hidroxialquilo, haloalquilo, $-NH_2$, −NH(alquilo), −N(alquilo)$_2$, −C(O)O(alquilo), $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2$(alquilo), $-NHS(O)_2$(alquilo) y −NHC(O)(O(alquilo)).

En formas de realización de ejemplo, R^4 representa

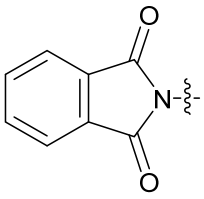


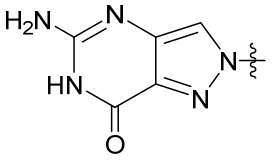
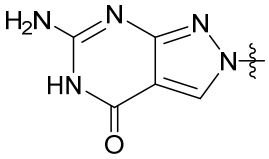
, , , or .

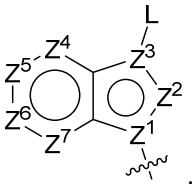
En algunas formas de realización, R^a representa $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, (heterocicloalquil)alquilo o $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilo opcionalmente sustituido con hidroxi o dialquilamino.

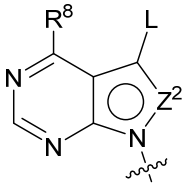
En algunas formas de realización, R^a representa H, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo o $(C_3\text{-}C_7)$cicloalquilo. En otras formas de realización, R^a representa H. De manera alternativa, en algunas formas de realización, R^a representa $(C_1\text{-}C_6)$alquilo.

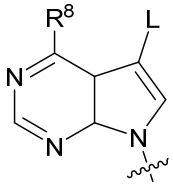
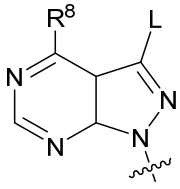
En algunas formas de realización, *m* es un entero de 1-4. En algunas formas de realización, *m* es 1 o 2. Preferentemente, *m* es 1.

En algunas formas de realización,  representa  .

De manera alternativa,  representa  o  .

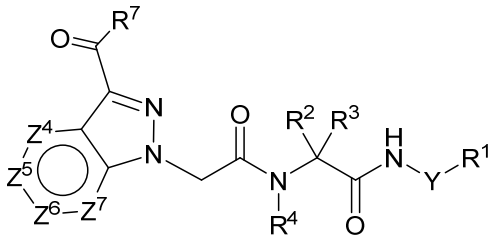
En otras formas de realización,  representa  .

En algunas formas de realización,  puede representar  , en donde R^8, L y Z^2 son como se definió anteriormente. Por ejemplo,  puede

representar  o  . En algunas formas de realización, R^8 es preferentemente H, NH_2 o Cl. En algunas formas de realización adicionales, L representa H o CN.

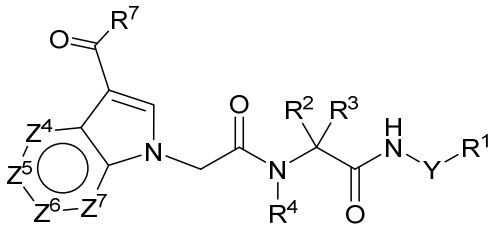
En algunas formas de realización, L representa $-C(O)R^7$.

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (Ia):



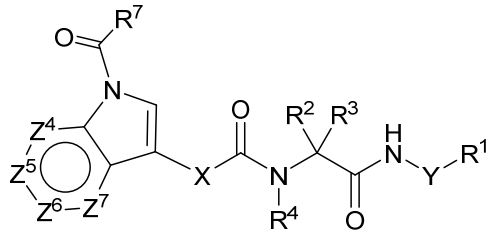
(Ia).

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (Ib):



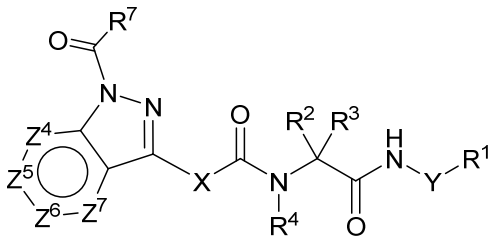
(Ib).

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (Ic):



(Ic).

En algunas formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (Id):



(Id).

En algunas formas de realización de los compuestos de las Fórmulas (Ic) o (Id), X es NH.

En algunas formas de realización de los compuestos de la Fórmula (I), si Z^1 es N, entonces X es CH_2. En otras formas de realización, Z^1 es C, entonces X es NH.

En algunas formas de realización de los compuestos de las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) o (Id), Z^4 representa CR^8, Z^5 representa CR^5, Z^6 representa CR^6 y Z^7 representa CR^9.

En algunas formas de realización, Z^4 y Z^7 cada uno representan CH.

En algunas formas de realización, Z^5 representa CR^5 y Z^6 representa CR^6; y

R^5 y R^6 cada uno representa independientemente H, halógeno, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NHR^{14}$, $-NHC(O)NR^{13}R^{14}$, $-NHS(O)_2(R^{14})$ o alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo o arilo opcionalmente sustituidos.

En algunas formas de realización, R^{13} y R^{14}, independientemente para cada caso, representan H o arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo o (cicloalquil)alquilo opcionalmente sustituidos.

En otras formas de realización, R^5 y R^6 cada uno representa independientemente H o alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo o arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, sililo, alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, $-C(O)$(alquilo), heterocicloalquilo y halógeno. De manera alternativa, R^5 y R^6 cada uno representa independientemente H o alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, sililo, alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, $-C(O)$(alquilo) y halógeno.

En algunas formas de realización, R^{13} y R^{14}, independientemente para cada caso, representa H o alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo o (heterocicloalquil)alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alcoxi, alquilo, hidroxi, hidroxialquilo, haloalquilo, $-NH_2$, $-NH$(alquilo), $-N(\text{alquilo})_2$, $-C(O)O$(alquilo), $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2$(alquilo), $-NHS(O)_2$(alquilo) y $-NHC(O)(O(\text{alquilo}))$.

En algunas formas de realización, R^5 y R^6 cada uno representa

independientemente H, halógeno, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OS(O)_p(R^{13})$, $-NR^{13}S(O)_p(R^{14})$ o alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, heteroarilo, arilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo o (heterocicloalquil)alquilo opcionalmente sustituido.

En algunas formas de realización, R^5, R^6, R^8 y R^9 cada uno representa independientemente H o alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, heteroarilo, arilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo o (heterocicloalquil)alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, sililo, alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, $-C(O)$(alquilo), hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi y halógeno.

En algunas formas de realización, R^5, R^6, R^8 y R^9 cada uno representa independientemente H o alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroarilo, o arilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, sililo, alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, $-C(O)$(alquilo), hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi y halógeno.

En algunas formas de realización, R^5, R^6, R^8 y R^9 cada uno representa independientemente H o $-CH(OH)R^{50}$, $-CH(NH_2)R^{50}$, $-CH(OR^{51})R^{50}$, $-CH(NHR^{51})R^{50}$, $-C(NH_2)(R^{51})(R^{50})$, $-C(OH)(R^{51})(R^{50})$ y $-NH(CO)CR^5R^6R^{50}$; en donde para cada caso R^{50} y R^{51} se seleccionan cada uno independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, heteroarilo, arilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo y (heterocicloalquil)alquilo.

En algunas formas de realización, R^5, R^6 y R^8 son cada uno H.

En algunas formas de realización, R^5, R^6 y R^9 son cada uno H.

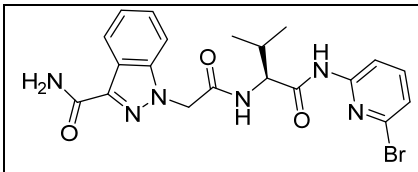
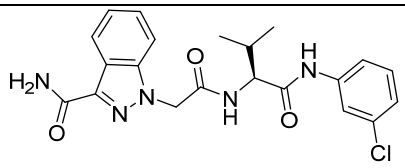
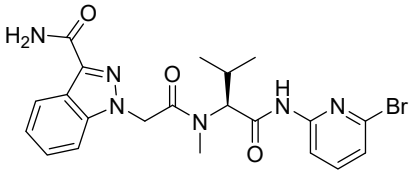
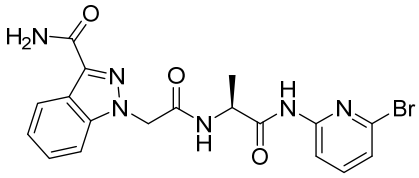
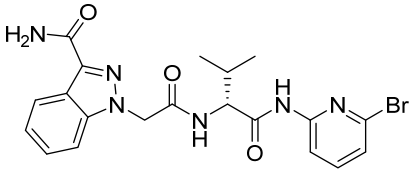
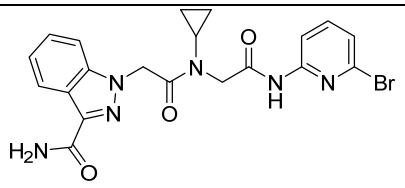
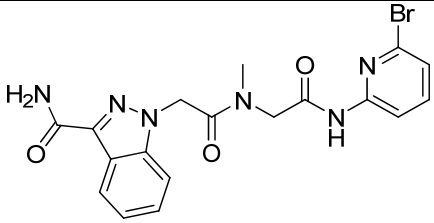
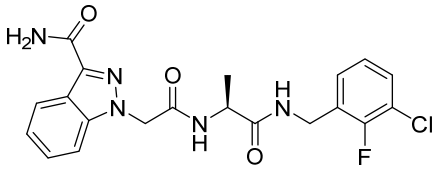
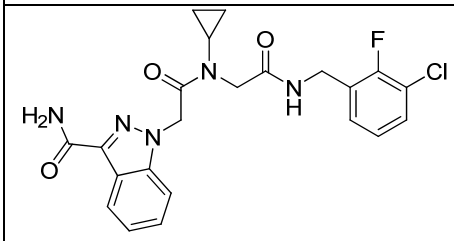
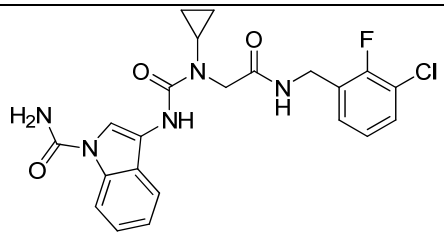
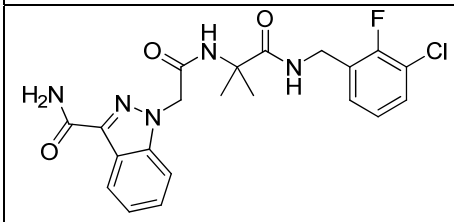
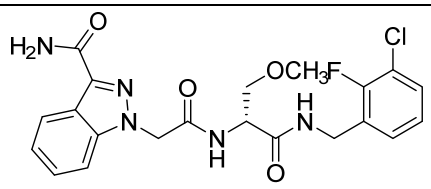
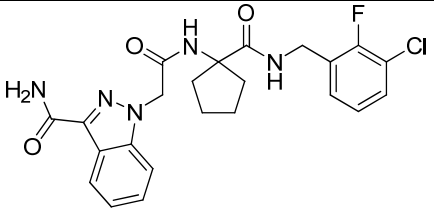
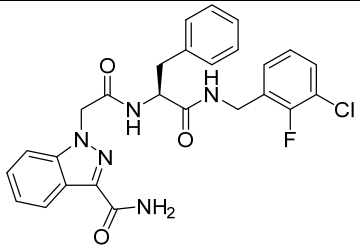
En algunas formas de realización, R^5, R^8 y R^9 son cada uno H.

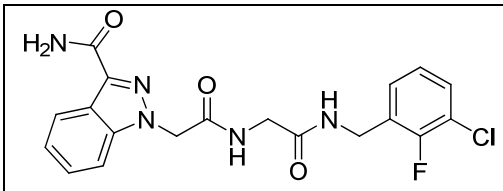
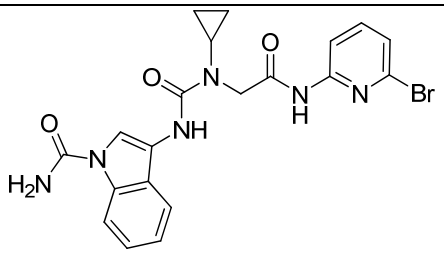
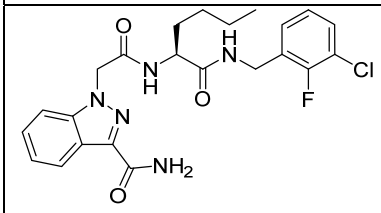
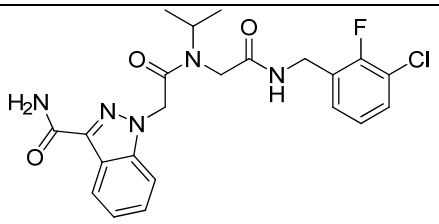
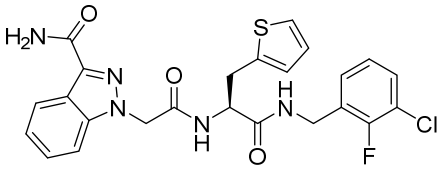
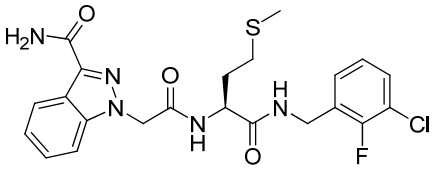
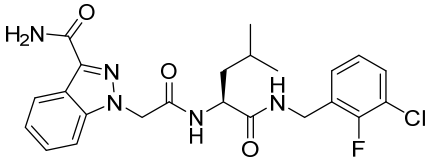
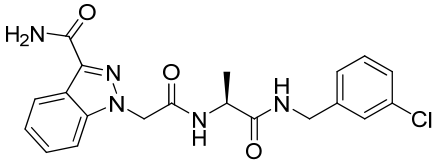
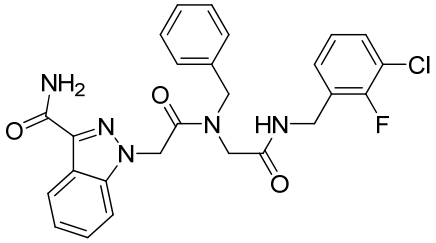
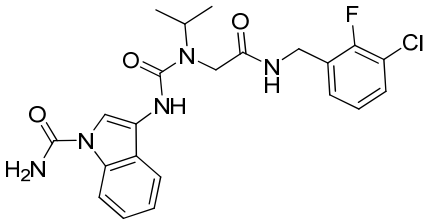
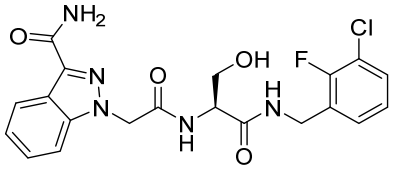
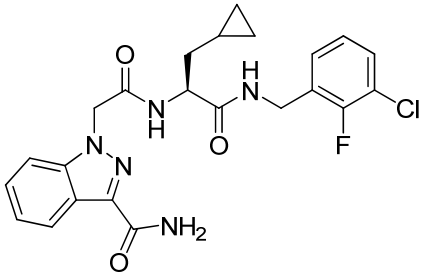
En algunas formas de realización, R^6, R^8 y R^9 son cada uno H.

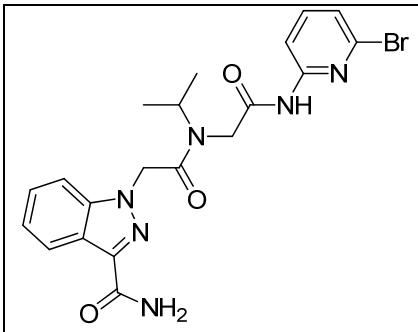
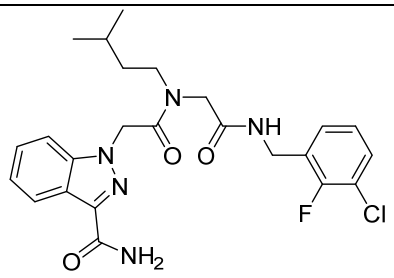
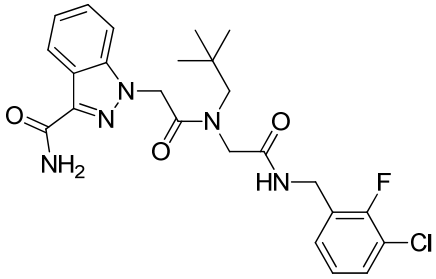
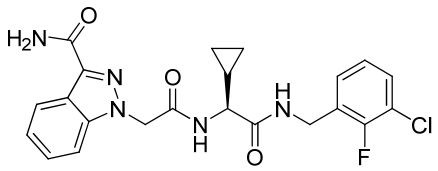
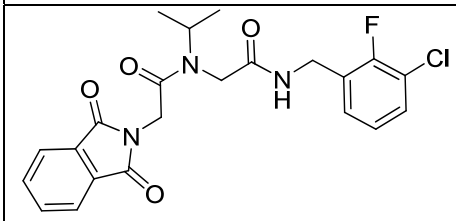
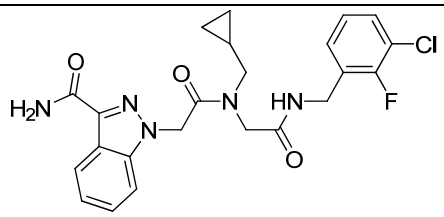
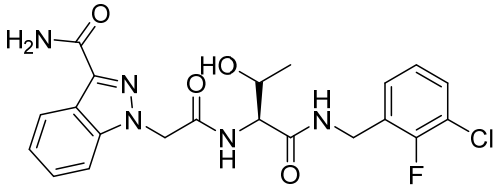
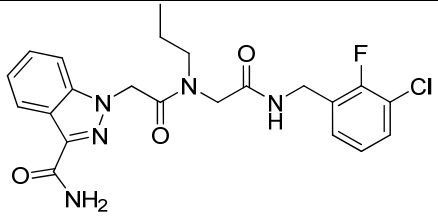
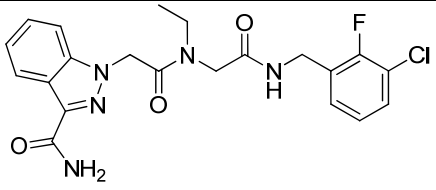
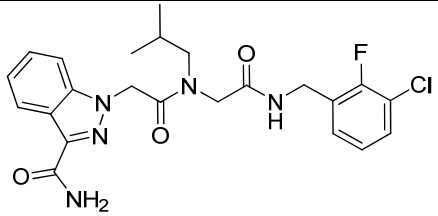
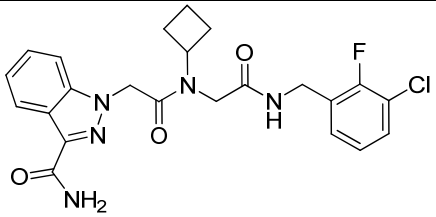
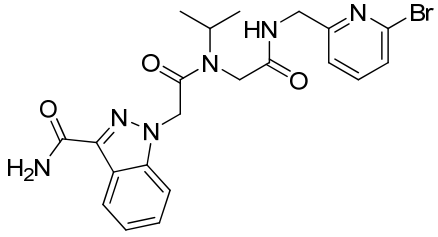
En algunas formas de realización, R^7 representa NH_2, CH_3 o CF_3.

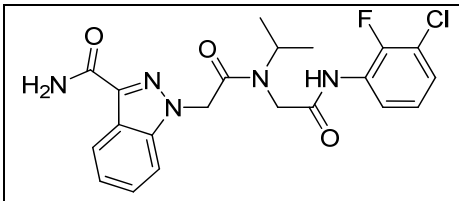
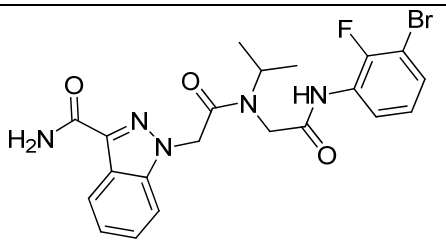
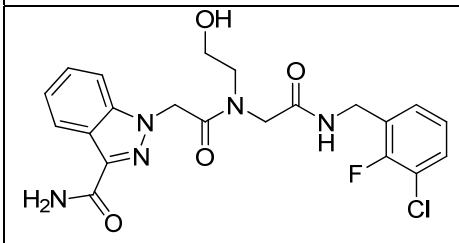
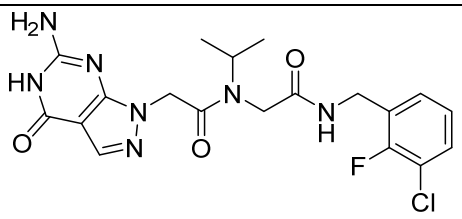
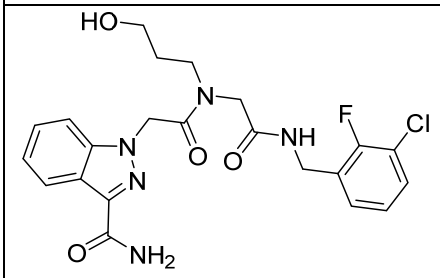
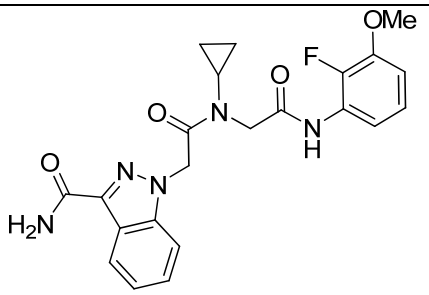
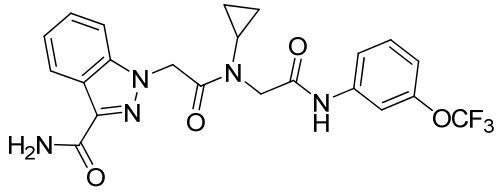
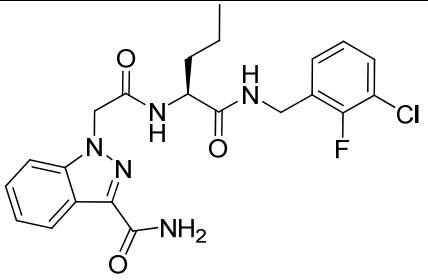
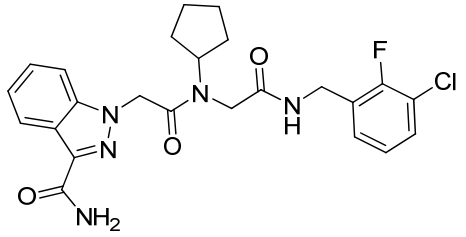
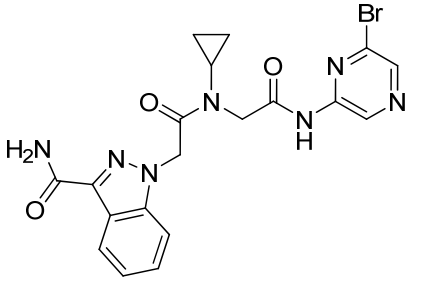
En algunas formas de realización, R^7 representa NH_2.

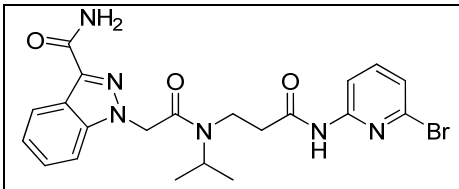
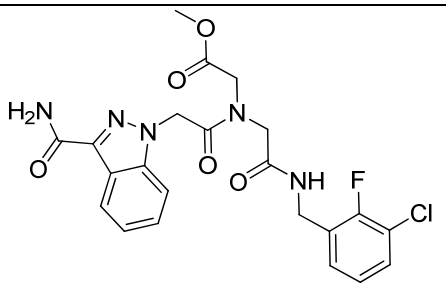
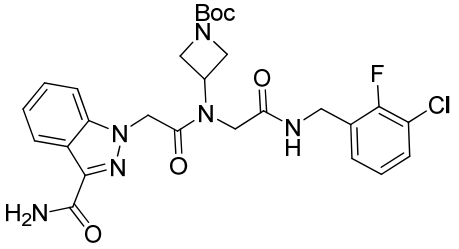
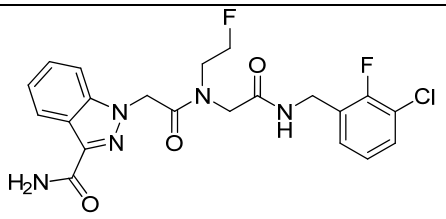
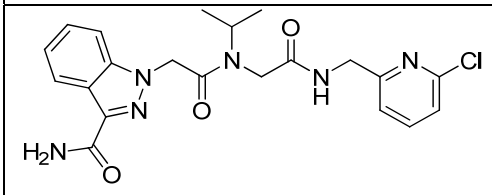
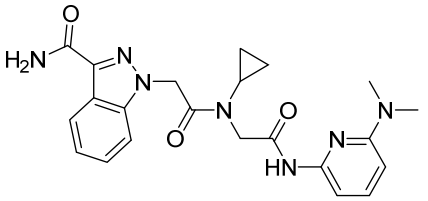
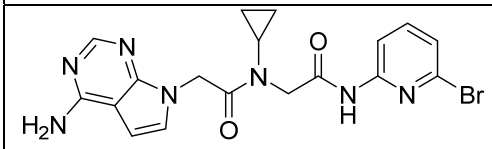
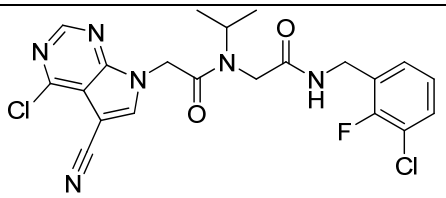
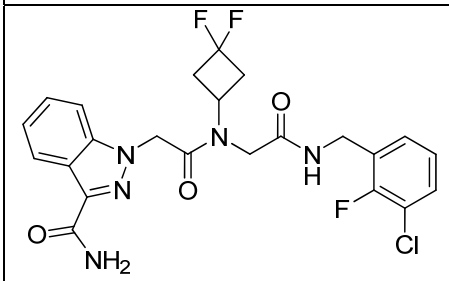
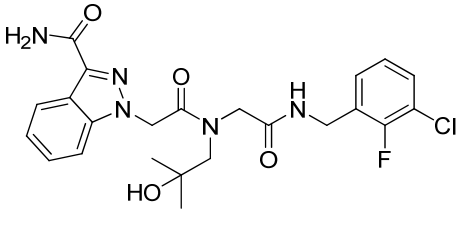
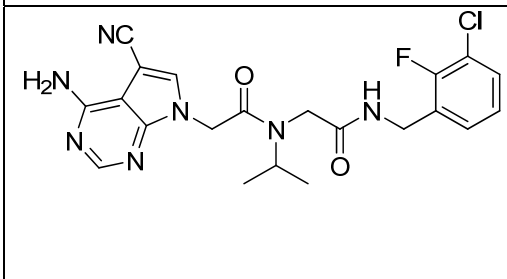
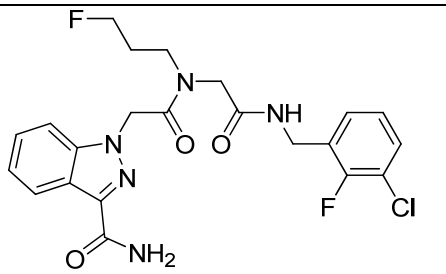
En algunas formas de realización, el compuesto de la invención se selecciona del grupo que consiste en la siguiente tabla de compuestos, o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico:

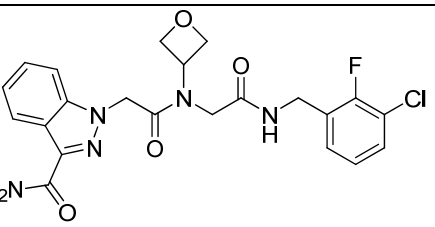
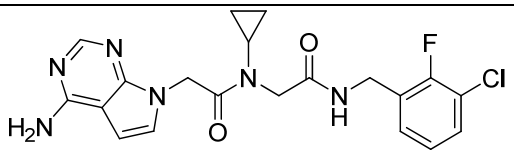
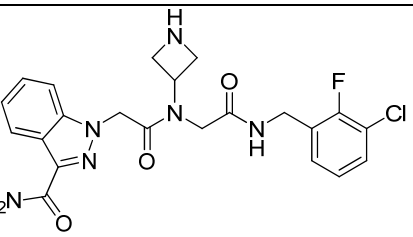
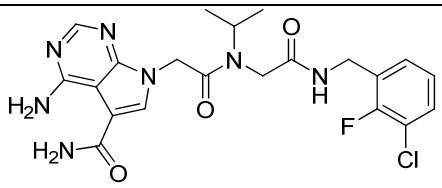
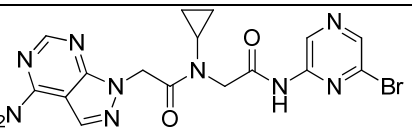
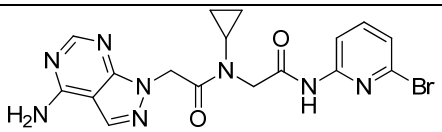
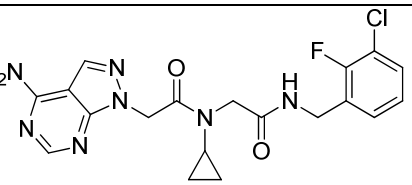
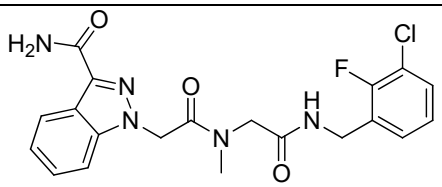
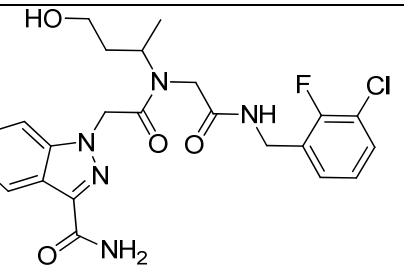
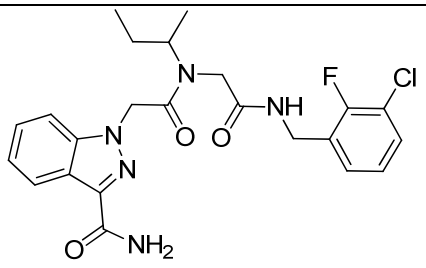
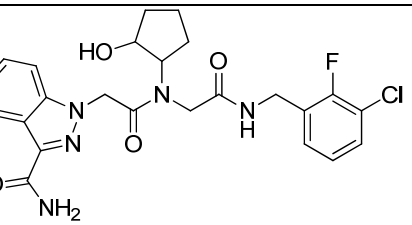
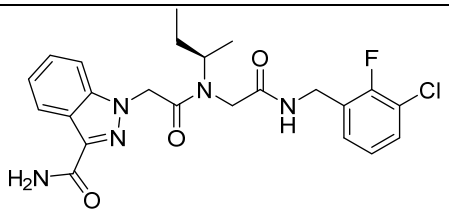
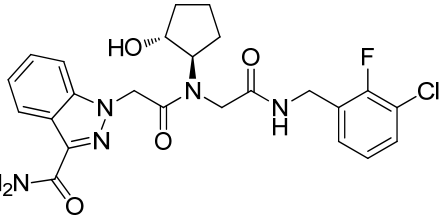
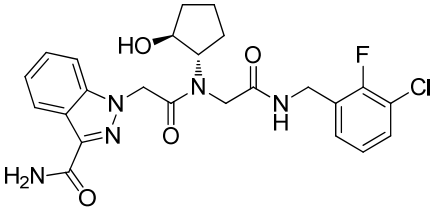
	
	
	
	
	
	
	

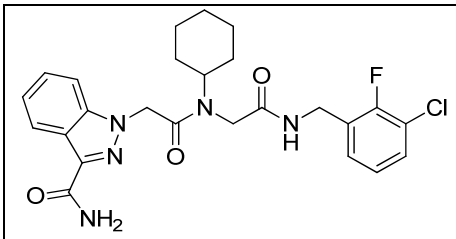
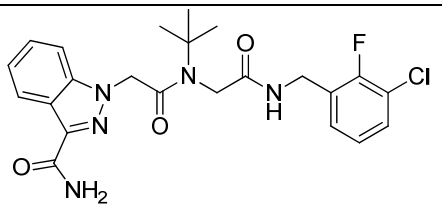
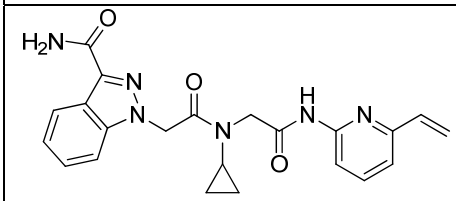
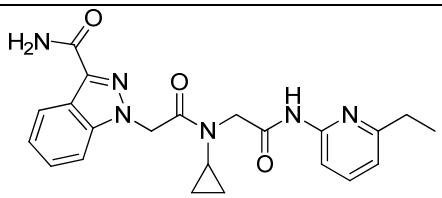
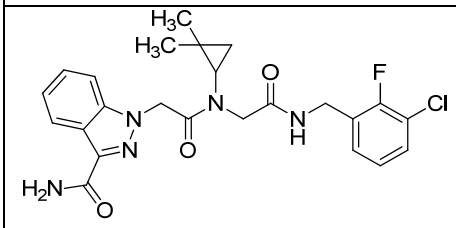
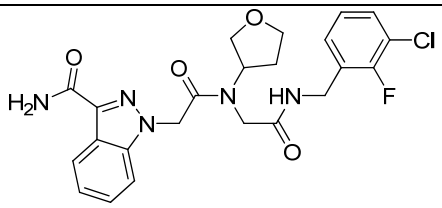
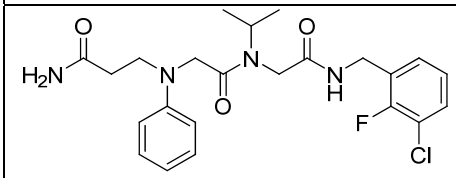
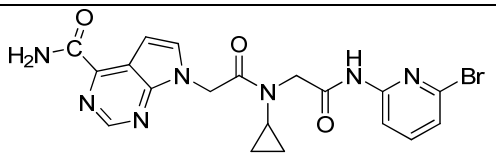
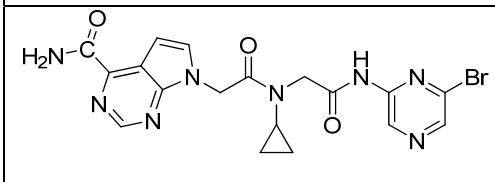
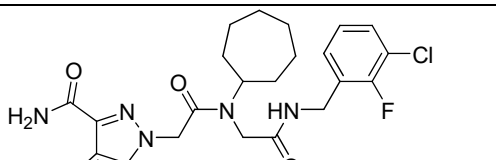
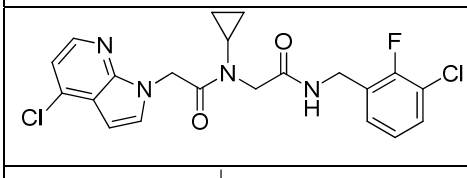
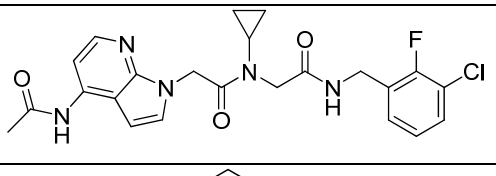
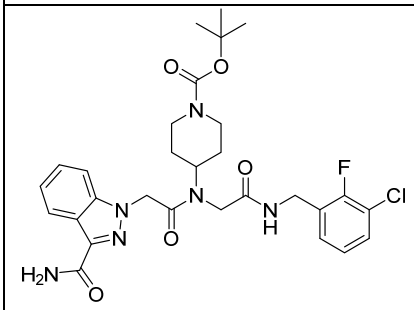
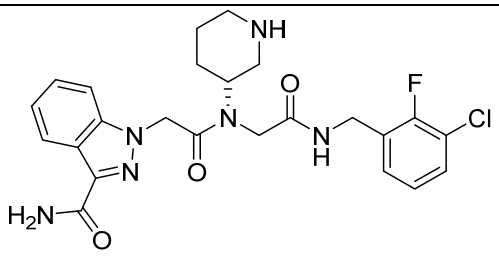
	
	
	
	
	
	

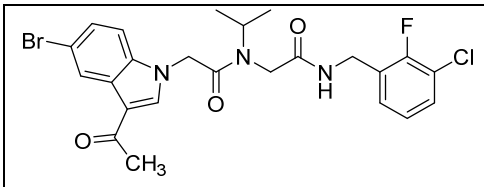
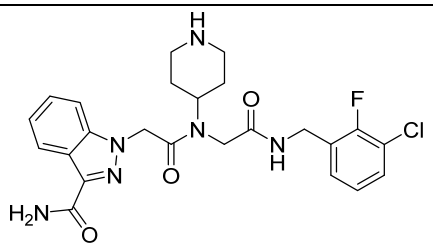
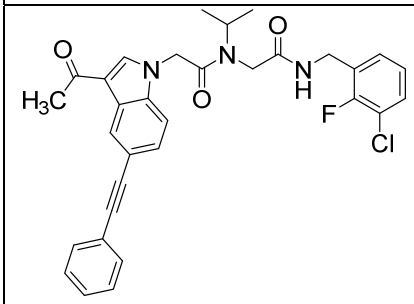
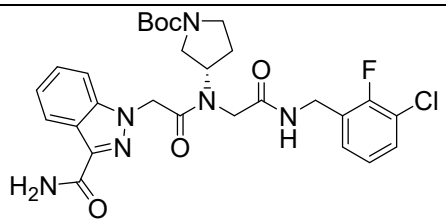
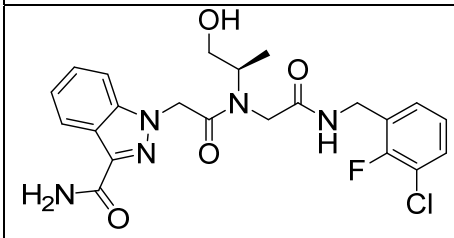
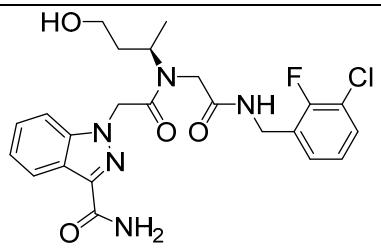
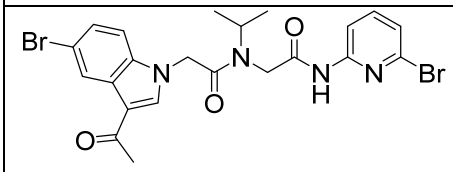
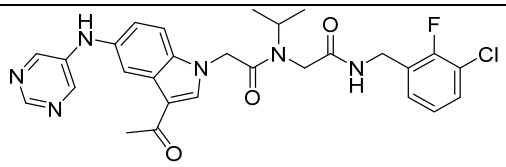
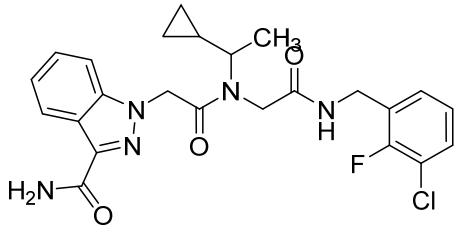
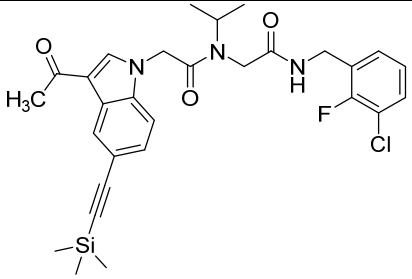
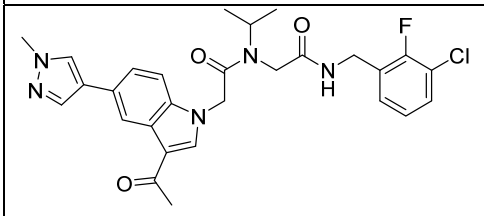
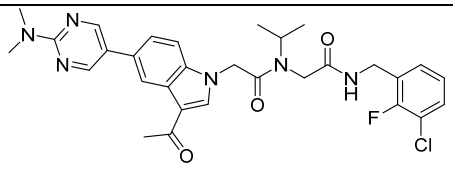
	
	
	
	
	
	

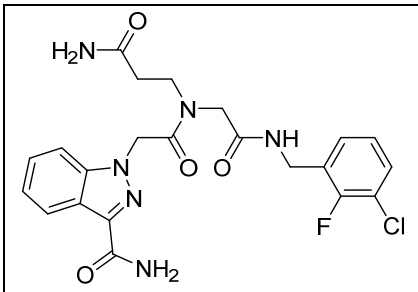
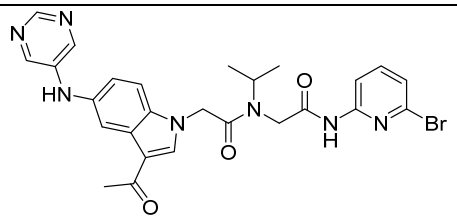
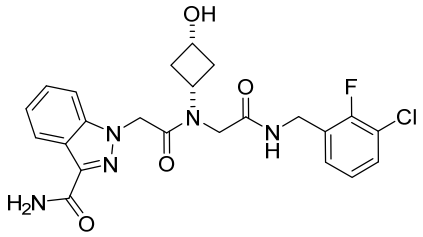
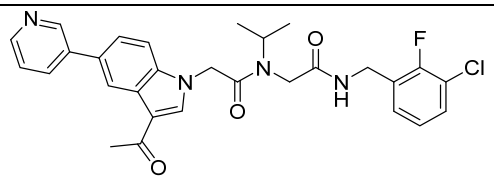
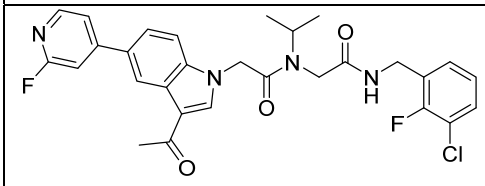
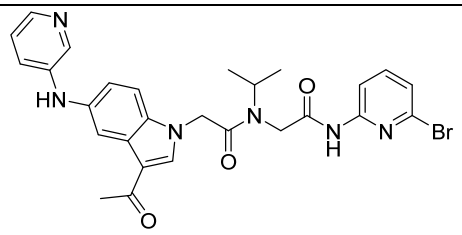
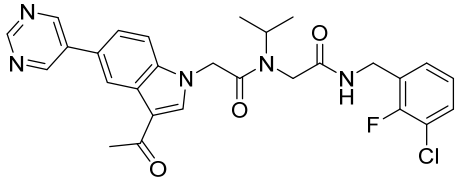
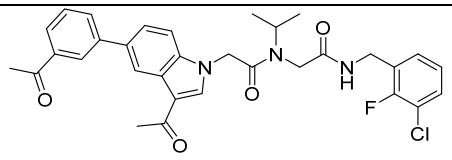
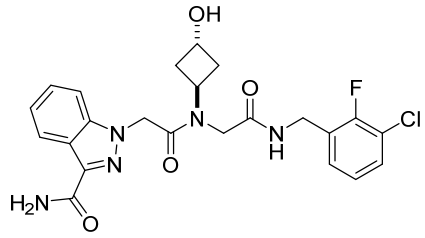
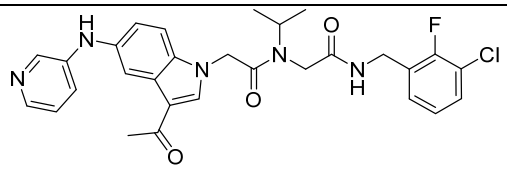
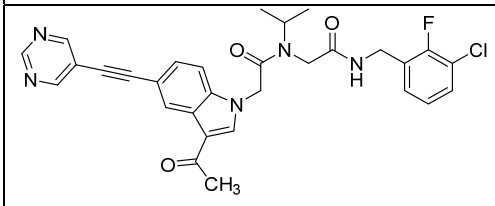
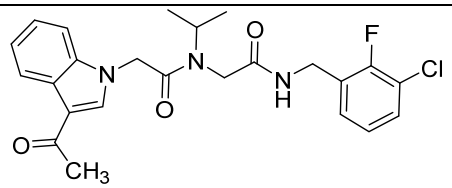
	
	
	
	
	

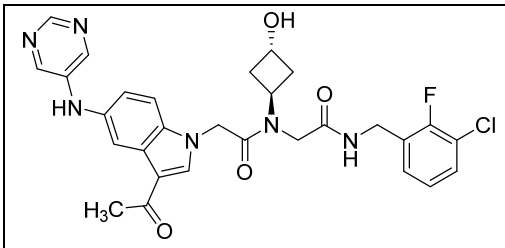
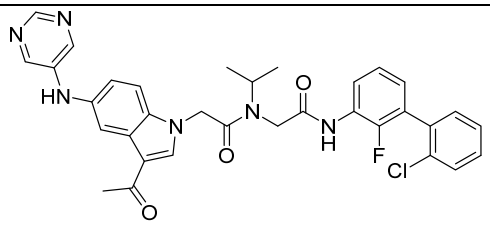
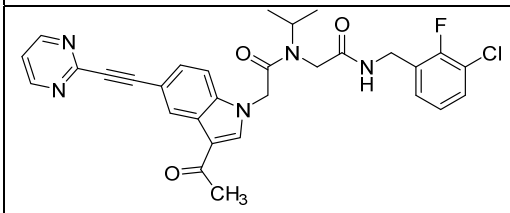
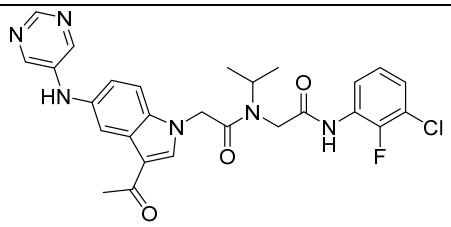
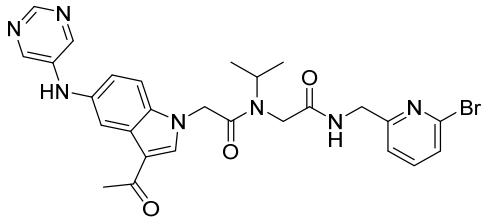
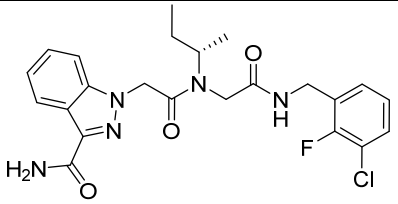
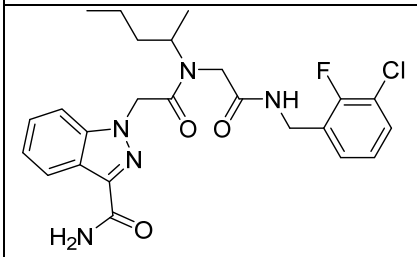
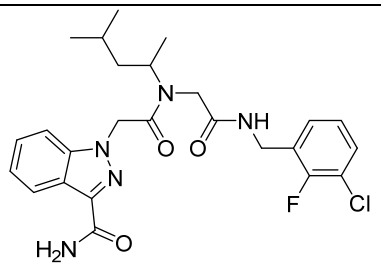
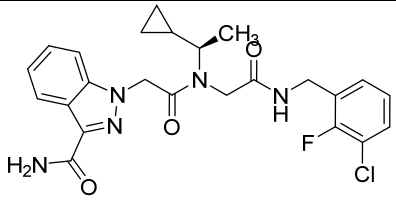
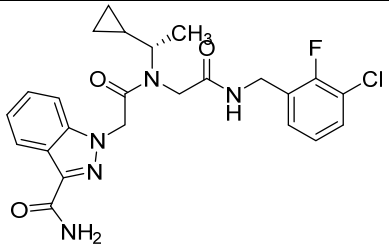
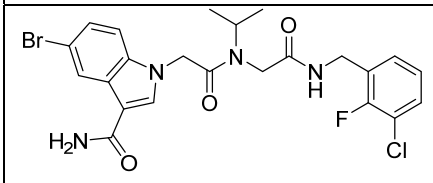
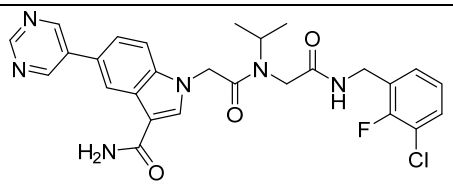
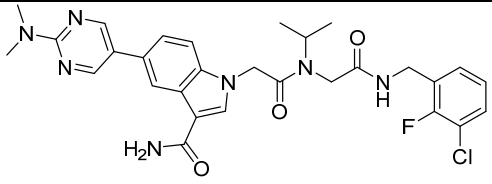
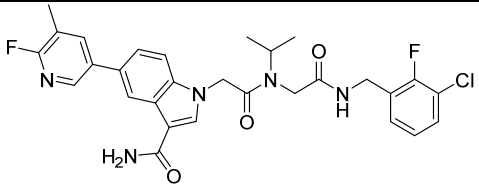
	
	
	
	
	
	

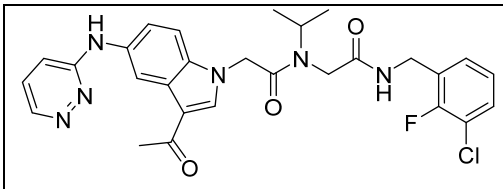
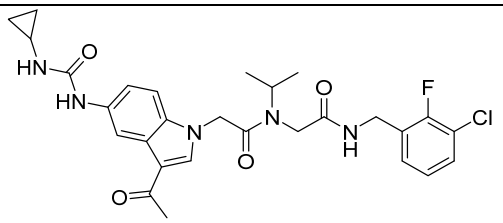
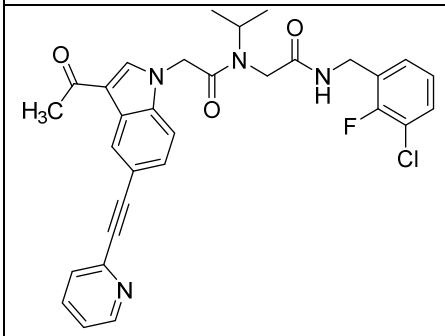
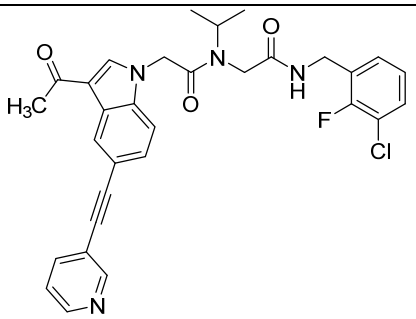
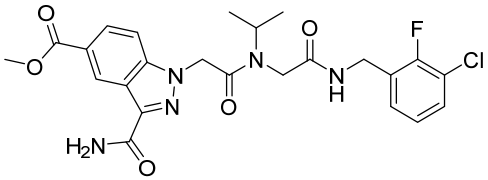
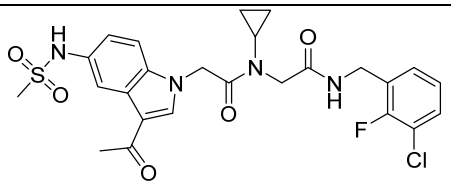
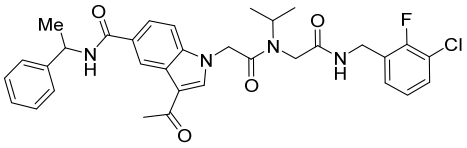
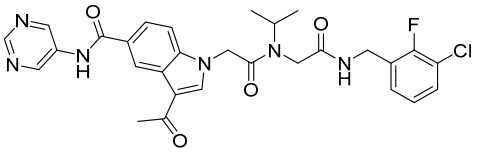
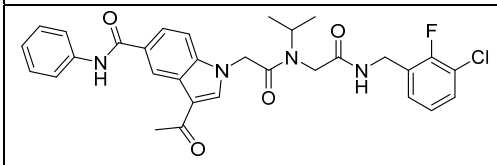
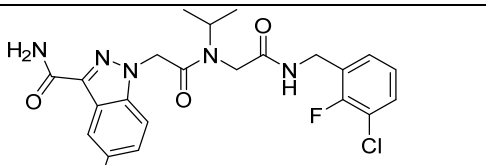
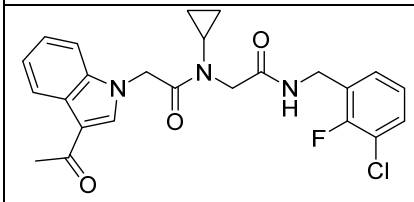
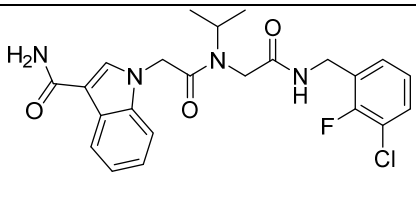
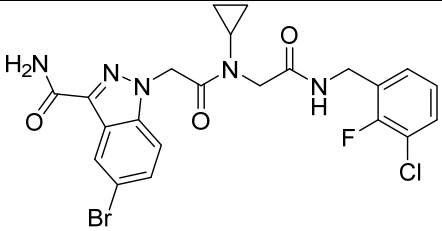
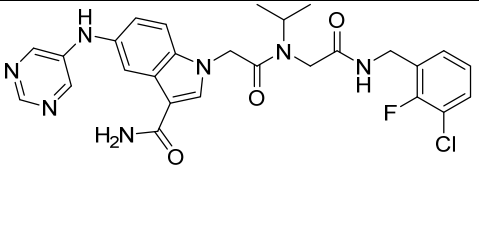
	
	
	
	
	
	
	

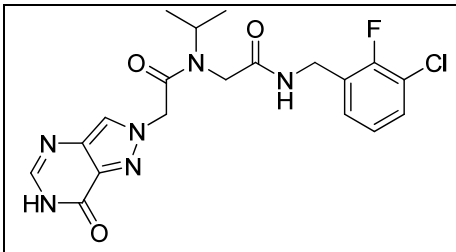
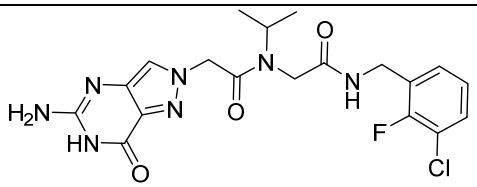
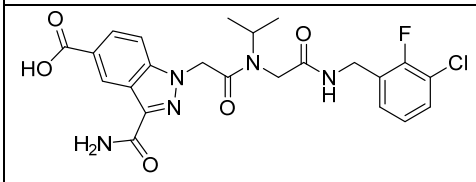
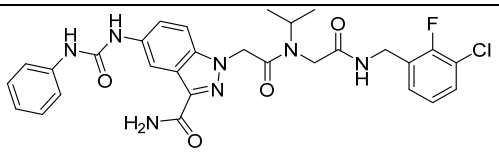
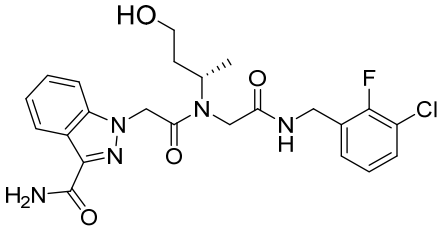
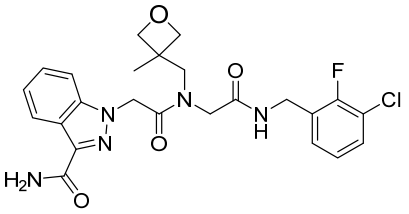
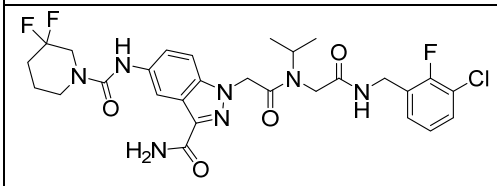
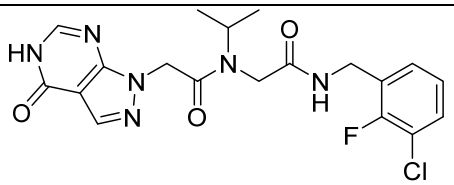
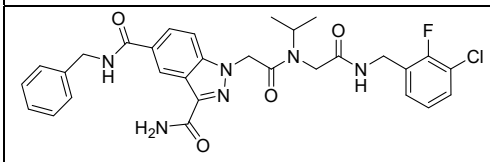
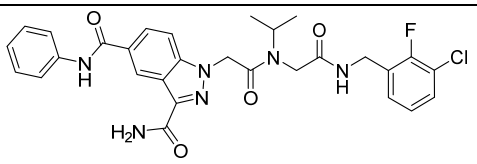
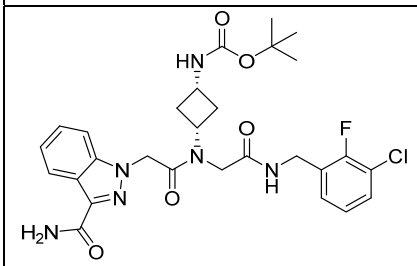
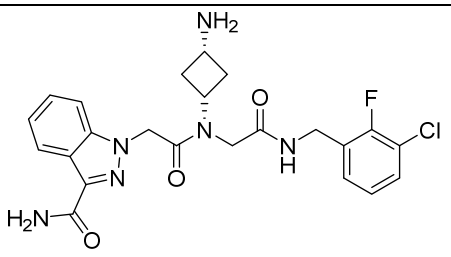
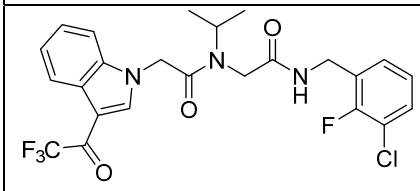
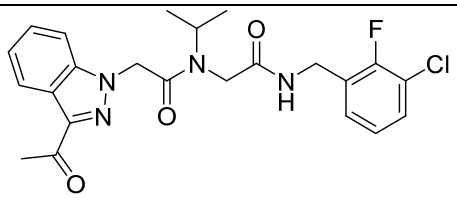
	
	
	
	
	
	
	

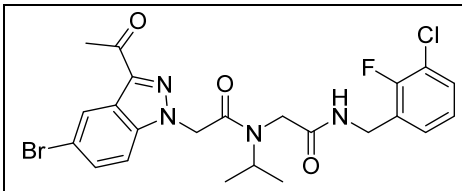
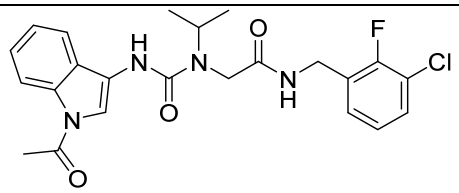
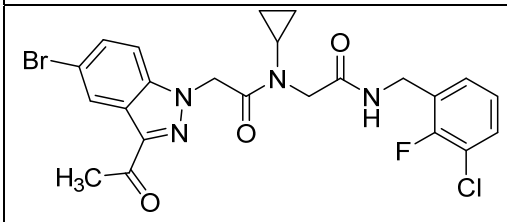
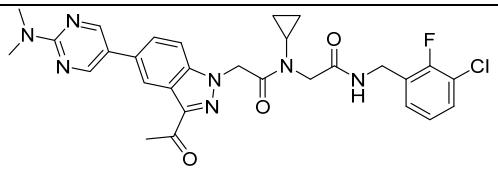
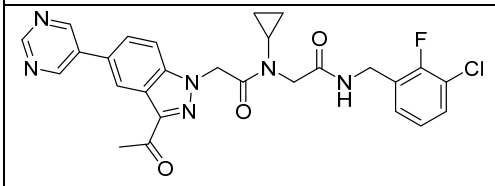
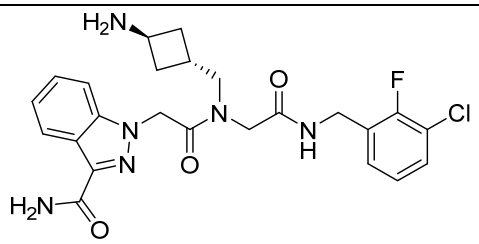
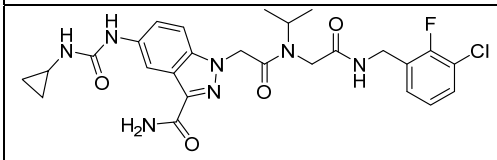
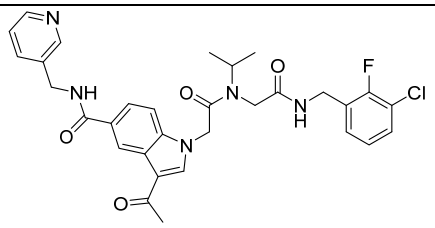
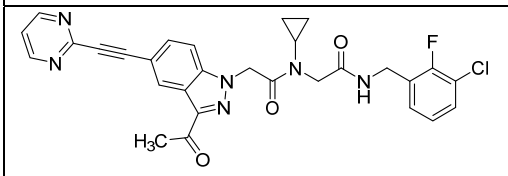
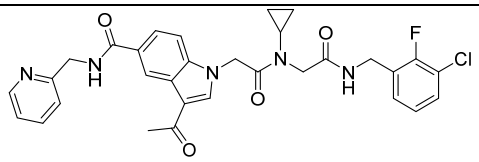
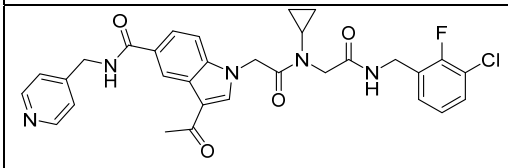
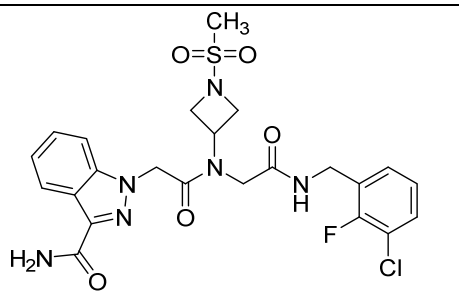
	
	
	
	
	
	

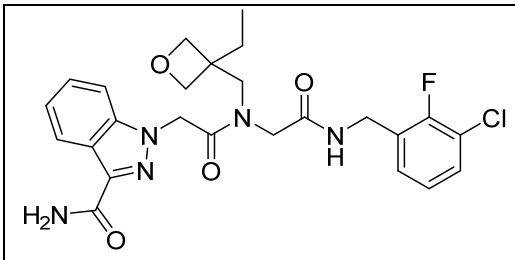
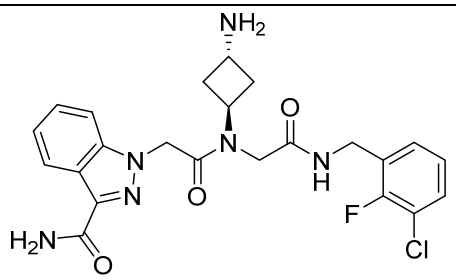
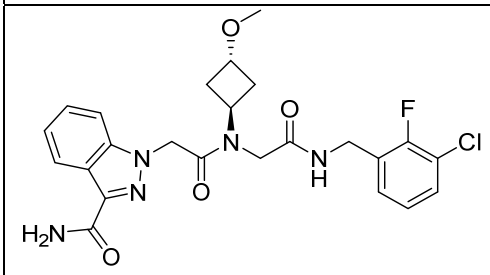
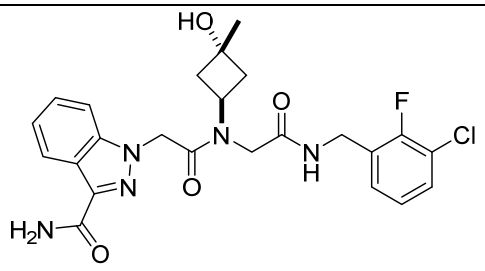
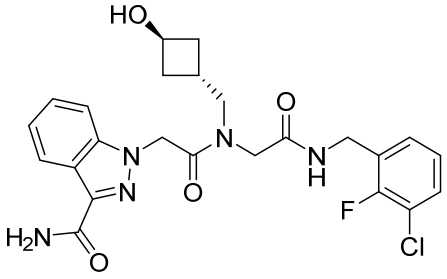
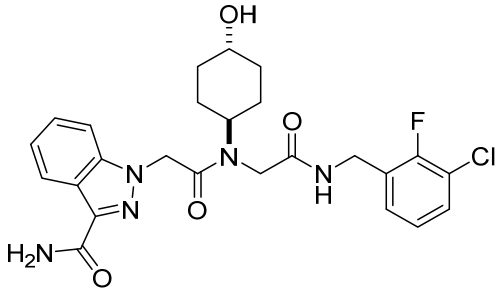
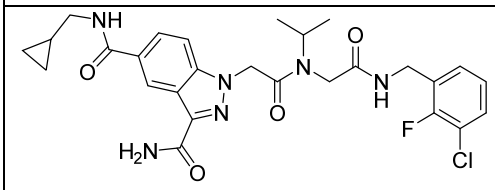
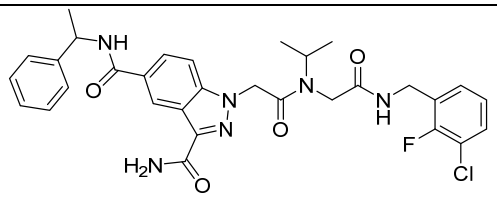
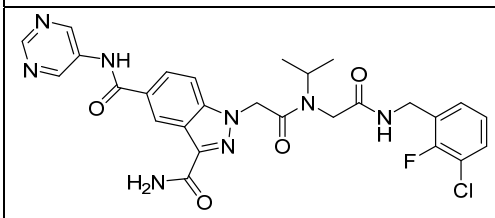
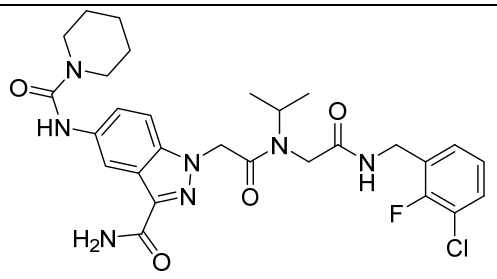
	
	
	
	
	
	

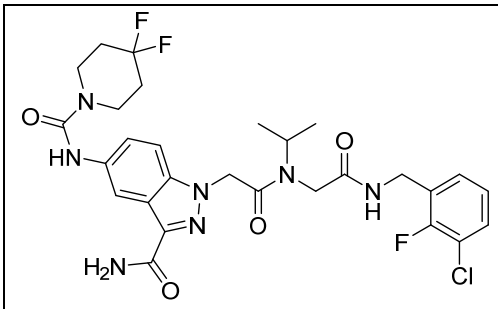
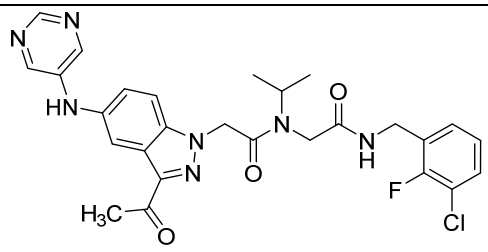
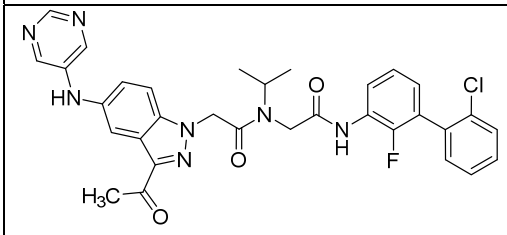
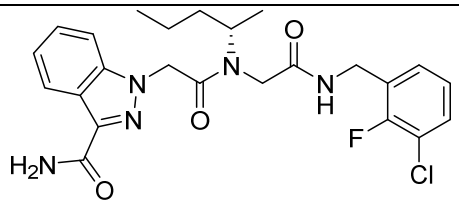
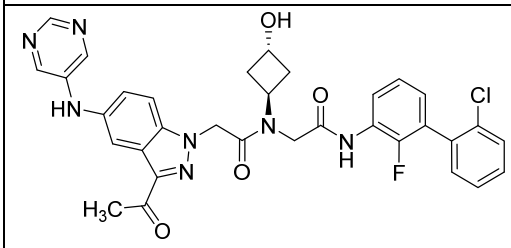
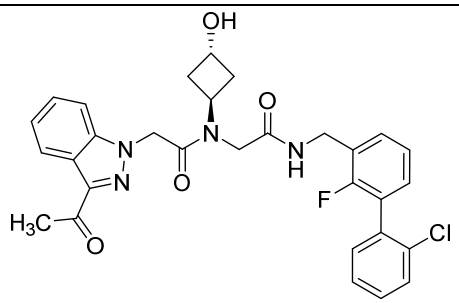
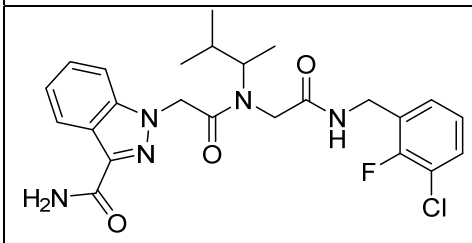
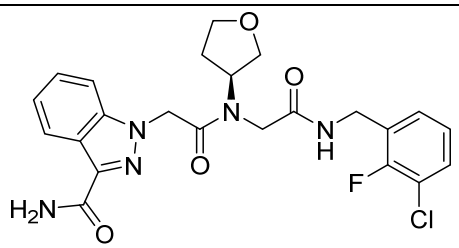
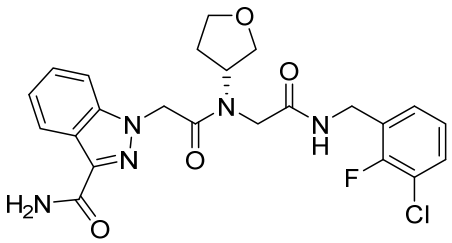
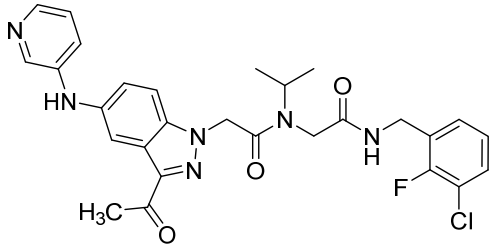
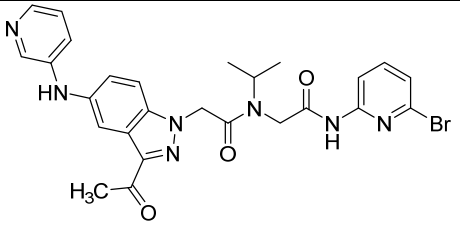
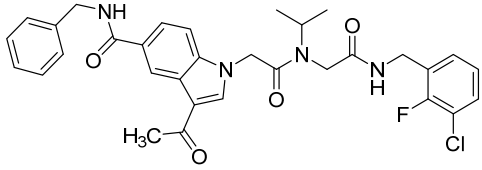
	
	
	
	
	
	
	

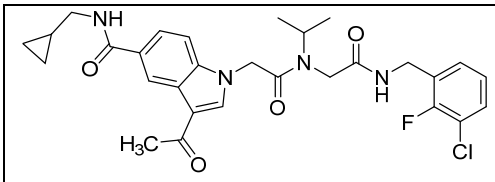
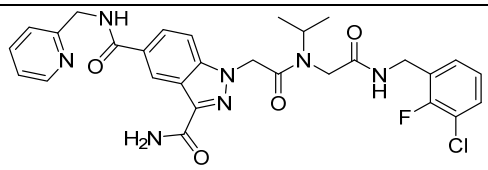
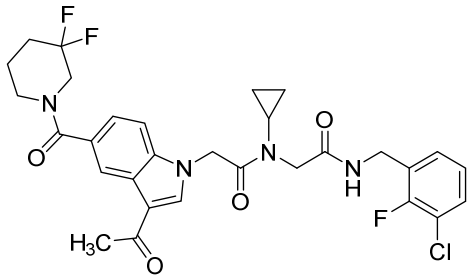
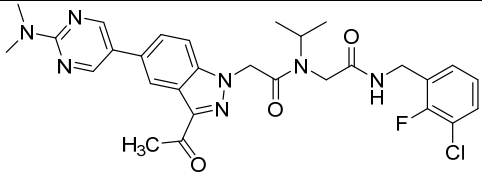
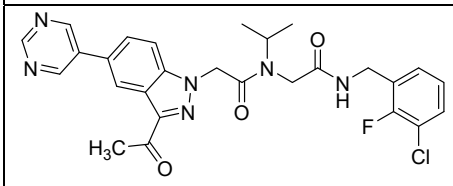
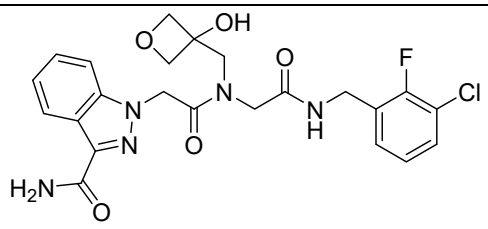
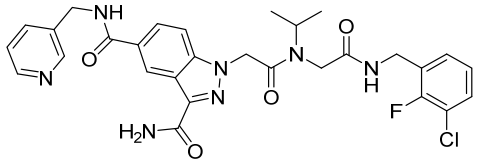
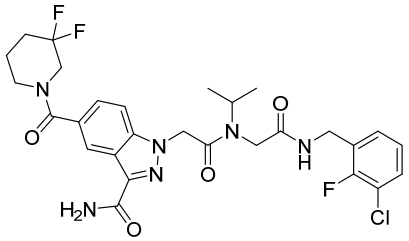
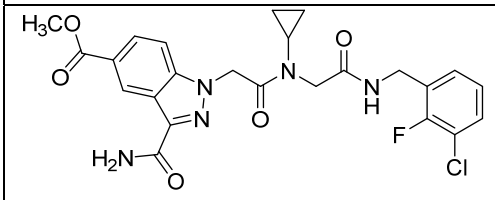
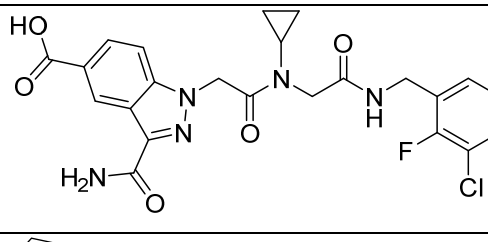
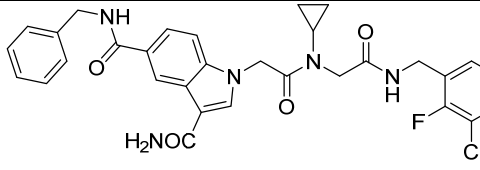
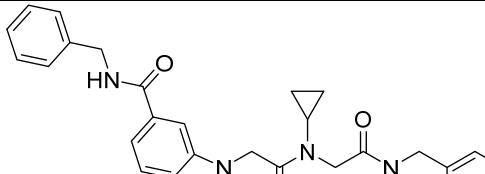
	
	
	
	
	
	
	

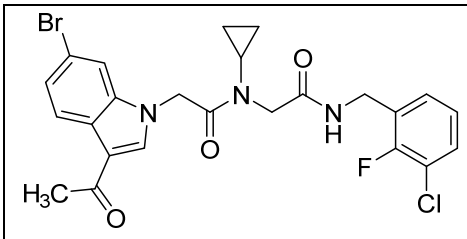
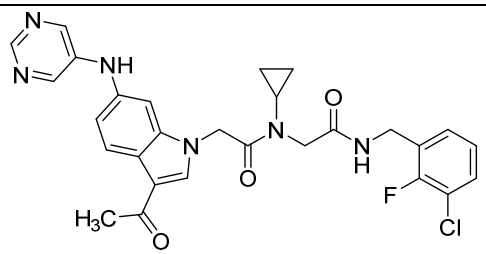
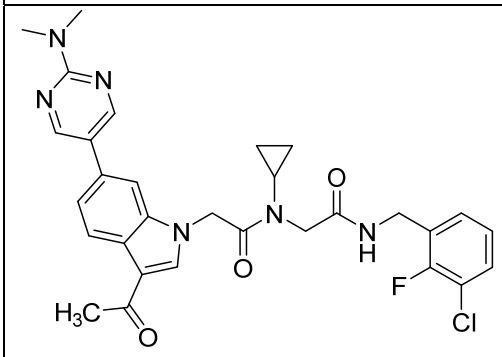
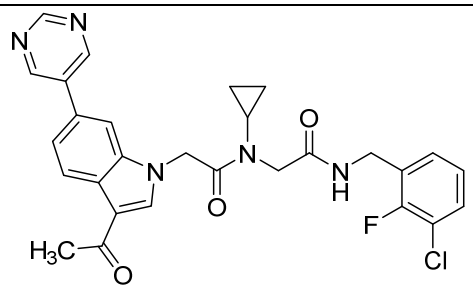
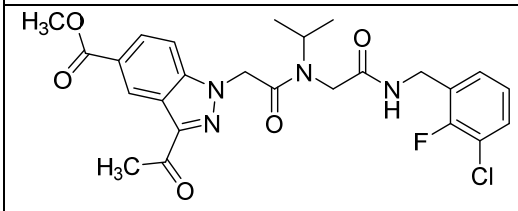
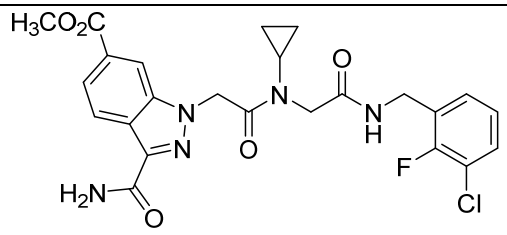
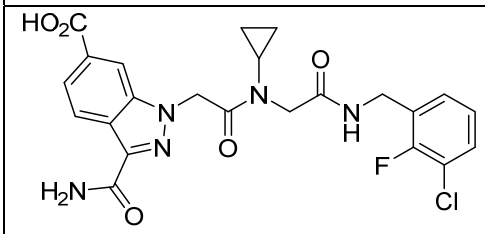
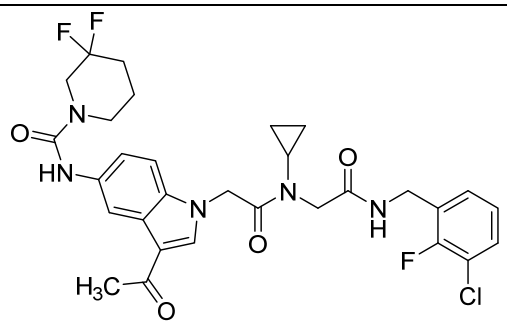
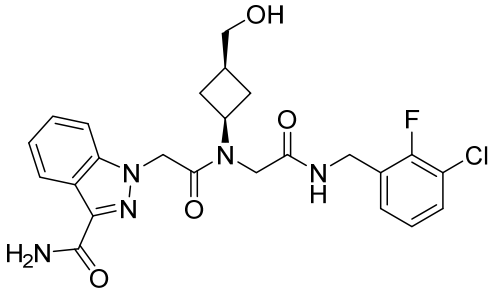
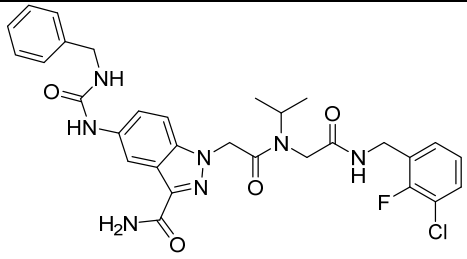
	
	
	
	
	
	
	

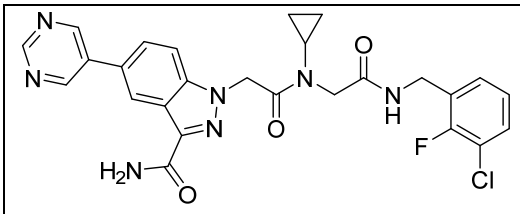
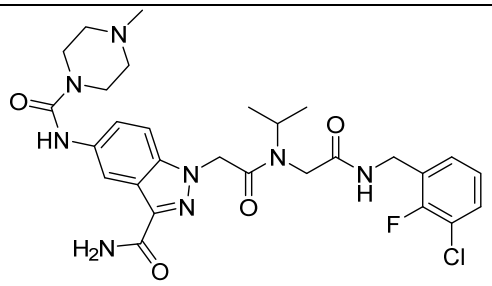
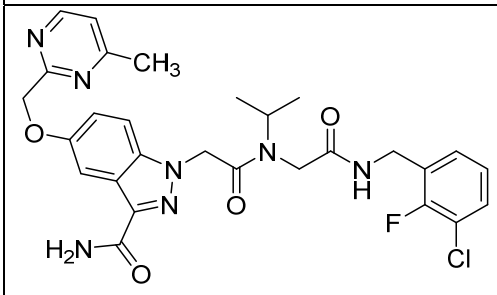
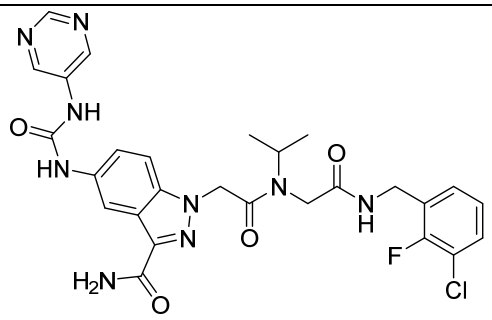
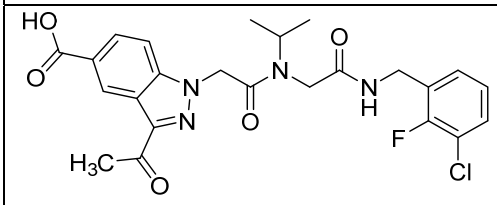
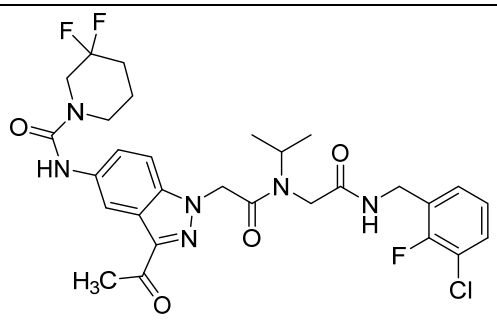
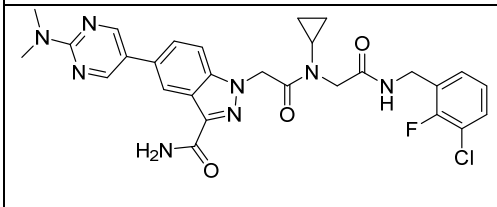
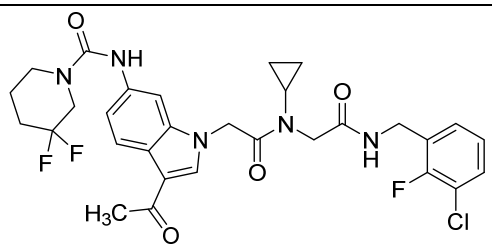
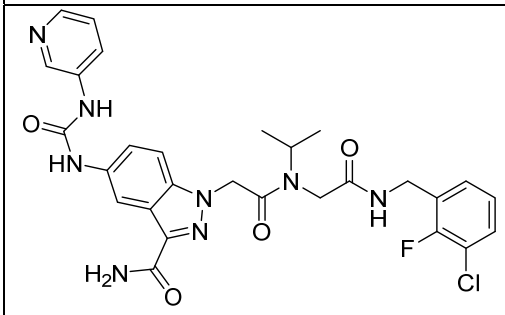
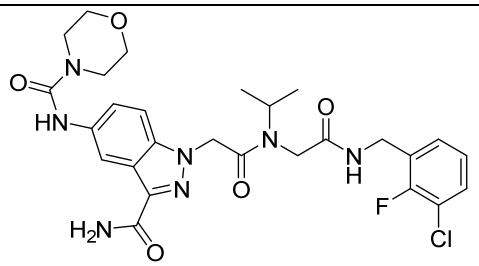
	
	
	
	
	
	

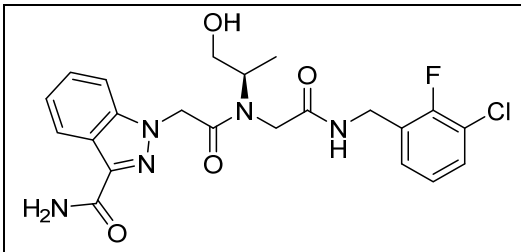
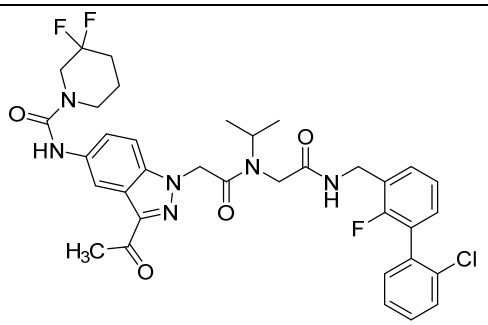
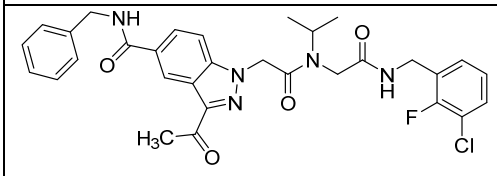
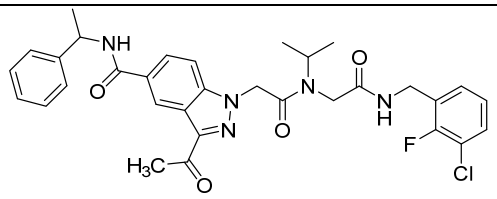
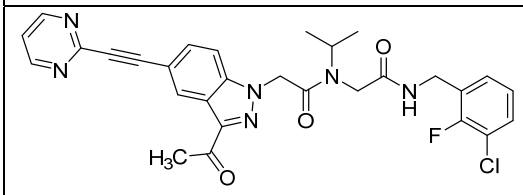
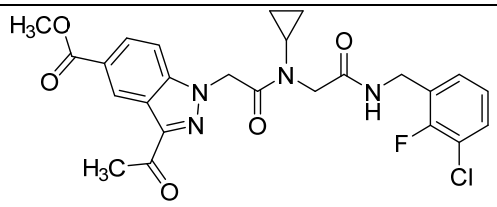
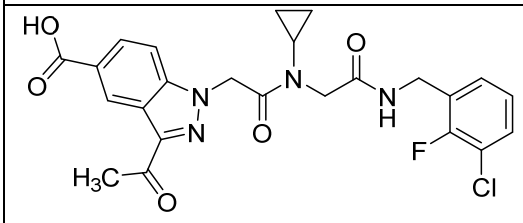
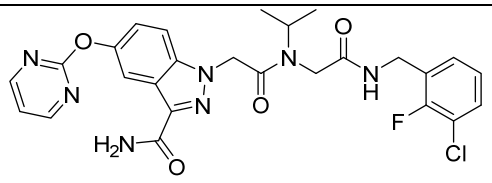
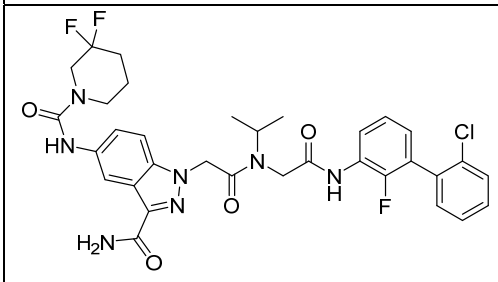
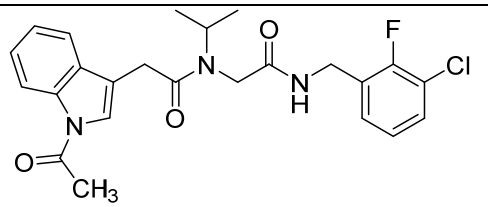
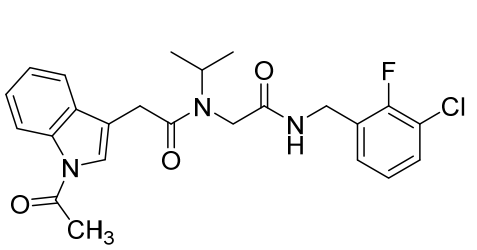
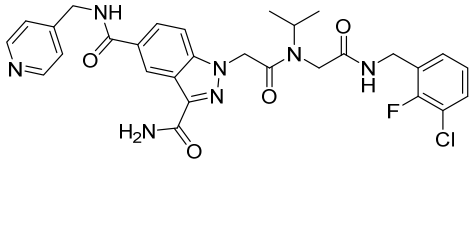
	
	
	
	
	

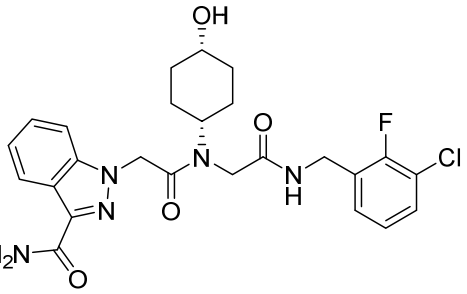
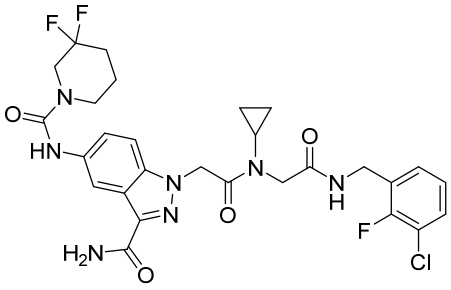
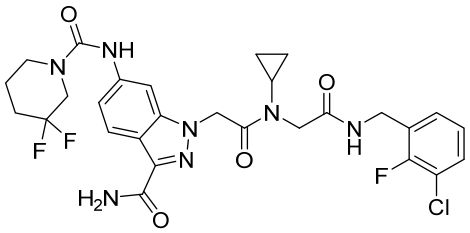
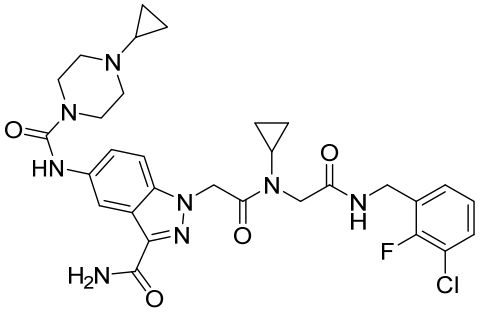
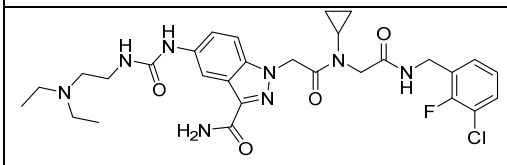
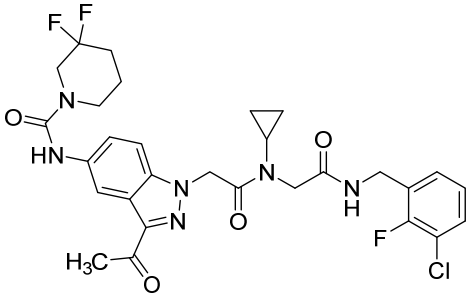
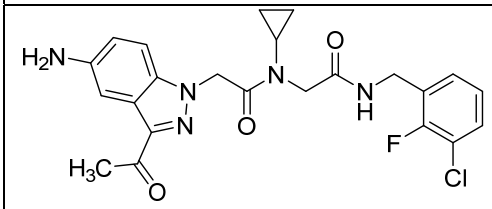
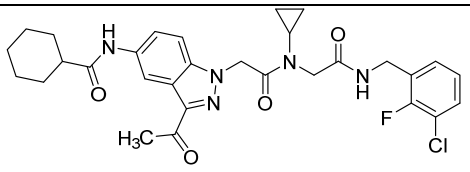
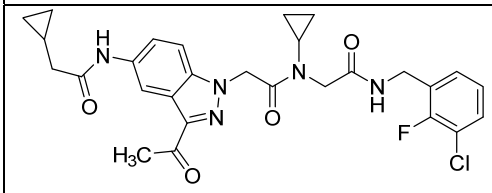
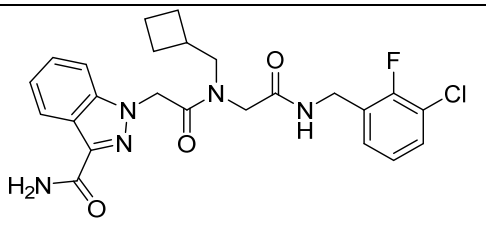
	
	
	
	
	
	

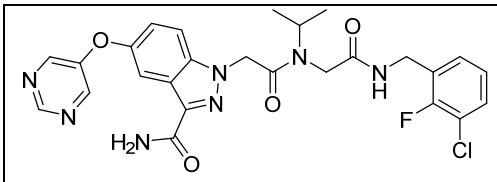
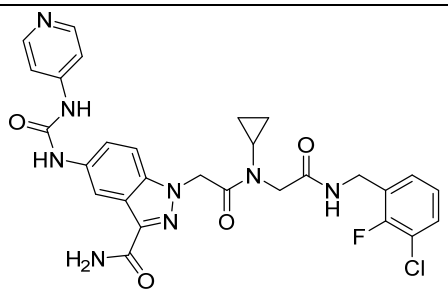
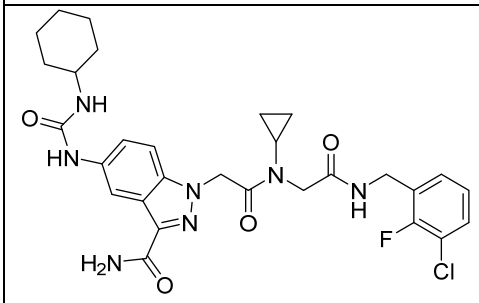
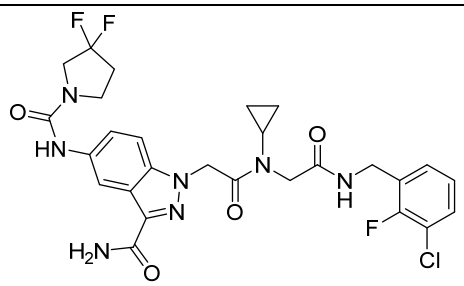
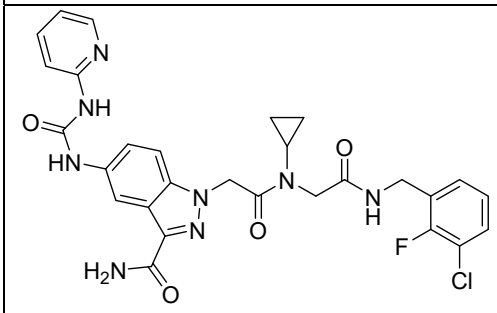
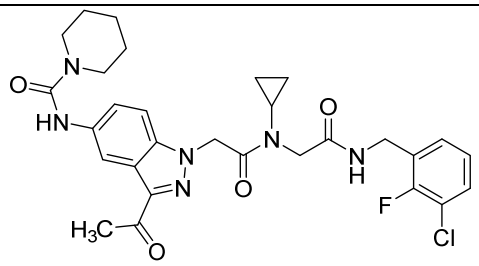
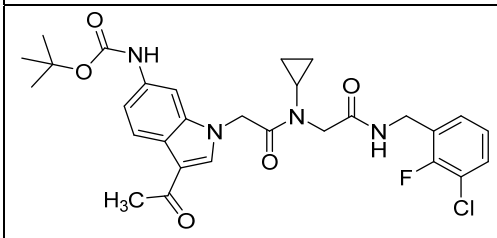
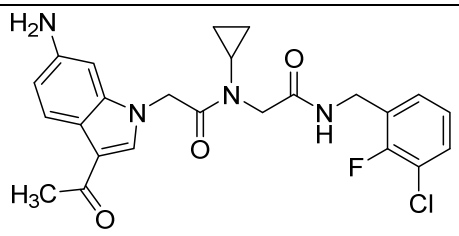
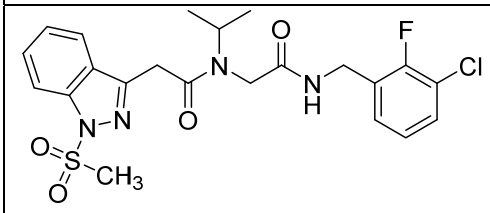
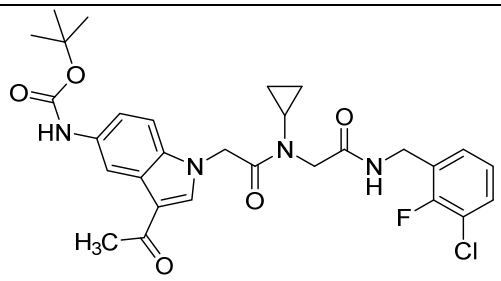
	
	
	
	
	
	

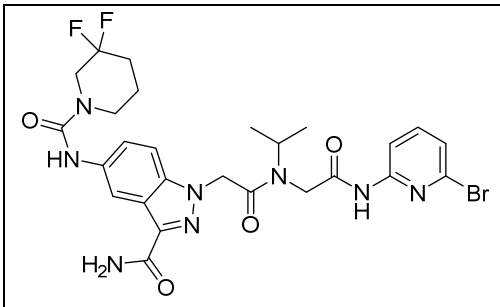
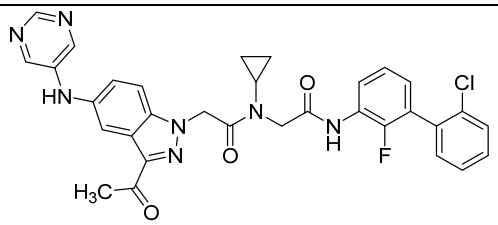
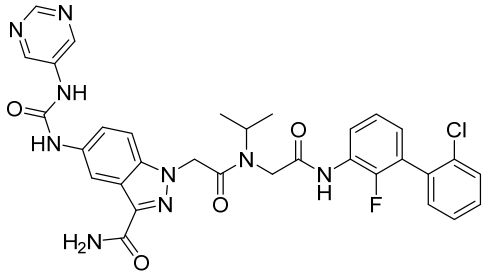
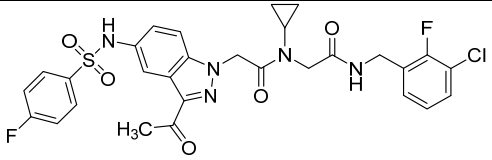
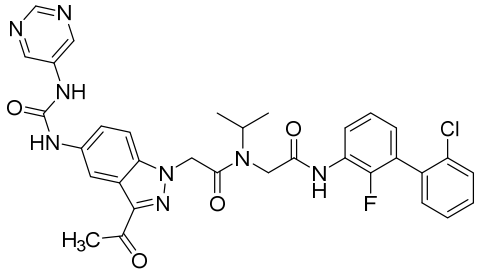
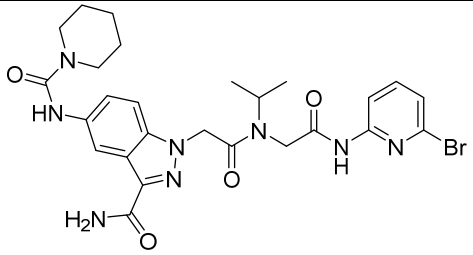
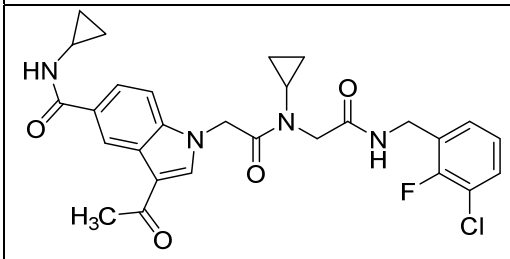
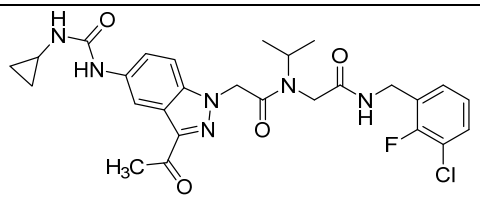
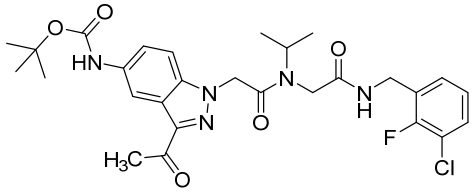
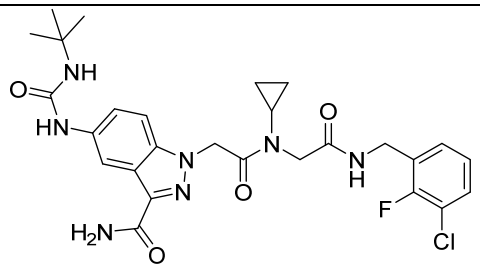
	
	
	
	
	

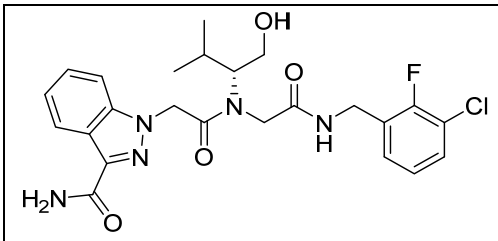
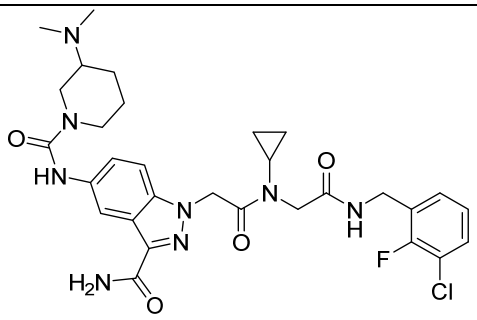
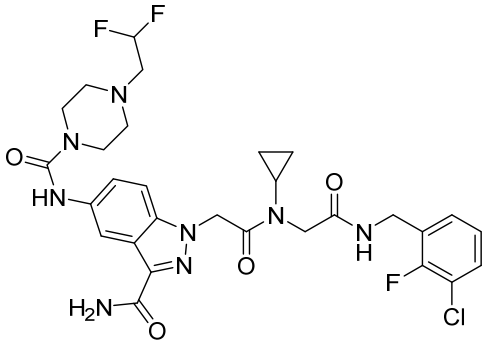
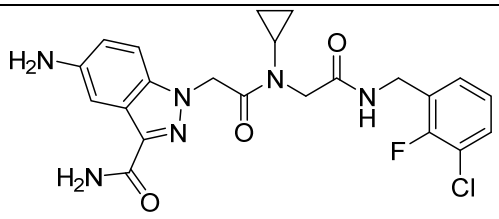
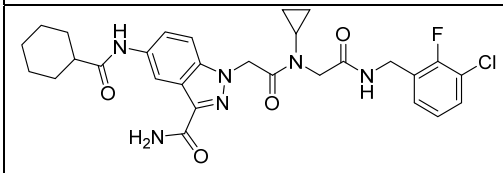
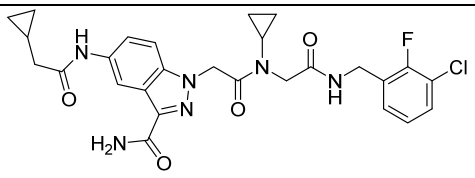
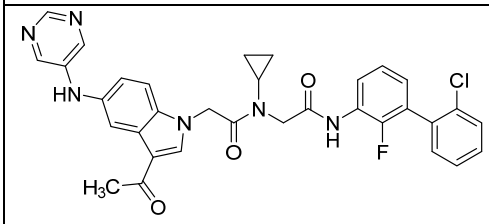
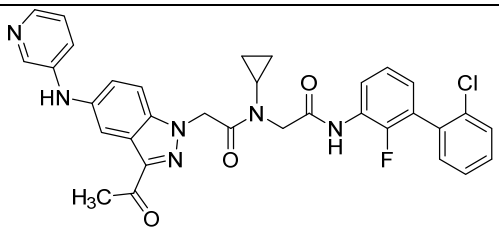
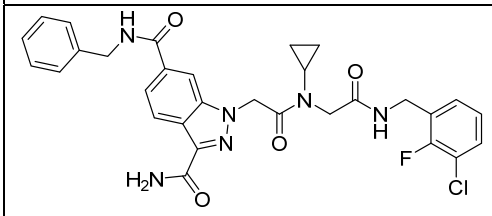
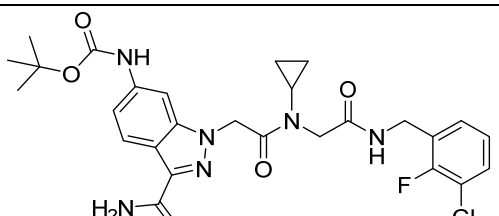
	
	
	
	
	

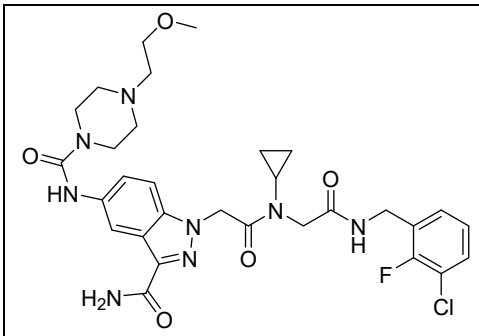
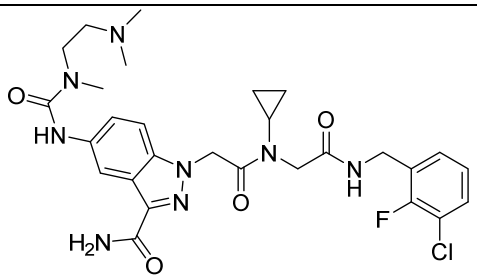
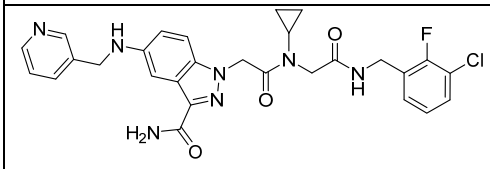
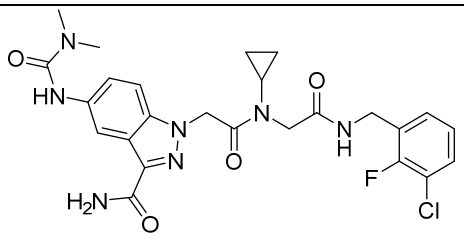
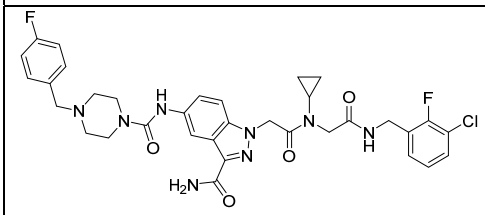
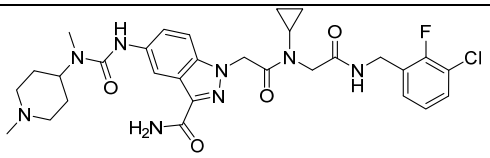
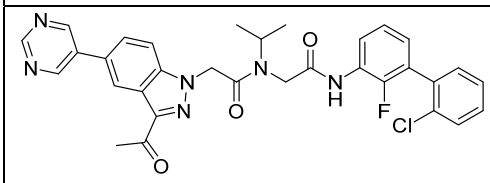
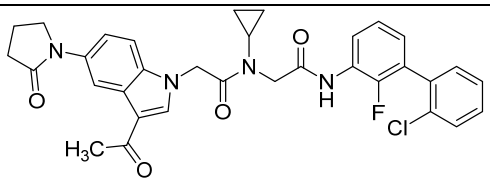
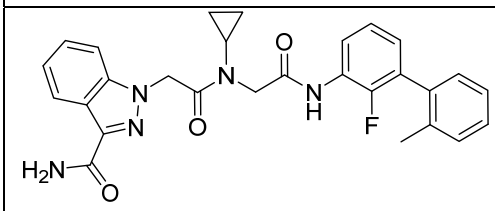
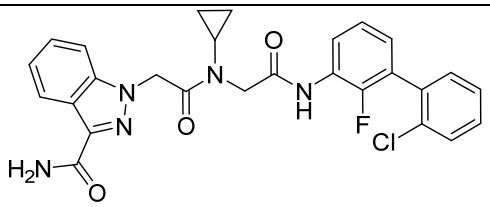
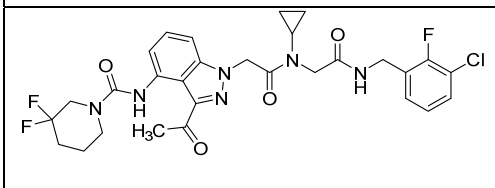
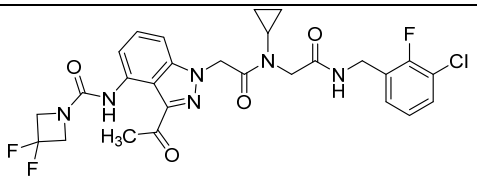
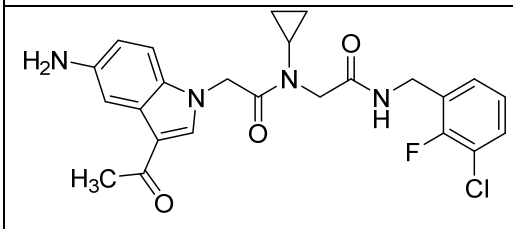
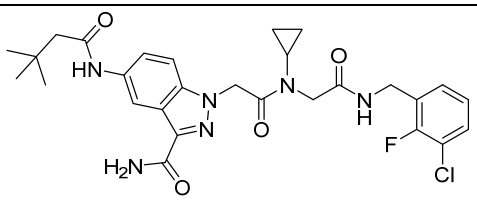
	
	
	
	
	
	

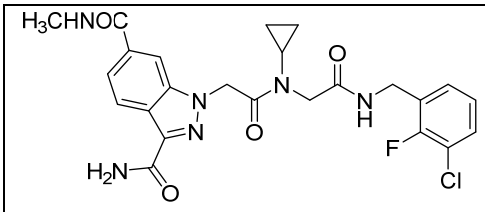
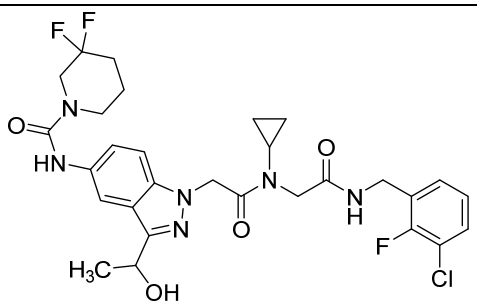
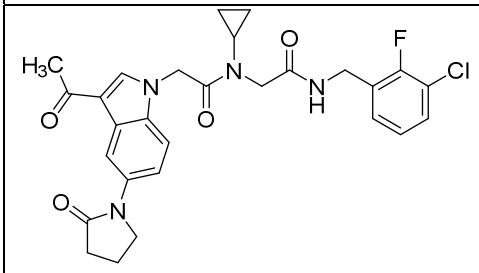
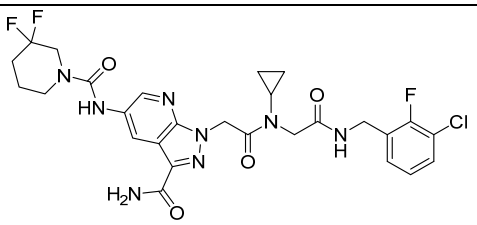
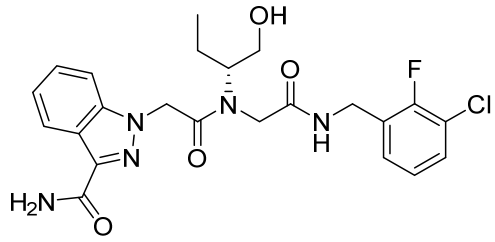
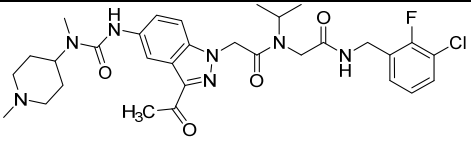
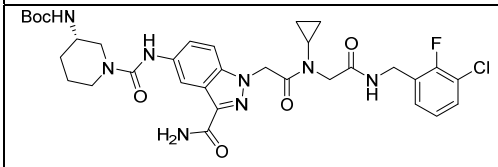
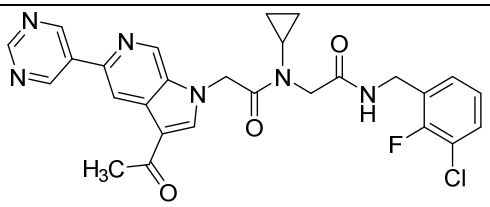
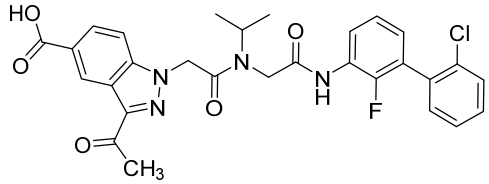
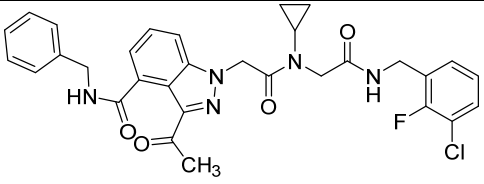
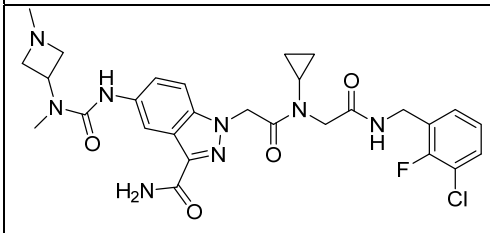
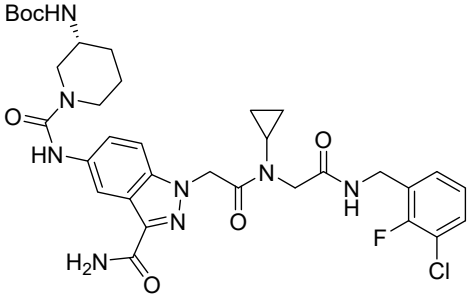
	
	
	
	
	

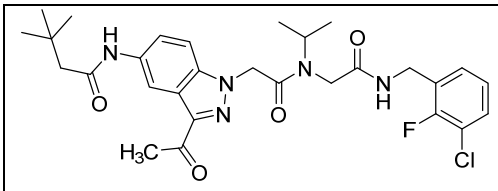
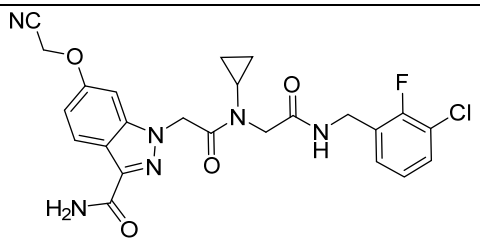
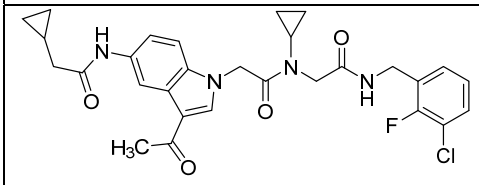
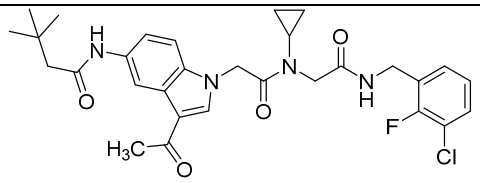
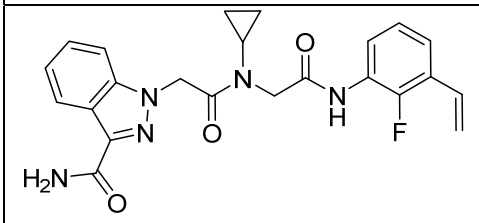
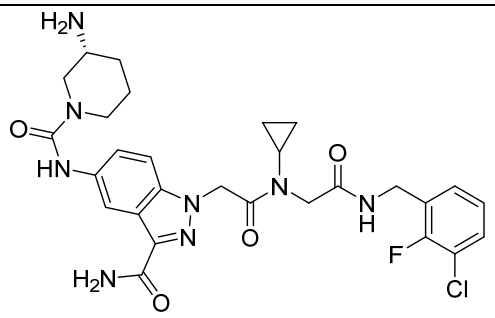
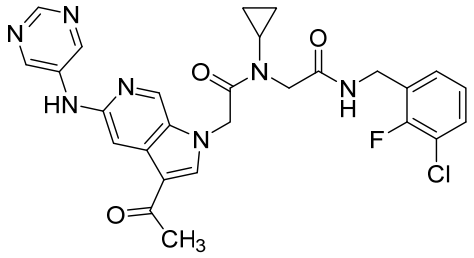
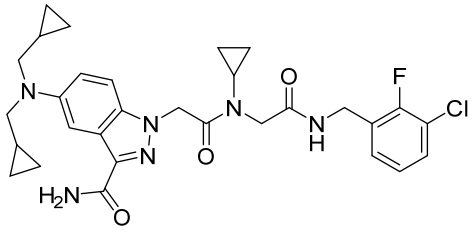
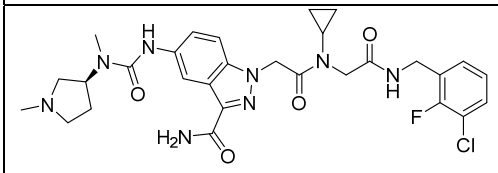
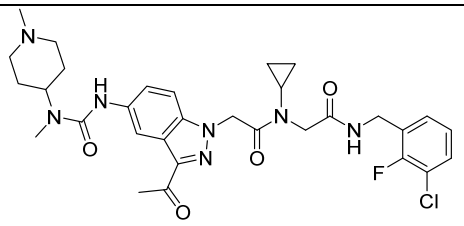
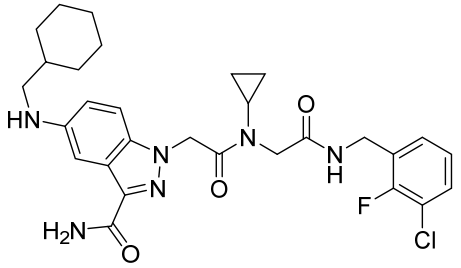
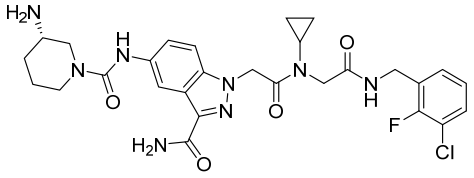
	
	
	
	
	

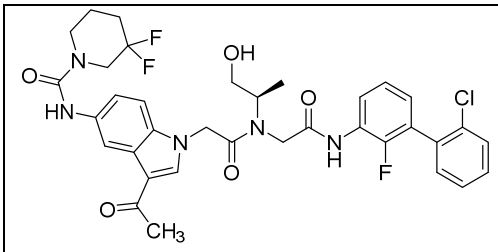
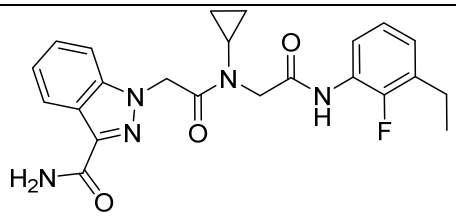
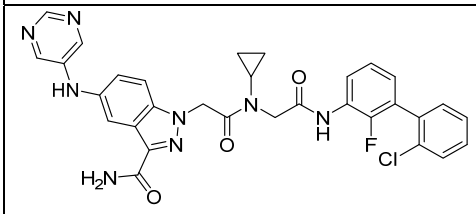
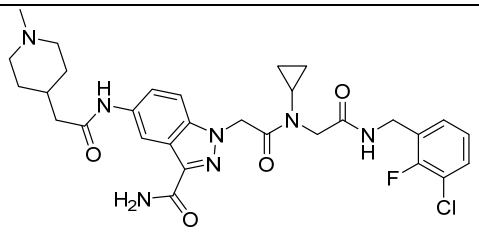
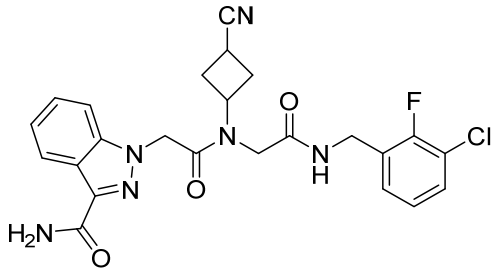
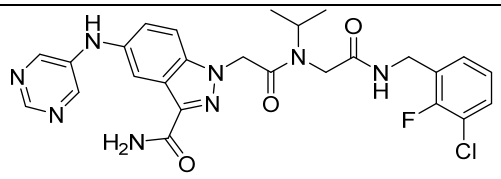
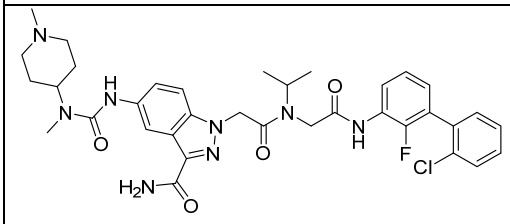
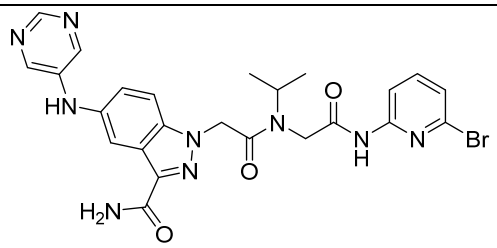
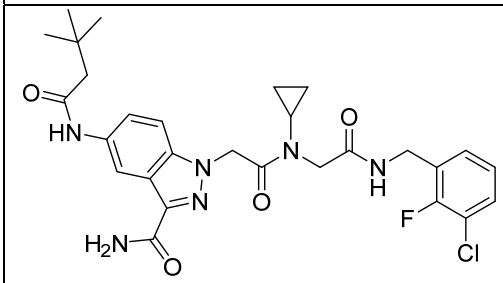
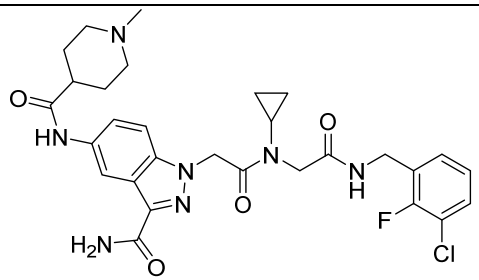
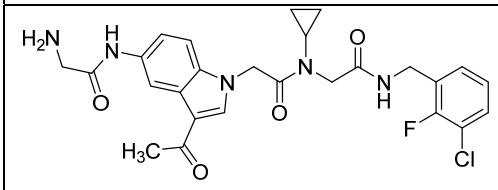
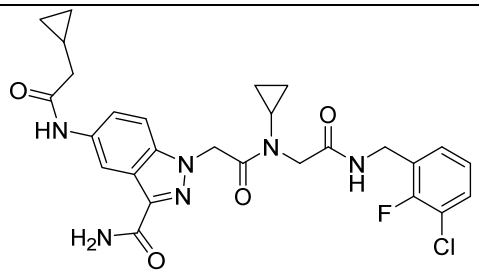
	
	
	
	
	

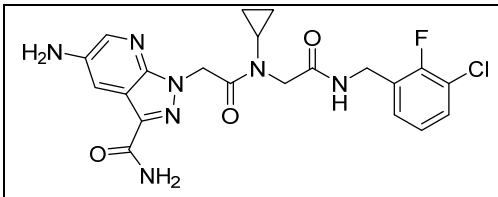
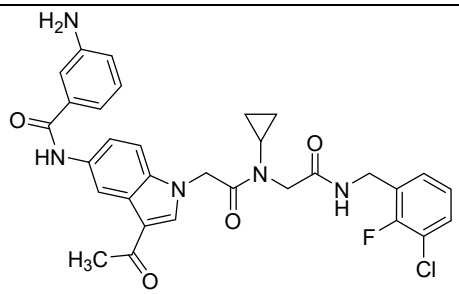
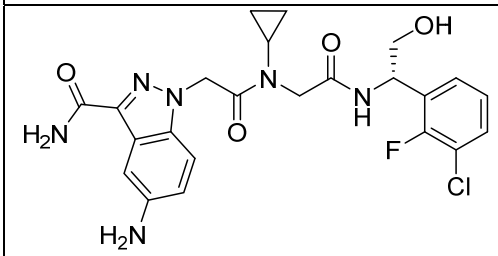
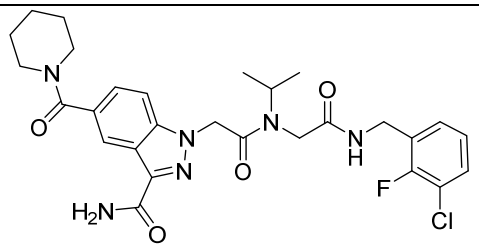
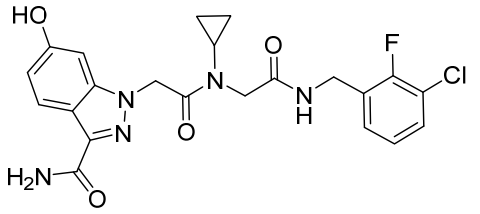
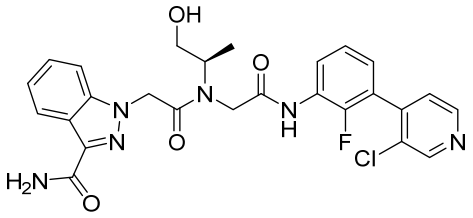
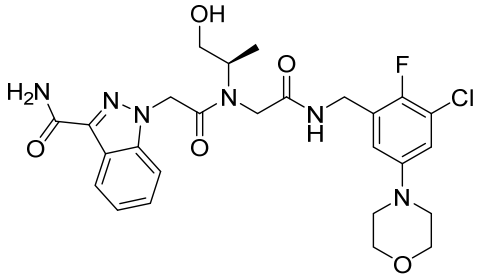
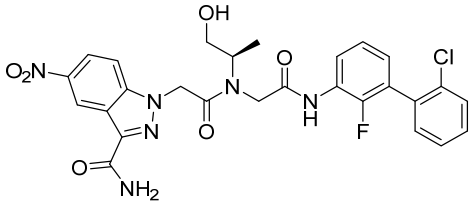
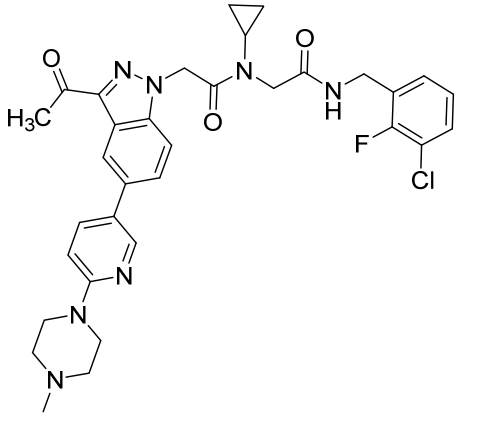
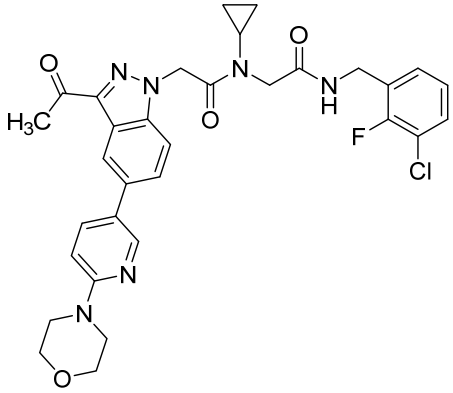
	
	
	
	
	

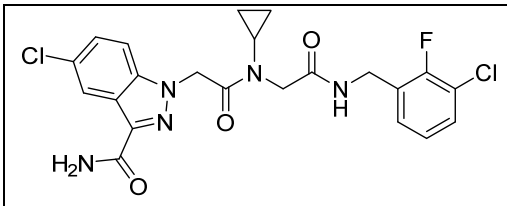
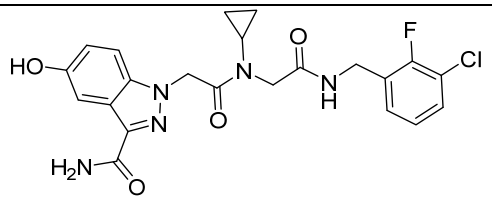
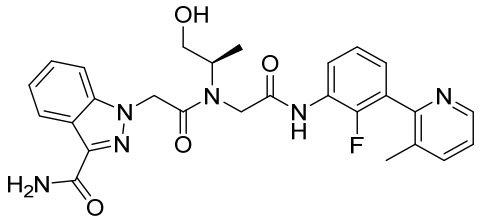
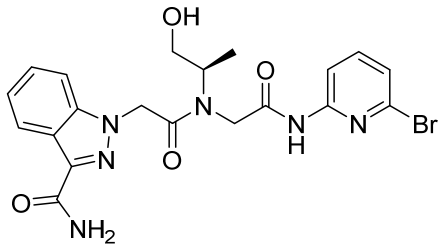
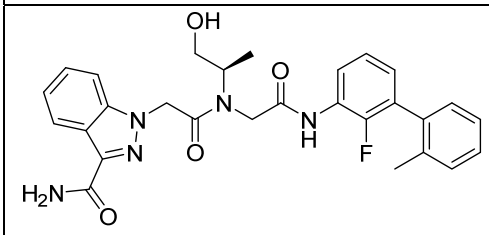
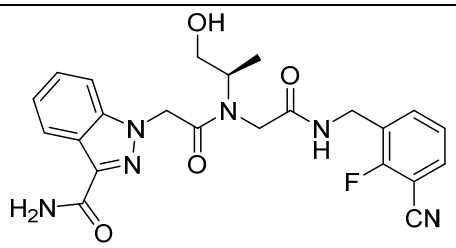
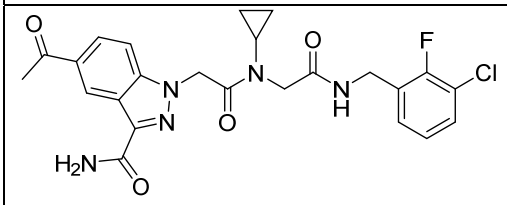
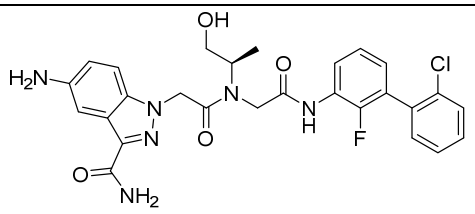
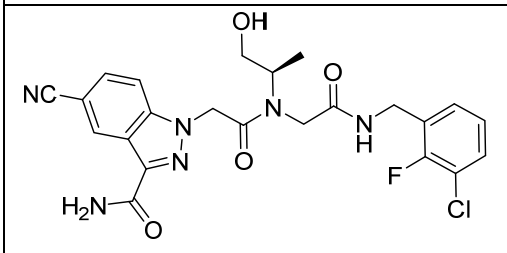
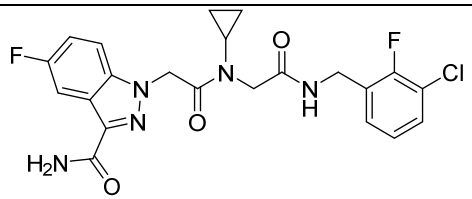
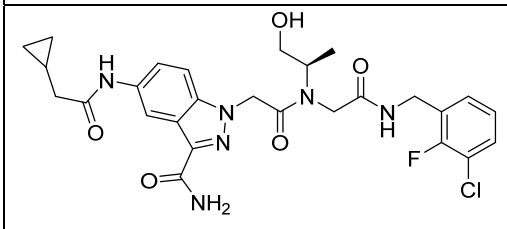
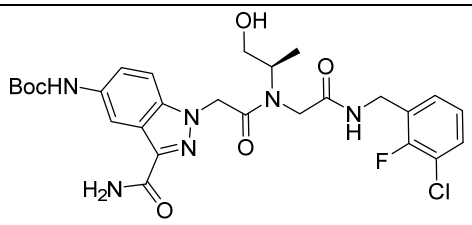
	
	
	
	
	
	
	

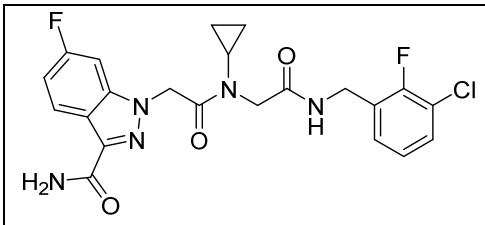
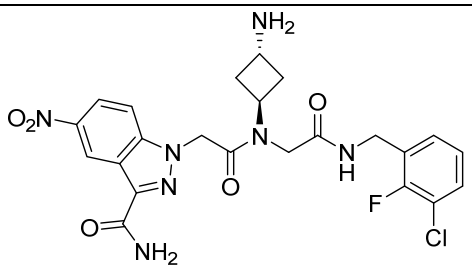
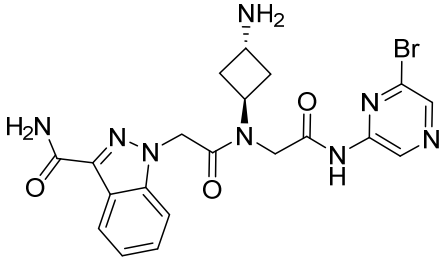
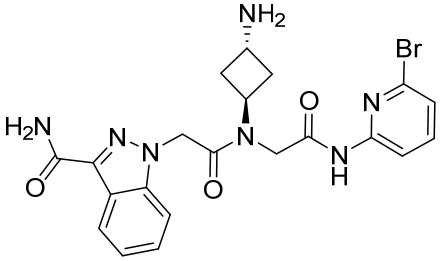
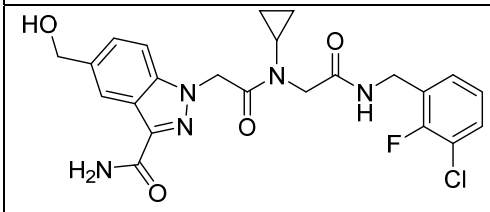
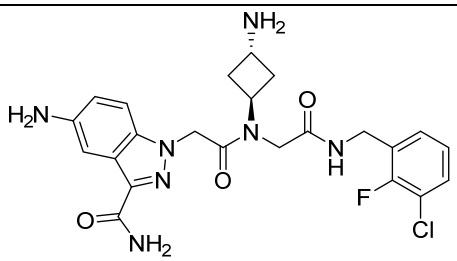
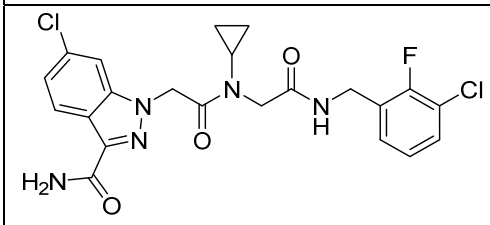
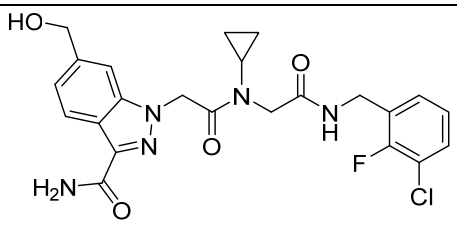
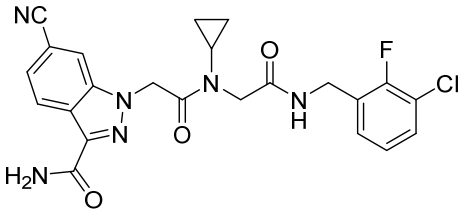
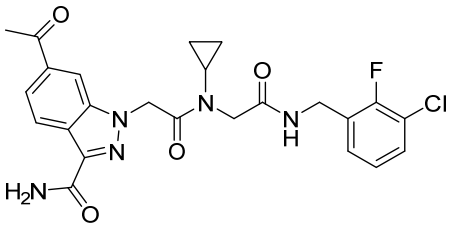
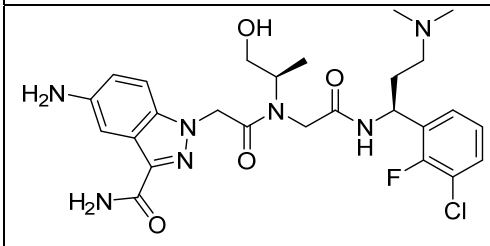
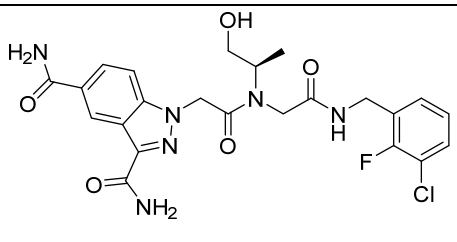
	
	
	
	
	
	

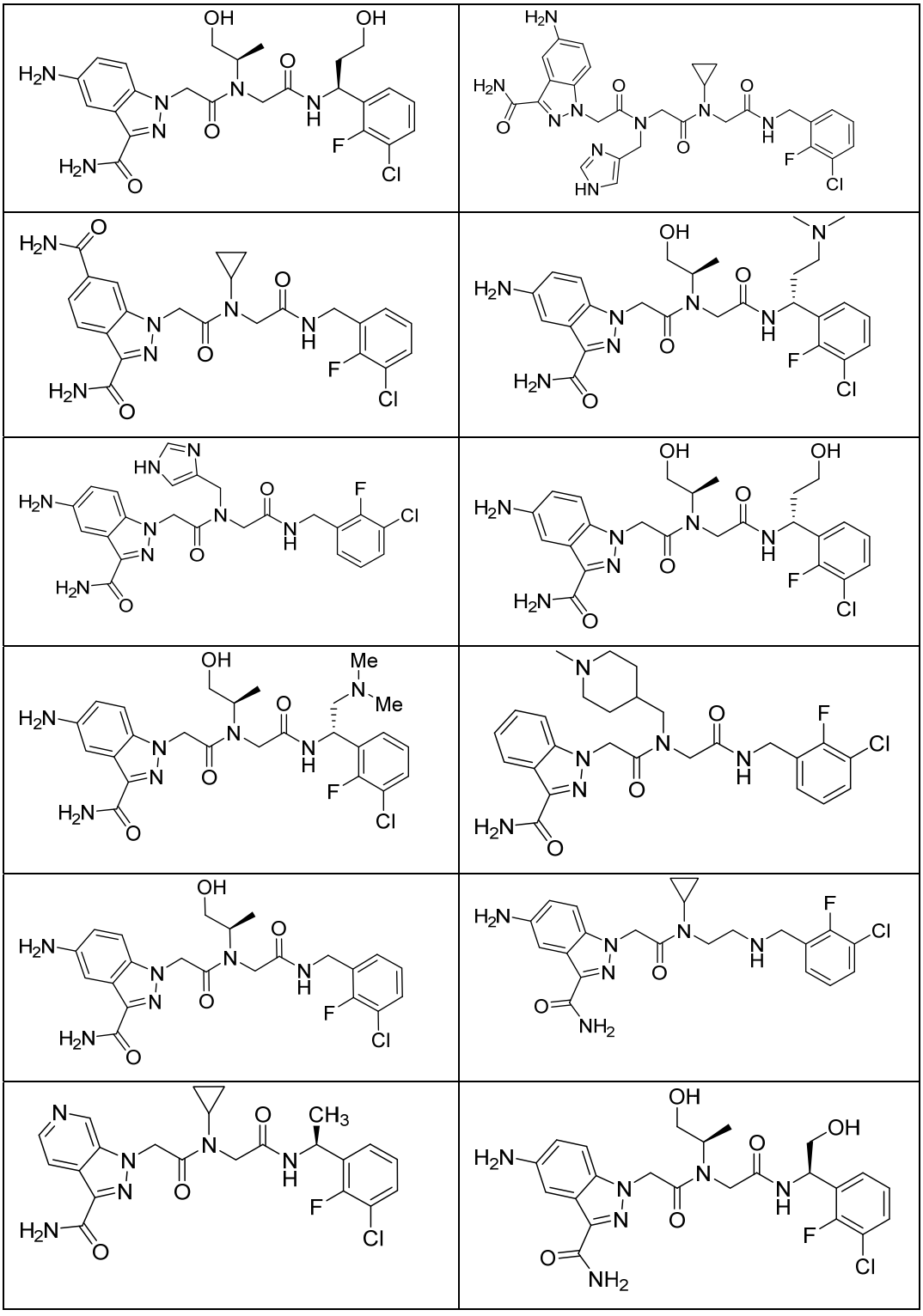
	
	
	
	
	
	



Composiciones farmacéuticas

La invención proporciona composiciones farmacéuticas, cada una comprende

uno o más compuestos de la invención y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una pluralidad de compuestos de la invención y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En algunas formas de realización, una composición farmacéutica de la invención también comprende al menos otro agente activo desde el punto de vista farmacéutico distinto al compuesto de la invención. Al menos un agente activo desde el punto de vista farmacéutico adicional puede ser un agente útil en el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar combinando uno o más compuestos de la invención con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico y, opcionalmente, uno o más agentes activos desde el punto de vista farmacéutico adicionales.

Métodos de uso

La presente invención proporciona compuestos que son útiles para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento.

En algunos aspectos, la invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para su uso como un medicamento.

En algunos aspectos, la invención proporciona métodos para tratar o prevenir una enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento. El método incluye la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para tratar o prevenir la enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento. Al reducir la actividad del sistema de complemento en el sujeto, se trata la enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento.

De manera alternativa, en algunos aspectos, la invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento.

De manera alternativa, en algunos aspectos, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento.

Como se usa en la presente, una “enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento” se refiere a cualquier enfermedad o afección en la cual se desea reducir la actividad del sistema de complemento. Por ejemplo, se puede desear reducir la actividad del sistema de complemento en caso de activación inadecuada o hiperactivación del sistema de complemento.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento es un trastorno inmunológico.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento es una enfermedad del sistema nervioso central.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento es una enfermedad renal.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento es una enfermedad cardiovascular.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento es una enfermedad neurodegenerativa o una enfermedad neurológica.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento se selecciona del grupo que consiste en hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico atípico, rechazo al trasplante de órgano, miastenia grave, neuromielitis óptica, glomerulonefritis membranoproliferativa, enfermedad de depósitos densos, enfermedad de aglutinina fría y síndrome antifosfolípido catastrófico.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección es hemoglobinuria paroxística nocturna.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección es síndrome urémico hemolítico.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección es rechazo al trasplante de órgano.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección es miastenia grave.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección es neuromielitis óptica.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección es glomerulonefritis membranoproliferativa.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección es enfermedad de depósitos densos.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección es enfermedad de aglutinina fría.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección es síndrome antifosfolípido catastrófico.

En otras formas de realización, la enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento es síndrome de dificultad respiratoria adulta, infarto de miocardio, inflamación de pulmones, rechazo hiperagudo (rechazo de trasplante), sepsis, bypass cardiopulmonar, quemaduras, asma, reestenosis, síndrome de disfunción orgánica múltiple, síndrome de Guillain-Barré, choque hemorrágico, hemoglobinuria paroxística nocturna, glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, infertilidad, enfermedad de Alzheimer, rechazo de órgano (trasplante), miastenia grave, esclerosis múltiple, placa de almacenamiento o hemodiálisis.

Formulaciones, vías de administración y dosificación

Los compuestos de la invención se pueden formular como composiciones farmacéuticas y administrar a huéspedes mamíferos, tales como un paciente humano, en una variedad de formas adaptadas a las vías de administración elegidas, por ejemplo, por vía oral o parenteral, por vía intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, tópica, o vías subcutáneas. Las vías de administración adicionales también se encuentran incluidas en la presente invención.

Por lo tanto, los presentes compuestos se pueden administrar de manera sistemática, por ejemplo, por vía oral, en combinación con un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, tal como un diluyente inerte o un portador comestible asimilable. Se pueden recubrir con cápsulas de gelatina dura o blanda, se pueden comprimir para obtener comprimidos o se pueden incorporar directamente a la comida de la dieta del paciente. Para la administración oral terapéutica, el compuesto activo se puede combinar con uno o más excipientes y se puede usar en forma de comprimidos de ingesta, comprimidos bucales, tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes,

obleas y similares. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos 0,1 % del compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones, por supuesto, puede variar y puede ser convenientemente entre alrededor de 2 % a alrededor de 60 % en peso de una forma de dosis unitaria determinada. La cantidad del compuesto activo en las composiciones útiles para el tratamiento es tal que se obtiene un nivel de dosis eficaz.

Los comprimidos, tabletas, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener los siguientes diluyentes y portadores: Se pueden agregar aglutinantes, tales como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes, tales como fosfato de dicalcio; un agente de desintegración, tal como almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico y similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio; y un agente endulzante, tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo, o un agente saborizante, tal como menta, aceite de gaulteria o saborizante de cereza. Cuando la forma de dosis unitaria es una cápsula, además de los materiales anteriormente descritos, puede contener un portador líquido, tal como aceite vegetal o polietilenglicol. Varios materiales adicionales pueden estar presentes como recubrimientos o para, de otro modo, modificar la forma física de la forma de dosis unitaria sólida. Por ejemplo, comprimidos, píldoras o cápsulas pueden estar recubiertas con gelatina, cera, goma laca, azúcar o similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como un agente endulzante, metilo y propilparabenos como conservantes, una tintura y saborizante, tal como sabor a cereza o naranja. Naturalmente, cualquier material utilizado en la preparación de cualquier forma de dosis unitaria debe ser aceptable desde el punto de vista farmacéutico y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo se puede incorporar en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

El compuesto activo también se puede administrar por vía intravenosa o intraperitoneal mediante infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales se pueden preparar en agua o soluciones acuosas aceptables desde el punto de vista fisiológico, opcionalmente mezcladas con tensioactivos no tóxicos. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, glicoles de polietileno líquido, triacetin y mezclas de estos, y en aceites. En condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas de dosis farmacéuticas adecuadas para la inyección o infusión pueden incluir soluciones acuosas estériles, dispersiones o polvos estériles que

comprenden el ingrediente activo que se adapta para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables e infundibles estériles, opcionalmente encapsulados en liposomas. En todos los casos, la forma de dosis final debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de elaboración y almacenamiento. El portador o vehículo líquido puede ser un medio de dispersión líquida o solvente que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, glicoles de polietileno líquido y similares), aceites vegetales, ésteres de gliceril no tóxicos y mezclas adecuadas de estos. La correcta fluidez se puede mantener, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o usando tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede lograr mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, amortiguadores o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede lograr usando en las composiciones agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación del compuesto activo en la cantidad necesaria en el solvente adecuado con diversos de los otros ingredientes mencionados anteriormente, según sea necesario, y la posterior esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación pueden incluir secado al vacío y técnicas de liofilización que producen un polvo del ingrediente activo, más cualquier ingrediente deseado adicional presente en las soluciones previamente esterilizadas por filtración.

Para la administración tópica, los presentes compuestos se pueden aplicar en forma pura, es decir, cuando son líquidos. Sin embargo, generalmente, se desea administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un portador aceptable dermatológicamente, que puede ser un sólido o un líquido.

Los portadores sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, aluminio y similares. Los portadores líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o preparados de agua-alcohol/glicol, en donde los presentes compuestos se pueden disolver o dispersar en niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Los adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales se pueden agregar para optimizar las propiedades para un uso determinado. Las composiciones líquidas resultantes se

pueden aplicar a partir de almohadillas absorbentes, que se usan para impregnar vendajes u otros apósitos o pulverizar en el área afectada usando pulverizadores en aerosol o tipo bomba.

Los espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales de ácidos grasos y ésteres, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados también se pueden emplear con portadores líquidos para formar pastas, geles, pomadas y jabones esparcibles y similares, para la aplicación directa a la piel del usuario.

Los ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que se pueden usar para administrar los compuestos de la invención en la piel son conocidos en el estado de la técnica; por ejemplo, véase Jacquet et al. (patente estadounidense N.° 4.608.392; que se incorpora en la presente por referencia), Geria (patente estadounidense N.° 4.992.478; que se incorpora en la presente por referencia), Smith et al. (patente estadounidense N.° 4.559.157; que se incorpora en la presente por referencia), y Wortzman (patente estadounidense N.° 4.820.508; que se incorpora en la presente por referencia).

Las formas de dosis unitarias de los compuestos de la invención se pueden determinar, al menos inicialmente, comparando su actividad *in vitro* y actividad *in vivo* en modelos animales. Los métodos de extrapolación de las dosis eficaces en ratones y otros animales, para humanos son conocidos en el estado de la técnica; por ejemplo, véase patente estadounidense N.° 4.938.949 (que se incorpora en la presente por referencia).

La cantidad del compuesto, o una sal activa de este, requerida para el uso en el tratamiento variará no solo con el compuesto o la sal particulares seleccionados sino con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se trata, la edad y condición del paciente y será principalmente a criterio del médico o profesional clínico a cargo.

En general, sin embargo, una dosis adecuada variará en el rango de alrededor de 0,5 a alrededor de 100 mg/kg del peso corporal del receptor por día, por ejemplo, de alrededor de 3 a alrededor de 90 mg/kg del peso corporal por día, de alrededor de 6 a alrededor de 75 mg por kilogramo de peso corporal por día, de alrededor de 10 a alrededor de 60 mg/kg del peso corporal por día o de alrededor de 15 a alrededor de 50 mg/kg del peso corporal por día.

Los compuestos de la invención se pueden formular convenientemente en formas de dosis unitarias; por ejemplo, que contienen 5 a 1000 mg, 10 a 750 mg o 50 a

500 mg del ingrediente activo por forma de dosis unitaria. En una forma de realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención formulada en la forma de dosis unitaria. Convenientemente, la dosis deseada puede estar presente en una dosis única o como dosis divididas para administración en intervalos adecuados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La subdosis se puede dividir adicionalmente, por ejemplo, en varias administraciones diferentes poco espaciadas.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, otros agentes que son útiles para tratar o prevenir isquemia, pérdida de sangre o lesión por reperfusión.

Otros sistemas de administración pueden incluir sistemas de administración de liberación programada, liberación retardada o liberación sostenida, tal como se conoce en el estado de la técnica. Estos sistemas pueden evitar la administración repetida del compuesto activo, mejorando así la conveniencia para el sujeto o el médico. Varios sistemas de administración con liberación controlada están disponibles y son conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Se puede desear el uso de implantes de liberación sostenida a largo plazo. Liberación de largo plazo, como se usa en la presente, significa que el sistema de administración se implanta y se dispone para administrar niveles terapéuticos del ingrediente activo por al menos 30 días, y preferentemente, 60 días.

En algunas formas de realización, un compuesto de la invención se formula para la administración intraocular, por ejemplo, inyección o inserción directa dentro o con un dispositivo médico intraocular.

Los compuestos de la invención se pueden formular para depositarlos en dispositivos médicos, que pueden incluir cualquier variedad de injertos convencionales, *stents*, incluyendo injertos de *stents*, catéteres, globos, canastos, u otros dispositivos que se puedan emplear o implantar permanentemente en el interior del cuerpo Como ejemplo particular, sería deseable tener dispositivos y métodos que puedan administrar compuestos de la invención a la región del cuerpo que se trató mediante técnicas de intervención.

En formas de realización de ejemplo, un compuesto de la invención se puede depositar dentro de un dispositivo médico, tal como un *stent*, y se puede administrar al área de tratamiento para tratar una parte del cuerpo.

Los *stents* se usaron como vehículos de administración para agentes terapéuticos (es decir, fármacos). Los *stents* intravasculares, generalmente, se

implantan de manera permanente en los vasos coronarios o periféricos. Los diseños de *stent* incluyen los de patente estadounidense N.° 4.733.655 (Palmaz), patente estadounidense N.° 4.800.882 (Gianturco) o patente estadounidense N.° 4.886.062 (Wiktor). Tales diseños incluyen *stents* metálicos y poliméricos, así como *stents* autoexplandibles y expandibles por globo. Los *stents* también se pueden usar para administrar un fármaco en el sitio de contacto con la vasculatura, como se describe en la patente estadounidense N.° 5.102.417 (Palmaz), patente estadounidense N.° 5.419.760 (Narciso, Jr.), patente estadounidense N.° 5.429.634 (Narciso, Jr.), y en las solicitudes de patente internacional N.^{os} WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) y WO 90/13332 (Cedars-Sanai Medical Center), por ejemplo.

El término “depositado” significa que el compuesto se recubrió, se absorbió, se colocó o, de otro modo, se incorporó al dispositivo con métodos conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, el compuesto se puede absorber y liberar desde adentro (“tipo matriz”) o se puede recubrir y liberar a través (“tipo de reserva”) de los materiales de polímero que recubren o abarcan el dispositivo médico. En este último ejemplo, el compuesto se puede recubrir con materiales de polímero o acoplar a los materiales de polímero usando una o más técnicas para generar esos materiales conocidas en el estado de la técnica. En otras formulaciones, el compuesto se puede unir a la superficie del dispositivo médico sin la necesidad de un recubrimiento, por ejemplo, por medio de enlaces desmontables, y se libera a través del tiempo o ser retirado con un proceso activo mecánico o químico. En otras formulaciones, el compuesto puede ser en una forma inmovilizada de manera permanente que presenta el compuesto en el sitio de implantación.

En algunas formas de realización, el compuesto se puede incorporar con composiciones de polímeros durante la formación de recubrimientos biocompatibles para dispositivos médicos, tales como *stents.* Los recubrimientos producidos a partir de estos componentes son generalmente homogéneos y son útiles para recubrir varios dispositivos designados para implantación.

Los polímeros pueden ser polímeros bioestables o bioabsorbibles dependiendo del índice de liberación deseado o el grado de estabilidad de polímero deseado, pero, frecuentemente, se prefiere un polímero bioabsorbible para esta forma de realización ya que, a diferencia de un polímero bioestable, no estará presente mucho tiempo después de la implantación para causar ninguna respuesta local adversa y crónica. Los copolímeros bioabsorbibles incluyen, entre otros, poli(L-ácido láctico), policaprolactona, poliglicólido (PGA), poli(láctido-co-glicólido) (PLLA/PGA), poli(hidroxibutirato),

poli(hidroxibutirato-co-valerato), polidioxanona, poliortoésteres, polianhídrido, poli(ácido glicólico), poli(d-ácido láctico), poli(l-ácido láctico), poli(d, l-ácido láctico), poli(d, l-láctido) (PLA), poly (l-láctido) (PLLA), poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno (PGA/PTMC), óxido de polietileno (PEO), polidioxanona (PDS), fosfoéster, polifosfoéster uretano, poli(aminoácidos), cianoacrilatos, poli(carbonato de trimetileno), poli(iminocarbonato), copoli(éter-ésteres) (por ejemplo, PEO/PLA), oxalatos de polialquileno, polifosfazenos y biomoléculas, tales como fibrina, fibrinógenos, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico, polépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles, y otros polímeros bioabsorbibles adecuados conocidos en el estado de la técnica. Además, se pueden usar polímeros bioestables con una respuesta crónica de tejido relativamente baja tales como poliuretanos, siliconas y poliésteres, y también se pueden usar otros polímeros si se pueden disolver y curar o polimerizar en el dispositivo médico tales como poliolefinas, poliisobutileno y copolimeros de etilen-alfaolefina; polímeros y copolímeros acrílicos,polímeros y copolímeros de haluro de vinilo, tales como polivinil cloruro; polivinilpirrolidona; ésteres de polivinilo, tales como polivinilmetiléster; haluros de polivinilideno, tales como fluoruro de polivinilideno y cloruro de polivinilideno; poliacrilonitrilo, cetonas de polivinilo; aromáticos de polivinilo, tales como poliestireno, ésteres de polivinilo, tales como acetato de polivinilo; copolímeros de monomeros de vinilo entre sí y olefinas, tales como copolímeros de metacrilato etilen-metilo, copolímeros de acrilonitril-estireno, resinas de ABS, y copolímeros de acetato etilen-vinilo; copolímero de pirano; polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol; polihidroxietil-aspartamida-fenol; polietilenóxido-polilisina sustituido con residuos de palmitoil; poliamidas, tales como Nylon 66 y policaprolactamo; resinas de alquid, policarbonatos; polioximetilenos; poliimidas; poliésteres; resinas de epoxi, poliuretanos; rayón; rayón triacetato; celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa; butirato acetato de celulosa; celofán; nitrato de celulosa; propionato de celulosa; éteres de celulosa; y celulosa de carboximetilo.

Las matrices de polímeros y polímeros semipermeables se pueden formar en artículos con formas, tales como, válvulas, *stents*, tubos, prótesis y similares.

En algunas formas de realización de la invención, el compuesto de la invención está acoplado a una matriz de polímero o polímero semipermeable que se forma como un *stent* o dispositivo de injerto *stent.*

Generalmente, los polímeros se aplican a la superficie de un dispositivo

implantable mediante recubrimiento por rotación, goteo o pulverización. También se pueden usar para este propósito métodos adicionales conocidos en el estado de la técnica. Los métodos de pulverización incluyen métodos tradicionales al igual que técnicas de microdeposición con un dosificador tipo chorro de tinta. De manera adicional, un polímero se puede depositar en un dispositivo implantable usando patrones de foto para colocar el polímero en las porciones específicas del dispositivo. Este recubrimiento del dispositivo proporciona una capa uniforme alrededor del dispositivo que permite la difusión mejorada de diversos analitos a través del recubrimiento del dispositivo.

En algunas formas de realización de la invención, el compuesto se formula para la liberación desde el recubrimiento de polímeros hacia el entorno donde se coloca el dispositivo médico. Preferentemente, el compuesto se libera de manera controlada en un marco de tiempo extendido (por ejemplo, meses) usando al menos una de las diversas técnicas conocidas que incluyen portadores o capas de polímeros para controlar la elución. Algunas de estas técnicas se describen en la solicitud de patente estadounidense 2004/0243225A1, cuya descripción se incorpora a la presente en su totalidad.

Además, como se describe, por ejemplo, en la patente estadounidense N.° 6.770.729, que se incorpora a la presente en su totalidad, lo reactivos y condiciones de reacción de las composiciones del polímero se pueden manipular de forma tal que la liberación del compuesto desde el recubrimiento de polímero se pueda controlar. Por ejemplo, el coeficiente de difusión de uno o más de los recubrimientos de polímero se pueden modular para controlar la liberación del compuesto desde el recubrimiento de polímero. En una variación sobre este tema, se puede controlar el coeficiente de difusión de uno o más recubrimientos de polímero para modular la capacidad de un analito que está presente en el entorno en donde se coloca el dispositivo médico (por ejemplo, un analito que facilita la descomposición o hidrólisis de una porción del polímero) para acceder a uno o más componentes dentro de la composición del polímero (y, por ejemplo, para modular la liberación del compuesto desde el recubrimiento de polímero) Otra forma de realización de la invención incluye un dispositivo que tiene una pluralidad de recubrimientos de polímero, donde cada uno tiene una pluralidad de coeficientes de difusión. En esas formas de realización de la invención, se puede modular la liberación del compuesto desde el recubrimiento de polímero mediante la pluralidad de recubrimientos de polímero.

En aun otra forma de realización de la invención, se controla la liberación del

compuesto desde un recubrimiento de polímero mediante la modulación de una o más propiedades de la composición de polímero, tales como la presencia de uno o más compuestos endógenos o exógenos o, alternativamente, el pH de la composición de polímero. Por ejemplo, algunas composiciones de polímeros se pueden designar para liberar una composición en respuesta a una disminución en el pH de la composición del polímero.

Kits

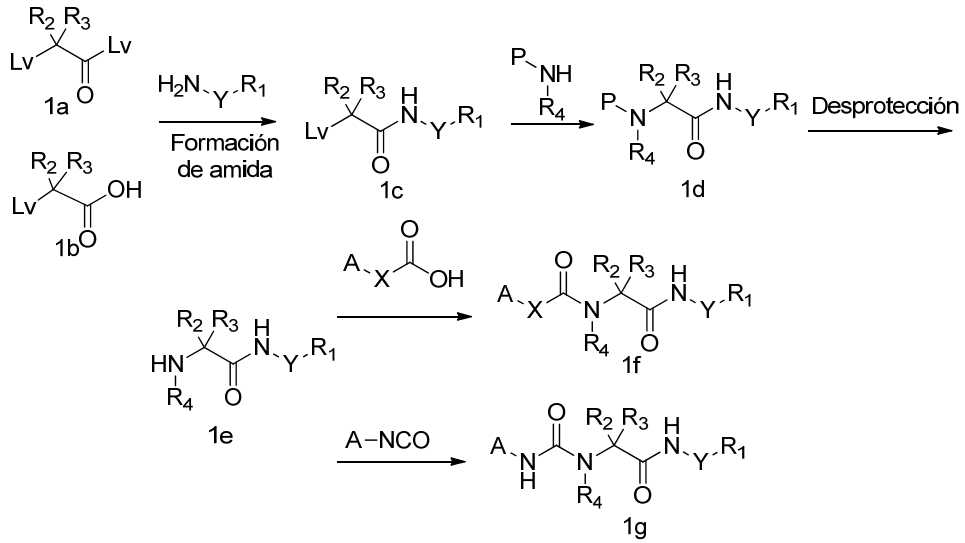
La invención también proporciona un kit, que comprende un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, al menos otro agente terapéutico, material de envasado e instrucciones para la administración del compuesto de la invención, o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y el otro agente o agentes terapéuticos a un mamífero para tratar o prevenir una enfermedad o afección caracterizada por la actividad anómala del sistema de complemento. En una forma de realización, el mamífero es un ser humano.

Una persona del oficio de nivel medio comprenderá que otras modificaciones y adaptaciones adecuadas a las composiciones y métodos descritos en la presente son evidentes a partir de la descripción de la invención contenida en la presente en vista de la información conocida por la persona del oficio de nivel medio y se pueden realizar sin apartarse del alcance de la invención o cualquiera de sus formas de realización.

EJEMPLOS

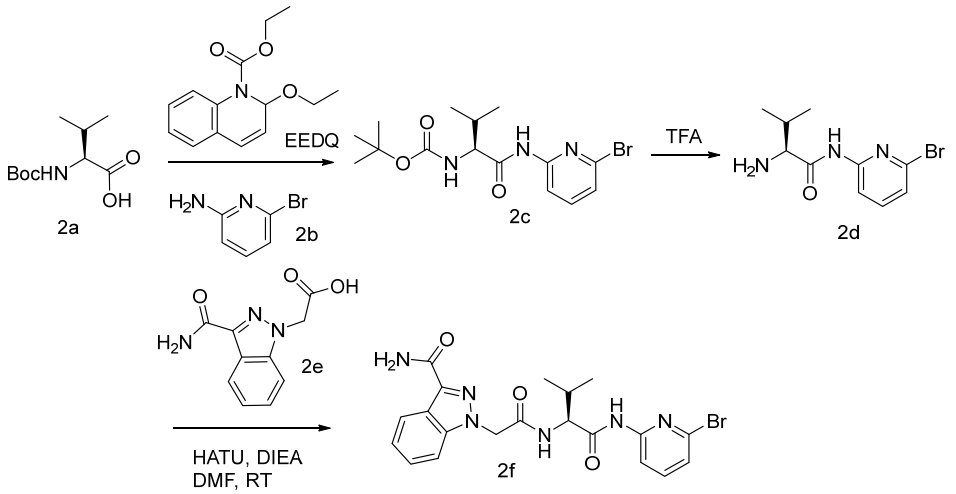
La presente invención descrita en detalle se comprenderá con mayor claridad por referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen en la presente a modo ilustrativo únicamente y no tienen por objeto limitar la invención.

Esquema 1



El Esquema 1 ilustra la síntesis general de compuestos de tipo (**1f**) y/o (**1g**). Estos compuestos se prepararon en una forma en donde (**1a)** o (**1b**), que consisten en un compuesto carbonilo activado que tiene un grupo saliente (**Lv**) que después de la reacción con amina libre o protegida en condiciones de acoplamiento, producen (**1c**). El compuesto (**1d**) se preparó haciendo reaccionar una amina libre o protegida con (**1c**); el grupo protector se eliminó usando condiciones estándares para formar (**1e**). En la etapa final, el compuesto (**1e**) se acopló con un grupo carbonilo activado usando un reactivo de acoplamiento para formar compuestos de amida (**1f**)**,** posteriormente se sustituye con compuestos de urea (**1g**) que se prepararon de (**1e**) usando un isocianato de estructura diversa.

Esquema 2



Preparación de (*S*)-1-(2-((1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-

2-oxoetil)-1*H*-indazol-3-carboxamida (**2f**)

Etapa 1: Preparación de (*S*)-*ter*-butil (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato (**2c**)

A una solución de Boc-L-valina (**2a**) (1,32 g, 6,07 mmol) y 6-bromopiridin-2-amina (**2b**) (1,0 g, 5,78 mmol) en THF (20 ml) se agregó etil 2-etoxiquinolin-1(2*H*)-carboxilato (EEDQ, 1,43 g, 5,78 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 días, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con $KHSO_4$ (1 N, 2 x 30 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó, se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc (0-50 %) en hexano] para obtener (*S*)-*ter*-butil 1-(6-bromopiridin-2-ilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato (**2c**) (121 mg, 0,325 mmol, 6 % de rendimiento) como un semisólido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.06 – 3.94 (m, 1H), 2.05 – 1.92 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.93 – 0.86 (m, 6H); MS (ES+): 394.4 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de (S)-2-amino-N-(6-bromopiridin-2-il)-3-metilbutanamida (**2d**)

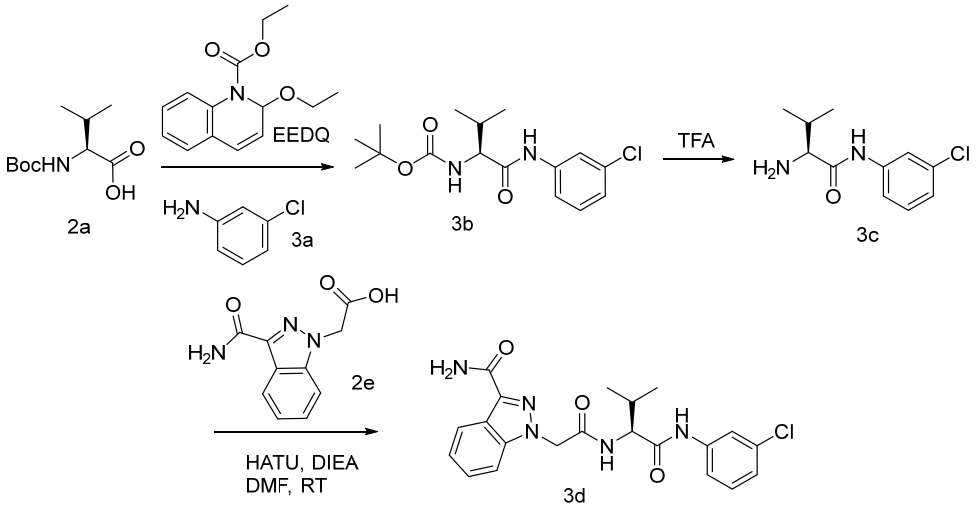
A una solución agitada de (*S*)-*ter*-butil 1-(6-bromopiridin-2-ilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato (**2c**) (120 mg, 0,322 mmol) en DCM (10 ml) se agregó TFA (368 mg, 3,22 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar DCM y el exceso de TFA para obtener (S)-2-amino-N-(6-bromopiridin-2-il)-3-metilbutanamida (**2d**) que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES+): 273.3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (*S*)-1-(2-((1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1*H*-indazol-3-carboxamida (**2f**)

A la anterior sal de TFA de (S)-2-amino-N-(6-bromopiridin-2-il)-3-metilbutanamida (**2d**) (120 mg, 0,441 mmol) en DMF (4 ml) se agregó ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (116 mg, 0,529 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Altmann, Eva et al; en solicitud internacional PCT, WO 2012/093101), DIPEA (0,308 ml, 1,764 mmol), HATU (201 mg, 0,529 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (3x), salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g) que se eluyó con 0-60 % EtOAc/MeOH (9:1) en hexano] para obtener (*S*)-1-(2-((1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1*H*-indazol-3-carboxamida (**2f**) (38 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H

NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 21.3, 8.2 Hz, 2H), 7.81 - 7.56 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 23.5, 7.5 Hz, 3H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.41 - 5.23 (m, 2H), 4.46 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.00 - 0.83 (m, 7H); MS (ES+): 496.4 (M+Na).

Esquema 3



Preparación de (*S*)-1-(2-((1-((3-clorofenil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1*H*-indazol-3-carboxamida (**3d**)

Etapa 1: Preparación de (*S*)-*ter*-butil 1-(3-clorofenilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato (**3b**)

La reacción de Boc-L-valina (**2a**) (1.73 g, 7,84 mmol) con 3-cloroanilina (**3a**) (1,0 g, 7,84 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación (*S*)-*ter*-butil 1-(3-clorofenilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato (**3b**) (1,72 g, 5,26 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.89 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.09 – 1.80 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H); MS (ES$^+$): 349.4 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de (*S*)-2-amino-*N*-(3-clorofenil)-3-metilbutanamida (**3c**)

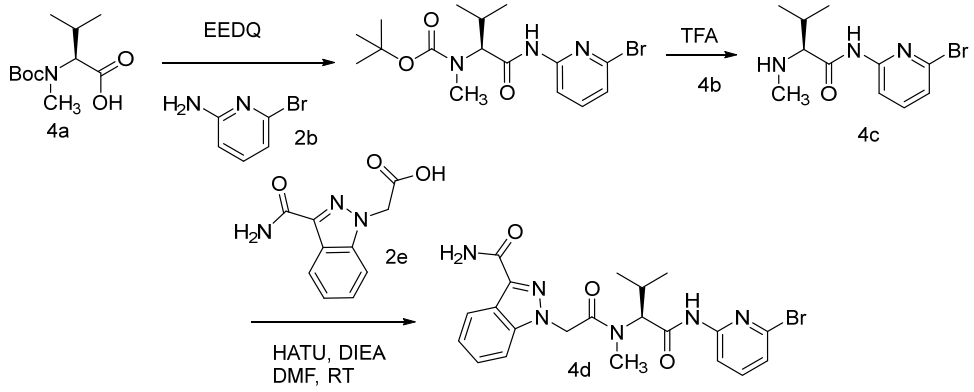
La reacción de (*S*)-*ter*-butil 1-(3-clorofenilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato (**3b**) (750 mg, 2,30 mmol) con TFA (2,62 g, 22,95 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g) que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano de 0 a 60 %] (*S*)-2-amino-*N*-(3-clorofenil)-3-metilbutanamida (**3c**) (355 mg, 1,57 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 – 7.78 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.21 – 2.05 (m, 1H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 6H); MS (ES+): 227.3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (S)-1-(2-((1-((3-clorofenil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**3d**)

La reacción de (*S*)-2-amino-*N*-(3-clorofenil)-3-metilbutanamida (**3c**) (145 mg, 0,64 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con 0-60 % EtOAc/MeOH (9:1) en hexano] (S)-1-(2-((1-((3-clorofenil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**3d**) (50 mg, 0,117 mmol, 18 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 – 7.59 (m, 2H), 7.52 – 7.31 (m, 4H), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.43 – 5.22 (m, 2H), 4.33 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.22 – 1.86 (m, 1H), 0.95 (t, J = 6.5 Hz, 6H); MS (ES+): 450.4 (M+Na)

Esquema 4



Preparación de (S)-1-(2-((1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**4d**)

Etapa 1: Preparación de (S)-ter-butil (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamato (**4b**)

La reacción de ácido (*S*)-2-(*ter*-butoxicarbonil(metil)amino)-3-metilbutanoico (**4a**) (500 mg, 2.,6 mmol) con 6-bromopiridin-2-amina (**2b**) (374 mg, 2,16 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en gel de sílice (12 g) de (S)-ter-butil (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamato (**4b**) (135 mg, 0,35 mmol, 16 % de rendimiento) como un semisólido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ

10.92 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.75 (s, 1H), 2.21 – 2.07 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.93 – 0.83 (m, 6H); MS (ES+): 410.4 (M+Na); (ES^-), 386.3 (M-1).

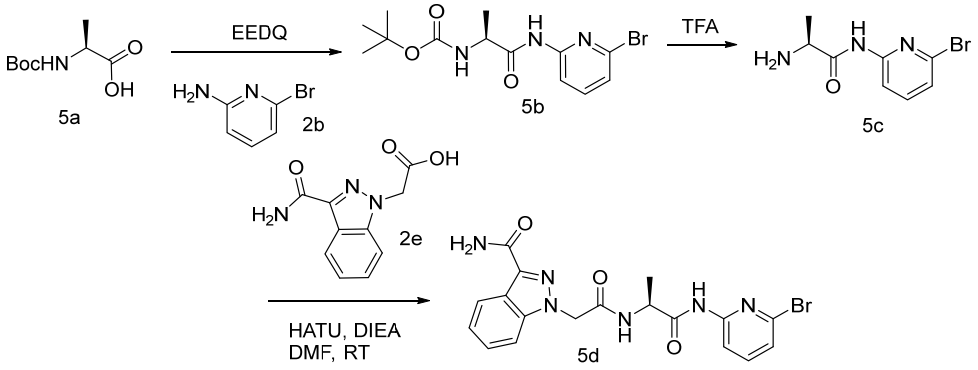
Etapa 2: Preparación de (S)-N-(6-bromopiridin-2-il)-3-metil-2-(metilamino)butanamida (**4c**)

La reacción de (S)-ter-butil (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)carbamato (**4b**) (125 mg, 0,32 mmol) con TFA (369 mg, 3,24 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-N-(6-bromopiridin-2-il)-3-metil-2-(metilamino)butanamida (**4c**) como una sal de TFA que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES+): 288.3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (S)-1-(2-((1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**4d**)

La reacción de la sal de TFA of (S)-N-(6-bromopiridin-2-il)-3-metil-2-(metilamino)butanamida (**4c**) (99 mg, 0,247 mmol) anterior con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (65,1 mg, 0,297 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con 0-60 % EtOAc/MeOH (9:1) en hexano] (S)-1-(2-((1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**4d**) (53 mg, 0,11 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.25 - 8.02 (m, 2H), 7.87 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 7.31 - 7.18 (m, 1H), 5.78 - 5.44 (m, 2H), 4.84 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.27 - 2.88 (m, 3H), 2.44 - 2.09 (m, 1H), 1.12 - 0.79 (m, 6H); MS (ES+): 488.4 (M+1).

Esquema 5



Preparación de (S)-1-(2-((1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**5d**)

Etapa 1: Preparación de (S)-ter-butil (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato (**5b**)

La reacción de ácido (*S*)-2-(*ter*-butoxicarbonilamino)propanoico (**5a**) (1,15 g, 6,07 mmol) con 6-bromopiridin-2-amina (**2b**) (1,0 g, 5,78 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía (S)-ter-butil (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato (**5b**) (250 mg, 0,73 mmol, 13 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES-): 342.4 (M-1).

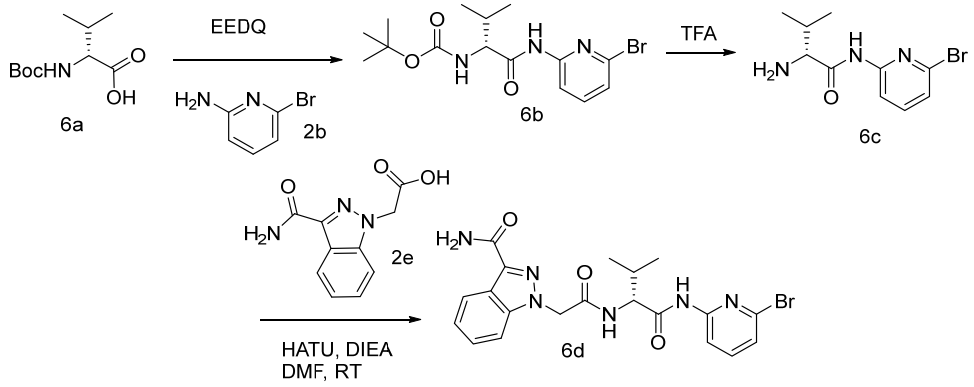
Etapa 2: Preparación de (S)-2-amino-N-(6-bromopiridin-2-il)propanamida) (**5c**)

La reacción de (S)-ter-butil (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato (**5b**) (225 mg, 0,65 mmol) con TFA (745 mg, 6,54 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-2-amino-N-(6-bromopiridin-2-il)propanamida) (**5c**) como una sal de TFA que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES+): 245.2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (S)-1-(2-((1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**5d**)

La reacción de la sal de TFA of (S)-2-amino-N-(6-bromopiridin-2-il)propanamida) (**5c**) (125 mg, 0,35 mmol) anterior con ácido 2-(3-carbamoil-1*H*-indazol-1-il)acético (**2e**) (92 mg, 0,419 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con 0-60 % EtOAc/MeOH (9:1) en hexano] (S)-1-(2-((1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**5d**) (18 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.56 (m, 3H), 7.47 - 7.30 (m, 3H), 7.30 - 7.18 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.71 - 4.36 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 467.4 (M+Na).

Esquema 6



Preparación de (R)-1-(2-((1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**6d**)

Etapa 1: Preparación de (R)-ter-butil (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato (**6b**)

La reacción de ácido (R)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoico (**6a**) (1,0 g, 4,6 mmol) con 6-bromopiridin-2-amina (**2b**) (1,0 g, 5,80 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía (R)-ter-butil (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato (**6b**) (523 mg, 31 % de rendimiento) como un semisólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.83 – 7.66 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.07 – 1.87 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.92 – 0.84 (m, 6H); MS (ES+): 394.4 (M+Na).

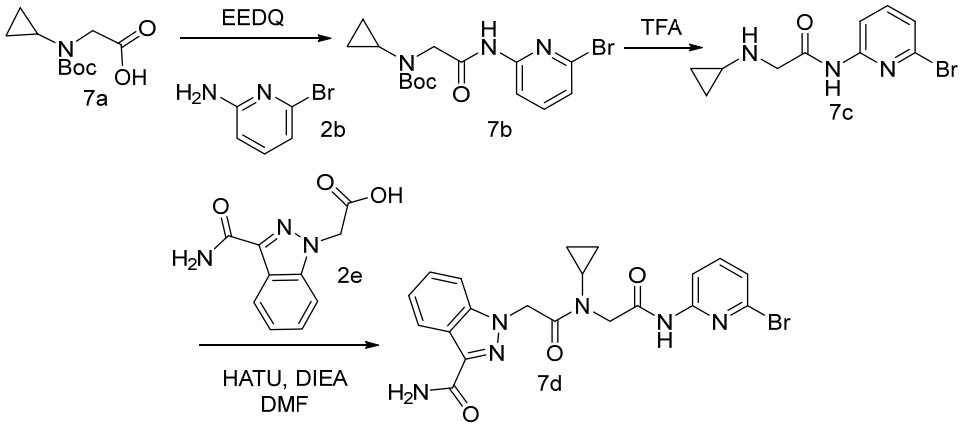
Etapa 2: Preparación de (R)-2-amino-N-(6-bromopiridin-2-il)-3-metilbutanamida (**6c**)

La reacción de (R)-ter-butil (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato (**6b**) (490 mg, 1,32 mmol) con TFA (750 mg, 6,58 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0 a 20 %] para obtener (R)-2-amino-N-(6-bromopiridin-2-il)-3-metilbutanamida (**6c**) (185 mg, 0,680 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.22 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.02 – 1.85 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ES+): 272.3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (R)-ter-butil (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato (**6b**)

La reacción de (R)-2-amino-N-(6-bromopiridin-2-il)-3-metilbutanamida (**6c**) (91 mg, 0,33 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1*H*-indazol-1-il)acético (**2e**) (88 mg, 0,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] para obtener (R)-ter-butil (1-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-il)carbamato (**6b**) (65 mg, 0,14 mmol, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 – 10.90 (m, 1H), 8.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 21.5, 8.0 Hz, 2H), 7.84 – 7.53 (m, 3H), 7.50 – 7.10 (m, 4H), 5.43 – 5.19 (m, 2H), 4.57 – 4.34 (m, 1H), 2.18 – 2.00 (m, 1H), 0.94 (s, 6H); MS (ES+): 473.4 (M+1).

Esquema 7



Preparación de 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**7d**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil (2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil) carbamato (**7b**)

La reacción de ácido 2-((ter-butoxicarbonil)(ciclopropil)amino)acético (**7a**) (0,5 g, 2,32 mmol) con 6-bromopiridin-2-amina (**2b**) (0,4 g, 2,32 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ de 0-20 %] ter-butil (2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil) carbamato (**7b**) contaminado con 6-bromopiridin-2-amina (**2b**).

Etapa 2: Preparación de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**7c**)

La reacción de ter-butil (2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil) carbamato (**7b**) de la Etapa 1 anterior con TFA (0,9 ml, 11,61 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**7c**) como una sal de TFA; MS (ES+): 272.3 (M+2).

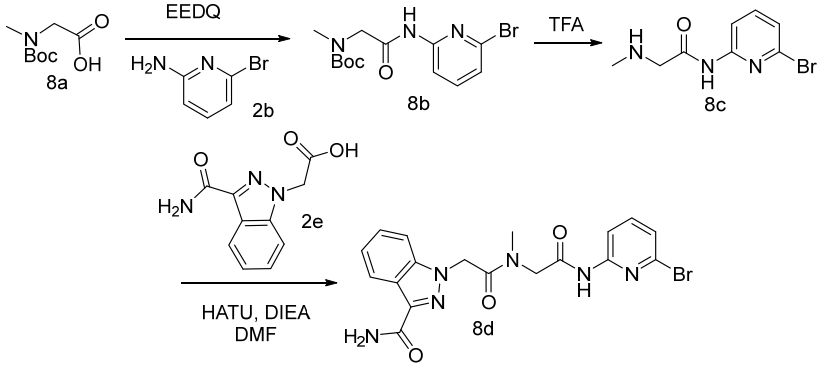
Etapa 3: Preparación de 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**7d**)

La reacción de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**7c**), sal de TFA de la Etapa 2 anterior (90 mg, 0,33 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1*H*-indazol-1-il)acético (**2e**) (88 mg, 0,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**7d**) (24 mg, 0,051 mmol, 15 % de rendimiento para tres etapas) como un

sólido blanco.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 – 7.59 (m, 3H), 7.51 – 7.18 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.15 – 3.05 (m, 1H), 1.15 – 0.77 (m, 4H); MS (ES+): 471.4 (M+1).

Esquema 8



Preparación de 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**8d**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil (2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamato (**8b**)

La reacción de ácido 2-((ter-butoxicarbonil)(metil)amino)acético (**8a**) (2 g, 10,57 mmol) con 6-bromopiridin-2-amina (**2b**) (1,52 g, 8,81 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [gel de sílice (24 g), que se eluyó con EtOAc (0-50 %) en hexano] ter-butil (2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamato (**8b**) (685 mg, 1,99 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (d, 1H), 8.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (td, J = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 27.9 Hz, 9H); MS (ES+): 344.3 (M+1).

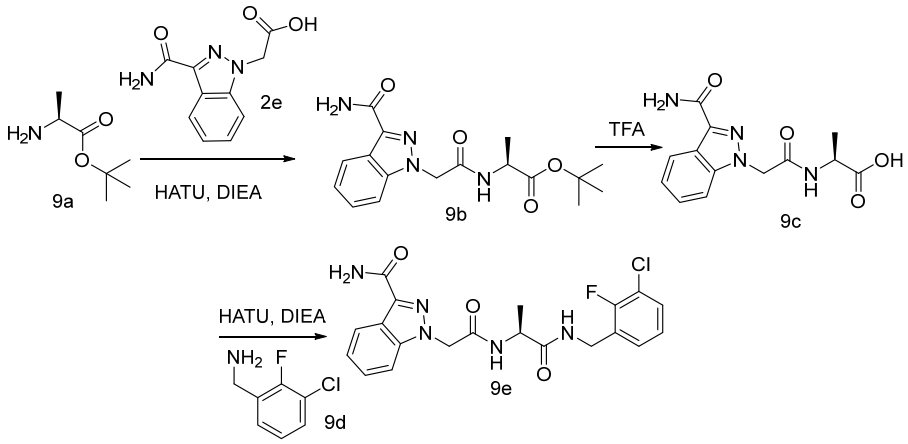
Etapa 2: Preparación de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(metilamino)acetamida (**8c**)

La reacción de ter-butil (2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamato (**8b**) (650 mg, 1,89 mmol) con TFA (0,73 ml, 9,44 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0 a 20 %] N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(metilamino)acetamida (**8c**) (285 mg, 1,17 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.38 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.32 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.62 (s, 3H); MS (ES+): 244.3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**8d**)

La reacción de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(metilamino)acetamida (**8c**) (90 mg, 0,37 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1*H*-indazol-1-il)acético (**2e**) (88 mg, 0,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 de 30 %] 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**8d**) (67 mg, 0,15 mmol, 41 % de rendimiento para tres etapas) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 – 10.84 (2s at 11.22, 10.94, 1H), 8.23 – 8.00 (m, 2H), 7.87 – 7.56 (m, 3H), 7.49 – 7.21 (m, 4H), 5.54 (2s at 5.61, 5.46, 2H), 4.34 (2 s at 4.47, 4.20, 2H), 3.04 (2 s at 3.23, 2.85, 3H); MS (ES+): 467.4 (M+Na).

Esquema 9



Preparación de (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**9e**)

Etapa 1: Preparación de (S)-ter-butil 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)propanoato (**9b**)

La reacción de (S)-ter-butil 2-aminopropanoato (**9a**) (767 mg, 4,22 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1*H*-indazol-1-il)acético (**2e**) (1,02 g, 4,64 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (40 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] (S)-ter-butil 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)propanoato (**9b**) **(**965 mg, 2,79 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.57 (m, 2H), 7.49 – 7.33 (m, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.23 – 4.06 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H); MS (ES+): 369.5 (M+Na); 345.4

(M-1).

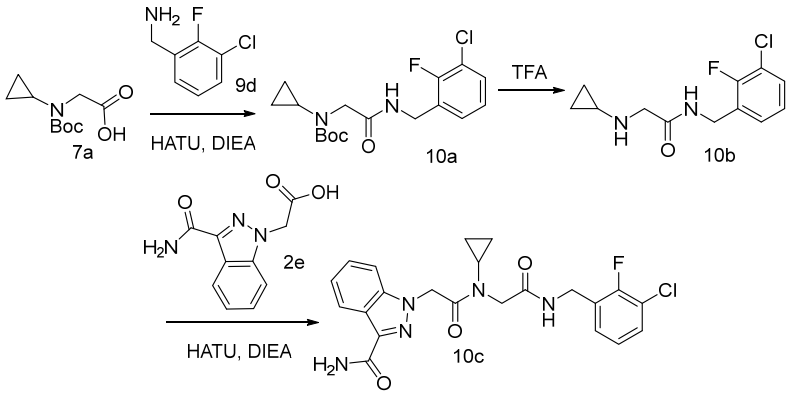
Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)propanoico (**9c**)

La reacción de (S)-ter-butil 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)propanoato (**9b**) (900 mg, 2,6 mmol) con TFA (1,2 ml, 15,59 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación ácido (*S*)-2-(2-(3-carbamoil-1*H*-indazol-1-il)acetamido)propanoico (**9c**) (750 mg, 2,58 mmol, 99 % de rendimiento) como una sal de TFA que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**9e**)

La reacción de ácido (*S*)-2-(2-(3-carbamoil-1*H*-indazol-1-il)acetamido)propanoico (**9c**) (100 mg, 0,35 mmol), sal de TFA de la Etapa 2 anterior con 3-cloro-2-fluorobencilamina (**9d**) (66,0 mg, 0,413 mmol), de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ de 0 a 50 %] (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**9e**) (22 mg, 0,05 mmol, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.64 – 8.57 (m, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 – 7.33 (m, 3H), 7.34 – 7.19 (m, 2H), 7.19 – 7.06 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.44 – 4.20 (m, 3H), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 3H); MS (ES+): 454.4 (M+Na); 430.4 (M-1).

Esquema 10



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**10c**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil (2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)carbamato (**10a**)

La reacción de ácido 2-((ter-butoxicarbonil)(ciclopropil)amino)acético (**7a**) (250 mg, 1,16 mmol) con 3-cloro-2-fluorobencilamina (**9d**) (185 mg, 1,16 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc en hexano 0 a 50 %] ter-butil (2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)carbamato (**10a**) (365 mg, 1,02 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 1H), 7.22 – 7.11 (m, 1H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.67 – 2.54 (m, 1H), 1.46 – 1.10 (m, 9H), 0.68 – 0.43 (m, 4H); MS (ES+): 379.4 (M+Na).

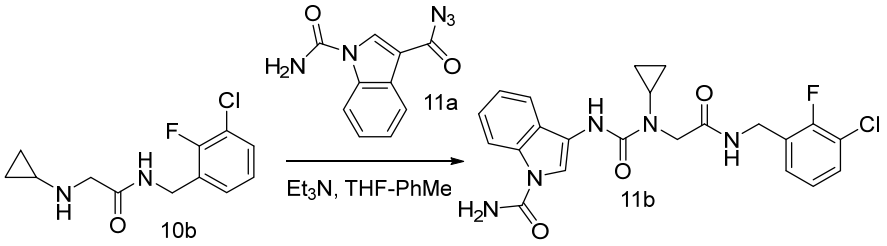
Etapa 2: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**)

La reacción de ter-butil (2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)carbamato (**10a**) (365 mg, 1,02 mmol) con TFA (0,54 ml, 6,97 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (265 mg, 0,715 mmol, 61,5 % de rendimiento) como una sal de TFA, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES+) 257.3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**10c**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (150 mg, 0,41 mmol), sal de TFA de la Etapa 2 anterior con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (106 mg, 0,49 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ de 0 a 40 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**10c**) (85 mg, 0,19 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.33 (m, 3H), 7.31 – 7.16 (m, 2H), 7.16 – 7.05 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.14 – 2.99 (m, 1H), 1.08 – 0.95 (m, 2H), 0.95 – 0.86 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.33; MS (ES+): 458.5 (M+1); 456.5 (M-1).

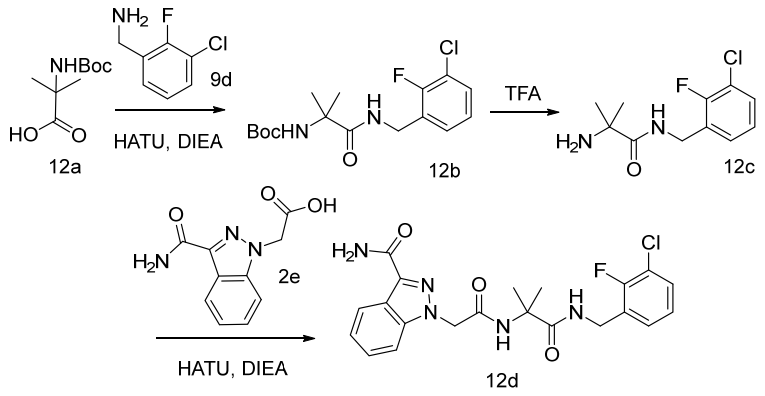
Esquema 11



Preparación de 3-(3-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-3-ciclopropilureido)-1H-indol-1-carboxamida (**11b**)

Una suspensión de 1-carbamoil-1H-indol-3-carbonil azida (**11a**) (50 mg, 0,22 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento informado por Altmann, Eva et al; en solicitud internacional PCT, WO 2012/093101) en tolueno (10 ml) se sometió a reflujo durante 1,5 h. La solución transparente resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó una solución de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (56,0 mg, 0,22 mmol) en THF (5 ml) y trietilamina (0,061 µL, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (24 g) que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] para obtener 3-(3-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-3-ciclopropilureido)-1H-indol-1-carboxamida (**11b**) (42 mg, 0,092 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.33 - 8.23 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 4.36 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 1.01 - 0.88 (m, 2H), 0.80 (d, J = 3.8 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.33 (t, J = 6.9 Hz); MS (ES+) 458.5 (M+1).

Esquema 12



Preparación de 1-(2-(1-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**12d**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-2-ilamino)-2-oxoetilcarbamato (**12b**)

La reacción de ácido 2-(ter-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoico (**12a**) (650 mg, 3,2 mmol) con 3-cloro-2-fluorobencilamina (**9d**) (425 mg, 2,67 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc en hexano de 0-50 %] ter-butil 2-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-2-ilamino)-2-oxoetilcarbamato (**12b**) (752 mg, 2,18 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.51 – 7.28 (m, 2H), 7.18 – 7.04 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.46 – 1.33 (m, 9H), 1.30 (s, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.85; MS (ES+): 345.4 (M+1), 367.4 (M+Na).

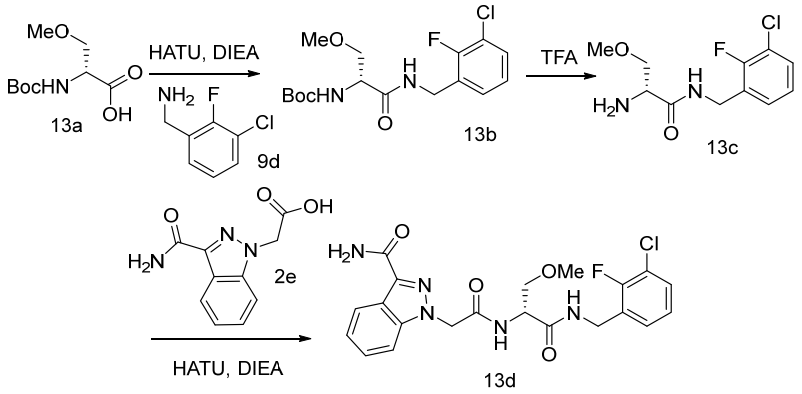
Etapa 2: Preparación de 2-amino-N-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-2-il)acetamida (**12c**)

La reacción de ter-butil 2-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-2-ilamino)-2-oxoetilcarbamato (**12b**) (700 mg, 2.030 mmol) con TFA (0.94 ml, 12.18 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación 2-amino-N-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-2-il)acetamida (**12c**), sal de TFA (725 mg, 2.02 mmol, 100 % de rendimiento) como un semisólido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 8.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.50 (td, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.31 – 7.14 (m, 2H), 4.40 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.48 (s, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -73.40, -121.12; MS (ES+): 245.3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-(1-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**12d**)

La reacción de 2-amino-N-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-2-il)acetamida (**12c**) (300 mg, 0,836 mmol), sal de TFA de la Etapa 2 anterior con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (220 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ de 0 a 40 %] 1-(2-(1-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilamino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**12d**) (185 mg, 0,42 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.36 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 3H), 7.30 – 7.14 (m, 2H), 6.92 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.41 (s, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.89; MS (ES+) 446.5 (M+1), 468.5 (M+Na).

Esquema 13



Preparación de (R)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**13d**)

Etapa 1: Preparación de (R)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)carbamato (**13b**)

La reacción de ácido (R)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-metoxipropanoico (**13a**) (382 mg, 1,74 mmol) con 3-cloro-2-fluorobencilamina (**9d**) (232 mg, 1,45 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación (R)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)carbamato (**13b**) que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+): 383.4 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de (R)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-3-metoxipropanamida (**13c**)

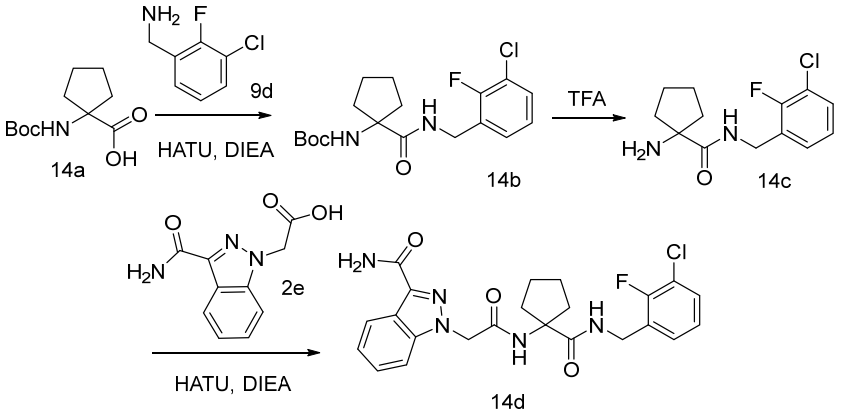
La reacción de (R)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)carbamato (**13b**) (525 mg, 1,45 mmol) con TFA (2,02 ml, 26,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación (R)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-3-metoxipropanamida (**13c**), sal de TFA (379 mg, 1,45 mmol, 100 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES+): 261.3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (R)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**13d**)

La reacción de (R)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-3-metoxipropanamida (**13c**) (379 mg, 1,45 mmol), sal de TFA de la Etapa 2 anterior con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (382 mg, 1,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (24 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ de 0 a 40 %] (R)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-

oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**13d**) (32 mg, 5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 – 8.66 (m, 2H), 8.18 (dt, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54 – 7.35 (m, 3H, 1H, D_2O intercambiable), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 5.30 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.57 – 4.47 (m, 1H), 4.46 – 4.28 (m, 2H), 3.65 – 3.50 (m, 2H), 3.28 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.28; MS (ES+): 484.5 (M+Na); (ES-) 496.4 (M+Cl).

Esquema 14



Preparación de 1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**14d**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)ciclopentil)carbamato (**14b**)

La reacción de ácido 1-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclopentancarboxílico (**14a**) (650 mg, 2,85 mmol) con 3-cloro-2-fluorobencilamina (**9d**) (379 mg, 2,37 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [gel de sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc en hexano, 0-50 %] ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)ciclopentil)carbamato (**14b**) (650 mg, 1,73 mmol, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 8.15 – 8.06 (m, 1H), 7.43 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.19 – 7.06 (m, 2H), 4.31 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.07 – 1.92 (m, 2H), 1.89 – 1.71 (m, 3H), 1.65 – 1.55 (m, 3H), 1.38 (s, 9H); MS (ES+): 371.4 (M+1), 393.4 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 1-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)ciclopentancarboxamida (**14c**)

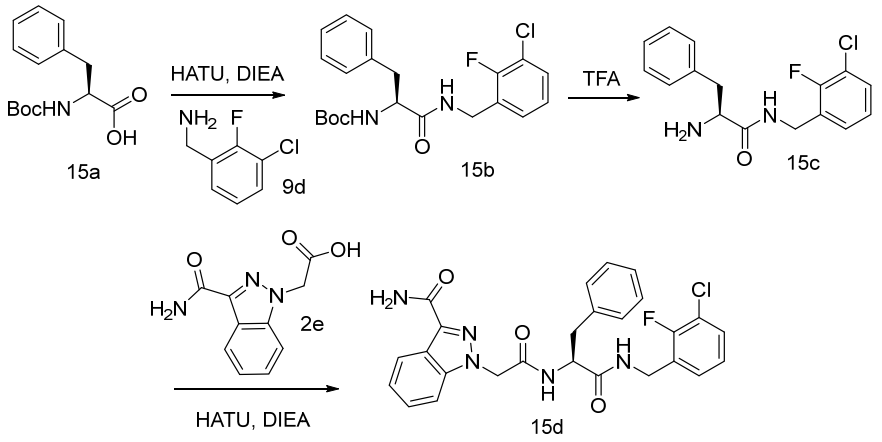
La reacción de ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)ciclopentil)carbamato (**14b**) (650 mg, 1,75 mmol) con TFA (1,35 ml, 17,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema

2 produjo después de la preparación 1-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)ciclopentancarboxamida (**14c**), sal de TFA (675 mg, 1,75 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite transparente que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.13 (m, 2H), 4.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.86 (d, *J* = 15.6 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -73.25 (TFA); -121.06; MS (ES+): 271.3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**14d**)

La reacción de 1-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)ciclopentancarboxamida (**14c**) (117 mg, 0,53 mmol), sal de TFA de la Etapa 2 anterior con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (116 mg, 0,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] 1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)carbamoil)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**14d**) (62 mg, 0,13 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.37 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 3H), 7.31 – 7.20 (m, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 1H), 6.91 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.15 – 1.97 (m, 2H), 1.96 – 1.80 (m, 2H), 1.77 – 1.59 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.99; MS (ES+): 472.5 (M+1).

Esquema 15



Preparación de (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**15d**)

Etapa 1: Preparación de (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamato (**15b**)

La reacción de ácido (S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanoico (**15a**) (475 mg, 1,79 mmol) con 3-cloro-2-fluorobencilamina (**9d**) (238 mg, 1,49 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamato (**15b**) que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES-): 441.4 (M+Cl).

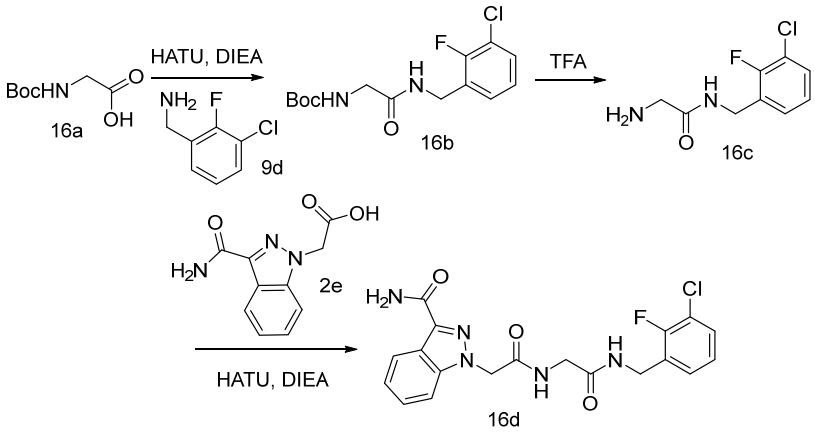
Etapa 2: Preparación de (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-3-fenilpropanamida (**15c**)

La reacción de (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamato (**15b**) (607 mg, 1,5 mmol) con TFA de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-3-fenilpropanamida (**15c**), sal de TFA (458 mg, 1,49 mmol, 83 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES+): 307.4 (M+1), (ES-) 305.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**15d**)

La reacción de (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-3-fenilpropanamida (**15c**) (458 mg, 1,49 mmol), sal de TFA de la Etapa 2 anterior con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (393 mg, 1,79 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (24 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0 a 40 %] (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**15d**) (66 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 – 8.67 (m, 2H), 8.15 (dt, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (td, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 3H), 7.30 – 7.19 (m, 6H), 7.14 – 7.00 (m, 2H), 5.31 – 5.08 (m, 2H), 4.64 – 4.53 (m, 1H), 4.44 – 4.21 (m, 2H), 3.11 – 2.97 (m, 1H), 2.92 – 2.75 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21; MS (ES+): 530.5 (M+Na); (ES-): 506.5 (M-1), 542.4 (M+Cl).

Esquema 16



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**16d**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil (2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)carbamato (**16b**)

La reacción de ácido 2-((ter-butoxicarbonil)amino)acético (**16a**) (4 g, 22,83 mmol) con 3-cloro-2-fluorobencilamina (**9d**) (3,31 g, 20,76 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (80g), que se eluyó con EtOAc en hexano de 0 a 60 %] ter-butil (2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)carbamato (**16b**) (4,09 g, 12,91 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 1H), 7.24 – 7.12 (m, 1H), 7.05 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.57 (d, 2H), 1.38 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.38; MS (ES+): 339.4 (M+Na)

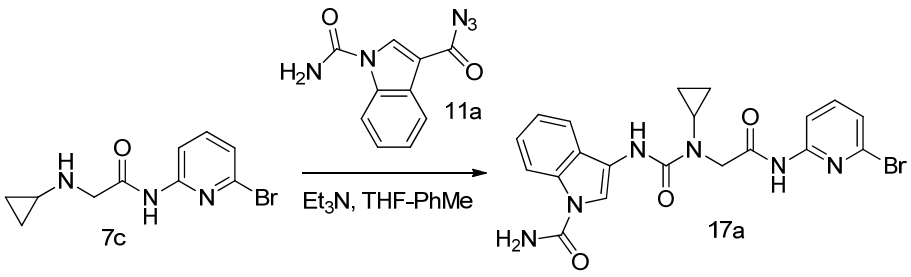
Etapa 2: Preparación de 2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**16c**)

La reacción de ter-butil (2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)carbamato (**16b**) (4,08 g, 12,88 mmol) con TFA (4,96 ml, 64,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación 2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**16c**), sal de TFA (9,07 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 3H), 7.56 – 7.45 (m, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 1H), 4.41 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.32, -120.87; MS (ES^{+}) 217.2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**16d**). La reacción de 2-amino-N-(3-cloro-2-

fluorobencil)acetamida (**16c**) (160 mg, 0,48 mmol), sal de TFA de la Etapa 2 anterior con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (127 mg, 0,58 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**16d**) (120 mg, 0,29 mmol, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.54 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.61 (m, 2H), 7.54 – 7.34 (m, 3H), 7.33 – 7.20 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.23; MS (ES+): 418.5 (M+1), 440.4 (M+Na); 416.3 (M-1).

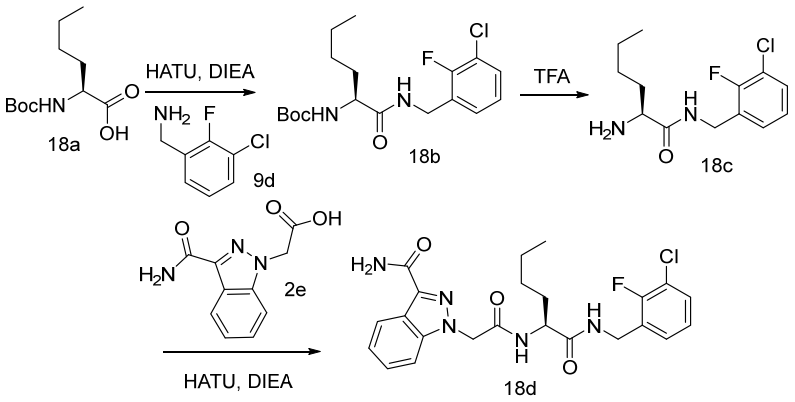
Esquema 17



Preparación de 3-(3-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-3-ciclopropilureido)-1H-indol-1-carboxamida (**17a**)

La reacción de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**7c**) con 1-carbamoil-1H-indol-3-carbonil azida (**11a**) (50 mg, 0,22 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 11 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 24 g que se eluyó con $CHCl_3$-CMA80 0-40 %) 3-(3-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-3-ciclopropilureido)-1H-indol-1-carboxamida (**17a**) (108 mg, 0,23 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.35 - 8.22 (m, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.06 - 2.89 (m, 1H), 1.05 - 0.87 (m, 2H), 0.85 - 0.72 (m, 2H); MS (ES+): 471.4 (M+1), 493.4 (M+Na).

Esquema 18



Preparación de (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxohexan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**18d**)

Etapa 1: Preparación de (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxohexan-2-il)carbamato (**18b**)

La reacción de ácido (S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)hexanoico (**18a**) (0,42 g, 1,8 mmol) con 3-cloro-2-fluorobencilamina (**9d**) (0,239 g, 1,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxohexan-2-il)carbamato (**18b**) que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación de (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)hexanamida (**18c**)

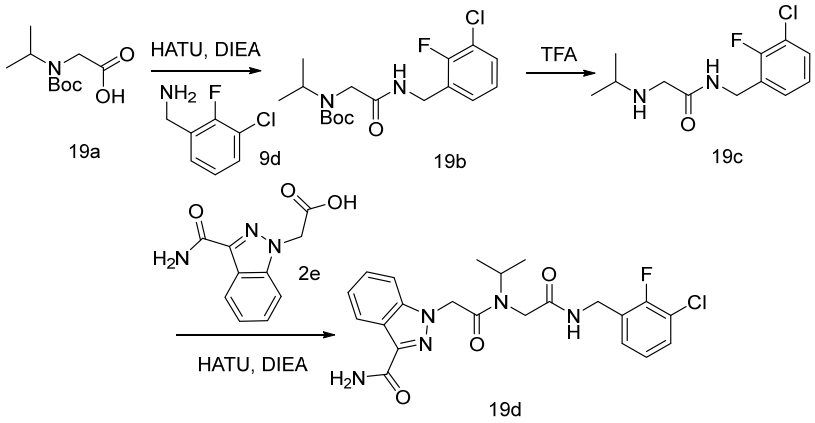
La reacción de (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxohexan-2-il)carbamato (**18b**) (0,56 g, 1,5 mmol) con TFA (2,08 ml, 26,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)hexanamida (**18c**), sal de TFA (9,07 mmol, 70 % de rendimiento) que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+): 273.4 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxohexan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**18d**)

La reacción de (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)hexanamida (**18c**) (408 mg, 1,5 mmol), sal de TFA de la Etapa 2 anterior con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (393 mg, 1,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación produjo (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxohexan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**18d**) (56 mg, 0,12 mmol, 8 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 – 8.62 (m, 2H, D_2O intercambiable), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.42 (m, 3H), 7.32 (t,

J = 7.7 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.53 – 4.26 (m, 3H), 1.81 – 1.56 (m, 2H), 1.31 (s, 4H), 0.96 – 0.86 (m, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.09; MS (ES+): 496.5 (M+Na), 472.5 (M-1).

Esquema 19



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**19d**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil (2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)carbamato (**19b**)

La reacción de ácido 2-((ter-butoxicarbonil)(isopropil)amino)acético (**19a**) (300 mg, 1,38 mmol) con 3-cloro-2-fluorobencilamina (**9d**) (200 mg, 1,26 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc en hexano 0 a 60 %] ter-butil (2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)carbamato (**19b**) (395 mg, 1,1 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 1H), 7.23 – 7.10 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.28 – 3.95 (m, 1H), 3.75 – 3.57 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.26 (s, 6H), 1.12 – 0.95 (m, 6H); MS (ES$^+$) 381.4 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**)

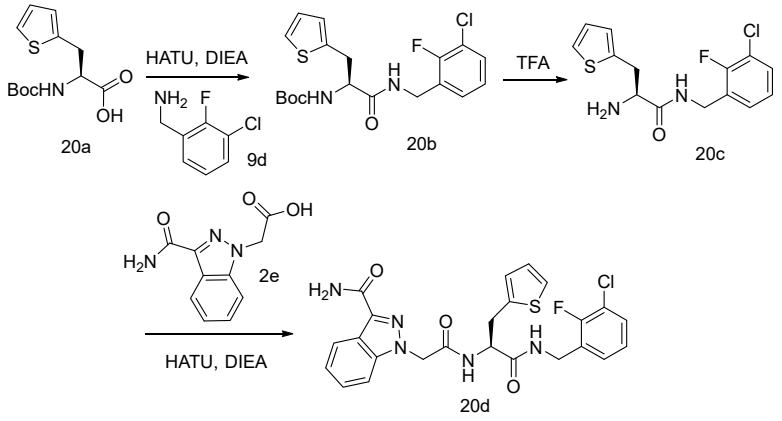
La reacción de ter-butil (2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)carbamato (**19b**) (340 mg, 0,95 mmol) con TFA (0,37 ml, 4,74 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**), sal de TFA (348 mg, 0,93 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.57 – 7.46 (m, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 4.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.78 – 3.77 (m, 2H), 3.37 – 3.20 (m, 1H), 1.20

(d, *J* = 6.5 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.83(pico de TFA), -120.79; MS (ES+) 259.4 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**19d**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (160 mg, 0,43 mmol), sal de TFA de la Etapa 2 anterior con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (113 mg, 0,52 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**19d**) (115 mg, 0,25 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83, 8.36 (2t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.31 (m, 3H), 7.29 – 6.99 (m, 2H), 5.59, 5.45 (2s, 2H), 4.61 – 4.39 (m, 2H), 4.36 – 4.10 (m, 2H), 3.91 – 3.75 (m, 1H), 1.23, 0.99 (2dd, *J* = 72.0, 6.4 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120.94, -121.48; MS (ES+): 460.5 (M+1); (ES-): 458.5 (M-1); *(en función de NMR, el compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación 2:3)*

Esquema 20



Preparación de (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**20d**)

Etapa 1: Preparación de (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il)carbamato (**20b**)

La reacción de ácido (S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-(tiofen-2-il)propanoico (**20a**) (428 mg, 1,58 mmol) con 3-cloro-2-fluorobencilamina (**9d**) (252 mg, 1,58 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxo-3-(tiofen-2-

il)propan-2-il)carbamato (**20b**) que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES-): 448.4 (M+Cl).

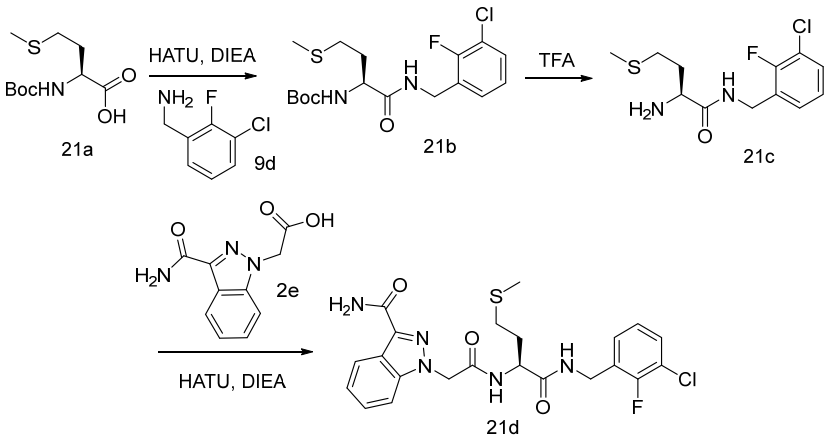
Etapa 2: Preparación de (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-3-(tiofen-2-il)propanamida (**20c**)

La reacción de (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il)carbamato (**20b**) (652 mg, 1,58 mmol) con TFA (2,19 ml, 28,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-3-(tiofen-2-il)propanamida (**20c**), sal de TFA que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES+): 313.3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**20d**)

La reacción de (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-3-fenilpropanamida (**15c**) (494 mg, 1,58 mmol), sal de TFA de la Etapa 2 anterior con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (415 mg, 1,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxo-3-(tiofen-2-il)propan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**20d**) (86 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 – 8.70 (m, 2H), 8.17 (dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 – 7.35 (m, 5H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.17 – 7.04 (m, 2H), 6.98 – 6.92 (m, 1H), 6.92 – 6.87 (m, 1H), 5.37 – 5.09 (m, 2H), 4.66 – 4.50 (m, 1H), 4.46 – 4.22 (m, 2H), 3.33 – 3.21 (m, 1H), 3.17 – 2.99 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19; MS (ES+): 514.53 (M+1), 536.5 (M+Na), 512.5 (M-1).

Esquema 21



Preparación de (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**21d**)

Etapa 1: Preparación de (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)carbamato (**21b**)

La reacción de ácido (S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)butanoico (**21a**) (391 mg, 1,57 mmol) con 3-cloro-2-fluorobencilamina (**9d**) (250 mg, 1,57 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)carbamato (**21b**) que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES-): 391.4 (M-1).

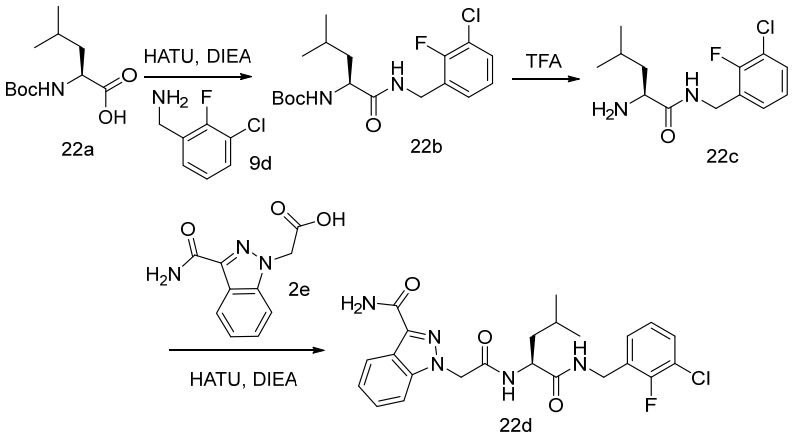
Etapa 2: Preparación de (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-(metiltio)butanamida (**21c**)

La reacción de (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)carbamato (**21b**) de la etapa anterior con TFA (3 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-(metiltio)butanamida (**21c**), sal de TFA que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES+): 291.3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**21d**)

La reacción de (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-(metiltio)butanamida (**21c**) (0,254 g, 0,931 mmol), sal de TFA de la Etapa 2 anterior con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (136 mg, 0,62 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**21d**) (33 mg, 0,067 mmol, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 - 8.60 (m, 2H), 8.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.35 (m, 3H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.15 (q, *J* = 8.8, 7.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.47 - 4.27 (m, 3H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 2.02 (s, 2H), 2.01 - 1.67 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.12 (d, *J* = 7.1 Hz); MS (ES+): 492.5 (M+1); MS (ES-): 490.5 (M-1); 526.5 (M+Cl).

Esquema 22



Preparación de (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**22d**)

Etapa 1: Preparación de (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato (**22b**)

La reacción de ácido (S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentanoico (**22a**) (362 mg, 1,57 mmol) con 3-cloro-2-fluorobencilamina (**9d**) (250 mg, 1,57 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato (**22b**) que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+): 395.4 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-metilpentanamida (**22c**)

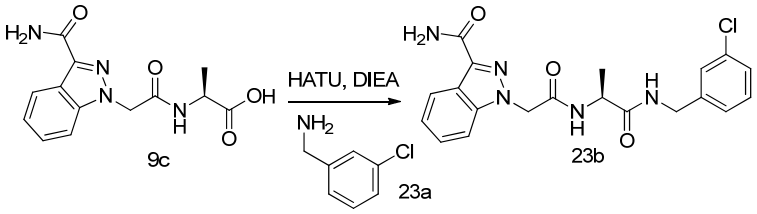
La reacción de (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamato (**22b**) de la etapa anterior con TFA (3 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-metilpentanamida (**22c**), sal de TFA que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES+): 273.4 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**22d**)

La reacción de (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-4-metilpentanamida (**22c**) (0,25 g, 0,93 mmol), sal de TFA de la Etapa 2 anterior con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (136 mg, 0,62 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$; 0 a 40 %] (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**22d**) (65 mg, 0,14 mmol, 22 % de rendimiento) como

un sólido blanco pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.35 (m, 3H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.42 - 4.24 (m, 3H), 1.70 - 1.54 (m, 1H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.23; MS (ES+) 474.5 (M+1), 496.5 (M+Na); MS (ES-) 508.5

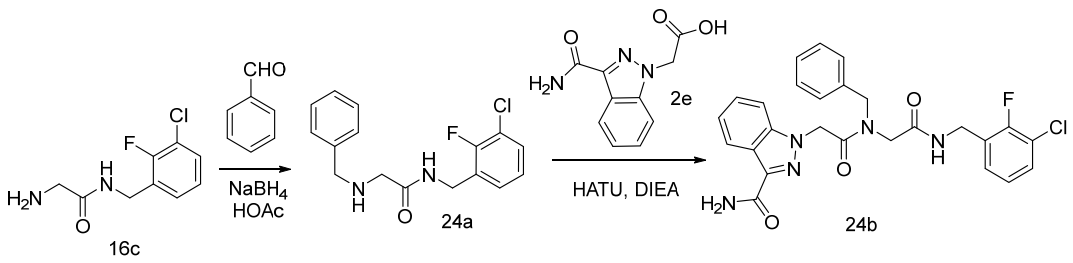
Esquema 23



Preparación de (S)-1-(2-((1-((3-clorobencil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**23b**)

La reacción de ácido (*S*)-2-(2-(3-carbamoil-1*H*-indazol-1-il)acetamido)propanoico (**9c**) (200 mg, 0,69 mmol), sal de TFA con (3-clorofenil)metanamina (**23a**) (98 mg, 0,69 mmol), de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-1-(2-((1-((3-clorobencil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**23b**) (126 mg, 0,3 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 – 7.15 (m, 7H), 5.41 – 5.16 (m, 2H), 4.43 – 4.23 (m, 3H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 3H).; MS (ES+): 414.5 (M+1); ES(-): 412.4 (M-1).

Esquema 24



Preparación de 1-(2-(bencil(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**24b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(bencilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**24a**)

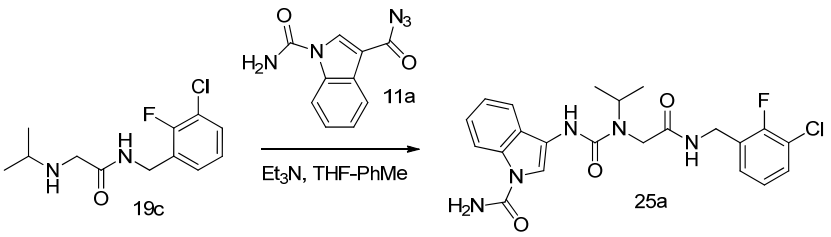
A una solución de 2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**16c**) (320 mg, 1,48 mmol) en THF (10 ml) se agregaron benzaldehído (143 mg, 1,343 mmol) y ácido acético (0,12 ml, 2,01 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 50 min, se agregó

$NaBH_4$ (102 mg, 2,69 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (2N, 20 ml) acuoso, se agitó durante 30 min y se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para obtener 2-(bencilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**24a**) (240 mg, 0,78 mmol, 58 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+): 307.3 (M+1)

Etapa 2: Preparación de 1-(2-(bencil(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**24b**)

La reacción de 2-(bencilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**24a**) (240 mg, 0,78 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (171 mg, 0,78 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$; 0 a 40 %] 1-(2-(bencil(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**24b**) (38 mg, 0,075 mmol, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 y 8.52 (2t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.25 – 8.11 (m, 1H), 7.80 – 7.66 (m, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 1H), 7.56 – 7.36 (m, 5H), 7.34 – 7.10 (m, 6H), 5.58 (s, 2H), 4.83 y 4.46 (2s, 2H), 4.43 y 4.34 (2d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.21 y 3.95 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.06, -121.35; MS (ES+): 508.5 (M+1); (ES-) 506.5 (M-1); *(en función de NMR, el compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación 2:1)*

Esquema 25

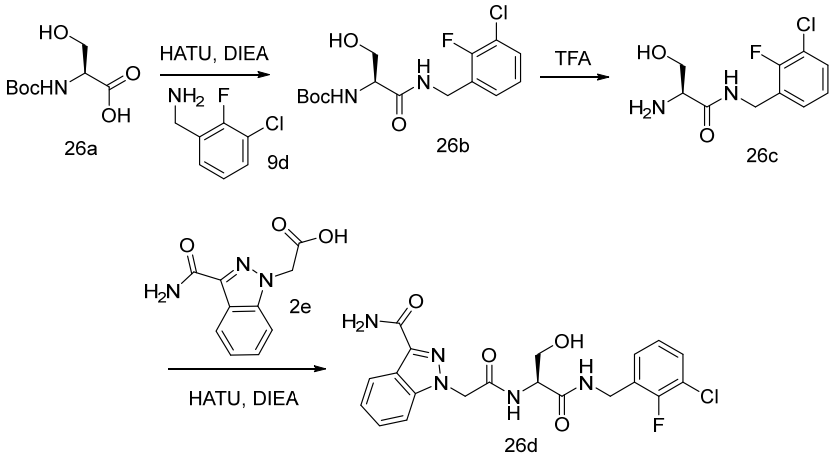


Preparación de 3-(3-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-3-isopropilureido)-1H-indol-1-carboxamida (**25a**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (90 mg, 0,35 mmol) con 1-carbamoil-1H-indol-3-carbonil azida (**11a**) (80 mg, 0,35 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 11 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 24 g que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ de 0-30 %) 3-(3-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-3-isopropilureido)-1H-indol-1-carboxamida (**25a**) (9 mg, 6 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 1H, D_2O

intercambiable), 8.82 – 8.70 (m, 1H, D_2O intercambiable), 8.30 – 8.22 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.32 (m, 4H, 2H, D_2O intercambiable), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 4.56 – 4.33 (m, 3H), 3.97 (s, 2H), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.07; MS (ES+): 460.5 (M+1), 482.49 (M+Na); MS (ES-): 458.44 (M-1).

Esquema 26



Preparación de (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**26d**)

Etapa 1: Preparación de (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)carbamato (**26b**)

La reacción de ácido (S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropanoico (**26a**) (389 mg, 1,9 mmol) con 3-cloro-2-fluorobencilamina (**9d**) (252 mg, 1,58 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)carbamato (**26b**) que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+): 369.4 (M+Na), MS (ES-): 381.3 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-3-hidroxipropanamida (**26c**)

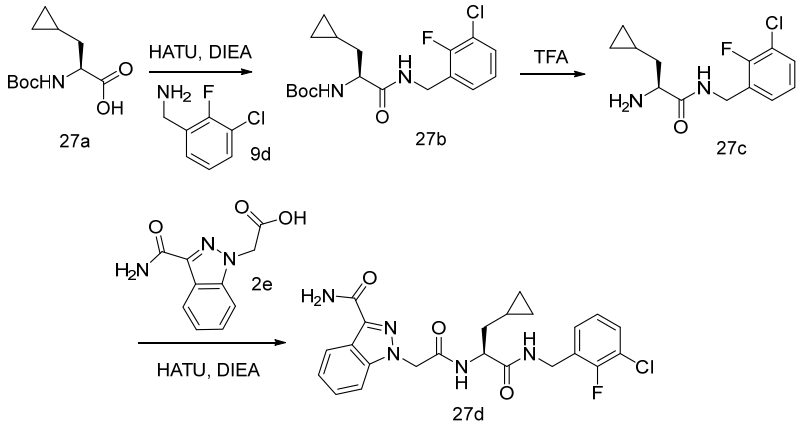
La reacción de (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)carbamato (**26b**) (548 mg, 1,58 mmol) de la etapa anterior con TFA (2,19 ml, 28,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-3-hidroxipropanamida (**26c**), sal de TFA que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES+): 247.3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-hidroxi-1-

oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**26d**)

La reacción de (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-3-hidroxipropanamida (**26c**) (390 g, 1,58 mmol), sal de TFA de la Etapa 2 anterior con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (416 mg, 1,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$; 0 a 100 %] (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**26d**) (16 mg, 2 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 – 8.57 (m, 2H, D_2O intercambiable), 8.18 (dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.64 (dt, J = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.37 (m, 3H), 7.33 – 7.22 (m, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 5.40 – 5.22 (m, 2H), 5.13 (t, J = 5.3 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 4.42 – 4.29 (m, 3H), 3.70 – 3.59 (m, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 8.17 – 8.09 (m, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.34 – 7.17 (m, 2H), 7.06 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.40 – 5.14 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.28 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.76 – 3.54 (m, 2H); MS (ES+): 448.5 (M+1), 470.5 (M+Na); MS (ES-): 446.4 (M-1), 482.4 (M+Cl).

Esquema 27



Preparación de (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**27d**)

Etapa 1: Preparación de (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-il)carbamato (**27b**)

La reacción de ácido (S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-ciclopropilpropanoico (**27a**) (575 mg, 2,51 mmol, preparada de acuerdo al método informado por Hendricks, Robert Than et al; en publicación de solicitud de patente estadounidense, 20110230462) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-ciclopropil-1-

oxopropan-2-il)carbamato (**27b**) que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+): 393.3 (M+Na); MS (ES-): 405.4 (M+Cl).

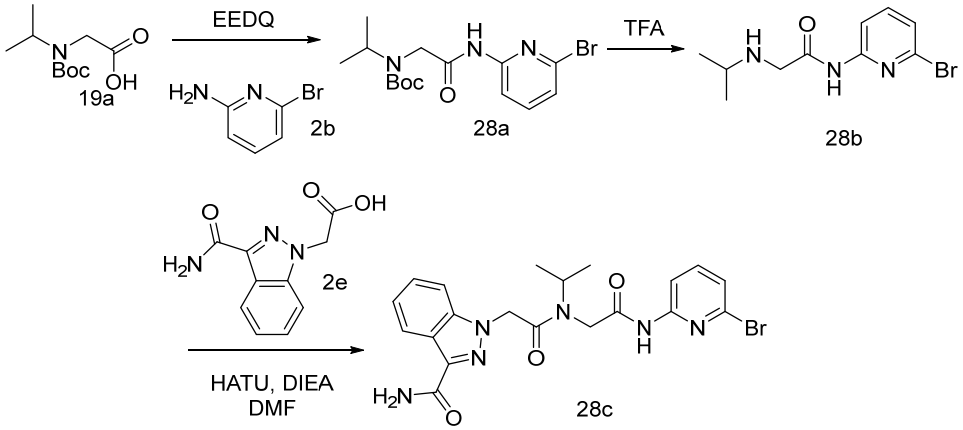
Etapa 2: Preparación de (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-3-ciclopropilpropanamida (**27c**)

La reacción de (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-il)carbamato (**27b**) (930 mg, 2,51 mmol) de la etapa anterior con TFA (3,48 ml, 45,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-3-ciclopropilpropanamida (**27c**), sal de TFA que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES+): 271.3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**27d**)

La reacción de (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-3-ciclopropilpropanamida (**27c**) (679 g, 2,51 mmol), sal de TFA de la Etapa 2 anterior con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (660 mg, 3,01 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-ciclopropil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**27d**) (93 mg, 8 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 – 8.56 (m, 2H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 3H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.45 – 4.25 (m, 3H), 1.73 – 1.36 (m, 2H), 0.79 – 0.63 (m, 1H), 0.46 – 0.25 (m, 2H), 0.15 – 0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ 120.97; MS (ES+): 472.5 (M+1), 494.5 (M+Na); (ES-): 470.4 (M-1), 506.5 (M+Cl).

Esquema 28



Preparación de 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**28c**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil (2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)carbamato (**28a**)

La reacción de ácido 2-((ter-butoxicarbonil)(isopropil)amino)acético (**19a**) (0.65 g, 2,99 mmol) con 6-bromopiridin-2-amina (**2b**) (0,78 g, 4,49 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con MeOH en CHCl3 de 0-20 %] ter-butil (2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)carbamato (**28a**) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

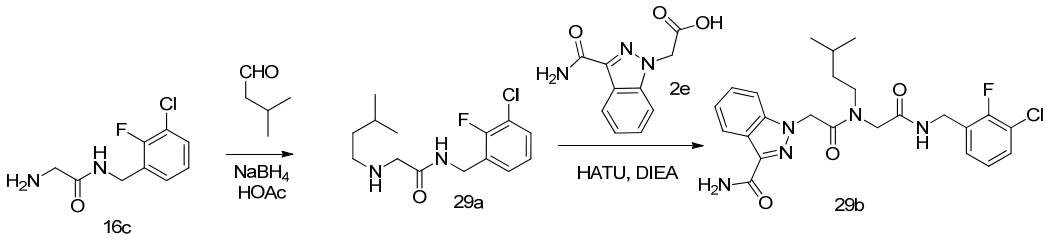
Etapa 2: Preparación de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(isopropilamino)acetamida (**28b**)

La reacción de ter-butil (2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)carbamato (**28a**) de la Etapa 1 anterior con TFA (1,15 ml, 14,96 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 20 %] N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(isopropilamino)acetamida (**28b**) (340 mg, 1,25 mmol, 42 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES+): 272.3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**28c**)

La reacción de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(isopropilamino)acetamida (**28b**) (100 mg, 0,26 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (62 mg, 0,29 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**28c**) (70 mg, 0,15 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 y 10.77 (2s, 1H), 8.24 – 7.95 (m, 2H), 7.87 – 7.54 (m, 3H), 7.51 – 7.14 (m, 4H), 5.62 y 5.46 (2s, 2H), 4.606 – 4.332 (m, 1H), 4.43 y 4.03 (2s, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ES+): 473.4 (M+1); *(en función de NMR, el compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación 1,2:1)*

Esquema 29



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**29b**)

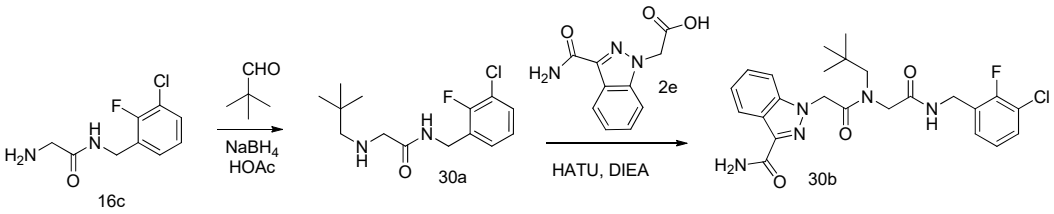
Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopentilamino)acetamida (**29a**)

La reacción de 2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**16c**) (337 mg, 1,56 mmol) con isovaleraldehído (147 mg, 1,711 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 24 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopentilamino)acetamida (**29a**) (120 mg, 0,42 mmol, 27 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 1H), 4.36 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 2H), 1.66 – 1.43 (m, 1H), 1.36 – 1.16 (m, 3H), 0.82 (d, J = 6.6 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.38; MS (ES+): 287.4 (M+1); (ES-): 285.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopentilamino)acetamida (**29a**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopentilamino)acetamida (**29a**) (100 mg, 0,35 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (84 mg, 0,384 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopentilamino)acetamida (**29a**) (100 mg, 0,21 mmol, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 y 8.49 (2t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 1H), 7.62 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.33 (m, 3H), 7.29 – 7.09 (m, 2H), 5.56 y 5.47 (2s, 2H), 4.46 y 4.34 (2d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.23 y 3.94 (2s, 2H), 3.52 – 3.39 (m, 1H), 3.30 – 3.15 (m, 1H), 1.66 – 1.37 (m, 2H), 1.37 – 1.15 (m, 1H), 0.93 y 0.80 (2d, J = 6.4 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120.92, -121.31; MS (ES+): 473.4 (M+1); *(en función de NMR, el compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación 3:2)*

Esquema 30



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(neopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**30b**)

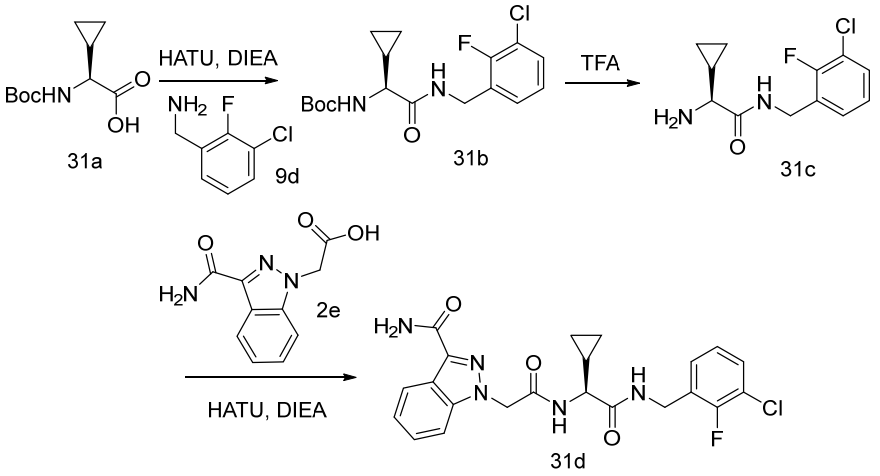
Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(neopentilamino)acetamida (**30a**)

La reacción de 2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**16c**) (300 mg, 1,39 mmol) con trimetilacetaldehído (131 mg, 1,523 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 24 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(neopentilamino)acetamida (**30a**) (200 mg, 0,7 mmol, 50 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.90 – 2.74 (m, 2H), 2.41 (s, 1H), 1.16 (d, J = 2.9 Hz, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.08; MS (ES+): 287.4 (M+1); (ES-) 285.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(neopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**30b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(neopentilamino)acetamida (**30a**) (130 mg, 0,45 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (109 mg, 0,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(neopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**30b**) (100 mg, 0,21 mmol, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 – 7.58 (m, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.31 (m, 3H), 7.30 – 7.15 (m, 2H), 5.61 – 5.37 (m, 2H), 4.47 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 1.14 – 0.71 (m, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120.96; MS (ES+): 488.5 (M+1); (ES-): 486.5 (M-1).

Esquema 31



Preparación de (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-ciclopropil-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**31d**)

Etapa 1: Preparación de (S)-ter-butil (2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-ciclopropil-2-oxoetil)carbamato (**31b**)

La reacción de ácido (S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-ciclopropilacético (**31a**) (232 mg, 1,08 mmol, preparada de acuerdo al método informado por Hendricks, Robert Than et al; en publicación de solicitud de patente estadounidense 2011/0230462) con 3-cloro-2-fluorobencilamina (**9d**) (172 mg, 1,08 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-ter-butil (2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-ciclopropil-2-oxoetil)carbamato (**31b**) que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES-): 391.3 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-ciclopropilacetamida (**31c**)

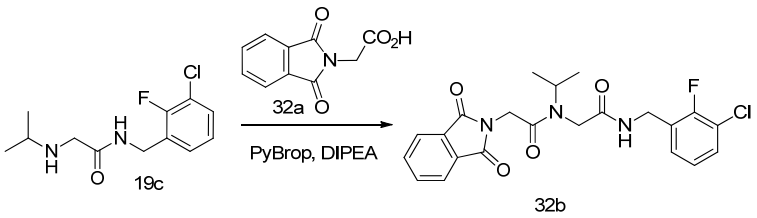
La reacción de (S)-ter-butil (2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-ciclopropil-2-oxoetil)carbamato (**31b**) (378 mg, 1,06 mmol) de la Etapa 1 anterior con TFA (1,5 ml, 19,07 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-ciclopropilacetamida (**31c**), sal de TFA que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES+): 257.3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-ciclopropil-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**31d**)

La reacción de (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-ciclopropilacetamida (**31c**) (272 mg, 1,06 mmol), sal de TFA de la Etapa 2 anterior con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (279 mg, 1,27 mmol) de acuerdo con el procedimiento

informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$; 0 a 30 %] (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-ciclopropil-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**31d**) (21 mg, 0,046 mmol, 4 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 8.62 (t, J = 5.8 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 – 7.60 (m, 2H), 7.54 – 7.36 (m, 3H), 7.32 – 7.20 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.49 – 4.24 (m, 2H), 3.77 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 1.17 – 1.00 (m, 1H), 0.59 – 0.41 (m, 3H), 0.37 – 0.22 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.16; MS (ES+): 480.5 (M+Na); (ES-): 456.4 (M-1), 492.4 (M+Cl).

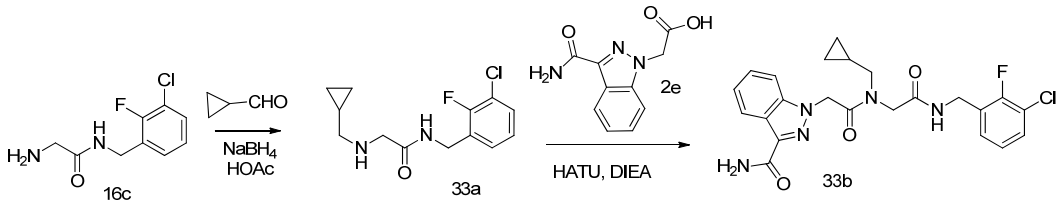
Esquema 32



Preparación de N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-N-isopropilacetamida (**32b**)

A una solución de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (195 mg, 0,75 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,66 ml, 3,77 mmol) y ácido 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acético (**32a**) (186 mg, 0,9 mmol) en DMF (6 ml) se agregó fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop, 422 mg, 0,9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0-100 %] para obtener N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-N-isopropilacetamida (**32b**) (103 mg, 0,23 mmol, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 & 8.34 (2t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.97 – 7.82 (m, 4H), 7.55 – 7.33 (m, 2H), 7.28 – 7.06 (m, 1H), 4.64 – 4.17 (m, 5H), 4.13 & 3.81 (2s, 2H), 1.20 & 0.96 (2d, J = 6.6 Hz, 6H).; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.07, -121.49 *(en función de NMR, el compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación ~1:1);* MS (ES+)**:** 446.5 (M+1), 468.4 (M+Na); (ES-) 444.5 (M-1); Análisis calculado para $C_{22}H_{21}ClFN_3O_4$: C, 59.26; H, 4.75; N, 9.42; Encontrado: C, 58.86; H, 4.84; N, 9.36.

Esquema 33



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropilmetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**33b**)

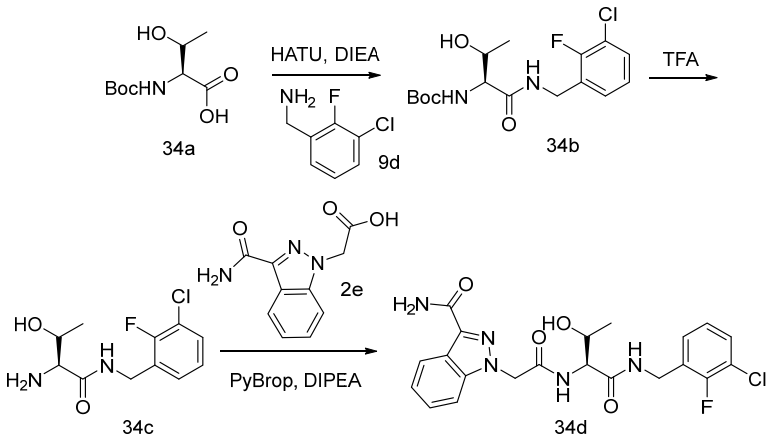
Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((ciclopropilmetil)amino)acetamida (**33a**)

La reacción de 2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**16c**) (250 mg, 1,15 mmol) con ciclopropancarbaldehído (89 mg, 1,27 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 24 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((ciclopropilmetil)amino)acetamida (**33a**) (190 mg, 38 % de rendimiento); MS (ES+): 271.3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropilmetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**33b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((ciclopropilmetil)amino)acetamida (**33a**) (190 mg, 0,7 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (169 mg, 0,77 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropilmetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**33b**) (41 mg, 0,087 mmol, 12 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.96 – 8.39 (m, 1H), 8.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.87 – 7.66 (m, 1H), 7.62 – 7.03 (m, 7H), 5.54 (2s, 2H), 4.57 – 3.98 (m, 4H), 3.46 – 3.39 (m, 1H), 3.22 – 2.99 (m, 1H), 1.22 – 0.69 (m, 1H), 0.62 – 0.04 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120.74, 121.14; MS (ES+): 472.5 (M+1), 494.5 (M+Na); 470.6 (M-1).

Esquema 34



Preparación de 1-(2-(((2S,3R)-1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**34d**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil ((2S,3R)-1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbamato (**34b**)

La reacción de ácido (2S,3R)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxibutanoico (**34a**) (481 mg, 2,19 mmol) con 3-cloro-2-fluorobencilamina (**9d**) (350 mg, 2,19 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación ter-butil ((2S,3R)-1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbamato (**34b**) que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación de (2S,3R)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-3-hidroxibutanamida (**34c**)

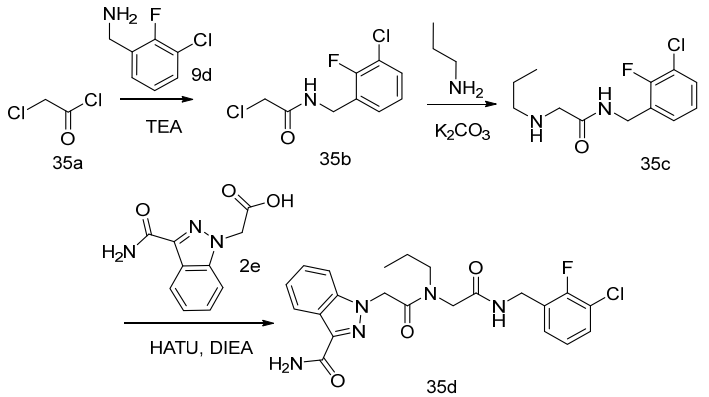
La reacción de ter-butil ((2S,3R)-1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)carbamato (**34b**) (791 mg, 2,19 mmol) de la Etapa 1 anterior con TFA (3,04 ml, 39,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación (2S,3R)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-3-hidroxibutanamida (**34c**), sal de TFA que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de 1-(2-(((2S,3R)-1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**34d**)

La reacción de (2S,3R)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-3-hidroxibutanamida (**34c**) (680 mg, 2,61 mmol), sal de TFA de la Etapa 2 anterior con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (572 mg, 2,61 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 32 produjo después de la preparación 1-(2-(((2S,3R)-1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-3-hidroxi-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**34d**) (28 mg, 0,061 mmol, 2 % de rendimiento) como un sólido blancuzco;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 8.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 3H), 7.34 – 7.22 (m, 2H), 7.18 – 7.05 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.07 (d, J = 4.7 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 4.37 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 8.3, 3.9 Hz, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.36; MS (ES+): 484.5 (M+Na); (ES-) 460.5 (M-1), 496.4 (M+Cl).

Esquema 35



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(propil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-indazol-3-carboxamida (**35d**)

Etapa 1: Preparación de 2-cloro-*N*-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**)

A una solución de cloruro de 2-cloroacetilo (**35a**) (1,04 g, 9,21 mmol) y trietilamina (1,93 ml, 13,81 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC se agregó (3-cloro-2-fluorofenil)metanamina (**9d**) (1,47 g, 9,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía [sílice (24 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 40 %] para obtener 2-cloro-*N*-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (1,2 g, 5,08 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 4.37 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.08; MS (ES+) 236.2 (M+1); 234.1 (M-2).

Etapa 2: Preparación de *N*-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(propilamino)acetamida (**35c**)

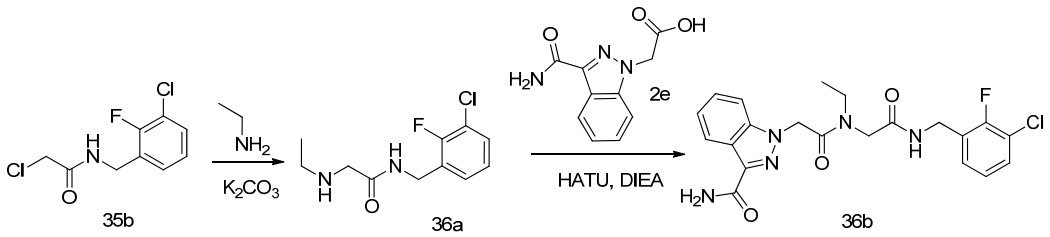
A una solución de 2-cloro-*N*-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (600 mg, 2,54 mmol) en CH_3CN (10 ml) se agregaron propan-1-amina (300 mg, 5,08 mmol) y K_2CO_3 (878 mg, 6,35 mmol) y se calentó a 60 °C durante 5 h. El sólido inorgánico se

retiró mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] para obtener *N*-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(propilamino)acetamida (**35c**) (468 mg, 1,81 mmol, 71 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.39 (m, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 1H), 7.22 – 7.11 (m, 1H), 4.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.16 (s, 1H), 1.50 – 1.29 (m, 2H), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.68; MS (ES+) 259.4 (M+1); 257.3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(propil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-indazol-3-carboxamida (**35d**)

La reacción de *N*-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(propilamino)acetamida (**35c**) (130 mg, 0,50 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (121 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(propil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-indazol-3-carboxamida (**35d**) (155 mg, 0,34 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.84 y 8.48 (2t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.23 – 8.13 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.03 (m, 7H), 5.56 y 5.47 (2s, 2H), 4.46 y 4.33 (2d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.24 y 3.95 (2s, 2H), 3.49 – 3.38 (m, 1H), 3.25 – 3.13 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 0.93 y 0.77 (2t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.25, 121.63; MS (ES+) 482.5 (M+Na); 458.4 (M-1).

Esquema 36



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(etil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**36b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(etilamino)acetamida (**36a**)

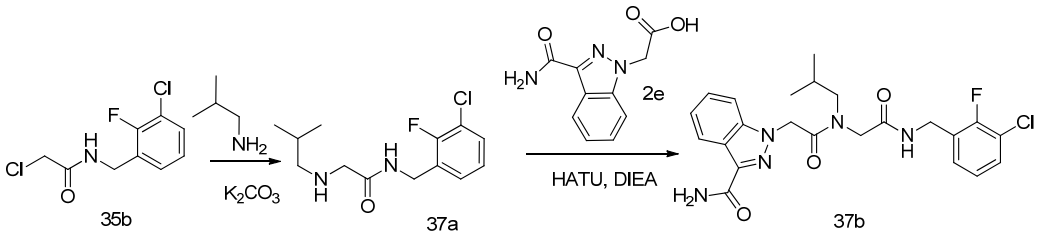
La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (600 mg, 2,54 mmol) con clorhidrato de etanamina (415 mg, 5,08 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(etilamino)acetamida (**36a**) (494 mg, 2,02 mmol, 79 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ

8.39 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 1H), 4.37 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.50 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.25 (s, 1H), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.72; MS (ES+) 245.3 (M+1); 243.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(etil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**36b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(etilamino)acetamida (**36a**) (174 mg, 0,71 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (171 mg, 0,78 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(etil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**36b**) (69 mg, 0,156 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.85 y 8.49 (2t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.09 (m, 7H), 5.57 y 5.45 (2s, 2H), 4.46 y 4.34 (2d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.24 y 3.95 (2s, 2H), 3.56 – 3.24 (m, 2H), 1.23 y 0.97 (2t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.28, 121.65; MS (ES+) 468.5 (M+Na); 444.5 (M-1); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación 1:1]*

Esquema 37



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**37b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isobutilamino)acetamida (**37a**)

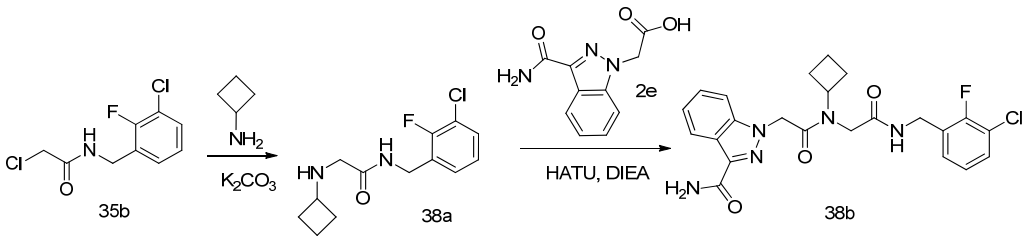
La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (200 mg, 0,85 mmol) con isobutilamina (124 mg, 1,7 mmol), de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isobutilamino)acetamida (**37a**) (50 mg, 0,18 mmol, 22 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+): 273.4 (M+1); (ES-) 271.3 (M-1)

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**37b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isobutilamino)acetamida (**37a**) (54 mg, 0,2 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (48 mg, 0,22 mmol)

de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ de 0 a 40 %] para obtener 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**37b**) (48 mg, 0,1 mmol, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 y 8.48 (2t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 1H), 7.59 – 7.00 (m, 7H), 5.54 y 5.50 (2s, 2H), 4.53 – 3.86 (m, 4H), 3.34 – 2.97 (m, 2H), 2.10 – 1.65 (m, 1H), 0.99 y 0.79 (2d, *J* = 6.6 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, 121.64; MS (ES+): 474.5 (M+1); (ES-): 472.4 (M-1); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación 3:2]*

Esquema 38



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**38b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclobutilamino)acetamida (**38a**)

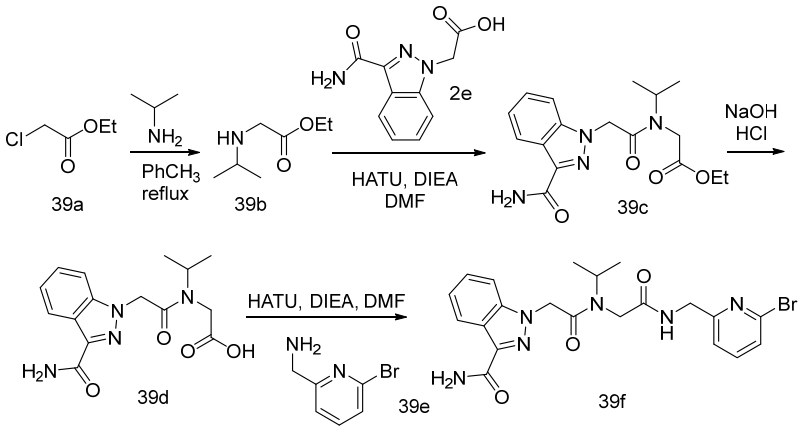
La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (530 mg, 2,25 mmol) con ciclobutanamina (319 mg, 4,49 mmol), de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclobutilamino)acetamida (**38a**) (523 mg, 1,93 mmol, 86 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 4.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.18 – 3.07 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 2H), 1.75 – 1.44 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.68; MS (ES+): 271.4 (M+1); (ES-): 269.3 (M-1);

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**38b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclobutilamino)acetamida (**38a**) (210 mg, 0,78 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (187 mg, 0,85 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-

oxoetil)(ciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**38b**) (298 mg, 0,63 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 y 8.43 (2t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 – 7.02 (m, 7H), 5.56 y 5.42 (s, 2H), 4.75 – 4.50 (m, 1H), 4.49 – 4.02 (m, 4H), 2.30 – 2.09 (m, 2H), 2.03 – 1.86 (m, 2H), 1.74 – 1.46 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.23, 121.61; MS (ES+): 494.5 (M+Na); ES(-): 470.4 (M-1); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación 2:3]*

Esquema 39



Preparación de 1-(2-((2-(((6-bromopiridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**39f**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(isopropilamino)acetato (**39b**)

Una solución agitada de propan-2-amina (22,94 ml, 269 mmol) y etil 2-cloroacetato (**39a**) (19,21 ml, 180 mmol) en tolueno (200 ml) se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó salmuera (300 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, 80 g que se eluyó con EtOAc en hexanos de 0-30 %) para obtener etil 2-(isopropilamino)acetato (**39b**) (18,78 g, 129 mmol, 72 % de rendimiento) como un semisólido amarillo; MS (ES+): 146.2 (M+1); (ES-) 180.1 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-isopropilacetamido)acetato (**39c**)

La reacción de etil 2-(isopropilamino)acetato (**39b**) (4,42 g, 30,4 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (4,00 g, 18,25 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación etil 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-isopropilacetamido)acetato (**39c**) como un aceite amarillo oscuro que se usó como tal en la siguiente etapa.

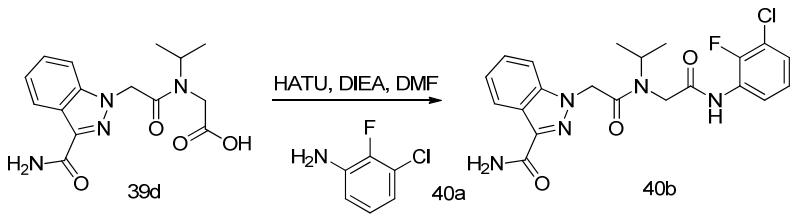
Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-isopropilacetamido)acético (**39d**)

A una solución de etil 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-isopropilacetamido)acetato (**39c**) (3,00 g, 8,66 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a temperatura ambiente se agregó hidróxido de sodio (0,762 g, 19,05 mmol) en 30 ml de H_2O) y se agitó durante la noche. El acetonitrilo se retiró mediante evaporación al vacío y la capa acuosa se basificó con NaOH 1 N, se lavó con éter. La capa acuosa básica se acidificó con HCl 1 N helado y el sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se secó al vacío para obtener ácido 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-isopropilacetamido)acético (**39d**) (1,53 g, 4,81 mmol, 55,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 341.4 (M+Na); (ES-) 317.4 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(2-((2-(((6-bromopiridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**39f**)

La reacción de ácido 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-isopropilacetamido)acético (**39d**) (0,15 g, 0,47 mmol) con (6-bromopiridin-2-il)metanamina (**39e**) (0,115 g, 0,613 mmol), de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, 24 g que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0-100 %) 1-(2-((2-(((6-bromopiridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**39f**) (65 mg, 0,13 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido blancuzco, que era una mezcla de los rotámeros del análisis NMR; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 & 8.46 (2t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.23 – 8.12 (m, 1H), 7.78 – 7.18 (m, 8H), 5.59 & 5.46 (2s, 2H), 4.63 – 4.50 (m, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.7 Hz) & 4.31 (d, *J* = 6.1 Hz) (2d, 2H), 4.25 & 3.85 (2s, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz) & 1.02 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz) (d &dd, 6H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ 8.17 – 8.09 (m, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.61 – 7.33 (m, 4H), 7.31 – 7.16 (m, 1H), 5.57 (s) & 5.42 (s) (2s, 2H), 4.59 – 4.46 (m, 1H), 4.43 (s) & 4.29 (2s, 2H), 4.19 (s, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz) & 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); MS (ES+): 487.5, 489.5 (M+2), 509.5, 511.5 (M+Na); (ES-): 485.4, 487.5 (M-1), 521.4, 523.4 (M+Cl).

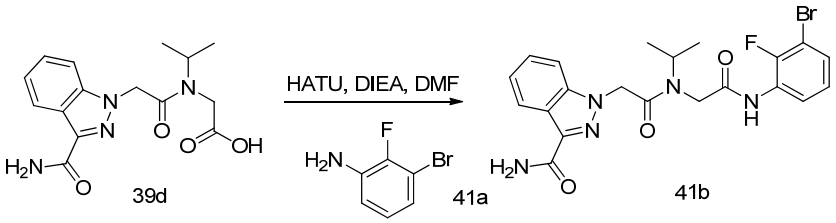
Esquema 40



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**40b**)

La reacción de ácido 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-isopropilacetamido)acético (**39d**) (0,15 g, 0,47 mmol) con 3-cloro-2-fluoroanilina (**40a**) (0,089 g, 0,613 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, 24 g que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0-30 %) 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**40b**) (51 mg, 0,11 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 & 9.86 (2s, 1H), 8.29 – 8.10 (m, 1H), 8.02 – 7.51 (m, 3H), 7.51 – 7.06 (m, 5H), 5.63 & 5.48 (s, 2H), 4.79 – 3.92 (m, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.6 Hz) & 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.60; *(en función de NMR, el compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación ~2:3)*; MS (ES+): 446.5 (M+1); MS (ES-): 444.4 (M-1), 480.4 (M+Cl).

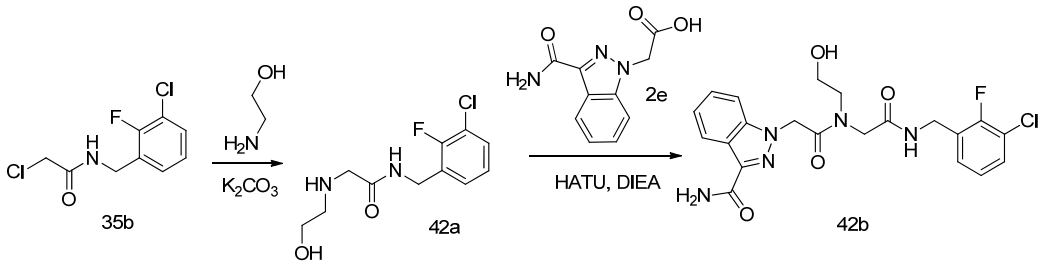
Esquema 41



Preparación de 1-(2-((2-((3-bromo-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida **(41b**)

La reacción de ácido 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-isopropilacetamido)acético (**39d**) (0,15 g, 0,47 mmol) con 3-bromo-2-fluoroanilina (**41a**) (90 mg, 0,47 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, 24 g que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ de 0-100 %) 1-(2-((2-((3-bromo-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**41b**) (48 mg, 0,1 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 & 9.85 (2s, 1H), 8.28 – 7.02 (m, 9H), 5.63 & 5.49 (2s, 2H), 4.83 – 3.91 (m, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.5 Hz) 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118.22 (d, *J* = 3.7 Hz); *(en función de NMR, el compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación ~2:3)*; MS (ES+): 490.4, 492.5 (M+2); MS (ES-): 488.3, 490.3 (M-2).

Esquema 42



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(2-hidroxietil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**42b**)

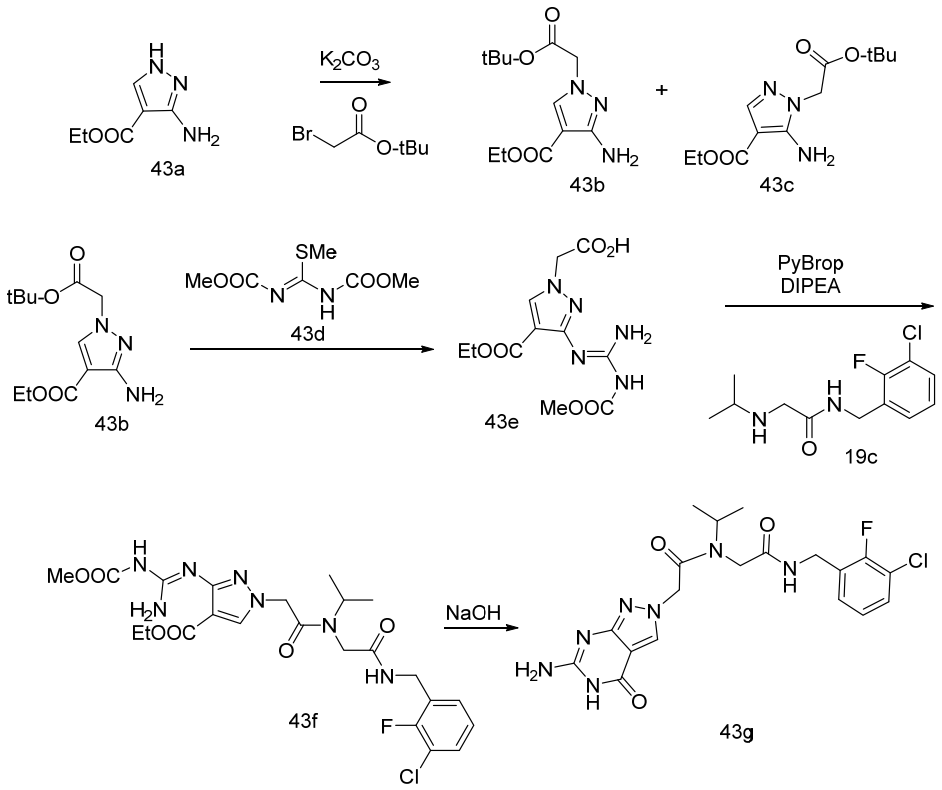
Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2-hidroxietil)amino)acetamida (**42a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (500 mg, 2,12 mmol) con 2-aminoetanol (259 mg, 4,24 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2-hidroxietil)amino)acetamida (**42a**) (402 mg, 1,54 mmol, 73 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.52 – 3.40 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.55 (t, J = 5.6 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.53 (pico de TFA), -121.72; MS (ES+): 261.3 (M+1), 283.3 (M+Na); (ES-): 259.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(2-hidroxietil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**42b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2-hidroxietil)amino)acetamida (**42a**) (210 mg, 0,81 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (194 mg, 0,89 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(2-hidroxietil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**42b**) (128 mg, 0,28 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 y 8.57(2t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 1H), 7.60 – 7.00 (m, 7H), 5.66 y 5.43 (2s, 2H), 5.24 y 4.76 2 (2t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.49 – 4.32 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.72 – 3.55 (m, 3H), 3.51 – 3.39 (m, 1H), 3.34 – 3.26 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.33, 121.63; MS (ES-): 460.5 (M-1); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación 2:5].*

Esquema 43



Preparación de 2-(6-amino-4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (4**3g**)

Etapa 1: Preparación de etil 3-amino-1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilato (**43c**)

A una solución de etil 3-amino-1H-pirazol-4-carboxilato (**43a**) (5 g, 31,6 mmol) y ter-butil 2-bromoacetato (5,60 ml, 37,9 mmol) en DMF (20 ml) se agregó carbonato de potasio (6,55 g, 47,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice que se eluyó con hexanos/EtOAc (1:0 a 2:1) para obtener etil 3-amino-1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilato (**43b**) (1,16 g, 14 %) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES$^+$: 270.4 (M + 1) y 292.4 (M + Na); y etil 5-amino-1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilato (**43c**) (1,56 g, 18 %) como una goma marrón. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES$^-$): 268.3 (M–1) y 304.3

(M+Cl).

Etapa 2: Preparación de ácido (E)-2-(3-(amino(metoxicarbonilamino)metilenamino)-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il)acético (**43e**)

Una mezcla de etil 3-amino-1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilato (**43b**) (571 mg, 2,12 mmol) y metiléster del ácido (Z)-(metoxicarbonilamino)(metiltio)metilencarbámico (**43d**) (646 mg) en ácido acético (5 ml) se calentó con agitación a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se trituró con $CHCl_3$ y luego se filtró, se lavó con $CHCl_3$, y se secó al vacío para obtener ácido (E)-2-(3-(amino(metoxicarbonilamino)metilenamino)-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il)acético (**43e**) (290 mg, 44 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.81 (bs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 314 (M+1),

Etapa 3: Preparación de (E)-etil 3-(amino(metoxicarbonilamino)metilenamino)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilato (**43f**)

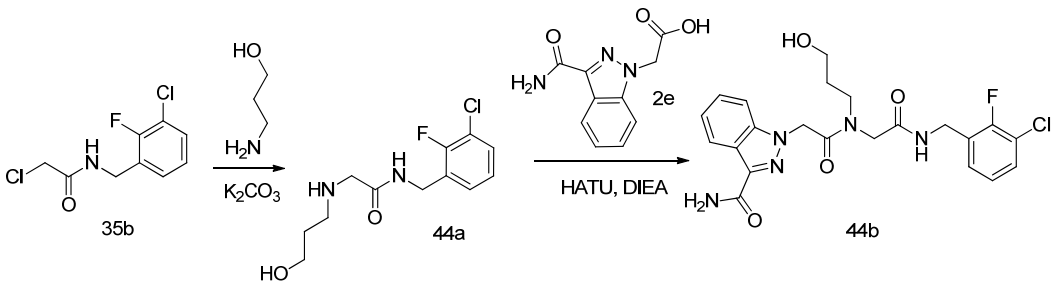
La reacción de ácido (E)-2-(3-(amino(metoxicarbonilamino)metilenamino)-4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il)acético (**43e**) (80 mg, 0,26 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (79 mg, 0,306 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice que se eluyó con $CHCl_3$/MeOH (1:0 a 19:1) para obtener (E)-etil 3-(amino(metoxicarbonilamino)metilenamino)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilato (**43f**) (64 mg, 45 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR ((300 MHz, DMSO-d_6) (como una mezcla de dos rotámeros): δ 11.60 (s, 1H), 8.75 & 8.33 (2t, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (d, J = 13.5 Hz, 1H),7.59 – 7.05 (m, 3H), 5.25 & 5.05 (2s, 2H), 4.64 – 4.50 & 4.17 – 3.98 (2m, 1H), 4.46 – 4.22 (m, 4H), 4.07 & 3.83 (2s, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.35 – 0.92 (m, 9H); ^{19}F NMR(282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.28 , -121.69 ; MS (ES+): 554.6 (M+1) & 556.6 (M+3); MS (ES-): 588.6 y 590.6 (M+Cl).

Etapa 4: Preparación de 2-(6-amino-4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**43g**)

A una solución de (E)-etil 3-(amino(metoxicarbonilamino)metilenamino)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilato (**43f**) (54 mg, 0,097 mmol) en MeOH (8 ml) se agregó con hidróxido de sodio

acuoso 1 N (0,49 ml, 0,98 mmol) y se sometió a reflujo durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente se concentró al vacío para retirar MeOH, se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó con HCl 4 N. El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se secó al vacío para obtener 2-(6-amino-4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**43g**) (15 mg, 34 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ10.35 & 10.33 (2s,1H), 8.74 & 8.36 (2t, 1H), 8.14 & 8.13 (2s, 1H), 7.60 – 7.07 (m, 3H), 6.20 (bs, 2H), 5.21 & 5.03 (2s, 2H), 4.41 (d, *J* = 5.6 Hz) & 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.64 – 4.48 & 4.21 – 4.05 (2m, 1H), 4.10 & 3.83 (2s, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.4 Hz) & 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.35 , -121.73 . MS (ES+): 450.5 (M+1).

Esquema 44



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(3-hidroxipropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**44b**)

Etapa 1: Preparación de *N*-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((3-hidroxipropil)amino)acetamida (**44a**)

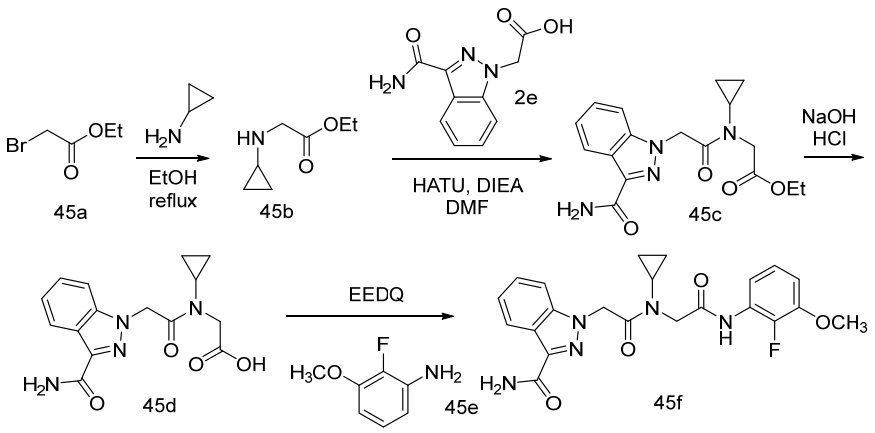
La reacción de 2-cloro-*N*-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (500 mg, 2,12 mmol) con 2-aminoetanol (318 mg, 4,24 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((3-hidroxipropil)amino)acetamida (**44a**) (494 mg, 2,02 mmol, 73 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.45 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.56 – 2.52 (m, 1H), 1.61 – 1.49 (m, 2H); MS (ES^+) 275.4 (M+1); MS (ES^-), 273.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(3-hidroxipropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**44b**)

La reacción de *N*-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((3-hidroxipropil)amino)acetamida

(**44a**) (120 mg, 0,44 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (105 mg, 0,48 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(3-hidroxipropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**44b**) (59 mg, 0,12 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.86 (t, *J* = 5.5 Hz) & 8.51 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.60 – 7.06 (m, 7H), 5.63 & 5.45 (2s, 2H), 4.82 – 4.29 (m, 3H), 4.26 & 3.94 (2s, 2H), 3.65 – 3.48 (m, 2H), 3.35 – 3.23 (m, 2H), 1.89 – 1.46 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.30, 121.64; MS (ES$^+$) 476.5 (M+1); MS (ES$^-$), 510.5 (M+Cl); HPLC, temperatura ambiente 4,005 min, 93.5338% *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación 2:5]*.

Esquema 45



Preparación de 1-(2-(ciclopropil(2-((2-fluoro-3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**45f**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(ciclopropilamino)acetato (**45b**)

La reacción de etil 2-bromoacetato (**45a**) (10 g, 59,9 mmol) con ciclopropilamina (16,88 ml, 240 mmol) en etanol (80 ml) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 39 produjo después de la preparación etil 2-(ciclopropilamino)acetato (**45b**) (7,2 g, 50,3 mmol, 84 % de rendimiento) como un líquido de color naranja claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.37 - 0.28 (m, 2H), 0.24 - 0.17 (m, 2H); MS (ES+) 144.2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acetato (**45c**)

La reacción de etil 2-(ciclopropilamino)acetato (**45b**) (1,57 g, 10,95 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (2 g, 9,12 mmol) de acuerdo con el

procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación etil 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acetato (**45c**) (2 g, 5,81 mmol, 64 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.26 (ddd, J = 7.9, 6.9, 0.9 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.16 - 3.99 (m, 4H), 3.15 - 3.02 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.03 - 0.88 (m, 2H); MS (ES+): 345.5 (M+1), 367.4 (M+Na), MS (ES-): 379.5 (M+Cl).

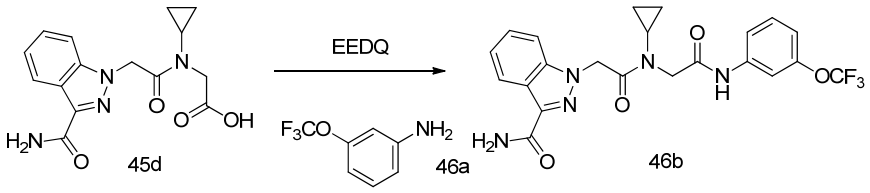
Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acético (**45d**)

Hidrólisis del éster de etil 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acetato (**45c**) (1,8 g, 5,23 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 39 produjo después de la preparación ácido 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acético (**45d**) (1,5 g, 4,74 mmol, 91 % de rendimiento) como una espuma de color naranja claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.76 (s, 1H), 8.18 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (dt, J = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.26 (ddd, J = 8.0, 6.8, 0.9 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 1.06 - 0.86 (m, 4H).

Etapa 4: Preparación de 1-(2-(ciclopropil(2-((2-fluoro-3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**45f**)

La reacción de ácido 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acético (**45d**) (0,12 g, 0,38 mmol) con 2-fluoro-3-metoxianilina (0,054 g, 0,379 mmol) (**45e**) (54 mg, 0,379 mmol), de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, 12 g que se eluyó con MeOH/EtOAc (9:1) en hexano 0-100 %] 1-(2-(ciclopropil(2-((2-fluoro-3-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**45f**) (70 mg, 0,159 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.18 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.59 – 7.34 (m, 3H), 7.32 – 7.20 (m, 1H), 7.06 (td, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.98 – 6.86 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 1.05 – 0.91 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -147.62; MS (ES+): 440.5 (M+1), 462.5 (M+Na), MS (ES-): 438.5 (M-1).

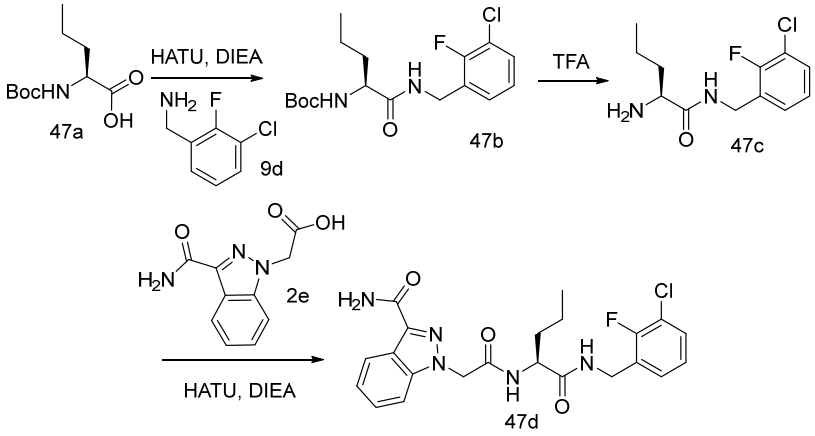
Esquema 46



Preparación de 1-(2-(ciclopropil(2-oxo-2-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)etil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**46b**)

La reacción de ácido 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acético (**45d**) (0,12 g, 0,38 mmol) con 23-(trifluorometoxi)anilina (**46a**) (67 mg, 0,379 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, 12 g que se eluyó con MeOH/EtOAc (9:1) en hexano 0-100 %] 1-(2-(ciclopropil(2-oxo-2-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)etil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**46b**) (65 mg, 0,137 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.52 - 7.33 (m, 4H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 7.09 - 6.95 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 1.11 - 0.89 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -56.72; MS (ES+): 476.5 (M+1), 498.5 (M+Na), MS (ES-): 474.5 (M-1).

Esquema 47



Preparación de (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxopentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**47d**)

Etapa 1: Preparación de (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxopentan-2-il)carbamato (**47b**)

La reacción de ácido (S)-2-((ter-butoxicarbonil)amino)pentanoico (**47a**) (412 mg, 1,9 mmol) con 3-cloro-2-fluorobencilamina (**9d**) (252 mg, 1,58 mmol) de acuerdo con el

procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxopentan-2-il)carbamato (**47b**) que se usó como tal en la siguiente etapa. MS (ES+): 381.45 (M+Na); (ES-): 393.34 (M+Cl).

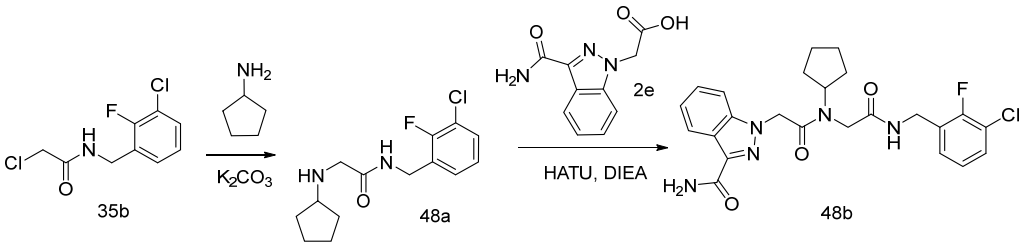
Etapa 2: Preparación de (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)pentanamida (**47c**)

La reacción de (S)-ter-butil (1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxopentan-2-il)carbamato (**47b**) (567 mg, 1,58 mmol) con TFA (2,19 ml, 28,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)pentanamida (**47c**) que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+): 259.4 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxopentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**47d**)

La reacción de (S)-2-amino-N-(3-cloro-2-fluorobencil)pentanamida (**47c**) (409 mg, 1,58 mmol), sal de TFA de la Etapa 2 anterior con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (416 mg, 1,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (24 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ de 0 a 50 %] (S)-1-(2-((1-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-1-oxopentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**47d**) (12 mg, 0,026 mmol, 2 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.17 (dt, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.53 – 7.37 (m, 3H), 7.31 – 7.21 (m, 2H), 7.19 – 7.09 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.38 – 4.20 (m, 3H), 1.66 – 1.53 (m, 2H), 1.33 – 1.26 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.48; MS (ES+): 460.47 (M+1), 482.5 (M+Na); (ES-): 458.40 (M-1), 494.41 (M+Cl).

Esquema 48



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**48b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopentilamino)acetamida (**48a**)

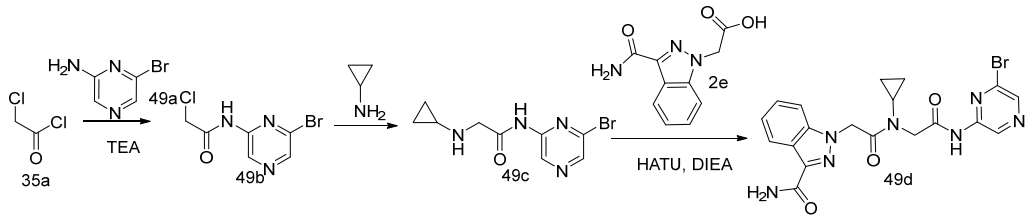
La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (500 mg, 2,12 mmol) con ciclopentilamina (216 mg, 2,54 mmol) de acuerdo con el procedimiento

informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopentilamino)acetamida (**48a**) como un aceite transparente que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+): 285.4 (M+1); MS (ES-): 283.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**48b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopentilamino)acetamida (**48a**) (240 mg, 0,84 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (203 mg, 0,93 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (48b) (315 mg, 0,65 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, *J* = 5.6 Hz) y 8.40 (t, *J* = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 – 7.00 (m, 7H), 5.63 & 5.45 (2s, 2H), 4.67 – 4.24 (m, 3H), 4.19 & 3.82 (2s, 2H), 2.06 – 1.84 (m, 1H), 1.75 – 1.28 (m, 7H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.17, 121.71; MS (ES^+) 486.6 (M+1); MS (ES^-), 484.4 (M-1); HPLC, temperatura ambiente 7.134 min, 96.7156% *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación 1:1].*

Esquema 49



Preparación de 1-(2-((2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**49d**)

Etapa 1: Preparación de N-(6-bromopirazin-2-il)-2-cloroacetamida (**49b**)

La reacción de cloruro de 2-cloroacetilo (**35a**) (0,24 ml, 3 mmol) con 6-bromopirazin-2-amina (4**9a**) (350 mg, 2,01 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 35 produjo después de la preparación N-(6-bromopirazin-2-il)-2-cloroacetamida (**49b**) (45 mg, 1,8 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido naranja oscuro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.51 (s, 1H), 9.28 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H); MS (ES+): 250.2, 252.2 (M, M+2), MS (ES-): 248.1, 250.1 (M-2, M).

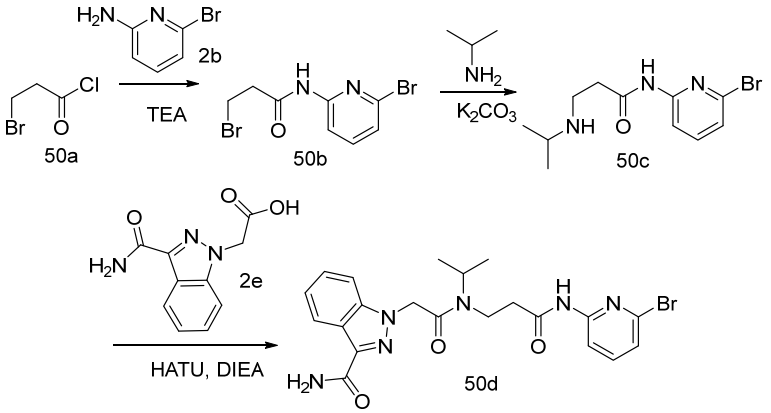
Etapa 2: Preparación de N-(6-bromopirazin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**49c**)

La reacción de N-(6-bromopirazin-2-il)-2-cloroacetamida (**49b**) (480 mg, 1,92 mmol) con ciclopropilamina (0,34 ml, 4,79 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice (24 g), que se eluyó con EtOAc en hexano 0 a 100 %] N-(6-bromopirazin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**49c**) (33 mg, 1,22 mmol, 64 % de rendimiento) como un sólido de color naranja; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 0.41 - 0.30 (m, 2H), 0.29 - 0.18 (m, 2H); MS (ES-): 269.2, 271.2 (M-2, M).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-((2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**49d**)

La reacción de N-(6-bromopirazin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**49c**) (90 mg, 0,33 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (73 mg, 0,33 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación 1-(2-((2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**49d**) (110 mg, 0,23 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.2, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.9, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.20 - 3.06 (m, 1H), 1.14 - 0.84 (m, 4H); MS (ES+): 472.4, 474.5 (M+1, M+3), MS (ES-): 470.4, 472.4.

Esquema 50



Preparación de 1-(2-((3-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-oxopropil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**50d**)

Etapa 1: Preparación de 3-bromo-N-(6-bromopiridin-2-il)propanamida (**50b**)

La reacción de cloruro de 3-bromopropanoílo (**50a**) (1g, 5.83 mmol) con 6-

bromopiridin-2-amina (**2b**) (1,01 g, 5,83 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (24 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 40 %] para obtener 3-bromo-N-(6-bromopiridin-2-il)propanamida (**50b**) (1,26 g, 4,09 mmol, 70,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 307.2 (M+1).

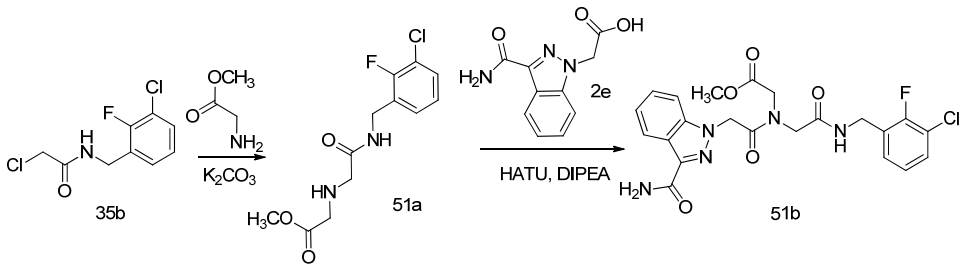
Etapa 2: Preparación de N-(6-bromopiridin-2-il)-3-(isopropilamino)propanamida (**50c**)

La reacción de 3-bromo-N-(6-bromopiridin-2-il)propanamida (**50b**) (520 mg, 1,69 mmol) con propan-2-amina (299 mg, 5,07 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(6-bromopiridin-2-il)-3-(isopropilamino)propanamida (**50c**) (321 mg, 1,12 mmol, 66 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+): 286.3 (M+1); MS (ES-): 284.3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-((3-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-oxopropil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**50d**)

La reacción de *N*-(6-bromopiridin-2-il)-3-(isopropilamino)propanamida (**50c**) (230 mg, 0,8 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (194 mg, 0,88 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] 1-(2-((3-((6-bromopiridin-2-il)amino)-3-oxopropil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**50d**) (325 mg, 0,67 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 & 10.82 (2s, 1H), 8.28 – 7.99 (m, 2H), 7.86 – 7.54 (m, 3H), 7.49 – 7.20 (m, 4H), 5.60 & 5.55 (2s, 2H), 4.41 – 4.12 (m, 1H), 3.71 (t, *J* = 7.1 Hz) & 3.48 – 3.40 (m) (t & m, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.1 Hz) & 2.63 – 2.60 (m) (t & m, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz) & 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); MS (ES+): 487.4 (M+1); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación con 4:5].*

Esquema 51



Preparación de metil 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)acetato (**51b**)

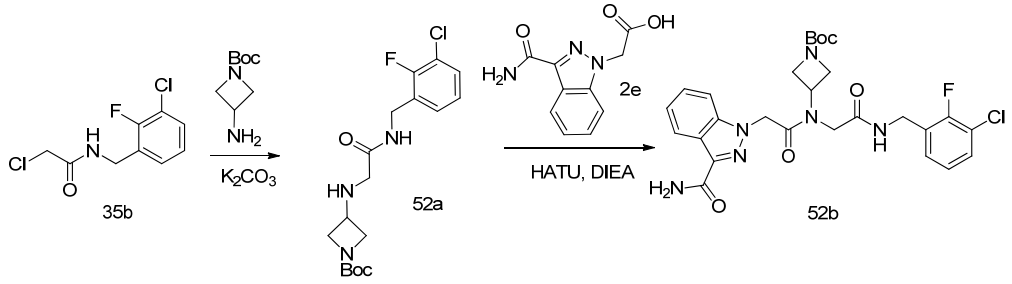
Etapa 1: Preparación de metil 2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)acetato (**51a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (3**5b**) (500 mg, 2,12 mmol) con metil 2-aminoacetato (266 mg, 2,12 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] metil 2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)acetato (**51a**) (293 mg, 1,02 mmol, 48 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+) 311.3 (M+Na)

Etapa 2: Preparación de 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)acetato (**51b**)

La reacción de metil 2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)acetato (**51a**) (200 mg, 0,69 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (167 mg, 0,76 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)acetato (**51b**) (36 mg, 0,073 mmol, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, *J* = 5.8 Hz) y 8.53 (t, *J* = 5.3 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52 – 7.09 (m, 7H), 5.54 y 5.51 (2s, 2H), 4.57- 4.28 (m, 4H), 4.08 y 3.99 (2s, 2H), 3.75 y 3.61 (2s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.32, -121.61; MS (ES+): 490.5 (M+1), 512.5 (M+Na); MS (ES-): 488.4 (M-1); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación con 5:4].*

Esquema 52



Preparación de ter-butil 3-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)azetidin-1-carboxilato (**52b**)

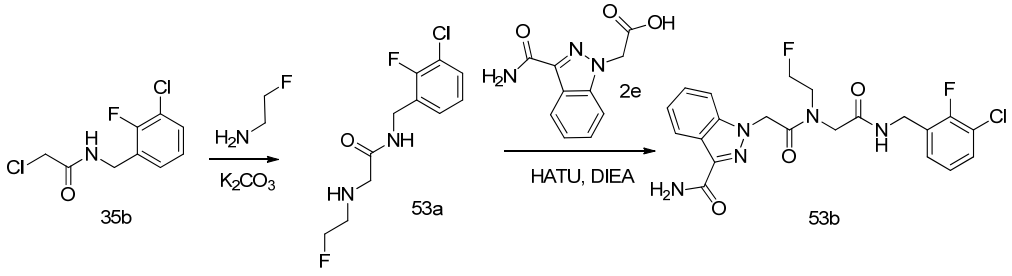
Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)azetidin-1-carboxilato (**52a**)

La reacción de 2-cloro-*N*-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (925 mg, 3,92 mmol) con ter-butil 3-aminoazetidin-1-carboxilato (710 mg, 4,12 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] ter-butil 3-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)azetidin-1-carboxilato (**52a**) (785 mg, 2,11 mmol, 51 % de rendimiento) como un aceite transparente; MS (ES+) 372.4 (M+1); MS (ES-): 370.4 (M-1).

Etapa 2: Preparación de *ter*-butil 3-(2-(3-carbamoil-1*H*-indazol-1-il)-*N*-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)azetidin-1-carboxilato (**52b**)

La reacción de *ter*-butil 3-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)azetidin-1-carboxilato (**52a**) (440 mg, 1,18 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (285 mg, 1,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] *ter*-butil 3-(2-(3-carbamoil-1*H*-indazol-1-il)-*N*-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)azetidin-1-carboxilato (**52b**) (325 mg, 0,57 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (t, *J* = 5.6 Hz) y 8.59 (t, *J* = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.02 (m, 7H), 5.60 & 5.43 (2s, 2H), 5.12 – 4.74 (m, 1H), 4.48 (d, *J* = 5.4 Hz) & 4.33 (d, *J* = 5.6 Hz) (2d, 2H), 4.39 & 4.10 (2s, 2H), 4.16 (t, *J* = 8.7 Hz) & 4.01 – 3.76 (m) (t & m, 4H), 1.39 & 1.35 (2s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.26, 121.61; MS (ES+) 573.7 (M+1); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación 1:1].*

Esquema 53



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(2-fluoroetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**53b**)

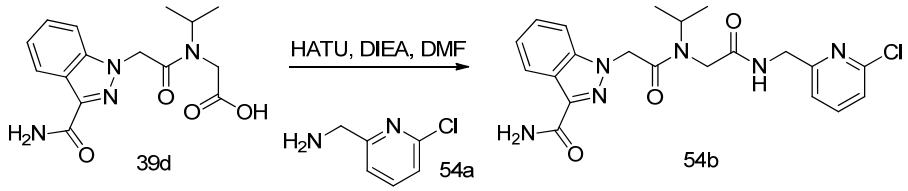
Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2-fluoroetil)amino)acetamida (**53a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (500 mg, 2,12 mmol) con clorhidrato de *ter*-fluoroetanamina (422 mg, 4,24 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2-fluoroetil)amino)acetamida (**53a**) (224 mg, 0,85 mmol, 40 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 1H), 4.60 – 4.50 (m, 1H), 4.41 – 4.32 (m, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.82 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.72 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.47 – 2.37 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.69; MS (ES+) 263.4 (M+1); 261.3 (M-1);

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(2-fluoroetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**53b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2-fluoroetil)amino)acetamida (**53a**) (178 mg, 0,68 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (163 mg, 0,745 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(2-fluoroetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**53b**) (162 mg, 0,349 mmol, 51,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.54 (t, *J* = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 – 7.07 (m, 7H), 5.59 & 5.48 (2s, 2H), 4.88 – 4.62 (m, 1H), 4.61 – 4.29 (m, 3H), 4.35 & 4.03 (2s, 2H), 3.97 – 3.80 (m, 1H), 3.62 (t, *J* = 4.8 Hz) y 3.53 (t, *J* = 4.9 Hz) (2t, 1H); MS (ES+): 464.5 (M+1); MS (ES-):, 462.4 (M-1); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación con 1:1].*

Esquema 54

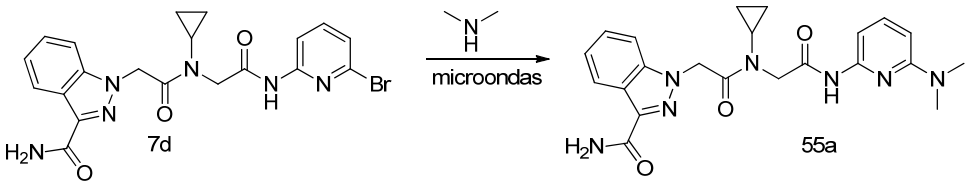


Preparación de 1-(2-((2-(((6-cloropiridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida **(54b**)

La reacción de ácido 2-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-isopropilacetamido)acético (**39d**) (0,15 g, 0,47 mmol) con (6-cloropiridin-2-

il)metanamina (**54a**) (122 mg, 0,57 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, 24 g que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ de 0-50 %) 1-(2-((2-(((6-cloropiridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida **(54b**)_(101 mg, 0,23 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (t, *J* = 6.0 Hz) & 8.47 (t, *J* = 6.1 Hz) (2t, 1H), 8.22 – 8.13 (m, 1H), 7.85 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (dt, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 3H), 7.31 – 7.16 (m, 1H), 5.60 & 5.47 (2s, 2H), 4.62 – 4.50 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.8 Hz & 4.32 (d, *J* = 6.0 Hz) (2d, 2H), 4.23 & 3.86 (2s, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz) & 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); *(en función de NMR, el compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación ~1:2)*; MS (ES+): 443.5 (M+1), 465.5 (M+Na); (ES-): 441.4 (M-1), 477.4 (M+Cl).

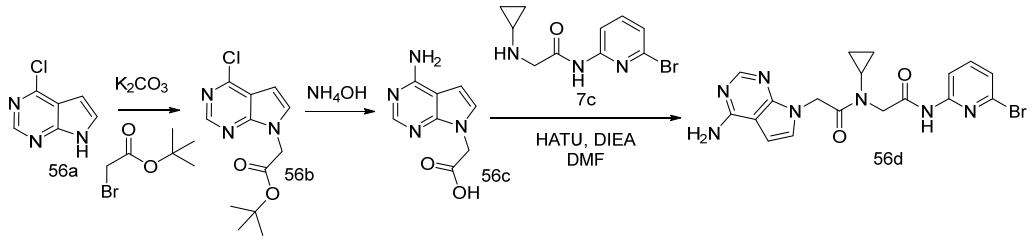
Esquema 55



Preparación de 1-(2-(ciclopropil(2-((6-(dimetilamino)piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**55a**)

A una solución de 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**7d**) (105 mg, 0,22 mmol) n dioxano (1 ml) se agregó dimetilamina acuosa (0,56 ml, 4,46 mmol) y se calentó en irradiación de microondas a 150 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía [gel de sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 100 %] para obtener 1-(2-(ciclopropil(2-((6-(dimetilamino)piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**55a**) (55 mg, 0,13 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.21 - 8.11 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 3H), 7.30 - 7.15 (m, 2H), 6.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.17 - 3.05 (m, 1H), 2.98 (s, 6H), 1.08 - 0.86 (m, 4H); MS (ES+): 436.6 (M+1); (ES-): 470.5 (M+Cl).

Esquema 56



Preparación de 2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**56d**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetato (**56b**)

La reacción de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**56a**) (1,5 g, 9,77 mmol) en acetonitrilo (60 ml) con ter-butil 2-bromoacetato (2,16 ml, 14,65 mmol) usando carbonato de potasio (2,7 g, 19,54 mmol) como base de acuerdo al procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc en hexanos 0 a 50 %] ter-butil 2-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetato (**56b**) (2,2 g, 8,22 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 7.75 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 1.41 (s, 9H); MS (ES+) 268.4 (M+1), MS (ES-) 302.3(M+Cl).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acético (**56c**)

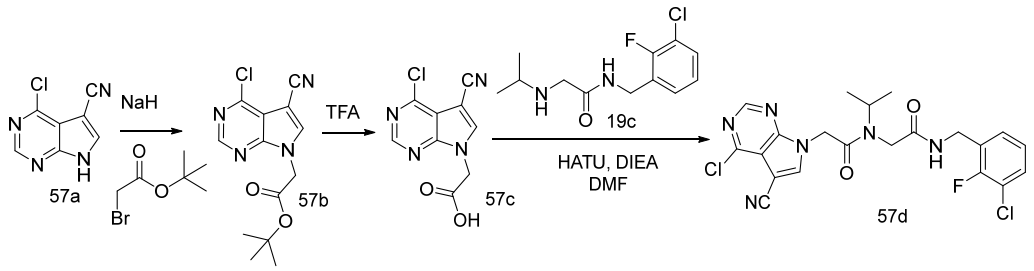
La reacción de ter-butil 2-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetato (**56b**) (512 mg, 1,91 mmol) con hidróxido de amonio acuoso concentrado (1,5 ml, 38,3 mmol) en irradiación de microondas de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 55 produjo después de la preparación ácido 2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acético (**56c**) (312 mg, 1,62 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.02 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.43 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H); MS (ES+): 193.2 (M+1); (ES-): 191.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 2-(4-amino-7 H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**56d**)

La reacción de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**7c**) (8 mg, 0,3 mmol) con ácido 2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acético (**56c**) (57 mg, 0,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] 2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**56d**) (22 mg, 0,05 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s,

1H), 8.07 – 7.95 (m, 2H), 7.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.51 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.11 – 2.95 (m, 1H), 1.02 – 0.85 (m, 4H); MS (ES+): 444.5, 446.4 (M+1, M+3), MS (ES-): 442.3, 444.4.

Esquema 57



Preparación de N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cloro-5-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-isopropilacetamida (**57d**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(4-cloro-5-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetato (**57b**)

A una solución de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo (**57a**) (811 mg, 4,54 mmol) en DMF (10 ml) se agregó a temperatura ambiente, NaH (60 % en aceite mineral, 218 mg, 5,45 mmol), se agitó durante 5 mins y luego se agregó ter-butil 2-bromoacetato (0,81 ml, 5,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se inactivo con EtOAc (50 ml) y salmuera (75 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0 a 30 %] para obtener ter-butil 2-(4-cloro-5-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetato (**57b**) (989 mg, 3,38 mmol, 74 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 1.42 (s, 9H); MS (ES+): 293.4 (M+1), 315.3 (M+Na); (ES-): 291.3 (M-1), 327.4 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(4-cloro-5-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acético (**57c**)

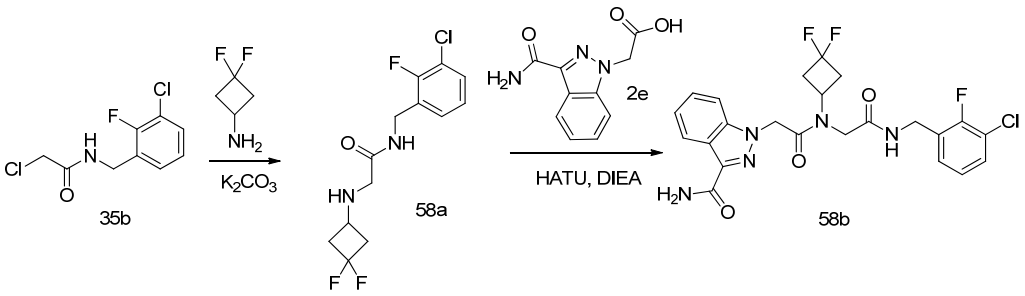
La reacción de ter-butil 2-(4-cloro-5-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetato (**57b**) (500 mg, 1,71 mmol) con TFA (1,32 ml, 17,08 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación ácido 2-(4-cloro-5-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acético (**57c**) (310 mg, 1,31 mmol, 77 % de rendimiento) que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES+): 237.3 (M+1); (ES-): 235.2 (M-1)

Etapa 3: Preparación de N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cloro-5-

ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-isopropilacetamida (**57d**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (387 mg, 1,5 mmol) con ácido 2-(4-cloro-5-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acético (**57c**) (295 mg, 1,25 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [Primera columna: gel de sílice (24 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0-100 %; Segunda columna: gel de sílice (24 g) que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexanos 0-100 %;) N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cloro-5-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-isopropilacetamida (**57d**) (115 mg, 0,241 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 & 8.82 (2s, 1H), 8.79 & 8.33 (2t, 1H), 8.64 & 8.61 (2s, 1H), 7.57 – 7.33 (m, 2H), 7.30 – 7.03 (m, 1H), 5.46 & 5.33 (2s, 2H), 4.62 – 4.47 & 4.26 – 4.20 (2m, 1H), 4.44 (d, *J* = 5.6 Hz) & 4.30 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.18 & 3.84 (2s, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.4 Hz) & 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H).; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.27 , -121.63; *[en función de NMR, el compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación ~2:3]*; MS (ES+): 477.5 (M+1); (ES-): 475.5, 477.5 (M-1).

Esquema 58



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**58b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)acetamida (**58a**)

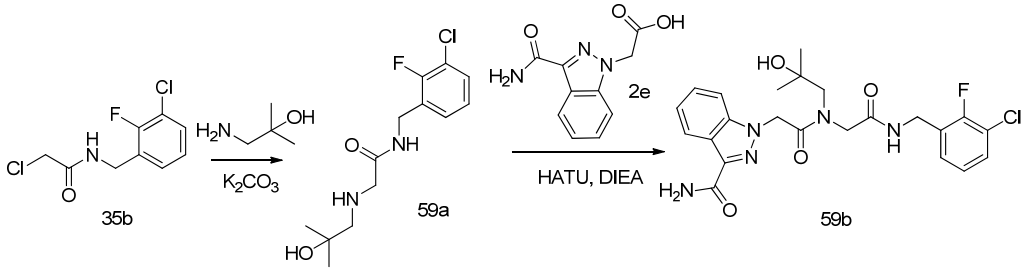
La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (500 mg, 2,12mmol) con clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina (502 mg, 3,49 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)acetamida (**58a**) (110 mg, 0,36 mmol, 17 %) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 1H), 4.35 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.17 – 3.03

(m, 3H), 2.80 – 2.61 (m, 3H), 2.41 – 2.22 (m, 2H); MS (ES+): 307.3, 309.3 (M+1, M+3)

Etapa 2: Preparación de ter-butil 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**58b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((3,3-difluorociclobutil)amino)acetamida (**58a**) (110 mg, 0,36 mmol,) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (86 mg, 0,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] ter-butil 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(3,3-difluorociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**58b**) (115 mg, 0,23 mmol, 63 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (t, *J* = 5.9 Hz) y 8.57 (t, *J* = 6.6 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 – 7.63 (m, 1H), 7.56 – 7.07 (m, 7H), 5.65 y 5.43 (2s, 2H), 4.64 – 4.02 (m, 5H), 3.12 – 2.85 (m, 2H), 2.80 – 2.65 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -82.66, -99.20, -121.23, -121.60; MS (ES^+): 508.5 (M+1); MS (ES^-): 506.5 (M-1); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación 5:1].*

Esquema 59



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**59b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)acetamida (**59a**)

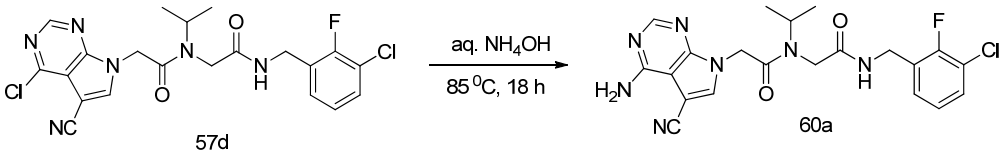
La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (500 mg, 2,12mmol) con 1-amino-2-metilpropan-2-ol (378 mg, 4,24 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)acetamida (**59a**) (200 mg, 0,69 mmol, 33 %) como un aceite transparente; MS (ES+) 289.4 (M+1); (ES-) 287.3.

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(2-hidroxi-2-

metilpropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**59b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)acetamida (**59a**) (200 mg, 0,69 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (167 mg, 0,76 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**59b**) (239 mg, 0,49 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, *J* = 5.6 Hz y 8.49 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.57 – 7.01 (m, 7H), 5.69 y 5.44 (2s, 2H), 5.08 y 4.59 (2s, 1H), 4.52 – 4.28 (m, 3H), 4.07 (s, 1H), 3.50 y 3.20 (2s, 2H), 1.24 y 1.03 (2s, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.34, -121.67; MS (ES+): 490.5(M+1); MS (ES-): 488.5 (M-1); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación con 1:1].*

Esquema 60

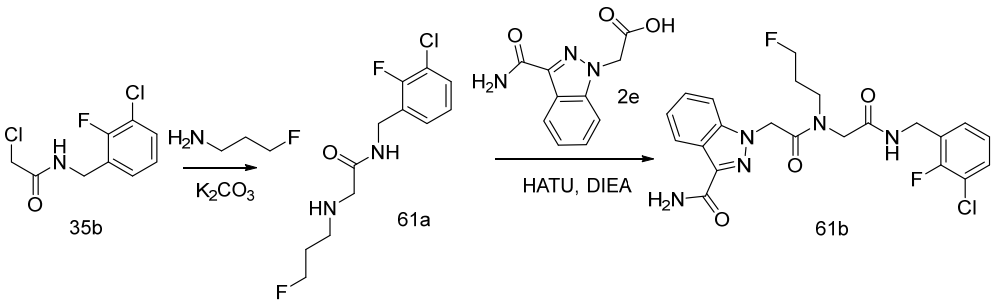


57d 60a

Preparación de 2-(4-amino-5-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**60a**)

A una solución de N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-2-(4-cloro-5-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-isopropilacetamida (**57d**) (80 mg, 0,17 mmol) en dioxano (3 ml) se agregó hidróxido de amonio acuoso (1,83 ml, 46,9 mmol) y se calentó a 85 °C durante 18 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el exceso de solvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con $CHCl_3$ y el sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se enjuagó con MeOH, se evaporó para obtener 2-(4-amino-5-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**60a**) (36 mg, 0,079 mmol, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (t, *J* = 5.8 Hz) y 8.31 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.18 y 8.18 (2s, 1H), 8.07 y 8.06 (2s, 1H), 7.57 – 7.33 (m, 2H), 7.28 – 7.06 (m, 1H), 6.84 (s, 2H), 5.25 y 5.12 (2s, 2H), 4.63 – 4.48 y 4.26 – 4.19 (2m, 1H), 4.43 (d, *J* = 5.6 Hz) y 4.31 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), , 4.15 y 3.83 (2s, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz) y 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H).; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.31, -121.67. [*en función de NMR, el compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación ~1:1]*; MS (ES+): 458.5 (M+1), 480.5 (M+Na); (ES-): 456.4 (M-1), 492.5 (M+Cl).

Esquema 61



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(3-fluoropropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**61b**)

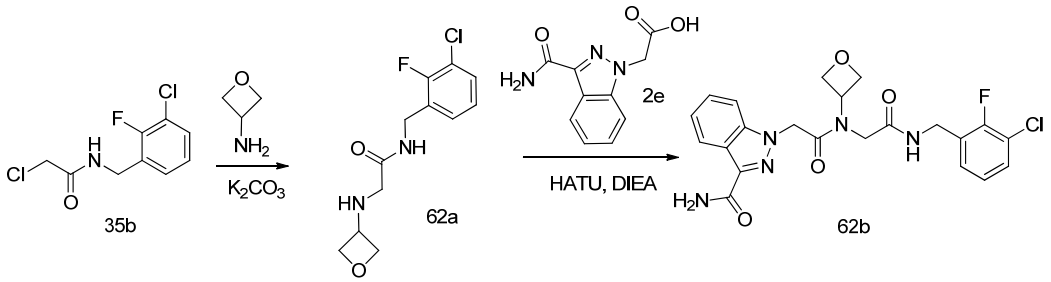
Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((3-fluoropropil)amino)acetamida (**61a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (3**5b**) (494 mg, 2,09 mmol) con clorhidrato de 3-fluoropropan-1-amina (250 mg, 2,201 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((3-fluoropropil)amino)acetamida (**61a**) (287 mg, 1,04 mmol, 47 %) como un aceite transparente; MS (ES+): 277.4, 279.3 (M+1, M+3); (ES-): 275,3

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(3-fluoropropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**61b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((3-fluoropropil)amino)acetamida (**61a**) (144 mg, 0,52 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (125 mg, 0,57 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(3-fluoropropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**61b**) (145 mg, 0,30 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.52 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 1H), 7.61 – 7.07 (m, 7H), 5.58 y 5.45 (2s, 2H), 4.70 y 4.54 (2t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.51 – 4.30 (m, 3H), 4.27 y 3.97 (2s, 2H), 3.62 (t, *J* = 7.1 Hz) y 3.39 – 3.33 (t & m, 2H), 2.17 – 1.96 y 1.90 – 1.68 (2m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.27, -121.62; MS (ES+) 478.5 (M+1); MS (ES-), 476.5 (M-1); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación con 5:4].*

Esquema 62



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(oxetan-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**62b**)

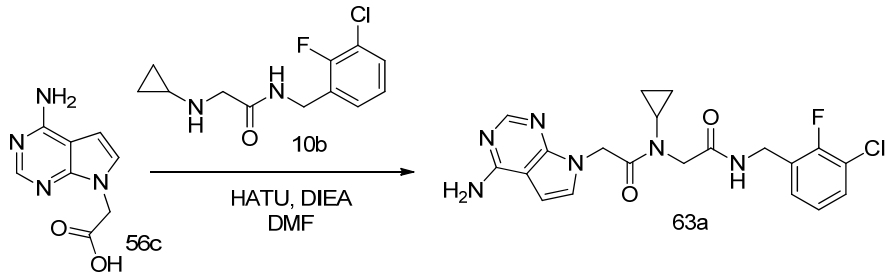
Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(oxetan-3-ilamino)acetamida (**62a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (500 mg, 2,12 mmol) con oxetan-3-amina (310 mg, 4,24 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(oxetan-3-ilamino)acetamida (**62a**) (365 mg, 1,34 mmol, 63 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+) 273.3, 275.3 (M+1, M+3); (ES-): 271,3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(oxetan-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**62b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(oxetan-3-ilamino)acetamida (**62a**) (200 mg, 0,73 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (177 mg, 0,81 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(oxetan-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**62b**) (192 mg, 0,41 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.59 (t, *J* = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.05 (m, 7H), 5.58 y 5.44 (2s, 2H), 5.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 7.2 Hz) y 4.69 (t, *J* = 6.7 Hz (2t, 2H), 4.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.54 – 4.45 (m, 2H), 4.43 y 4.24 (2s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.26, -121.67; MS (ES+): 474.5 (M+1); MS (ES-): 472.4 (M-1); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación con 5:4]*.

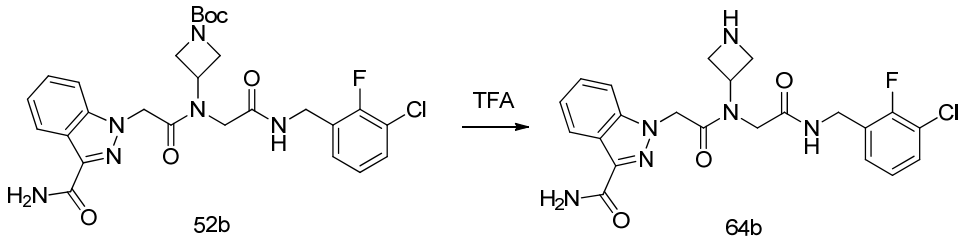
Esquema 63



Preparación de 2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**63a**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (85 mg, 0,33 mmol) con ácido 2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acético (**56c**) (64 mg, 0,33 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] 2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**63a**) (42 mg, 0,097 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.47 (td, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 7.15 (td, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.52 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.07 – 2.94 (m, 1H), 1.01 – 0.82 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62; MS (ES+): 431.5 & 433.4 (M+1), MS (ES-): 429.5 (M-1).

Esquema 64

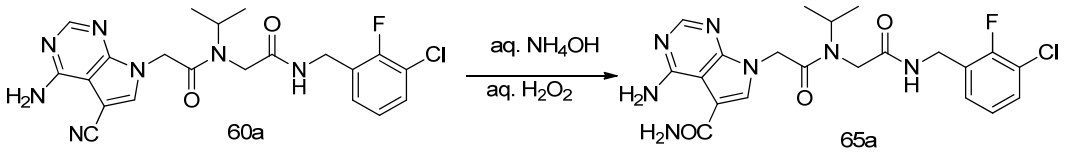


Preparación de 1-(2-(azetidin-3-il(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**64b**)

La reacción de ter-butil 3-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)azetidin-1-carboxilato (**52b**) (236 mg, 0,41 mmol) con TFA (0,19 ml, 2,47 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] 1-(2-(azetidin-3-il(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-

carboxamida (**64b**) (112 mg, 0,24 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.51 (t, *J* = 6.0 Hz) (2t, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (bs, 1H), 7.52 – 7.22 (m, 7H), 5.55 y 5.41 (2s, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.3 Hz) y 4.33 (d, *J* = 5.5 Hz) (2d, 2H), 4.42 y 4.18 (2s, 2H), 3.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.28, -121.64; MS (ES+) 473.5 (M+1); MS (ES-), 471.4 (M-1); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación 1:1].*

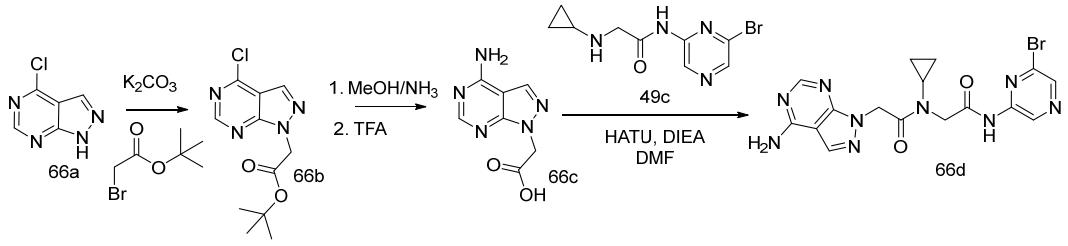
Esquema 65



Preparación de 4-amino-7-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida (**65a**)

A una solución de 2-(4-amino-5-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**60a**) (32 mg, 0,07 mmol) en etanol (5 ml) se agregó hidróxido de amonio acuoso (0,54 ml, 13,98 mmol) y luego peróxido de hidrógeno acuoso (35 %, 0,122 ml, 1,398 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El exceso de solvente se retiró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0-50 %) para obtener 4-amino-7-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carboxamida (**65a**) (14 mg, 0,029 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.35 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.04 y 8.04 (2s, 1H), 7.90 y 7.88 (2s, 1H), 7.58 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.07 (m, 3H), 5.21 y 5.08 (2s, 2H), 4.63 – 4.51 y 4.28 – 4.23 (2m, 1H), 4.43 (d, *J* = 5.6 Hz) y 4.31 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), , 4.17 y 3.84 (2s, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.4 Hz) y 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.32 , -121.70. [*en función de NMR, el compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación ~1:1]*; MS (ES+): 476.5 (M+1), 498.5 (M+Na); (ES-): 474.5 (M-1), 510.3 (M+Cl).

Esquema 66



Preparación de 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N-(2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**66d**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)acetato (**66b**)

La reacción de 4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (**66a**) (6,82 g, 44,16 mmol) con ter-butil 2-bromoacetato (7,82 ml, 52,96 mmol) usando carbonato de potasio (9,14 g, 66,13 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en step-2 of Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc en hexanos 0 a 60 %] ter-butil 2-(4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)acetato (**66b**) (4,5 g, 16,75 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)acético (**66c**)

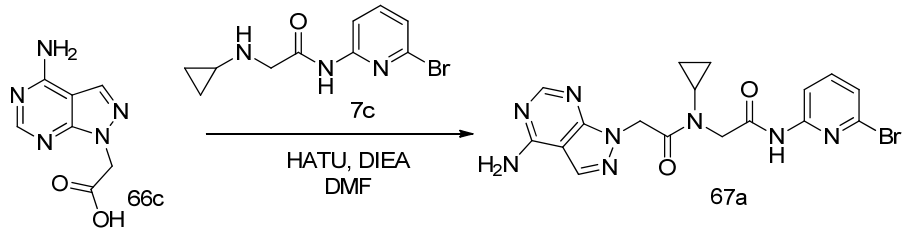
Una solución de ter-butil 2-(4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)acetato (**66b**) (300 mg, 1,12 mmol) en amoníaco metanólico (3,72 ml, 11,16 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 d, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía [gel de sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexanos 0 a 100 %], lo que produjo el producto intermediario. Este material se disolvió en DCM (5 ml), se agregó TFA (0,86 ml, 11,16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 d. El solvente se retiró al vacío y el residuo resultante se suspendió en tolueno (10 ml) y se evaporó. El sólido se secó al vacío para obtener ácido 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)acético (**66c**) (0,14 g, 0,73 mmol, 65 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 5.16 (s, 2H); MS (ES+) 194.2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N-(2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**66d**)

La reacción de N-(6-bromopirazin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**49c**) (70 mg, 0,26 mmol) con ácido 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)acético (**66c**) (50 mg, 0,26 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-

1-il)-N-(2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**66d**) (62 mg, 0,14 mmol, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 - 7.54 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 1.02 - 0.88 (m, 4H); MS (ES+): 446.4 & 448.4 (M+1), 468.4 & 470.4 (M+Na).

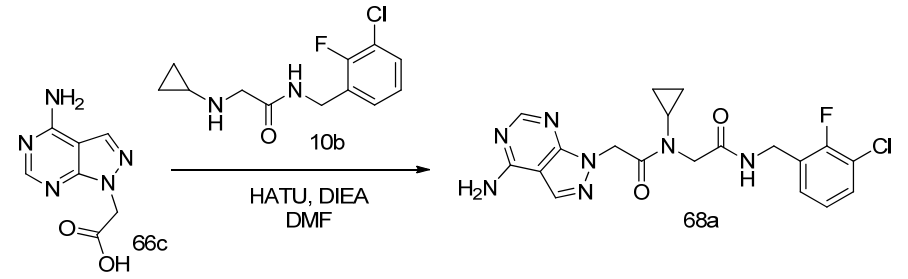
Esquema 67



Preparación de 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**67a**)

La reacción de N-(6-bromopirazin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**7c**) (70 mg, 0,26 mmol) con ácido 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)acético (**66c**) (50 mg, 0,26 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**67a**) (68 mg, 0,153 mmol, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.86 – 7.53 (m, 3H), 7.33 (dd, *J* = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.12 – 3.00 (m, 1H), 1.01 – 0.86 (m, 4H); MS (ES+); 445.4 & 447.4 (M+1), 467.4 & 469.5 (M+Na), MS (ES-): 443.4 & 445.4 (M-1).

Esquema 68

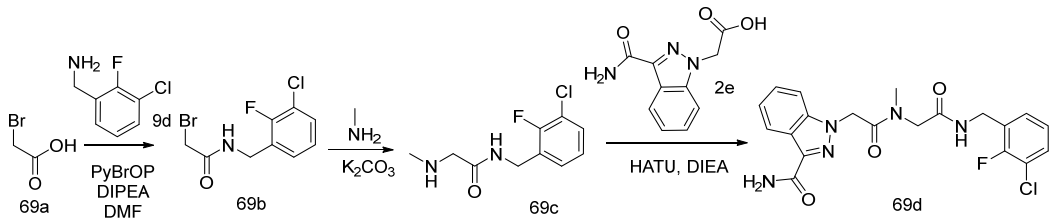


Preparación de 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**68a**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (70 mg, 0,27 mmol) con ácido 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)acético (**66c**)

(53 mg, 0,27 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**68a**) (85 mg, 0,2 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 - 7.52 (m, 2H), 7.47 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 0.99 - 0.82 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62; MS (ES+): 432.5 & 433.5 (M+1), 454.4 (M+23), MS (ES-): 430.4 & 432.4 (M-1).

Esquema 69



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**69d**)

Etapa 1: Preparación de 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**69b**)

La reacción de ácido 2-bromoacético (**69a**) (2,09 g, 15,04 mmol) con 3-cloro-2-fluorobencilamina (**9d**) (2,0 g, 12,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 32 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc en hexanos 0-100 %] 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**69b**) (2,58 g, 9,21 mmol, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (t, J = 5.9 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 7.51 (ddd, J = 7.9, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 4.44 – 4.27 (m, 2H), 3.91 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.04; MS (ES+): 280.2, 282.2 (M+2); (ES-): 278.2, 280.2 (M-2).

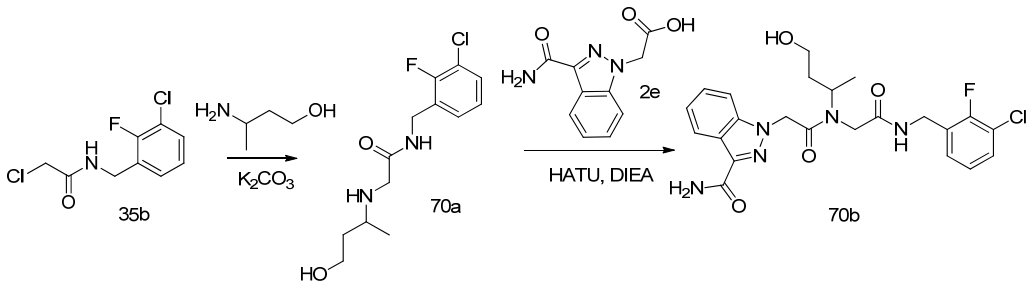
Etapa 2: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(metilamino)acetamida (**69c**)

La reacción de 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**69b**) (300 mg, 1,07 mmol) con metilamina (2M en MeOH) (0,962 ml, 1,925 mmol) en etanol (20 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(metilamino)acetamida (**69c**) (217 mg, 0,94 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite amarillo que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES-): 229.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**69d**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(metilamino)acetamida (**69c**) (217 mg, 0,94 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (572 mg, 2,61 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0-50 %) 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**69d**) (139 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 – 8.78 & 8.59 – 8.45 (2m, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.79 – 7.58 (m, 2H), 7.58 – 7.33 (m, 3H), 7.34 – 7.05 (m, 3H), 5.57 & 5.44 (2s, 2H), 4.46 (d, *J* = 5.1 Hz) & 4.35 (d, *J* = 5.6 Hz) (2d, 2H), 4.25 & 4.00 (2s, 2H), 3.19 & 2.81 (s, 3H) ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.40, -121.64 *[en función de NMR, el compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación ~2:3]*; MS (ES+): 432.5 (M+1).

Esquema 70



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(4-hidroxibutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**70b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)acetamida (**70a**)

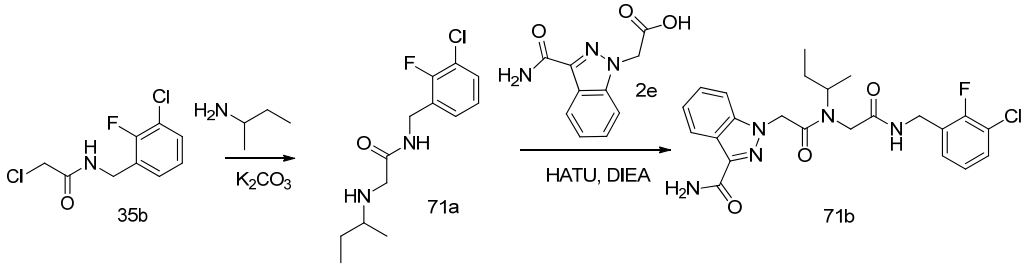
La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (3**5b**) (494 mg, 2,09 mmol) con 3-aminobutan-1-ol (378 mg, 4,24 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)acetamida (**70a**) (200 mg, 0,69 mmol, 33 %) como un aceite transparente; MS (ES+) 289.4 (M+1); (ES-) 287.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(4-hidroxibutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**70b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((4-hidroxibutan-2-

il)amino)acetamida (**70a**) (200 mg, 0,69 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (167 mg, 0,76 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] y luego mediante HPLC preparativa [columna C18, MeOH en agua 0-100 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(4-hidroxibutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**70b**) (102 mg, 0,21 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, *J* = 5.5 Hz) y 8.40 (t, *J* = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.00 (m, 7H), 5.79 – 5.40 (m, 2H), 4.57 – 3.41 (m, 7H),, 3.31 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.80 – 1.41 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz) & 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -74.30 (pico de TFA), -121.26, -121.77; MS (ES^+) 490.5 (M+1); MS (ES^-), 488.4 (M-1); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación 4:5].*

Esquema 71



Preparación de 1-(2-(sec-butil(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**71b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(sec-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**71a**)

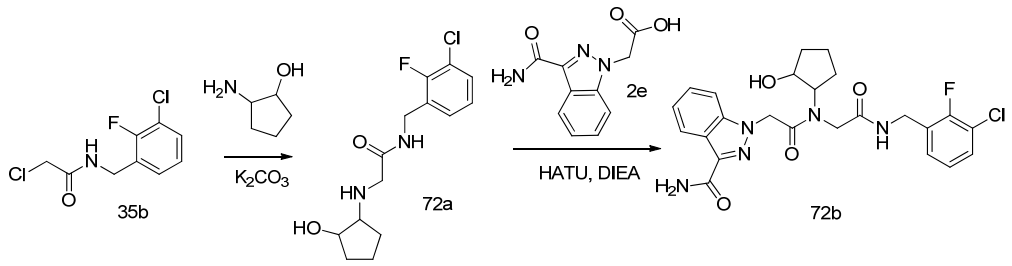
La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (500 mg, 2,12 mmol) con butan-2-amina (775 mg, 10,59 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] 2-(sec-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**71a**) (170 mg, 0,62 mmol, 29%) como un aceite amarillo; MS (ES+): 273.4 (M+1); MS (ES-): 271.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-(sec-butil(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**71b**)

La reacción de 2-(sec-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**71a**) (170 mg, 0,62 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (150 mg, 0,69 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo

después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] 1-(2-(sec-butil(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**71b**) (178 mg, 0,38 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.36 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 1H), 7.60 – 7.02 (m, 7H), 5.66 – 5.39 (m, 2H), 4.57 – 3.71 (m, 5H), 1.69 – 1.28 (m, 2H), 1.26 – 0.61 (m, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19, -121.76; MS (ES^+) 474.5 (M+1); MS (ES^-), 472.5 (M-1); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación 2:1].*

Esquema 72



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(2-hidroxiciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**72b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2-hidroxiciclopentil)amino)acetamida (**72a**)

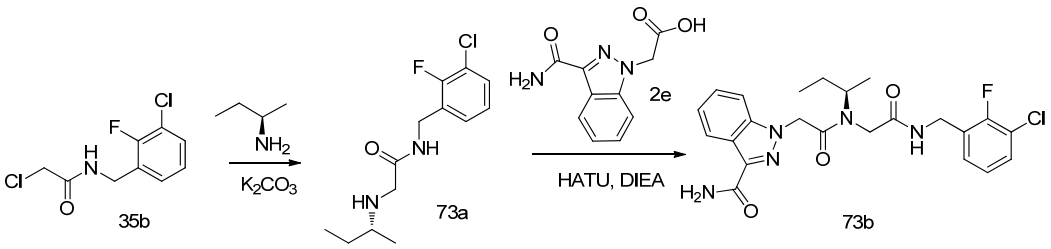
La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (350 mg, 1,48 mmol) con 2-aminociclopentanol (375 mg, 3,71 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2-hidroxiciclopentil)amino)acetamida (**72a**) (158 mg, 0,53 mmol, 36 %) como un aceite amarillo; MS (ES+): 301.3; (ES-): 299.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(2-hidroxiciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**72b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2-hidroxiciclopentil)amino)acetamida (**72a**) (158 mg, 0,53 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (127 mg, 0,58 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(2-

hidroxiciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**72b**) (128 mg, 0,26 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.47 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.64 (m, 1H), 7.60 – 6.99 (m, 7H), 5.69 y 5.43 (2s, 1H), 5.36 (d, *J* = 4.7 Hz) y 4.75 (d, *J* = 4.8 Hz) (2d, 2H), 4.50 – 3.70 (m, 6H), 2.04 – 1.28 (m, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.68; MS (ES$^+$) 502.6 (M+1); MS (ES$^-$): 500.5 (M-1); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación 1:3].*

Esquema 73



Preparación de (R)-1-(2-(sec-butil(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**73b**)

Etapa 1: Preparación de (R)-2-(sec-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**73a**)

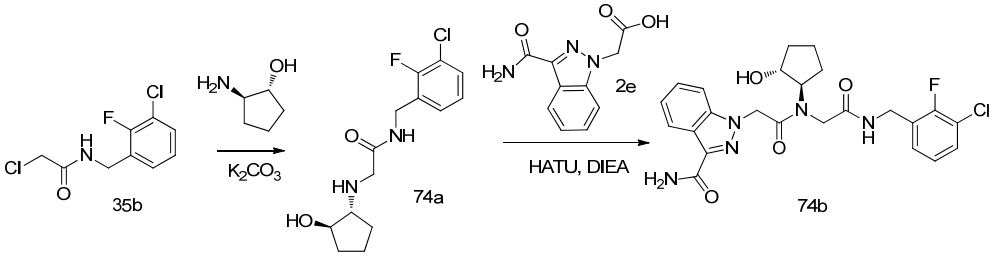
La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (200 mg, 0,85 mmol) con (R)-butan-2-amina (155 mg, 2,12 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] (R)-2-(sec-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**73a**) (100 mg, 0,37 mmol, 43 %) como un aceite amarillo; MS (ES+): 273.3 (M+1); MS (ES-): 271.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de (R)-1-(2-(sec-butil(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**73b**)

La reacción de (R)-2-(sec-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**73a**) (100 mg, 0,37 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (88 mg, 0,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] (R)-1-(2-(sec-butil(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**73b**) (101 mg, 0,21 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, *J* = 5.5 Hz) y 8.36 (t, *J* = 5.7 Hz) (2t, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.82 – 7.65 (m, 1H), 7.59 – 7.01 (m, 7H), 5.68 – 5.39 (m, 2H), 4.55 – 3.71 (m, 5H), 1.67 – 1.28

(m, 2H), 1.26 – 0.65 (m, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19, -121.76; MS (ES+) 474.6 (M+1); 496.5 (M+Na); MS (ES-), 472.5 (M-1); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación 1:3]*.

Esquema 74



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**74b**)

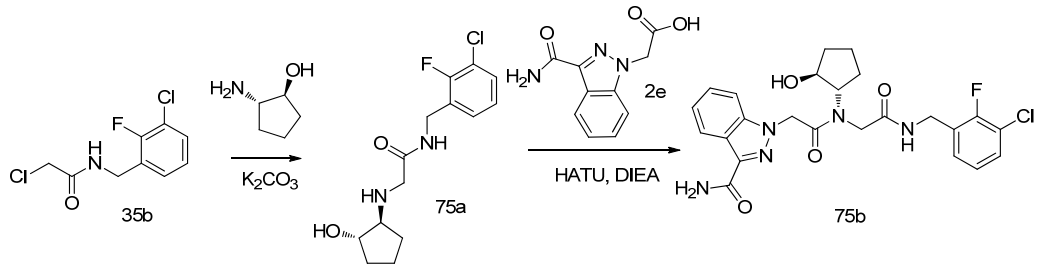
Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)acetamida (**74a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (350 mg, 1,48 mmol) con (1R,2R)-2-aminociclopentanol (510 mg, 3,71 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)acetamida (**74a**) (312 mg, 1,04 mmol, 70 %) como un aceite amarillo; MS (ES+): 301.3 (M+1); MS (ES-): 299.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**74b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)acetamida (**74a**) (135 mg, 0,55 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (132 mg, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**74b**) (95 mg, 0,189 mmol, 34,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (t, *J* = 5.8 Hz) y 8.47 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.00 (m, 7H), 5.69 y 5.43 (2s, 2H), 5.37 (d, *J* = 4.7 Hz) y 4.76 (d, *J* = 4.8 Hz) (2d, 1H), 4.52 – 3.71 (m, 6H), 2.03 – 1.37 (m, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.68; MS (ES+) 502.6 (M+1); 524.5 (M+Na); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación 2:7].*

Esquema 75



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**75b**)

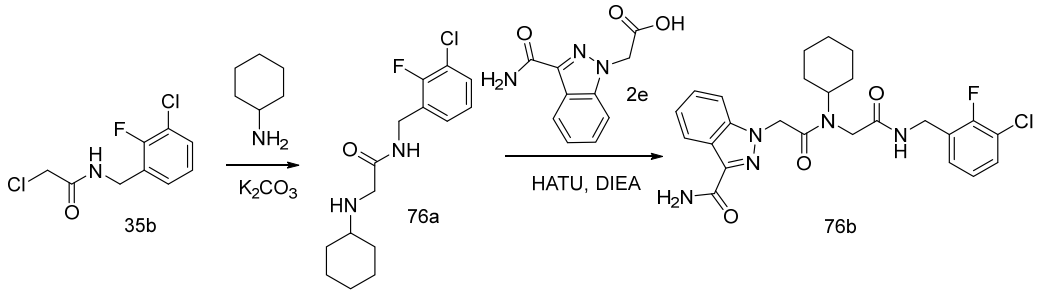
Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)amino)acetamida (**75a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (350 mg, 1,48 mmol) con (1S,2S)-2-aminociclopentanol (510 mg, 3,71 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)amino)acetamida (**75a**) (285 mg, 0,95 mmol, 64%) como un aceite amarillo; MS (ES+): 301.4 (M+1); MS (ES-): 299.4 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**75b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)amino)acetamida (**75a**) (165 mg, 0,55 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (132 mg, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**75b**) (185 mg, 0,369 mmol, 67,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (t, *J* = 5.6 Hz) y 8.48 (t, *J* = 5.7 Hz) (2s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.63 (m, 1H), 7.57 – 6.99 (m, 7H), 5.69 y 5.44 (2s, 2H), 5.37 (d, *J* = 4.6 Hz) y 4.76 (d, *J* = 4.7 Hz) (2d, 1H), 4.51 – 3.72 (m, 6H), 2.03 – 1.45 (m, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21, -121.67; MS (ES+): 524.5 (M+Na); (ES-): 500.5 (M-1); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación 2:7].*

Esquema 76



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclohexil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**76b**)

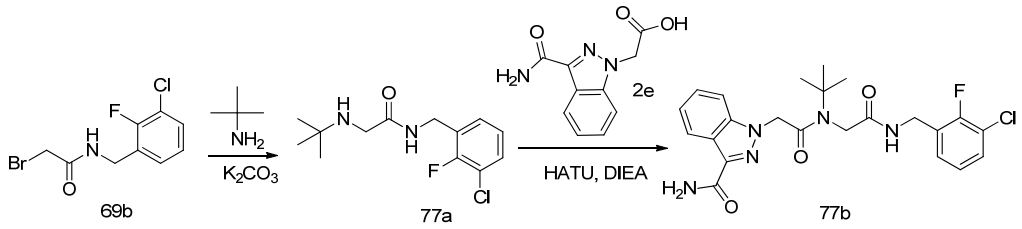
Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclohexilamino)acetamida (**76a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (400 mg, 1,69 mmol) con ciclohexanamina (840 mg, 8,87 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclohexilamino)acetamida (**76a**) (331 mg, 1,11 mmol, 65 %) como un aceite amarillo; MS (ES+): 299.4 (M+1); MS (ES-): 297.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclohexil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**76b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclohexilamino)acetamida (**76a**) (145 mg, 0,49 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (117 mg, 0,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclohexil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**76b**) (176 mg, 0,352 mmol, 72,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, J = 5.7 Hz) y 8.33 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 1H), 7.64 – 7.02 (m, 7H), 5.60 y 5.47 (2s, 2H), 4.46 (d, J = 5.5 Hz) y 4.32 (d, J = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.24 – 3.70 (m, 3H), 1.90 – 0.93 (m, 10H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.11, -121.68; MS (ES+): 500.5 (M+1); MS (ES-): 498.5 (M-1); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación con 1:1].*

Esquema 77



Preparación de 1-(2-(ter-butil(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**77b**)

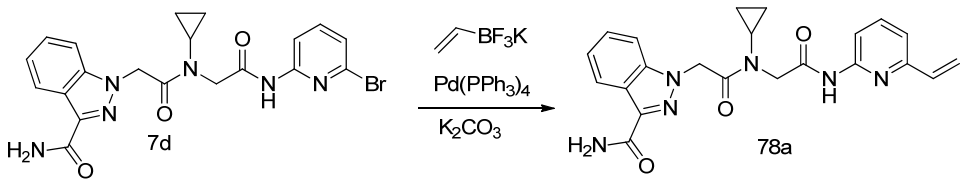
Etapa 1: Preparación de 2-(ter-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**77a**)

La reacción de 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**69b**) (300 mg, 1,07 mmol) con 2-metilpropan-2-amina (0,2 ml, 1,93 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación 2-(ter-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**77a**) (226 mg, 0,83 mmol, 77 %) como un aceite amarillo que se usó como tal sin purificación adicional; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 4.36 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.28 (s, 1H), 1.00 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.72; MS (ES+): 273.4 (M+1); MS (ES-): 271.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-(ter-butil(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**77b**)

La reacción de 2-(ter-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**77a**) (210 mg, 0,77 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (203 mg, 0,92 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0 a 50 %] 1-(2-(ter-butil(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**77b**) (37 mg, 0,078 mmol, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (t, J = 5.7 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 8.18 (dt, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.33 (m, 3H), 7.31 – 7.16 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.47 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 1.29 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.23; MS (ES+): 474.5 (M+1), 496.4 (M+Na); MS (ES-): 508.6 (M+Cl).

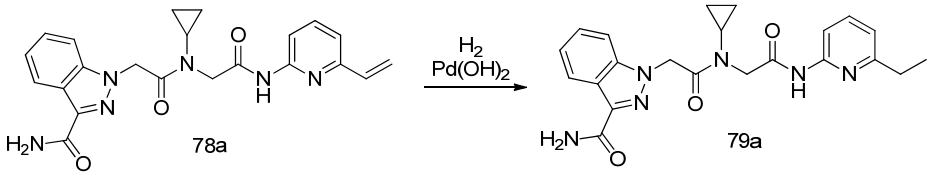
Esquema 78



Preparación de 1-(2-(ciclopropil(2-oxo-2-((6-vinilpiridin-2-il)amino)etil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**78a**)

A una solución desgasificada de 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (170 mg, 0,36 mmol) en dioxano (5 ml) se agregaron viniltrifluoroborato de potasio (97 mg, 0,72 mmol), tetrakistrifenilfosfina paladio (0) (42 mg, 0,036 mmol), y una solución desgasificada de carbonato de potasio (100 mg, 0,72 mmol) en agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón durante 16 h, se inactivo con agua (30 ml) y EtOAc (40 ml). Las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajo conEtOAc (20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc-MeOH (9:1) en hexano 0 a 100 %] para obtener 1-(2-(ciclopropil(2-oxo-2-((6-vinilpiridin-2-il)amino)etil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**78a**) (80 mg, 0,191 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.13 (m, 2H), 6.72 (dd, J = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 17.5, 1.8 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.46 (dd, J = 10.7, 1.7 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.20 - 3.05 (m, 1H), 1.10 - 0.84 (m, 4H); MS (ES+): 419.5 (M+1); (ES-) 453.4.5 (M+Cl).

Esquema 79

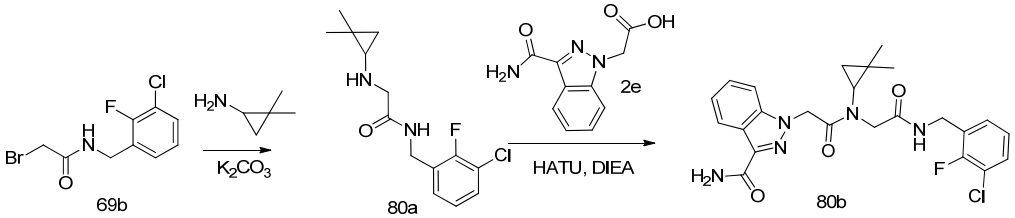


Preparación de 1-(2-(ciclopropil(2-((6-etilpiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**79a**)

Una solución de 1-(2-(ciclopropil(2-oxo-2-((6-vinilpiridin-2-il)amino)etil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**78a**) (35 mg, 0,084 mmol) en EtOAc (5 ml) que contenía $PdOH_2$ (12 mg, 0.084 mmol) se hidrogenó a presión atmosférica durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite para retirar el catalizador y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash [gel de sílice (4 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] para obtener 1-(2-(ciclopropil(2-((6-etilpiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**79a**) (18 mg, 0,043 mmol, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.83

(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 6.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.17 - 3.05 (m, 1H), 2.65 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.07 - 0.87 (m, 4H); MS (ES+): 421.5 (M+1); (ES-): 419.5 (M-1).

Esquema 80



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(2,2-dimetilciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**80b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2,2-dimetilciclopropil)amino)acetamida (**80a**)

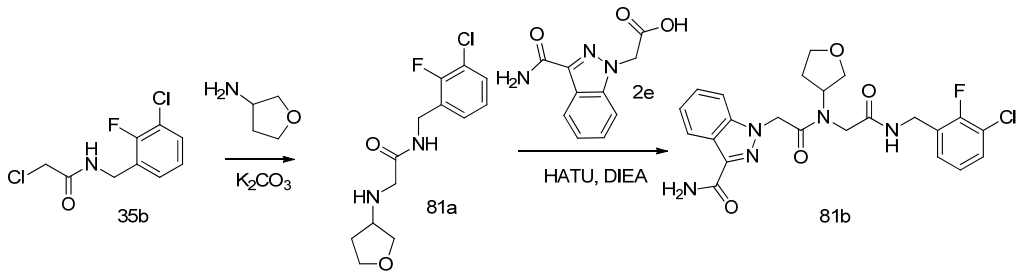
La reacción de 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**69b**) (300 mg, 1,07 mmol) con 2,2-dimetilciclopropanamina (182 mg, 2,14 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2,2-dimetilciclopropil)amino)acetamida (**80a**) (305 mg, 1,07 mmol, 100 %) como un aceite amarillo que se usó como tal sin purificación adicional; MS (ES+): 285.4 (M+1); MS (ES-): 283.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(2,2-dimetilciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**80b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2,2-dimetilciclopropil)amino)acetamida (**80a**) (305 mg, 1,07 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (282 mg, 1,29 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (24 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0 a 50 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(2,2-dimetilciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**80b**) (68 mg, 0,14 mmol, 1 % de rendimiento) como un sólido blanco en la forma de una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.83 (J = 5.7 Hz) & 8.50 (J = 5.8 Hz (2t, 1H), 8.22 – 8.16 (m, 1H), 7.73 & 7.70 (2s, 1H), 7.58 – 7.36 (m, 4H), 7.32 – 7.19 (m, 2H), 7.11 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.74 – 5.25 (m, 2H), 4.37 – 4.30 (m, 2H), 4.17 – 3.81 (m, 2H), 2.96 (dd, J = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 1.28 & 0.96 (2s, 3H), 1.18 & 0.91 (2s, 3H), 0.87 – 0.74 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.23, -121.56; MS (ES+):

486.5 (M+1), 508.5 (M+Na); MS (ES-): 484.5 (M-1), 520.5 (M+Cl).

Esquema 81



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(tetrahidrofuran-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**81b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)acetamida (**81a**)

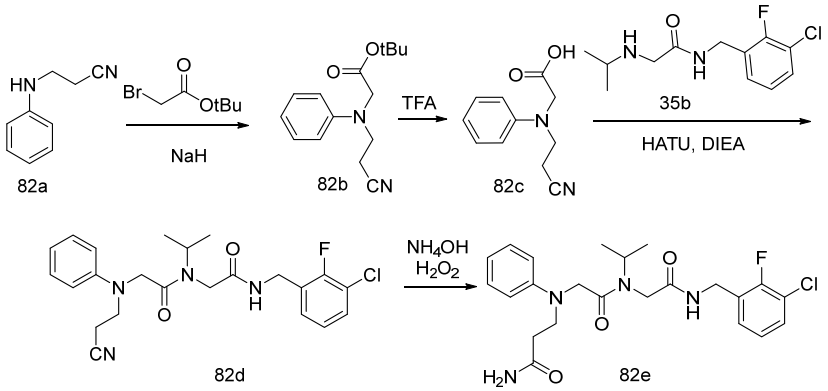
La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (300 mg, 1,27 mmol) con tetrahidrofuran-3-amina (332 mg, 3,81 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)acetamida (**81a**) (152 mg, 0,53 mmol, 42 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 7.48 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 1H), 7.24 – 7.12 (m, 1H), 4.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.83 – 3.55 (m, 3H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 3.30 – 3.18 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.35 (s, 1H, D_2O intercambiable), 1.95 – 1.80 (m, 1H), 1.72 – 1.55 (m, 1H); MS (ES+), 287.3 (M+1); (ES-): 285.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(tetrahidrofuran-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**81b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)acetamida (**81a**) (110 mg, 0,38 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (93 mg, 0,42 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(tetrahidrofuran-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**81b**) (136 mg, 0,28 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (t, *J* = 5.6 Hz) y 8.49 (t, *J* = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.25 – 8.09 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 – 7.00 (m, 7H), 5.75 – 5.56 (m) y 5.40 (s) (2H), 4.95 – 4.71 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.6 Hz) y 4.31 (d, *J* = 5.5 Hz) (2d, 2H),

4.25 (s) y 4.03 – 3.73 (m) (4H), 3.63 – 3.48 (m, 2H), 2.17 – 1.62 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.27, -121.73; MS (ES+) 488.5 (M+1); 510.5 (M+Na); MS (ES-), 486.5 (M-1); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación 1:1].*

Esquema 82



Preparación de 3-((2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)(fenil)amino)propanamida (**82e**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-((2-cianoetil)(fenil)amino)acetato (**82b**)

La reacción de 3-(fenilamino)propanenitrilo (**82a**) (1,0 g, 6,84 mmol) con *ter*-butil 2-bromoacetato (1,11 ml, 7,52 mmol) usando hidruro de sodio (0,274 g, 6,84 mmol) como una base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 57 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc en hexano 0 a 50 %] ter-butil 2-((2-cianoetil)(fenil)amino)acetato (**82b**) (148 mg, 0,57 mmol, 8 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 - 7.11 (m, 2H), 6.76 - 6.51 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.70 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H); MS (ES+): 283.5 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-((2-cianoetil)(fenil)amino)acético (**82c**)

La reacción de ter-butil 2-((2-cianoetil)(fenil)amino)acetato (**82b**) (141 mg, 0,542 mmol) con TFA (0,42 ml, 5,42 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación ácido 2-((2-cianoetil)(fenil)amino)acético (**82c**) que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+): 205.3 (M+1); MS (ES-): 203.3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-2-((2-cianoetil)(fenil)amino)-N-isopropilacetamida (**82d**)

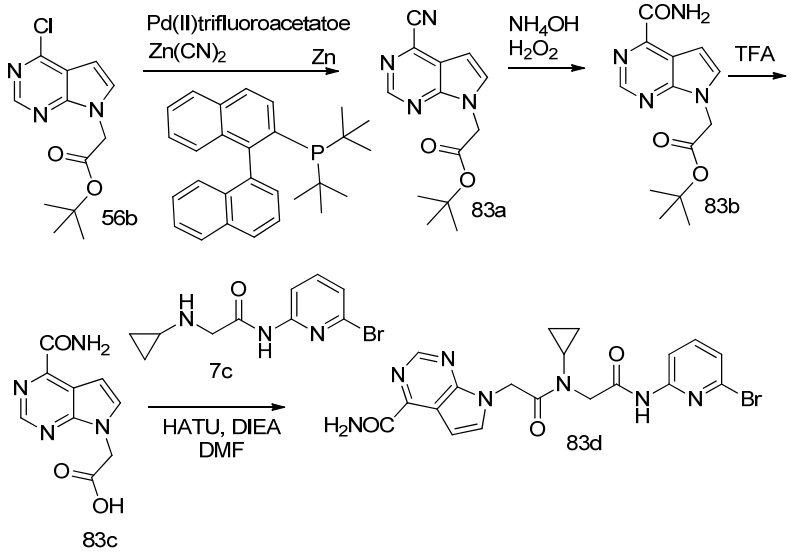
La reacción de ácido 2-((2-cianoetil)(fenil)amino)acético (**82c**) (110 mg, 0,544 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**35b**) (141 mg, 0,54

mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-2-((2-cianoetil)(fenil)amino)-N-isopropilacetamida (**82d**) que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES-): 443.5 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 3-((2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)(fenil)amino)propanamida (**82e**)

La reacción de N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-2-((2-cianoetil)(fenil)amino)-N-isopropilacetamida (**82d**) (242 mg, 0,54 mmol) en etanol (5 ml) usando NH_4OH acuoso (2,12 ml, 54,4 mmol) y H_2O_2 (acuoso, 35%, 0,95 ml, 10,88 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 65 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [Primera columna: gel de sílice (24 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0-30 %; Segunda columna: gel de sílice (12 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0-10 %] 3-((2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)(fenil)amino)propanamida (**82e**) (53 mg, 0,11 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido blancuzco en la forma de una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (t, J = 5.8 Hz) y 8.28 (t, J = 6.0 Hz) (2t, 1H), 7.56 – 7.31 (m, 3H), 7.30 – 7.15 (m, 1H), 7.15 – 7.03 (m, 2H), 6.82 (bs, 1H), 6.70 – 6.49 (m, 3H), 4.67 – 4.52 y 4.19 – 4.05 (m, 1H), 4.46 – 4.30 (m, 2H), 4.30 y 4.14 (2s, 2H), 4.01 y 3.79 (2s, 2H), 3.57 – 3.44 (m, 2H), 2.41 – 2.31 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz) y 0.97 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.30 , -121.90; MS (ES+): 463.5 (M+1), 485.5 (M+Na); MS (ES-): 461.5 (M-1), 497.5 (M+Cl).

Esquema 83



Preparación de 7-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-carboxamida (**83d**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(4-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetato (**83a**)

A una solución desgasificada de ter-butil 2-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetato (**56b**) (0,54 g, 2,02 mmol) en DMA (10 ml) se agregaron dicianozinc (237 mg, 2,02 mmol), 1,1'-binaftil-2-ildi-ter-butilfosfina (80 mg, 0,20 mmol), trifluoroacetato de paladio (II) (34 mg, 0,10 mmol), Zn (66 mg, 1,01 mmol) y se calentó a 95 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml), se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc (2x15 ml). El filtrado combinado se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluyó con EtOAc en hexanos 0 a 100 %] para obtener ter-butil 2-(4-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetato (**83a**) (80 mg, 0,31 mmol, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.01 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 1.41 (s, 9H); MS (ES-): 257.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ter-butil 2-(4-carbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetato (**83b**)

La reacción de ter-butil 2-(4-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetato (**83a**) (350 mg, 1,36 mmol) en etanol (10 ml) usando NH_4OH acuoso (1,06 ml, 27,1 mmol) y H_2O_2 (acuoso, 35 %, 0,42 ml, 13,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 65 produjo después de la preparación ter-butil 2-(4-carbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetato (**83b**) (360 mg, 1,30 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 1.41 (s, 9H); MS (ES+): 277.4 (M+1): MS (ES-): 275.3 (M-1).

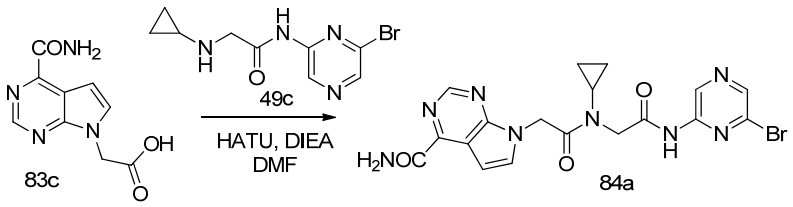
Etapa 3: Preparación de ácido 2-(4-carbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acético (**83c**)

La reacción de ter-butil 2-(4-carbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acetato (**83b**) (340 mg, 1,23 mmol) con TFA (0,95 ml, 12,31 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación ácido 2-(4-carbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acético (**83c**) que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+): 221.3 (M+1); MS (ES-): 219.2 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 7-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-carboxamida (**83d**)

La reacción de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**7c**) (70 mg, 0,26 mmol) con ácido 2-(4-carbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acético (**83c**) (57 mg, 0,26 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] 7-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-carboxamida (**83d**) (60 mg, 0,13 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 1.04 - 0.89 (m, 4H); MS (ES+): 472.5, 474.5 (M+1); MS (ES-); 470.4, 472.4 (M-1).

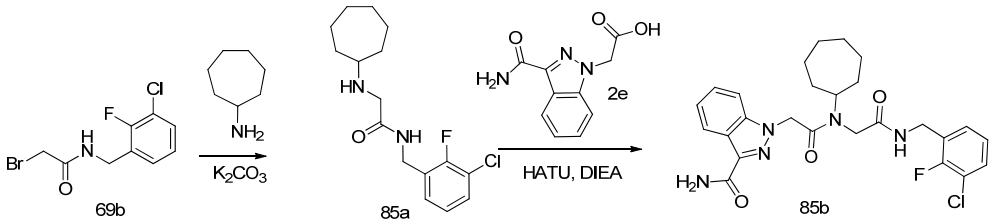
Esquema 84



Preparación de 7-(2-((2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-carboxamida (**84a**)

La reacción de N-(6-bromopirazin-2-il)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**49c**) (70 mg, 0,26 mmol) con ácido 2-(4-carbamoil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)acético (**83c**) (57 mg, 0,26 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] 7-(2-((2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-carboxamida (**84a**) (55 mg, 0,12 mmol, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.15 – 3.05 (m, 1H), 1.06 – 0.92 (m, 4H); MS (ES+): 473.4 y 475.4 (M+1); MS (ES-): 471.3 y 473.3 (M-1).

Esquema 85



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(cicloheptil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**85b**)

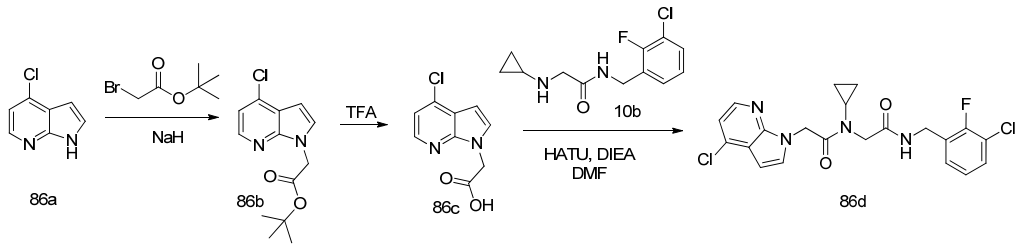
Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(cicloheptilamino)acetamida (**85a**)

La reacción de 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**69b**) (313 mg, 1,12 mmol) con cicloheptanamina (0,17 ml, 1,34 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(cicloheptilamino)acetamida (**85a**) como un aceite amarillo que se usó como tal sin purificación adicional; MS (ES+): 313.4 (M+1); MS (ES-): 311.4 (M-1), 347.4 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(cicloheptil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**85b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(cicloheptilamino)acetamida (**85a**) (347 mg, 1,12 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (365 mg, 1,66 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (40 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0 a 10 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(cicloheptil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**85b**) (136 mg, 0,27 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido blancuzco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (t, *J* = 5.8 Hz) & 8.37 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t,1H), 8.23 – 8.13 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 – 7.35 (m, 5H), 7.32 – 6.96 (m, 2H), 5.59 & 5.46 (s, 2H), 4.46 (d, *J* = 5.6 Hz) & 4.31 (d, *J* = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.27 – 4.21 & 3.98 – 3.87 (m, 1H), 4.19 & 3.82 (2s, 2H), 1.69 – 1.40 (m, 11H), 1.36 – 1.23 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.10 , -121.72; MS (ES+): 514.8 y 516.7 (M+1), 536.7 y 538.6 (M+Na); MS (ES-): 512.3, 514.6 (M-1), 548.5 (M+Cl).

Esquema 86



Preparación de 2-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**86d**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)acetato (**86b**)

La reacción de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**86a**) (2,0 g, 13,11 mmol) con *ter*-butil 2-bromoacetato (2,32 ml, 15,73 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 56 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc en hexano 0 a 50 %] ter-butil 2-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)acetato (**86b**) (3 g, 11,25 mmol, 86 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 1.40 (s, 9H).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)acético (**86c**)

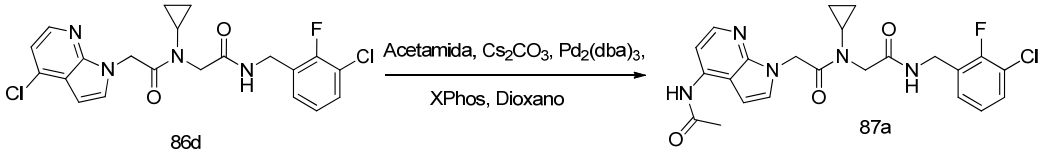
La reacción de ter-butil 2-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)acetato (**86b**) (1,5 g, 5,62 mmol) con TFA (4,33 ml, 56,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación ácido 2-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)acético (**86c**) (940 mg, 4,46 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido naranja claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.08 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H); MS (ES+): 211.2 (M+1); (ES-) 209.1 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 2-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**86d**)

La reacción de ácido 2-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)acético (**86c**) (330 mg, 1,57 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (402 mg, 1,57 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluyó con MeOH-EtOAc (1:9) en hexanos 0 a 70 %] 2-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**86d**) (580 mg, 1,29 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.6 Hz,

1H), 7.47 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 6.56 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 1.05 - 0.87 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.61; MS (ES-): 447.3 y 449.5 (M-1), 483.4 y 485.4 (M+Cl).

Esquema 87

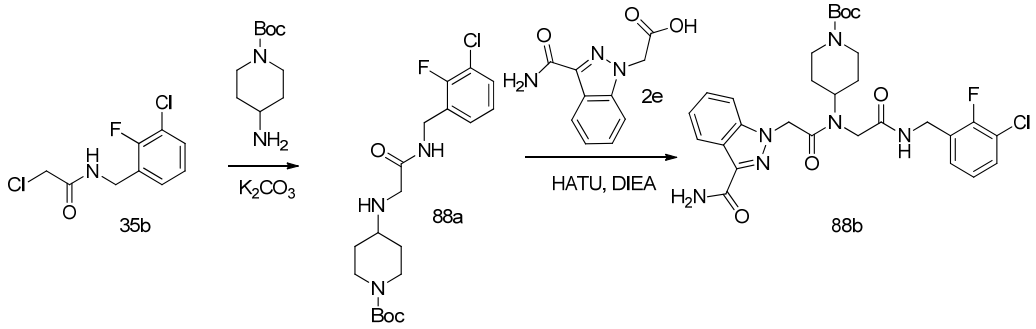


86d 87a

Preparación de 2-(4-acetamido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**87a**)

A una solución desgasificada de 2-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**86d**) (300 mg, 0,67 mmol) en dioxano (10 ml) se agregó carbonato de cesio (326 mg, 1,0 mmol), acetamida (79 mg, 1,34 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (32 mg, 0,067 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (31 mg, 0,033 mmol) y se calentó a 80 °C por 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (5 ml), se filtró a través de una almohadilla de celite y la almohadilla se lavó con EtOAc (2 x 5 ml). El filtrado se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] para obtener 2-(4-acetamido-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**87a**) (105 mg, 0,22 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.44 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.07 (m, 2H), 6.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.03 - 0.84 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62; MS (ES+) 472.5 (M+1); MS (ES-): 470.5 (M-1), 506.5 (M+Cl).

Esquema 88



Preparación de ter-butil 4-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)piperidin-1-carboxilato (**88b**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 4-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)piperidin-1-carboxilato (**88a**)

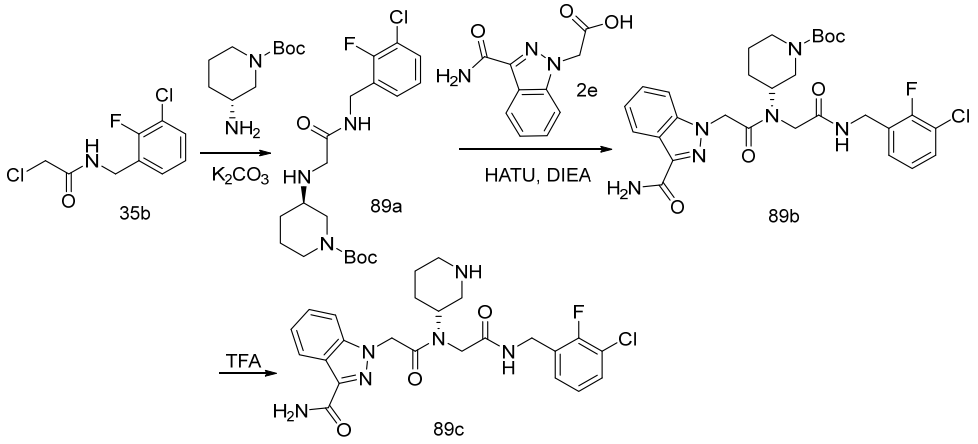
La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (500 mg, 5.3 mmol) con ter-butilo 4-aminopiperidin-1-carboxilato (1,06 g, 5,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] ter-butilo 4-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)piperidin-1-carboxilato (**88a**) (762 mg, 1,91 mmol, 90 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 4.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.87 – 2.63 (m, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.27 (s, 1H), 1.79 – 1.64 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.20 – 1.01 (m, 2H); MS (ES+): 400.5 (M+1); MS (ES-): 398.4 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ter-butil 4-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)piperidin-1-carboxilato (**88b**)

La reacción de ter-butilo 4-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)piperidin-1-carboxilato (**88a**) (660 mg, 1,65 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (398 mg, 1,82 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] ter-butilo 4-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)piperidin-1-carboxilato (**88b**) (442 mg, 0,74 mmol, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (t, J = 5.7 Hz) y 8.36 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.60 – 7.06 (m, 7H), 5.67 y 5.48 (2s, 2H), 4.46 (d, J = 3.7 Hz) y 4.31 (d, J = 4.9 Hz) (2d, 2H), 4.21 y 3.86 (2s, 2H), 4.37-3.90 (m, 3H), 2.77 (m, 2H), 1.40 (m, 13H); ^{19}F NMR (282

MHz, DMSO) δ -121.12, -121.67; MS (ES+): 623.6 & 625.7 (M+Na); *[en función de NMR, el compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación 2:1].*

Esquema 89



Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(piperidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**89c**)

Etapa 1: Preparación de (R)-ter-butil 3-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)piperidin-1-carboxilato (**89a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (500 mg, 5,3 mmol) con (R)-ter-butil 3-aminopiperidin-1-carboxilato (1,06 g, 5,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] (R)-ter-butil 3-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)piperidin-1-carboxilato (**89a**) (850 mg, 2,13 mmol, 100 %) como un aceite amarillo; MS (ES+): 400.5 (M+1); MS (ES-): 398.4 (M-1).

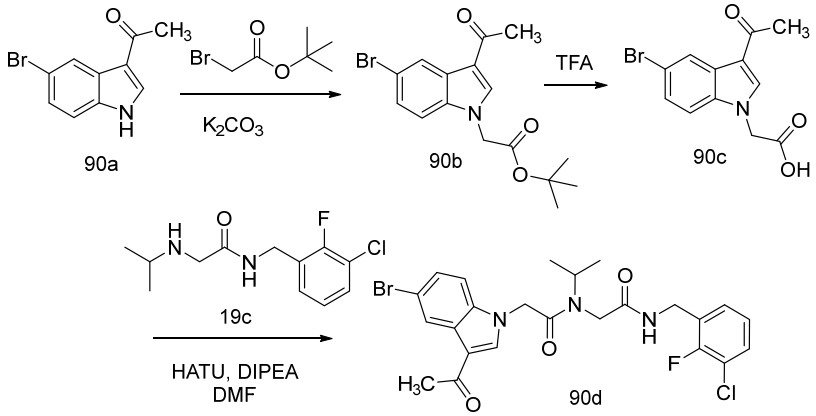
Etapa 2: Preparación de (R)-ter-butil 3-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)piperidin-1-carboxilato (**89b**)

La reacción de (R)-ter-butil 3-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)piperidin-1-carboxilato (**89a**) (710 mg, 1,78 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (428 mg, 1,95 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] (R)-ter-butil 3-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)piperidin-1-carboxilato (**89b**) (520 mg, 0,87 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ES+): 602.6 (M+1).

Etapa 3: Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(piperidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**89c**)

La reacción de (R)-ter-butil 3-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)piperidin-1-carboxilato (**89b**) (495 mg, 0,82 mmol) con TFA (0,32 ml, 4,12 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en CHCl3 0 a 60 %] (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(piperidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**89c**) (300 mg, 0,6 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, *J* = 5.6 Hz) y 8.37 (t, *J* = 5.9 H) (2t, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 1H), 7.63 – 7.03 (m, 7H), 5.75 – 5.51 (m) y 5.45 (s) (2H), 4.52 – 4.38 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 5.7 Hz) y 4.22 (d, *J* = 4.6 Hz) (2d, 2H), 4.17 – 4.04 y 3.85-3.75 (2m, 1H), 3.89 y 3.17 (2s, 2H), 3.12 – 2.65 (m, 2H), 2.45 – 2.18 (m, 2H), 1.96 – 1.25 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.45 (pico de TFA), -121.17, -121.70; MS (ES$^+$) 501.5 (M+1); 499.5 (M-1); *[en función de NMR, el compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación 2:1].*

Esquema 90



Preparación de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**90d**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetato (**90b**)

La reacción de 1-(5-bromo-1H-indol-3-il)etanona (**90a**) (preparado de acuerdo con el procedimiento informado en By Denis, Jean-Noeel et al en la solicitud internacional PCT, WO 2013/014102, 8,24 g, 34,6 mmol) con *ter*-butil 2-bromoacetato (6,14 ml, 41,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 56 produjo después de la preparación ter-butil 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetato (**90b**) (11,26 g, 32,0 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido blancuzco;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.35 – 8.29 (m, 1H), 7.54 – 7.36 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); MS (ES+): 352.2, 354.3 (M+2), 374.4, 376.3 (M+Na); (ES-): 350.3, 352.3 (M-2), 386.3, 388.3 (M+Cl).

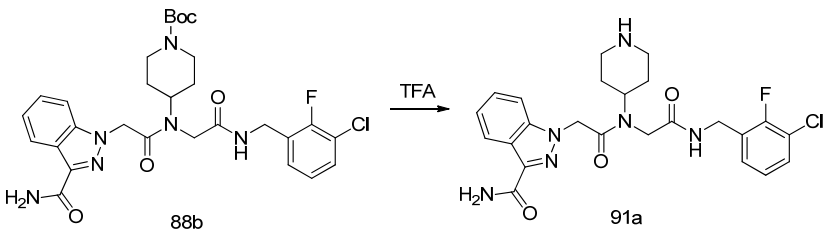
Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acético (**90c**)

La reacción de ter-butil 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetato (**90b**) (11,15 g, 31,7 mmol) con TFA (48,8 ml, 633 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación ácido 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acético (**90c**) (11,38 g, 38,4 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido rosa en forma de aducto de TFA; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.33 (bs, 1H, D_2O intercambiable), 8.40 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.44 (s, 3H); MS (ES+): 296.2, 298.2 (M+2); (ES-) 294.2, 296.2 (M-2).

Etapa 3: Preparación de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**90d**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acético (**90c**) (1,6 g, 5,4 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (1,4 g, 5,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (40 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0-100 %] 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**90d**) (1,67 g, 3,11 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido de una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.36 – 8.28 (m, 2H, otro triplete de protones de amida de uno de los dos rotámeros se superpusieron en esta región), 7.56 – 7.29 (m, 4H), 7.22 (td, *J* = 7.9, 1.1 Hz) & 6.99 (td, *J* = 7.9, 1.1 Hz) (2td, 1H), 5.37 & 5.18 (2s, 2H), 4.65 – 4.51 & 4.27 – 4.18 (2m, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.6 Hz) & 4.33 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.17 & 3.84 (2s, 2H), 2.44 & 2.42 (2s, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.4 Hz) & 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19 , -121.76; **MS (ES+):** 536.49 y 538.49 (M+1), 558.5 y 560.5 (M+Na); (ES-): 534.36 y 536.41 (M-1), 570.4 y 572.4 (M+Cl).

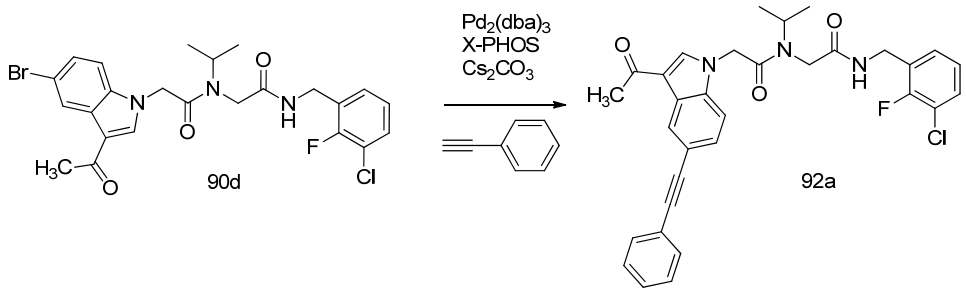
Esquema 91



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(piperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**91a**)

La reacción de ter-butilo 4-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)piperidin-1-carboxilato (**88b**) (500 mg, 0,92 mmol) con TFA (0,35 ml, 4,58 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(piperidin-4-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**91a**) (386 mg, 0,77 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (t, *J* = 5.6 Hz) y 8.42 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.23 – 8.12 (m, 1H), 7.77 – 7.64 (m, 1H), 7.64 – 7.04 (m, 7H), 5.65 y 5.44 (s, 2H), 4.47 (d, *J* = 5.4 Hz) y 4.32 (d, *J* = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.21 y 3.84 (2s, 2H), 4.32-4.30 y 4.12 – 3.95 (2m, 1H), 3.22 – 3.01 (m, 2H), 2.85 – 2.69 y 2.69 – 2.56 (2m, 2H), 1.94 – 1.40 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -73.53 (pico de TFA), -121.18, -121.66; MS (ES+): 501.6 (M+1); 499.5 (M-1); *[en función de NMR, el compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación 3:2].*

Esquema 92

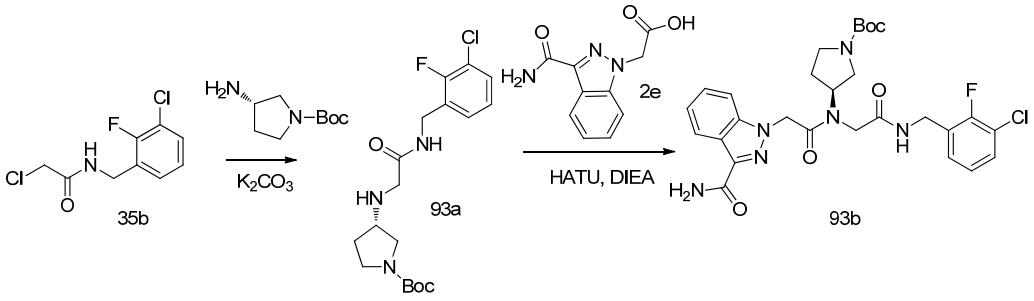


Preparación de 2-(3-acetil-5-(feniletinil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**92a**)

Una mezcla sólida de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**90d**) (113 mg, 0,21 mmol), Cs_2CO_3 (69 mg, 0,21 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (X-PHOS, 20 mg, 0,04 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (19 mg, 0,02 mmol) se purgó con flujo positivo de nitrógeno por 10 min, luego se agregó fenilacetileno (0,023 ml, 0,21 mmol) y tolueno anhidro (10 ml) en un flujo positivo de nitrógeno. El matraz de reacción se calentó a 90 °C por 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se filtró a través de una almohadilla de celite, luego la almohadilla se enjuagó con EtOAc (3 x 20 ml). El filtrado se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$

0 a 20 %] para obtener 2-(3-acetil-5-(feniletinil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**92a**) (63 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido marrón como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.43 – 8.26 (m) (3H), 7.63 – 7.34 (m, 9H), 7.30 – 6.96 (m, 1H), 5.39 & 5.21 (2s, 2H), 4.67 – 4.53 & 4.32 – 4.19 (2m, 1H), 4.48 (d, *J* = 5.9 Hz) & 4.34 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.19 & 3.86 (2s, 2H), 2.46 & 2.44 (2s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz) & 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.18, -121.77;MS (ES+): 558.7 & 560.6 (M+1); (ES-): 556.6 & 558.6 (M-1).

Esquema 93



Preparación de (S)-ter-butil 3-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)pirrolidin-1-carboxilato (**93b**)

Etapa 1: Preparación de (S)-ter-butil 3-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)pirrolidin-1-carboxilato (**93a**)

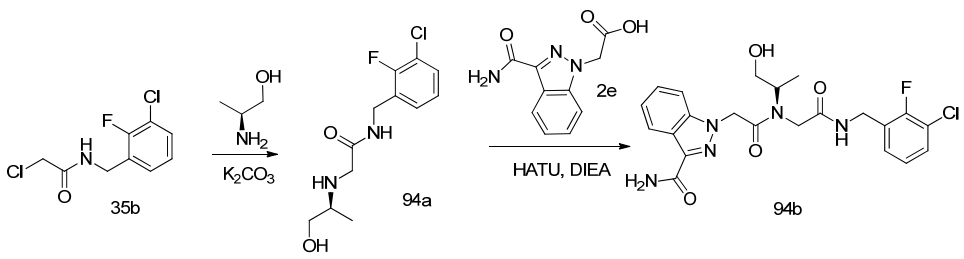
La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (350 mg, 1,48 mmol) con (S)-ter-butil 3-aminopirrolidin-1-carboxilato (690 mg, 3,71 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] (S)-ter-butil 3-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)pirrolidin-1-carboxilato (**93a**) (500 mg, 1,3 mmol, 87 %) como un aceite amarillo; MS (ES+): 386.5 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (S)-ter-butil 3-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)pirrolidin-1-carboxilato (**93b**)

La reacción de (S)-ter-butil 3-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)pirrolidin-1-carboxilato (**93a**) (300 mg, 0,78 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (187 mg, 0,86 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] (S)-ter-butil 3-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)pirrolidin-1-carboxilato (**93b**)

(352 mg, 0,6 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, *J* = 5.6 Hz) y 8.44 (t, *J* = 5.0 Hz) (2t, 1H), 8.22 – 8.13 (m, 1H), 7.77 – 7.65 (m, 1H), 7.64 – 7.01 (m, 7H), 5.70 y 5.42 (2s, 2H), 4.84 – 4.63 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.1 Hz) y 4.31 (d, *J* = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.26 y 3.91 (2s, 2H), 3.46 – 2.95 (m, 2H), 2.19 – 1.80 (m, 2H), 1.41 y 1.37 (2s, 9H), 0.89 – 0.77 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.24, -121.68; MS (ES+): 587.6 (M+1); MS (ES-): 585.6 (M-1); *[en función de NMR, el compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación]*

Esquema 94



Preparación de (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**94b**)

Etapa 1: Preparación de (S)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((1-hidroxipropan-2-il)amino)acetamida (**94a**)

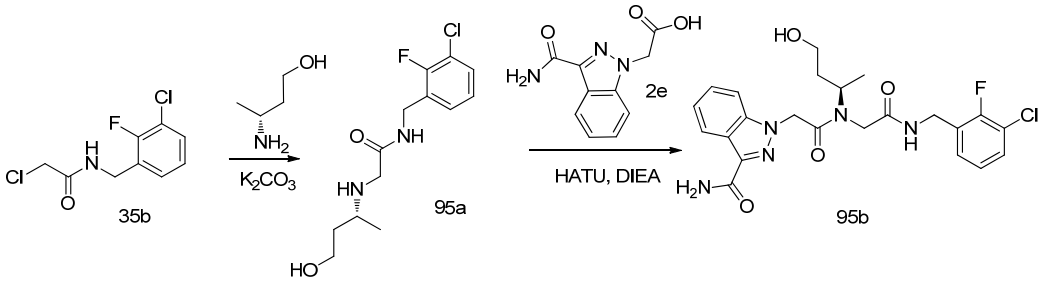
La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (350 mg, 1,48 mmol) con (*S*)-2-aminopropan-1-ol (278 mg, 3,71 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] (*S*)-*N*-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((1-hidroxipropan-2-il)amino)acetamida (**94a**) (200 mg, 0,73 mmol, 49 %) como un aceite amarillo; MS (ES$^+$): 275.4, 277.4 (M+1, M+3).

Etapa 2: Preparación de (*S*)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1*H*-indazol-3-carboxamida (**94b**)

La reacción de (*S*)-*N*-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((1-hidroxipropan-2-il)amino)acetamida (**94a**) (200 mg, 0,73 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (176 mg, 0,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] (*S*)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1*H*-indazol-3-carboxamida (**94b**) (210 mg, 0,44 mmol, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 – 8.46 (m, 1H), 8.25 – 8.12 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 – 6.89 (m, 7H), 5.83 – 5.31 (m, 3H), 4.86 – 4.11 (m, 4H), 4.00

– 3.72 (m, 1H), 3.55 – 3.39 (m, 1H), 3.32 – 3.13 (m, 1H), 1.17 – 0.88 (m, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.26, -121.65; MS (ES+): 476.5 (M+1); (ES-): 474.5 (M-1); *[en función de NMR, el compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación]*

Esquema 95



Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(4-hidroxibutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**95b**)

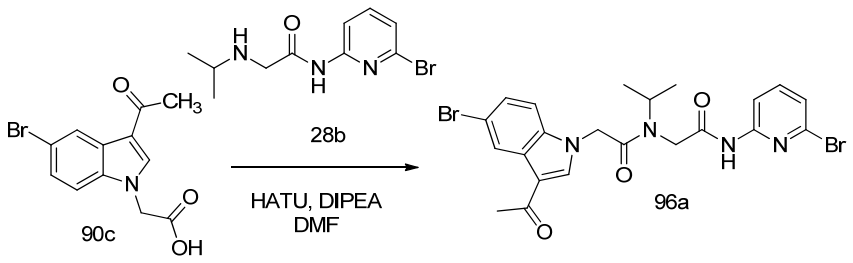
Etapa 1: Preparación de (R)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)acetamida (**95a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (500 mg, 2,12 mmol) con (R)-3-aminobutan-1-ol (378 mg, 4,24 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] (R)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)acetamida (**95a**) (150 mg, 0,52 mmol, 25%) como un aceite amarillo; MS (ES+): 289.4 (M+1); MS (ES-): 287.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(4-hidroxibutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**95b**)

La reacción de (R)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)acetamida (**95a**) (150 mg, 0,52 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (125 mg, 0,57 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(4-hidroxibutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**95b**) (43 mg, 0,088 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 – 8.46 (m, 1H), 8.25 – 8.12 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 – 6.89 (m, 7H), 5.83 – 5.31 y 4.86 – 4.11 y 4.00 – 3.72 (3m, 8H), 3.55 – 3.39 y 3.32 – 3.13 (2m, 2H), 1.17 – 0.88 (m, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.26, -121.77; MS (ES+): 490.5 (M+1); (ES-): 488.5 (M-1); *[en función de NMR, el compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación 1:1].*

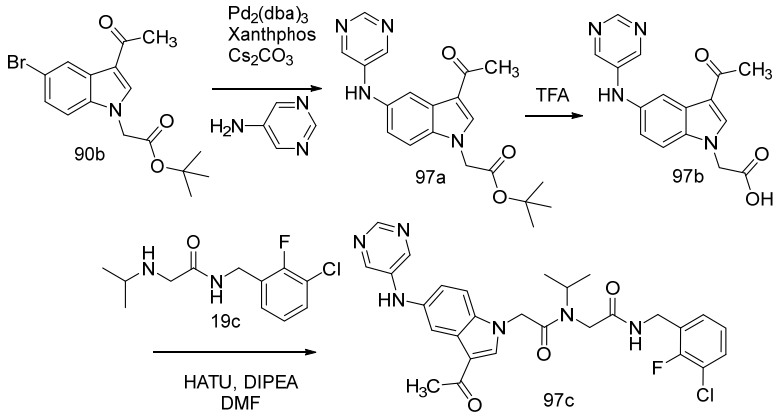
Esquema 96



Preparación de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**96a**)

La reacción de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(isopropilamino)acetamida (**28b**) (1,1 g, 4,05 mmol) con ácido 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acético (**90c**) (1,2 g, 4,05 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**96a**) (1,5 g, 2,73 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (como una mezcla de rotámeros) δ 11.20 y 10.81 (2s, 1H), 8.36 – 8.28 (m, 2H), 8.17 y 8.01 (2d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81 y 7.70 (2t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.27 (m, 3H), 5.41 y 5.20 (2s, 2H), 4.69 – 4.55 y 4.32-4.20 (2m, 1H), 4.42 y 4.04 (2s, 2H), 2.44 y 2.43 (2s, 3H), 1.26 y 1.03 (2d, *J* = 6.4 Hz, 6H); MS (ES+): 551.4, 553.4 (M+1); MS (ES-): 583.4, 585.4 (M+Cl).

Esquema 97



Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**97c**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetato (**97a**)

A DMF desgasificada (12 ml) en un reactor sellado se agregaron ter-butil 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetato (**90b**) (1,05 g, 2,98 mmol), carbonato de cesio (1,94

g, 5,96 mmol), pirimidin-5-amina (340 mg, 3,58 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (273 mg, 0,3 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (Xanthphos, 172 mg, 0,3 mmol) y se calentó con agitación a 100 °C por 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla se lavó con EtOAc (2 x 15 ml) y el filtrado combinado se concentró para obtener un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (40 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 20 %] para obtener ter-butil 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetato (**97a**) (0,34 g, 0,93 mmol, 31 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro; MS (ES+): 367.5 (M+1), MS (ES-): 401.4 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**97b**)

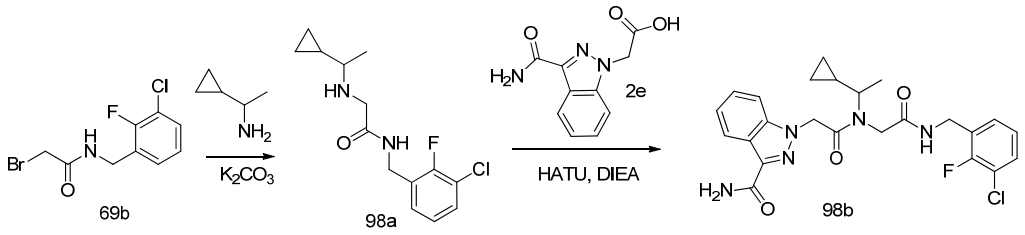
La reacción de ter-butil 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetato (**97a**) (340 mg, 0,93 mmol) con TFA (1,43 ml, 18,56 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**97b**) (250 mg, 0,81 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido naranja claro. ^{1}HNMR mostró un producto como una mezcla de rotámeros y los datos corresponden al mejor rotámero; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.7-13.1 (bs, 1H, D_2O intercambiable), 8.67 - 8.51 (m, 2H), 8.48 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.41 (s, 3H); MS (ES+) 311.4 (M+1), MS (ES-) 309.3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**97c**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**97b**) (80 mg, 0,26 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (67 mg, 0,26 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA-80 en $CHCl_3$ 0-100 %] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**97c**) **(**68 mg, 0,12 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (como una mezcla de dos rotámeros) δ 8.83 y 8.35 (2t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.57 y 8.56 (2s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.25 y 8.20 (2s, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.34 (m, 3H), 7.25 – 6.96 (m, 2H), 5.34 y 5.15 (2s, 2H), 4.69 – 4.51 y 4.28 – 4.21 (2m, 1H), 4.47 y 4.34 (2d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.18 y 3.85 (2s, 2H), 2.41 y 2.40 (2s, 3H), 1.25 y 1.00 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz,

DMSO-d_6) (como una mezcla de dos rotámeros) δ -121.18 y -121.77; MS (ES+): 551.6 (M+1), MS (ES-): 549.5 (M-1).

Esquema 98



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-ciclopropiletil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**98b**)

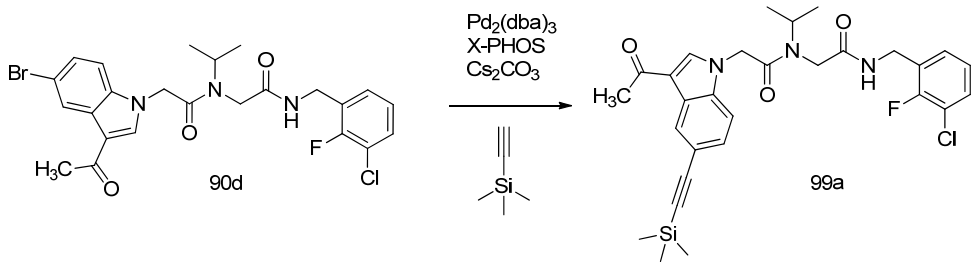
Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((1-ciclopropiletil)amino)acetamida (**98a**)

La reacción de 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**69b**) (307 mg, 1,09 mmol) con 1-ciclopropiletanamina (93 mg, 1,09 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((1-ciclopropiletil)amino)acetamida (**98a**) como un aceite amarillo que se usó como tal sin purificación adicional; MS (ES+): 285.4 (M+1); MS (ES-): 283.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-ciclopropiletil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**98b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((1-ciclopropiletil)amino)acetamida (**98a**) (312 mg, 1,1 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (288 mg, 1,32 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (40 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0 a 10 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-ciclopropiletil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**98b**) (115 mg, 0,24 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, J = 5.7 Hz) y 8.30 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.22 – 8.13 (m, 1H), 7.74 y 7.70 (2s, 1H), 7.61 – 7.33 (m, 5H), 7.30 – 7.00 (m, 2H), 5.76 – 5.35 (m, 2H), 4.54 – 4.21 (m) y 3.96 (s) (4H), 3.80 – 3.46 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz) y 1.02 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 3H), 0.93 – 0.76 (m) y 0.64 – 0.37 (m) y 0.31 – 0.14 (m) y 0.13 – 0.02 (m) (5H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19, -121.75; MS (ES+): 486.5 (M+1), 508.5 (M+Na); (ES-) 484.5 (M-1), 520.5 (M+Cl).

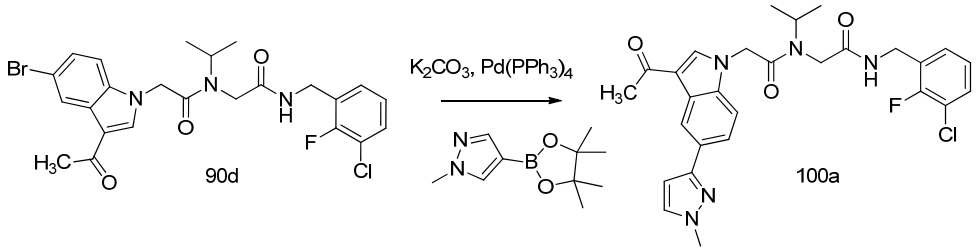
Esquema 99



Preparación de 2-(3-acetil-5-((trimetilsilil)etinil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**99a**)

La reacción de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**90d**) (504 mg, 0,94 mmol) con etiniltrimetilsilano (0,13 ml, 0,94 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 92 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (40 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0 a 100 %; Segunda columna: gel de sílice (12 g), que se eluyó con MeOH/EtOAc (9:1) en hexanos 0 a 100 %] 2-(3-acetil-5-((trimetilsilil)etinil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**99a**) (21 mg, 0,038 mmol, 4 % de rendimiento) como un sólido amarillo como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, *J* = 5.8 Hz) y 8.42 – 8.22 (m) (3H), 7.62 – 6.96 (m, 5H), 5.37 y 5.19 (2s, 2H), 4.65 – 4.52 y 4.26 – 4.21 (2m, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.6 Hz) y 4.32 (d, *J* = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.17 y 3.84 (2s, 2H), 2.44 y 2.42 (2s, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.4 Hz) y 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H), 0.40 – 0.08 (m, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.20, -121.77 (d, *J* = 4.0 Hz); MS (ES+): 554.6 & 556.6 (M+1), 576.6 & 578.7 (M+Na); MS (ES-): 588.5 & 590.6 (M+Cl).

Esquema 100

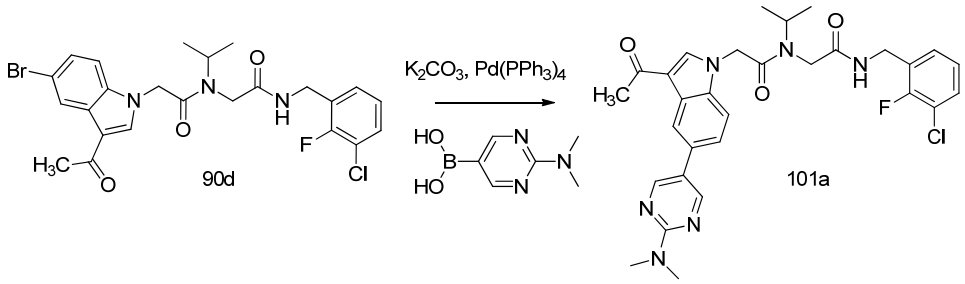


Preparación de 2-(3-acetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**100a**)

A una solución desgasificada de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**90d**) (150 mg, 0,28 mmol),1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (70 mg, 0,335

mmol) en dioxano (4 ml) se agregó una solución de K_2CO_3 (1,12 ml, 0,56 mmol) en agua (1 ml) seguido de tetrakistrifenilfosfina paladio(0) (32 mg, 0,028 mmol) y se calentó a 80 °C por 4h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (50 ml) y H2O (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 30 %] para obtener 2-(3-acetil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**100a**) (85 mg, 0,16 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros en relación 2:1) δ 8.83 y 8.35 (2t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.31 – 8.27 (m, 1H), 8.24 y 8.19 (2s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.55 – 7.35 (m, 4H), 7.26 – 7.17 y 7.05 – 6.96 (2m, 1H), 5.34 y 5.16 (2s, 2H), 4.65 – 4.52 y 4.30 – 4.21 (2m, 1H), 4.48 y 4.34 (2d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.18 y 3.85 (2s, 2H), 3.88 y 3.87 (2s, 3H), 2.44 y 2.42 (2s, 3H), 1.25 y 1.00 (2d, *J* = 6.4 Hz, 6H).; ^{r}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ -121.19 y -121.79; MS (ES+): 538.6 (M+1), 560.6 (M+Na); MS (ES): 536.6 (M-1).

Esquema 101

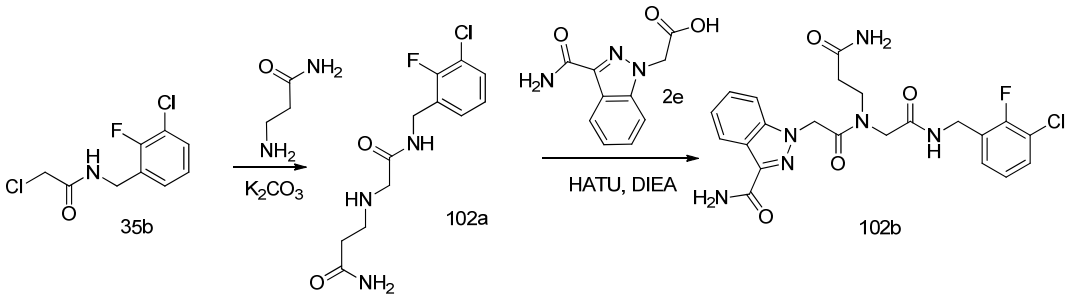


Preparación de 2-(3-acetil-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**101a**)

La reacción de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**90d**) (150 mg, 0,28 mmol) con ácido (2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)borónico (56 mg, 0,34 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 100 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 30 %] 2-(3-acetil-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**101a**) (26 mg, 0,045 mmol, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) 8.83 y 8.35 (2t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.65 y 8.646 (2s, 2H), 8.31 y 8.26 (2s, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 7.28 – 7.16 y 7.07 – 6.95 (2m,

2H), 5.38 y 5.20 (2s, 2H), 4.65 – 4.53 y 4.29 – 4.22 (2m, 1H), 4.48 y 4.33 (2d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.19 y 3.85 (2s, 2H), 3.25-3.10 (m, 6H), 2.45 y 2.44 (2s, 3H), 1.26 y 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ -121.18 y -121.78; MS (ES+): 579.7 (M+1), 601.7 (M+Na), MS (ES-): 577.6 (M-1).

Esquema 102



Preparación de 1-(2-((3-amino-3-oxopropil)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**102b**)

Etapa 1: Preparación de 3-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)propanamida (**102a**)

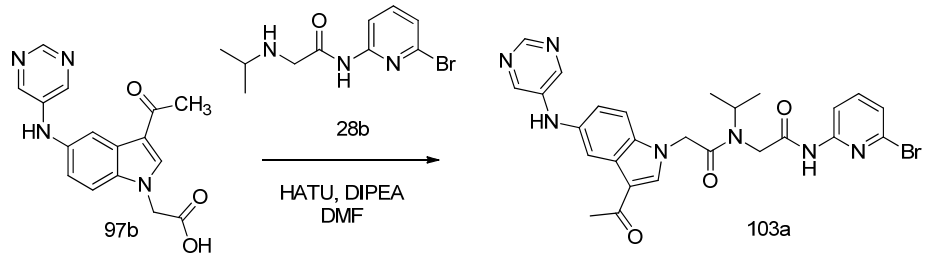
La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (350 mg, 1,48 mmol) con 3-aminopropanamida clorhidrato (462 mg, 3,71 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] 3-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)propanamida (**102a**) (168 mg, 0,77 mmol, 52 %) como un aceite amarillo; MS (ES+): 288.4 (M+1), 310.3 (M+Na); (ES-): 286.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((3-amino-3-oxopropil)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-indazol-3-carboxamida (**102b**)

La reacción de 3-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)propanamida (**102a**) (168 mg, 0,77 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (200 mg, 0,7 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y trituración del residuo crudo con MeOH (5 ml) 1-(2-((3-amino-3-oxopropil)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-indazol-3-carboxamida (**102b**) (158 mg, 0,32 mmol, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (t, *J* = 5.5 Hz) y 8.56 (t, *J* = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.24 – 8.08 (m, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 1H), 7.64 – 6.85 (m, 9H), 5.70 y 5.41 2 (s, 2H), 4.47 (d, *J* = 5.5 Hz) y 4.38 – 4.24 (m) y 3.95 (s) (4H), 3.74 (t, *J* = 6.3 Hz) y 3.41 (t, *J* = 7.0 Hz) (2t, 2H), 2.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.36, -121.65; MS (ES+) 489.5 (M+1); (ES-): 487.4 (M-1); *[en función de*

NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación 4:5].

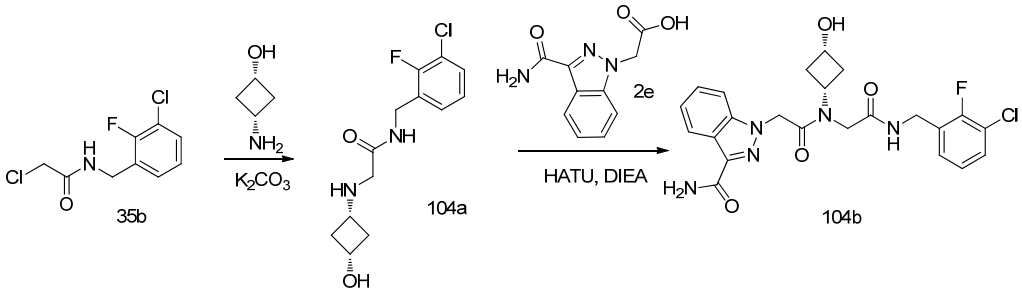
Esquema 103



Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**103a**)

La reacción de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(isopropilamino)acetamida (**28b**) (61 mg, 0,23 mmol) con ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**97b**) (70 mg, 0,23 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 30 %] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**103a**) (45 mg, 0,080 mmol, 35 % de rendimiento) como un sólido blancuzco como una mezcla de rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 y 10.83 (2s, 1H), 8.56 y 8.55 (2s, 1H), 8.50 y 8.49 (2s, 1H), 8.47 y 8.46 (2s, 2H), 8.25 y 8.24 (2s, 1H), 8.21 – 7.97 (m, 2H), 7.81 y 7.70 (2t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.27 (m, 2H), 7.17 – 7.07 (m, 1H), 5.37 y 5.18 (2s, 2H), 4.71 – 4.59 y 4.36 – 4.23 (2m, 1H), 4.43 y 4.05 (2s, 2H), 2.42 y 2.40 (2s, 3H), 1.26 y 1.04 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H); MS (ES+): 564.5, 566.5 (M+1), MS (ES-): 562.5, 564.5 (M-1), 598.5, 600.5 (M+Cl).

Esquema 104



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((*cis*)-3-hidroxiciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**104b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((cis)-3-hidroxiciclobutil)amino)acetamida (**104a**)

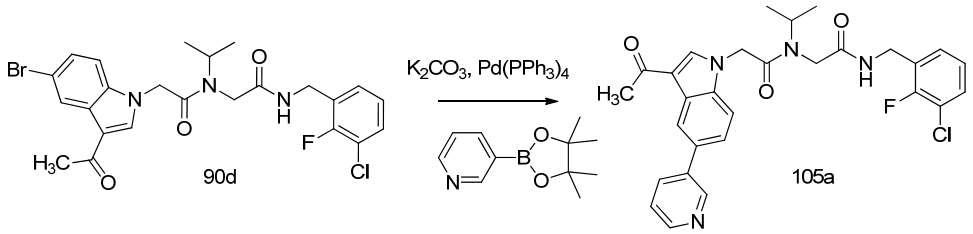
La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (3**5b**) (350 mg, 1,48

mmol) con (*cis*)-3-aminociclobutanol clorhidrato (458 mg, 3,71 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((cis)-3-hidroxiciclobutil)amino)acetamida (**104a**) (250 mg, 0,87 mmol, 59%) como un aceite amarillo; MS (ES+): 287.3 (M+1); MS (ES-): 285.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((*cis*)-3-hidroxiciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**104b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((cis)-3-hidroxiciclobutil)amino)acetamida (**104a**) (250 mg, 0,87 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (210 mg, 0,96 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA-80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((cis)-3-hidroxiciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**104b**) (245 mg, 0,5 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.44 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.24-8.09 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 – 7.04 (m, 7H), 5.53 y 5.40 (2s, 2H), 5.20 – 5.06 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.5 Hz) y 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.30 y 4.04 (2s, 2H), 4.19 – 4.05 (m, 1H), 3.88 – 3.68 (m, 1H), 2.70 – 2.55 (m, 1H), 2.39 – 2.25 (m, 1H), 2.13 – 1.90 (m, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 1H).; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.26, -121.59; MS (ES+); 488.5 (M+1); (ES-): 486.5 (M-1); *[en función de NMR, el compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación 4:5]*

Esquema 105

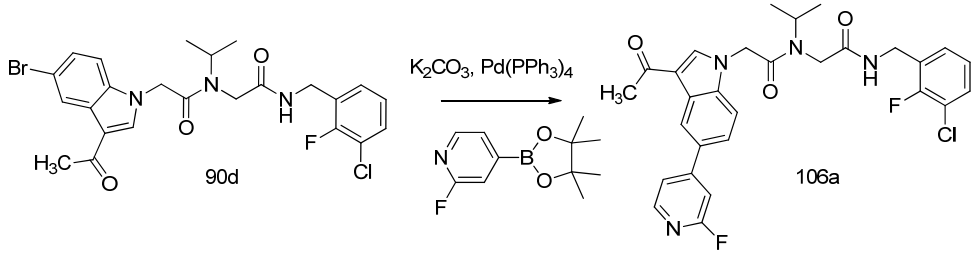


Preparación de 2-(3-acetil-5-(piridin-3-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**105a**)

La reacción de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**90d**) (150 mg, 0,28 mmol) con ácido piridin-3-ilborónico (34 mg, 0,28 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 100 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$

0 a 30 %] 2-(3-acetil-5-(piridin-3-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**105a**) (75 mg, 0,14 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de rotámeros en relación 2:1; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 - 8.87 (m, 1H), 8.84 (t, J = 5.7 Hz) y 8.39 - 8.27 (m) (2H), 8.61 - 8.53 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 1H), 7.26-6.94 (m, 1H), 5.41 y 5.22 (s, 2H), 4.66 - 4.53 y 4.32 - 4.21 (m, 1H), 4.49 y 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.20 y 3.86 (s, 2H), 2.47 y 2.45 (s, 3H), 1.27 y 1.01 (2d, J = 6.4 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.18 , -121.77; MS (ES+) 535.6 (M+1), MS (ES-): 569.5, 571.5 (M+Cl).

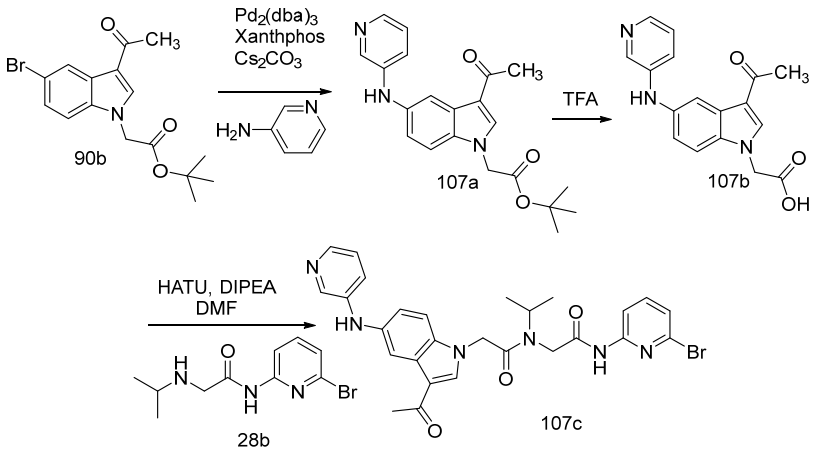
Esquema 106



Preparación de 2-(3-acetil-5-(2-fluoropiridin-4-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**106a**)

La reacción de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**90d**) (150 mg, 0,28 mmol) con ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico (39 mg, 0,28 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 100 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 30 %] 2-(3-acetil-5-(2-fluoropiridin-4-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**106a**) (52 mg, 0,094 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de rotámeros en una relación 2:1; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.42 – 8.23 (m) (3H), 8.58 (bs, 1H), 7.81 – 6.89 (m, 7H), 5.42 y 5.23 (2s, 2H), 4.66 – 4.53 y 4.30 – 4.22 (m, 1H), 4.49 y 4.34 (2d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.20 y 3.86 (s, 2H), 2.48 y 2.46 (s, 3H), 1.27 y 1.00 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -69.06, -69.09, -121.18 , -121.77; MS (ES+): 553.6 (M+1), MS (ES-): 587.5 (M+Cl).

Esquema 107



Preparación de 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**107c**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acetato (**107a**)

La reacción de ter-butil 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetato (**90b**) (1,05 g, 2,98 mmol) con piridin-3-amina (310 mg, 3,28 mmol), de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 97 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice (40 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 20 %] ter-butil 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acetato (**107a**) (250 g, 0,7 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 - 8.23 (m, 3H), 8.02 - 7.91 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.44 (s, 9H); MS (ES+): 366.5 (M+1), MS (ES-): 400.4 (M+Cl).

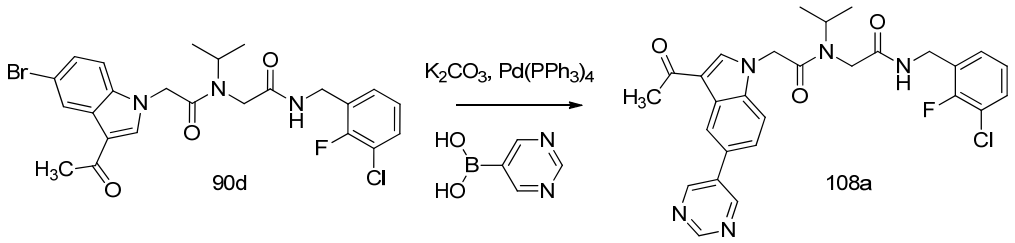
Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**107b**)

La reacción de ter-butil 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acetato (**107a**) (250 mg, 0,68 mmol) con TFA (1,58 ml, 20,52 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y trituración del crudo con EtOAc-hexano (10 ml) ácido 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**107b**) (0,2 g, 0,647 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido naranja claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.31 (bs, 1H, D_2O intercambiable), 9.09 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.42 (s, 3H); MS (ES-): 308.3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**107c**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**107b**) (60 mg, 0,19 mmol) con N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(isopropilamino)acetamida (**28b**) (53 mg, 0,19 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA-80 en $CHCl_3$ 0-100 %] 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**107c**) (57 mg, 0,101 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido blancuzco como una mezcla de rotámeros en una relación 2:1; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 11.20 y 10.82 (2s, 1H), 8.33 – 8.24 (m, 2H), 8.22 y 8.21 (2s, 1H), 8.05 – 7.91 (m, 3H), 7.81 y 7.70 (2t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.28 (m, 3H), 7.23 – 7.11 (m, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 1H), 5.35 y 5.16 (2s, 2H), 4.72 – 4.57 y 4.47 – 4.20 (2m, 1H), 4.43 y 4.05 (2s, 2H), 2.41 y 2.40 (2s, 3H), 1.26 y 1.04 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H); MS (ES+): 563.5, 565.5 (M+1); MS (ES-): 561.5, 563.5 (M-1), 597.5, 599.5 (M+Cl).

Esquema 108

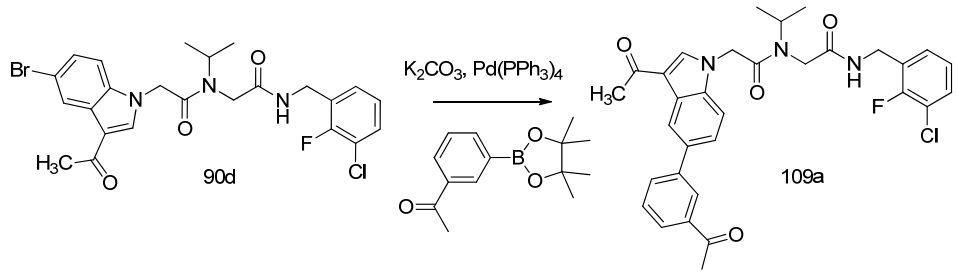


Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**108a**)

La reacción de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**90d**) (150 mg, 0,28 mmol) con ácido pirimidin-5-ilborónico (35 mg, 0,28 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 100 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 30 %] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**108a**) (85 mg, 0,159 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco; como una mezcla de rotámeros en una relación 2:1; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 9.19 y 9.18 (2s, 1H), 9.12 y 9.11 (2s, 2H), 8.89 – 8.79 y 8.40 – 8.28 (2m, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.71 – 6.95 (m, 5H), 5.42 y 5.23 (2s, 2H), 4.65 – 4.54 y 4.32 – 4.21 (2m, 1H), 4.49 y 4.34 (2d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.20 y 3.86 (2s, 2H), 2.48 y 2.46 (2s, 3H), 1.27 y 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H);

^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ -121.18 y -121.79; MS (ES+): 536.5 (M+1), MS (ES-): 534.5 (M-1), 570.5 (M+Cl).

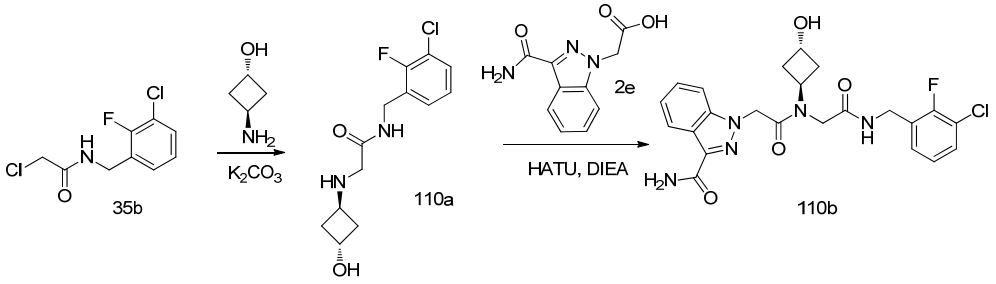
Esquema 109



Preparación de 2-(3-acetil-5-(3-acetilfenil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**109a**)

La reacción de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**90d**) (150 mg, 0,28 mmol) con 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanona (70 mg, 0,28 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 100 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 30 %] 2-(3-acetil-5-(3-acetilfenil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**109a**) (80 mg, 0,14 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de rotámeros en una relación 2:1; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 y 8.35 (2t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.35 y 8.34 (s, 1H), 8.21 – 8.13 (m, 1H), 8.01 – 7.88 (m, 2H), 7.70-6.95 (m, 6H), 5.41 y 5.22 (s, 2H), 4.68 – 4.51 y 4.32 – 4.20 (m, 1H), 4.49 y 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.20 y 3.86 (s, 2H), 2.668 y 2.666 (2s, 3H), 2.47, 2.45 (s, 3H), 1.27 y 1.01 (2d, J = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.18 , -121.76; MS (ES+): 576.6 (M+1), 598.6 (M+Na); MS (ES-): 574.6 (M-1).

Esquema 110



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((trans)-3-hidroxiciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**110b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((trans)-3-

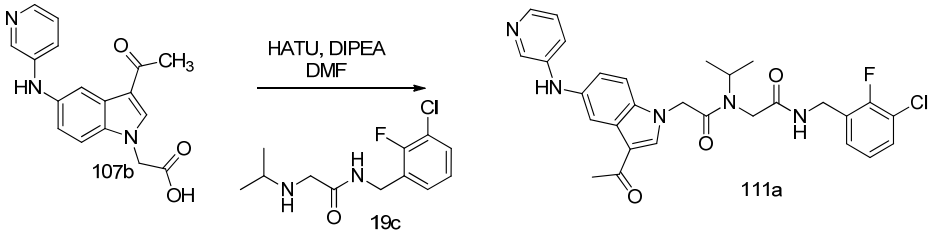
hidroxiciclobutil)amino)acetamida (**110a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (350 mg, 1,48 mmol) con (trans)-3-aminociclobutanol clorhidrato (458 mg, 3,71 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((trans)-3-hidroxiciclobutil)amino)acetamida (**110a**) (200 mg, 0,7 mmol, 47 %) como un aceite amarillo; MS (ES+): 287.4 (M+1); (ES-): 285.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((trans)-3-hidroxiciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**110b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((trans)-3-hidroxiciclobutil)amino)acetamida (**110a**) (200 mg, 0,7 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (168 mg, 0,77 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA-80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((trans)-3-hidroxiciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**110b**) (92mg, 27 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (t, *J* = 5.5 Hz) y 8.43 (t, *J* = 5.7 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 1H), 7.63 – 7.00 (m, 7H), 5.53 y 5.42 (2s, 2H), 5.12 (d, *J* = 4.0 Hz) y 5.00 (d, *J* = 4.3 Hz) (2d, 1H), 4.96 – 4.79 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.2 Hz) y 4.33 (d, *J* = 5.5 Hz) (2d, 2H), 4.28 y 4.00 (2s, 2H), 4.23 – 4.05 (m, 1H), 2.46 – 2.30 (m, 1H), 2.28 – 2.09 (m, 2H), 2.02 – 1.85 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.23, -121.62; MS (ES+): 488.5 (M+1); (ES-): 486.5 (M-1); *[en función de NMR, el compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación 4:5]*.

Esquema 111

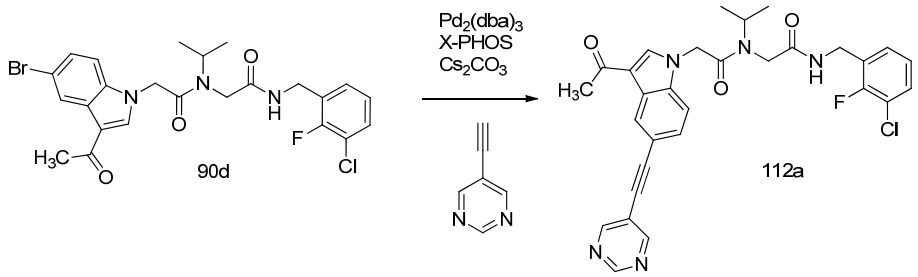


Preparación de 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**111a**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (50 mg, 0,19 mmol) con ácido 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**107b**) (60 mg, 0,19 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del

Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 30 %] 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**111a**) (40 mg, 0,073 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido blancuzco como una mezcla de rotámeros en una relación 2:1; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.82 y 8.34 (2t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.32 – 8.23 (m, 2H), 8.21 y 8.16 (2s, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.56 – 6.96 (m, 7H), 5.32 y 5.13 (2s, 2H), 4.67 – 4.51 y 4.31 – 4.18 (2m, 1H), 4.47 y 4.34 (2d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.18 y 3.85 (2s, 2H), 2.40 y 2.39 (2s, 3H), 1.25 y 1.00 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ -121.18 , -121.77; MS (ES+): 550.6 (M+1); MS (ES-): 584.6 (M+Cl).

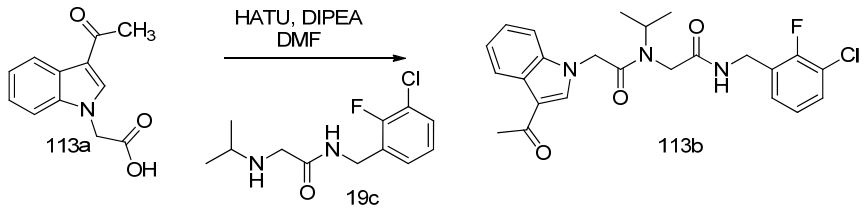
Esquema 112



Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-iletinil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**112a**)

La reacción de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**90d**) (300 mg, 0,56 mmol) con 5-etinilpirimidina (58 mg, 0,56 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 92 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [Primera columna: gel de sílice (24 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0 a 20 %; Segunda columna: gel de sílice (12 g), que se eluyó con MeOH/EtOAc (9:1) en hexanos 0 a 100 %] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-iletinil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**112a**) (13 mg, 0,023 mmol, 4 % de rendimiento) como un sólido amarillo como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.183 y 9.180 (2s, 1H), 9.054 y 9.052 (2s, 2H), 8.84 (t, *J* = 5.8 Hz) y 8.36 (t) (2t, 1H), 8.45 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.38 y 8.34 (2s, 1H), 7.68 – 6.93 (m, 5H), 5.41 y 5.22 (2s, 2H), 4.65 – 4.53 y 4.28– 4.20 (2m, 1H), 4.52-4.30 (m, 2H), 4.19 y 3.85 (2s, 2H), 2.46 y 2.45 (2s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.5 Hz) y 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz) (2t, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.18, -121.77; MS (ES+): 560.61 (M+1); MS (ES-): 594.5 & 596.5 (M+Cl).

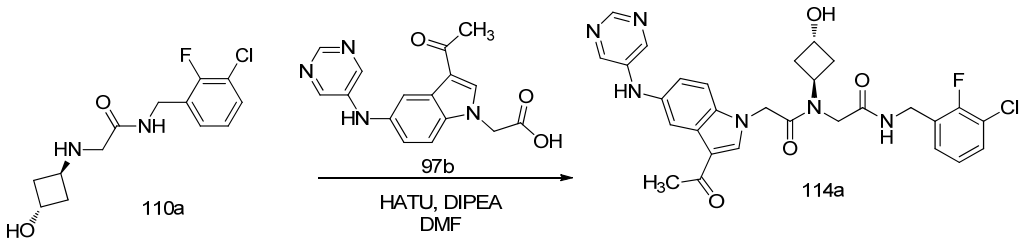
Esquema 113



Preparación de 2-(3-acetil-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**113b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (400 mg, 1,55 mmol) con ácido 2-(3-acetil-1H-indol-1-il)acético (**113a**) (403 mg, 1,86 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 10 %] 2-(3-acetil-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**113b**) (279 mg, 0,609 mmol, 39 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido en la forma de una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 y 8.35 (t, J = 5.4 Hz) (2t, 1H), 8.32 y 8.27 (2s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.34 (m, 2H), 7.29 – 7.14 (m, 2H, otro triplete se superpuso en esta región), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.36 y 5.17 (2s, 2H), 4.65 – 4.52 y 4.30 – 4.22 (2m, 1H), 4.48 (d, J = 5.6 Hz) y 4.33 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.19 (s) y 3.85 (2s, 2H), 2.43 y 2.42 (2s, 3H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz) y 1.00 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19, -121.82; MS (ES+): 458.5 (M+1), 480.5 (M+Na); MS (ES-): 456.5 (M-1), 492.5 (M+Cl).

Esquema 114

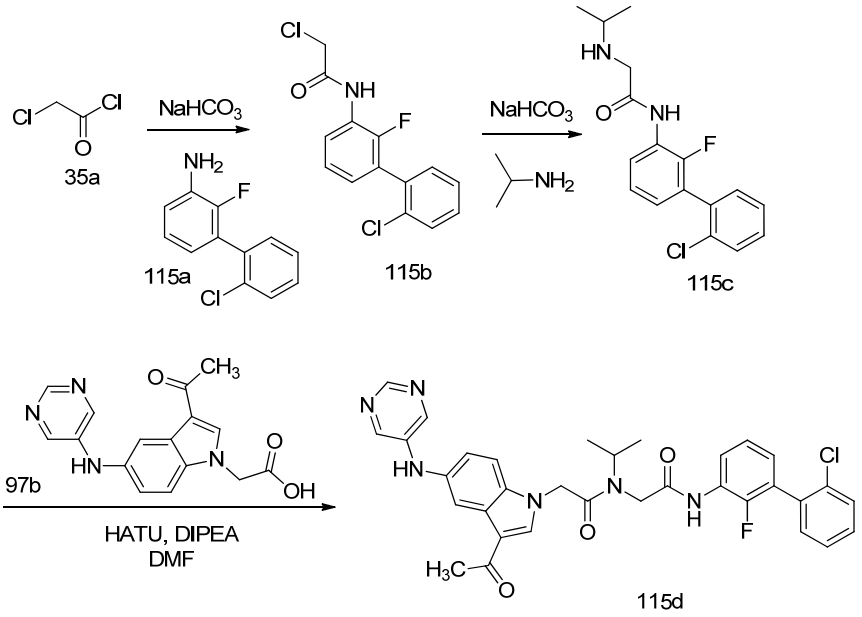


Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-((trans)-3-hidroxiciclobutil)acetamida (**114a**)

La reacción de ácido N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((trans)-3-hidroxiciclobutil)amino)acetamida (**110a**) (55 mg, 0,19 mmol) con 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**97b**) (60 mg, 0,19 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g),

que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 100 %] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-((trans)-3-hidroxiciclobutil)acetamida (**114a**) (12 mg, 0,021 mmol, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de rotámeros en una relación 2:1; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 y 8.42 (2t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.563 y 8.559 (2s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.22 y 8.17 (2s, 1H), 8.004 y 7.997 (2s, 1H), 7.58 – 7.01 (m, 5H), 5.29 (s) y 5.17 – 4.79 (m) (s & m, 4H), 4.47 y 4.35 (2d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.27 y 4.02 (2s, 2H), 4.24 – 4.09 (m, 1H), 2.41 y 2.40 (2s, 3H), 2.28 – 2.11 (m, 2H), 2.00 – 1.84 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.20 , -121.62; MS (ES+): 579.6 (M+1), MS (ES-): 613.5, 615.5 (M+Cl).

Esquema 115



Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**115d**)

Etapa 1: Preparación de 2-cloro-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida (**115b**)

A una solución bifásica de 2'-cloro-2-fluorobifenil-3-amina (**115a**) (0,8 g, 3,61 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Altmann, Eva et al; en la solicitud internacional PCT, WO 2012/093101) en EtOAc (20 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml) se agregó cloruro de 2-cloroacetilo (**35a**) (0,58 ml, 7,22 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml). La capa orgánicas se combinó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para obtener 2-cloro-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida (**115b**) (1 gm, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H

NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.00 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.53 – 7.39 (m, 3H), 7.28 (td, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.19 – 7.07 (m, 1H), 4.37 (s, 2H); MS (ES+): 298.3, 300.3 (M+1), 320.3, 322.3 (M+Na); MS (ES-): 296.3, 298.3 (M-1).

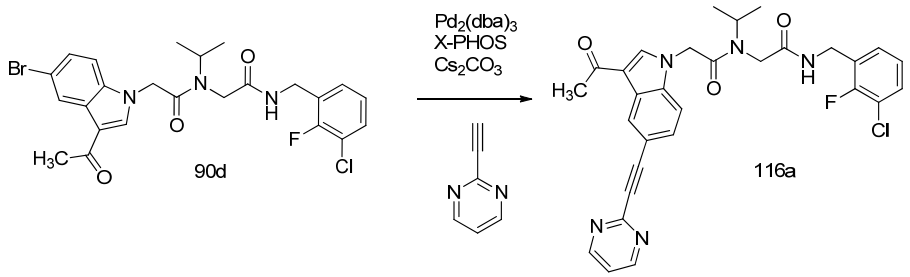
Etapa 2: Preparación de N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(isopropilamino)acetamida (**115c**)

A una solución de 2-cloro-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)acetamida (**115b**) (1,00 g, 3,35 mmol) en THF (30 ml) se agregó isopropilamina (0,86 ml, 10,06 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 24h. La mezcla de reacción se vertió en solución $NaHCO_3$ acuosa saturada(60 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluyó con EtOAc en hexano 0 a 100 %] para obtener N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-2-(isopropilamino)acetamida (**115c**) (520 mg, 1,62 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mejor rotámero) δ 8.25 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 1H), 7.53 – 7.37 (m, 4H), 7.27 (td, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.11 – 7.02 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.79 – 2.66 (m, 1H), 1.04 – 0.94 (m, 6H); MS (ES+) 321.4, 323.4 (M+1), MS (ES-): 355.3, 357.3 (M+Cl).

Etapa 3: Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**115d**)

La reacción de N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(isopropilamino)acetamida (**115c**) (62 mg, 0,19 mmol) con ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**97b**) (60 mg, 0,19 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 30 %] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**115d**) (21m g, 0,034 mmol, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de rotámeros en una relación 2:1; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 10.25 y 9.74 (2s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.52 – 8.43 (m, 3H), 8.26 y 8.24 (s, 1H), 8.15 – 7.91 (m, 2H), 7.66 – 7.36 (m, 4H), 7.32 y 7.22 (2t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 – 7.02 (m, 2H), 5.38 y 5.21 (2s, 2H), 4.75 – 4.59 y 4.38 – 4.23 (2m, 1H), 4.47 y 4.10 (2s, 2H), 2.42 y 2.40 (2s, 3H), 1.28 y 1.07 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H); MS (ES+); 613.5, 615.7 (M+1), MS (ES-); 611.6, 613.6 (M-1).

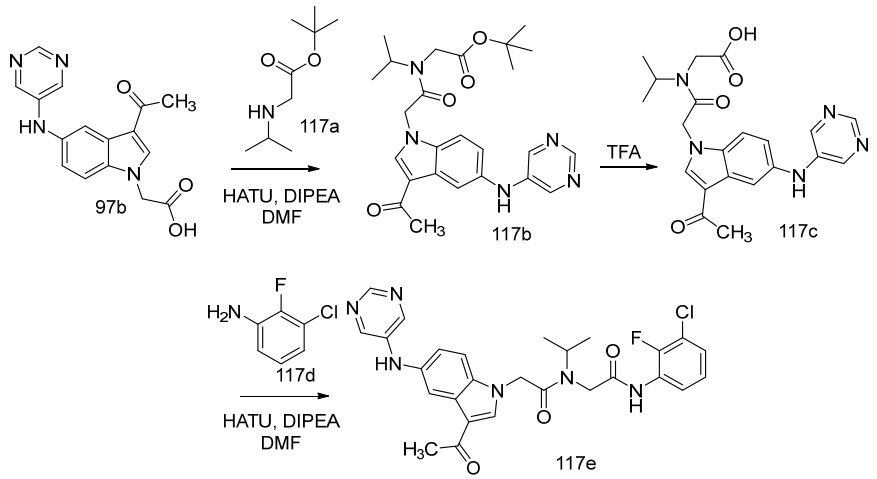
Esquema 116



Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-iletinil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**116a**)

La reacción de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**90d**) (325 mg, 0,61 mmol) con 2-etinilpirimidina (63 mg, 0,61 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 92 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexanos 0 a 100 %] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-iletinil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**116a**) (14 mg, 0,025 mmol, 4 % de rendimiento) como un sólido amarillo oscuro en la forma de una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 – 8.80 (m, 2H), 8.59 (t, J = 5.0 Hz) y 8.42 – 8.29 (m) (t & m, 2H), 8.51 – 8.45 (m, 1H), 7.66-6.93 (m, 6H), 5.42 y 5.24 (2s, 2H), 4.67 – 4.55 y 4.29 – 4.24 (2m, 1H), 4.52 – 4.31 (m, 2H), 4.19 y 3.86 (2s, 2H), 2.47 y 2.46 (2s, 3H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz) y 1.01 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.17, -121.75; MS (ES+): 560.6 (M+1); MS (ES-): 558.5 & 560.6 (M-1).

Esquema 117



Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**117e**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-isopropilacetamido)acetato (**117b**)

La reacción de ter-butil 2-(isopropilamino)acetato (**117a**) (134 mg, 0,77 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento informado por Brotherton-Pleiss, Christine E. et al; en la solicitud internacional PCT, 2014049047) con ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**97b**) (160 mg, 0,52 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 30 %] ter-butil 2-(2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-isopropilacetamido)acetato (**117b**) (120 mg, 0,26 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 5.36 y 5.05 (2s, 2H), 4.67 - 4.52 y 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.26 y 3.84 (2s, 2H), 2.42 y 2.41 (2s, 3H), 1.51 y 1.36 (2s, 9H), 1.22 y 1.04 (2d, J = 6.8 Hz, 6H); MS (ES-) 464.5 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-isopropilacetamido) acético (**117c**)

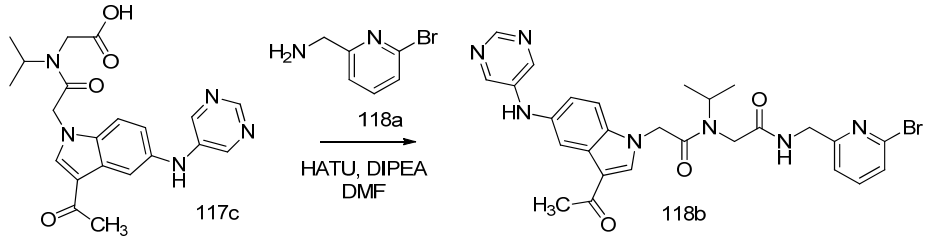
La reacción de ter-butil 2-(2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-isopropilacetamido)acetato (**117b**) (120 mg, 0,26 mmol) con TFA (0,4 ml, 5,16 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación ácido 2-(2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-isopropilacetamido)acético (**117c**) (120 mg, 0,29 mmol, 114 % de rendimiento) sólido gomoso naranja claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.25 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.36 y 7.34 (2s, 1H), 7.12 y 7.09 (2t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.35 y 5.07 (s, 2H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 4.35 - 4.18 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 2.41 y 2.41 (2s, 3H), 1.23 y 1.04 (2d, J = 6.8 Hz, 6H); MS (ES+) 410.5 (M+1); MS (ES-) 408.5 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**117e**)

La reacción de ácido 2-(2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-isopropilacetamido)acético (**117c**) (50 mg, 0,12 mmol) con 3-cloro-2-fluoroanilina (**117d**) (0,018 g, 0,122 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 30 %] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-

N-isopropilacetamida (**117e**) (25 mg, 0,047 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido blancuzco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 y 9.84 (2s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.47 y 8.46 (2s, 2H), 8.25 y 8.23 (2s, 1H), 8.03 – 8.00 (m, 1H), 7.97 y 7.79 (2t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.06 (m, 4H), 5.38 y 5.19 (2s, 2H), 4.75 – 4.58 y 4.37 – 4.25 (2m, 1H), 4.46 y 4.09 (2s, 2H), 2.42 y 2.41 (2s, 3H), 1.28 y 1.07 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ -126.50 , -126.67; MS (ES+): 537.6 (M+1); MS (ES-): 535.5 (M-1).

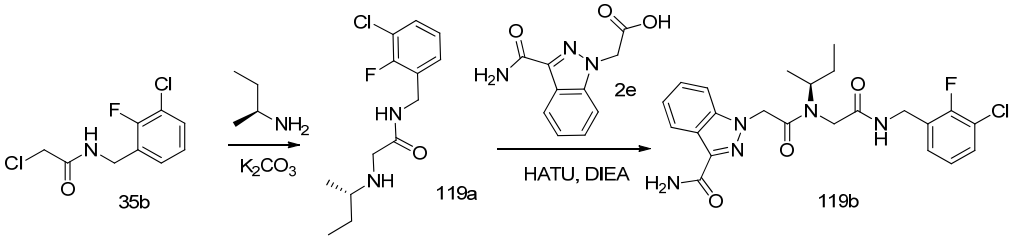
Esquema 118



Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-(((6-bromopiridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**118b**)

La reacción de ácido 2-(2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-isopropilacetamido) acético (**117c**) (60 mg, 0,15 mmol) con (6-bromopiridin-2-il)metanamina (**118a**) (27 mg, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 30 %] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-(((6-bromopiridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**118b**) (5 mg, 0,086 mmol, 59 % de rendimiento) como un sólido blancuzco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.56 y 8.55 (2s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.464 y 8.458 (2s, 2H), 8.24 y 8.19 (2s, 1H), 8.00 (t, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.19 (m, 3H), 7.13 – 7.00 (m, 1H), 5.34 y 5.17 (2s, 2H), 4.67 – 4.54 y 4.28 – 4.24 (2m, 1H), 4.48 y 4.34 (2d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.22 y 3.87 (2s, 2H), 2.40 y 2.39 (2s, 3H), 1.28 y 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); MS (ES+): 578.6, 580.6 (M+1); MS (ES-): 576.6, 578.5 (M-1).

Esquema 119



Preparación de (S)-1-(2-(sec-butil(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-

oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**119b**)

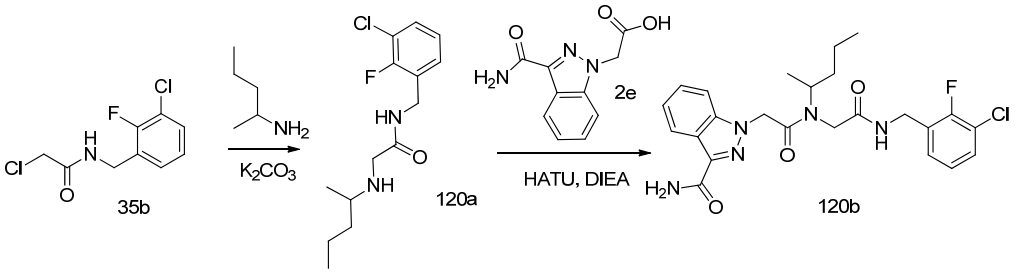
Etapa 1: Preparación de (S)-2-(sec-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**119a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (350 mg, 1,48 mmol) con (S)-butan-2-amina (271 mg, 3,71 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación (S)-2-(sec-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**119a**) (402 mg, 1,47 mmol, 99 % de rendimiento) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.09 (m, 1H), 4.37 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.46 – 2.31 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.55 – 1.30 (m, 1H), 1.30 – 1.08 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.81 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.65; MS (ES^+) 273.4 (M+1); MS (ES^-) 271.3 (M-1);

Etapa 2: Preparación de (S)-1-(2-(sec-butil(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**119b**)

La reacción de (S)-2-(sec-butilamino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**119a**) (180 mg, 0,66 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (159 mg, 0,73 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA-80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] (S)-1-(2-(sec-butil(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**119b**) (220 mg, 0,46 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.35 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.61 – 7.00 (m, 7H), 5.68 – 5.39 (m, 2H), 4.51 – 3.70 (m, 5H), 1.63-0.50 (m, 8H).; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.19, -121.76; MS (ES+): 474.5 (M+1), 496.5 (M+Na); (ES-): 472.5 (M-1); 518.5 (M+Cl); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación 2:1].*

Esquema 120



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(pentan-2-il)amino)-2-

oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**120b**)

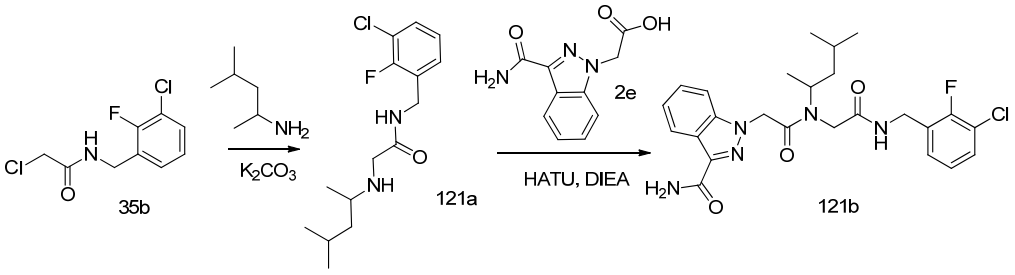
Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(pentan-2-ilamino)acetamida (**120a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (350 mg, 1,48 mmol) con pentan-2-amina (323 mg, 3,71 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(pentan-2-ilamino)acetamida (**120a**) (400 mg, 1,4 mmol, 94 % de rendimiento) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 1H), 7.22 – 7.11 (m, 1H), 4.37 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 2.50 – 2.42 (m, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.40 – 1.14 (m, 4H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.65; MS (ES+) 287.4 (M+1); MS (ES-) 285.4 (M-1);

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(pentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**120b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(pentan-2-ilamino)acetamida (**120a**) (146 mg, 0,51 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (123 mg, 0,56 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA-80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(pentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**120b**) (174 mg, 0,36 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (t, J = 5.7 Hz) y 8.35 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 – 7.10 (m, 7H), 5.66 – 5.35 (m, 2H), 4.63-3.67 (m, 5H), 1.45-0.69 (m, 10H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.19, -121.75; MS (ES+): 488.5 (M+1), 510.5 (M+Na); (ES-): 486.5 (M-1). *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación 3:1]*

Esquema 121



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(4-metilpentan-2-

il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**121b**)

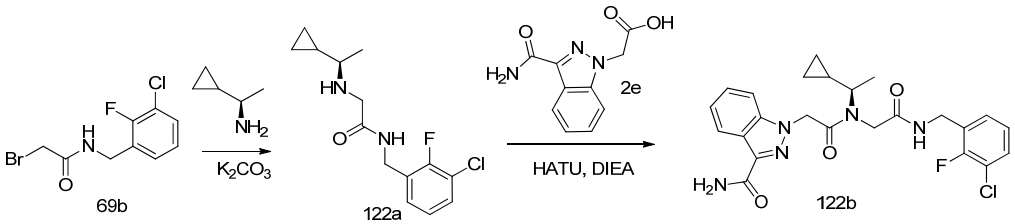
Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((4-metilpentan-2-il)amino)acetamida (**121a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (3**5b**) (350 mg, 1,48 mmol) con 4-metilpentan-2-amina (375 mg, 3,71 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] para obtener *N*-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(4-metilpentan-2-ilamino)acetamida (**121a**) (235 mg, 0,78 mmol, 53 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 1H), 4.45 – 4.29 (m, 2H), 3.14 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 2.54 – 2.49 (m, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.75 – 1.51 (m, 1H), 1.35 – 1.13 (m, 1H), 1.13 – 0.98 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.86 – 0.77 (m, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.63; MS (ES+): 301.4 (M+1); MS (ES-): 299.4 (M-1);

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(4-metilpentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**121b**)

La reacción de *N*-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(4-metilpentan-2-ilamino)acetamida (**121a**) (120 mg, 0,4 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (96 mg, 0,44 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA-80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(4-metilpentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**121b**) (142 mg, 0,28 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.36 (t, *J* = 6.2 Hz) (2t, 1H), 8.25-8.11 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 – 7.17 (m, 7H), 5.78 – 5.25 (m, 2H), 4.66 – 4.02 (m, 5H), 1.56-0.63 (m, 12H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.17, -121.72; MS (ES+) 524.6 (M+Na); (ES-): 500.5 (M-1); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación 4:1].*

Esquema 122



Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-

ciclopropiletil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**122b**)

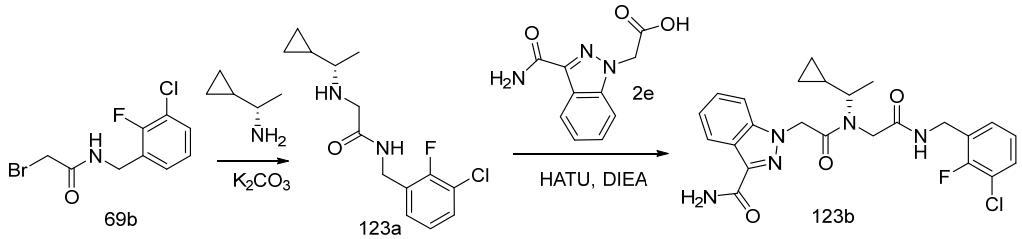
Etapa 1: Preparación de (R)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((1-ciclopropiletil)amino)acetamida (**122a**)

La reacción de 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**69b**) (323 mg, 1,16 mmol) con (R)-1-ciclopropiletanamina (99 mg, 1,16 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación (R)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((1-ciclopropiletil)amino)acetamida (**122a**) (310 mg, 1,09 mmol, 94 % de rendimiento) como un aceite amarillo que se usó como tal sin purificación adicional; MS (ES+): 285.4 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-ciclopropiletil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**122b**)

La reacción de (R)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((1-ciclopropiletil)amino)acetamida (**122a**) (310 mg, 1,09 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (286 mg, 1,31 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (40 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0 a 10 %] (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-ciclopropiletil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**122b**) (0,251 g, 0,517 mmol, 47,4 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.29 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.23 – 8.12 (m, 1H), 7.73 y 7.69 (2s, 1H), 7.59 – 6.96 (m, 7H), 5.68 – 5.39 (m, 2H), 4.46 (d, *J* = 5.5 Hz) y 4.39 – 4.26 (m) y 3.96 (s) (d & m & s, 4H), 3.80 – 3.62 y 3.60 – 3.46 (2m, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.4 Hz) y 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 3H), 1.15 – 0.79 (m, 1H), 0.61-0.00 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19, -121.75; MS (ES+): 486.5, 488.5 (M+1), 508.5, 510.5 (M+Na); MS (ES-): 484.5 (M-1), 520.5, 522.5 (M+Cl).

Esquema 123



Preparación de (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-ciclopropiletil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**123b**)

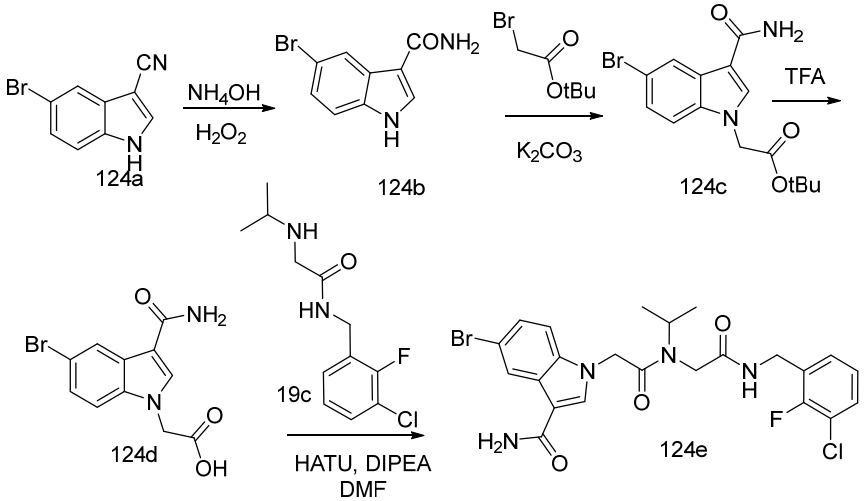
Etapa 1: Preparación de (S)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((1-ciclopropiletil)amino)acetamida (**123a**)

La reacción de 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**69b**) (355 mg, 1,27 mmol) con (S)-1-ciclopropiletanamina (108 mg, 1,27 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación (S)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((1-ciclopropiletil)amino)acetamida (**123a**) (354 mg, 1,24 mmol, 98 % de rendimiento) como un aceite amarillo espeso que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+): 285.4 (M+1); MS (ES-): 319.3 (M+Cl)

Etapa 2: Preparación de (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-ciclopropiletil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**123b**)

La reacción de (S)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((1-ciclopropiletil)amino)acetamida (**123a**) (350 mg, 1,23 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (323 mg, 1,48 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [Primera columna: gel de sílice, (24 g) que se eluyó con MeOH en DCM de 0-20 %; Segunda columna gel de sílice, (24 g) que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ de 0-10 %)] (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-ciclopropiletil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**123b**) (0,079 g, 0,163 mmol, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco en la forma de una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 5.7 Hz) y 8.30 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.21 – 8.15 (m, 1H), 7.73 y 7.70 (2s, 1H), 7.62-6.96 (m, 7H), 5.70 – 5.36 (m, 2H), 4.46 (d, J = 5.5 Hz) y 4.36 – 4.26 (m) y 3.97 (s) (d & m & s, 4H), 3.80 – 3.63 y 3.59 – 3.45 (2m, 1H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz) y 1.03 (d, J = 6.8 Hz)(2d, 3H), 1.15 – 0.79 (m, 1H), 0.60 a -0.02 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19, -121.75. MS (ES+): 486.5 (M+1), 508.5 (M+Na); MS (ES-): 484.5 & 486.5 (M-1), 520.5 (M+Cl).

Esquema 124



Preparación de 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamida (**124e**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-1H-indol-3-carboxamida (**124b**)

La reacción de 5-bromo-1H-indol-3-carbonitrilo (**124a**) (1,38 g, 6,22 mmol) con hidróxido de amonio (4,85 ml, 124 mmol) y peróxido de hidrógeno (1,9 ml, 62,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 65 produjo después de la preparación 5-bromo-1H-indol-3-carboxamida (**124b**) (1,2 g, 5,02 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; MS (ES+): 239.2, 241.2 (M+2), MS (ES-): 237.1, 239.1 (M-2).

Etapa 2: Preparación de ter-butil 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indol-1-il)acetato (**124c**)

La reacción de 5-bromo-1H-indol-3-carboxamida (**124b**) (1,2 g, 5,02 mmol) con ter-butil 2-bromoacetato (1,11 ml, 7,53 mmol) usando carbonato de potasio (1,39 g, 10,04 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 45 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (40 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 15%] ter-butil 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indol-1-il)acetato (**124c**) (970 mg, 2,75 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 - 8.27 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 0.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (brs, 1H), 5.10 (s, 2H), 1.42 (s, 9H); MS (ES+): 353.4, 355.4 (M+2), MS (ES-): 351.3, 353.3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indol-1-il)acético (**124d**)

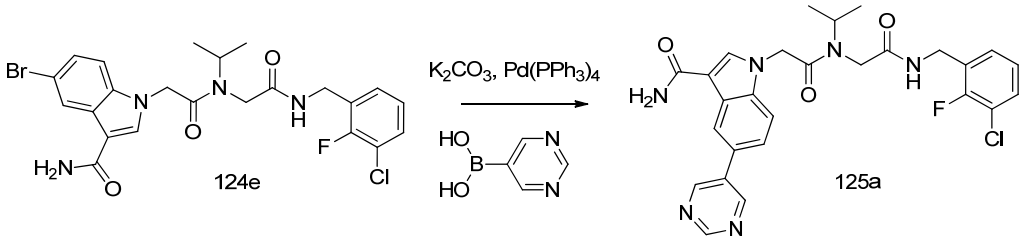
La reacción de ter-butil 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indol-1-il)acetato (**124c**) (500 mg, 1,42 mmol) con TFA (2,18 ml, 28,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y trituración del producto crudo con 30 % EtOAc-hexano (10 ml) ácido 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indol-1-il)acético (**124d**) (420 mg, 1,41 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido naranja claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.24 (bs, 1H), 8.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.65 - 7.38 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.10 (s, 2H); MS (ES+): 297.2, 299.3 (M+2); MS (ES-); 295.2, 297.2 (M-2).

Etapa 4: Preparación de 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamida (**124e**)

La reacción de ácido 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indol-1-il)acético (**124d**) (400 mg, 1,35 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (348 mg, 1,35 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación 5-bromo-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-

oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamida (**124e)** (0,52 g, 0,967 mmol, 71,8 % de rendimiento) como un sólido blanco, como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.81 (t, J = 5.7 Hz) y 8.34 – 8.27 (m) (t & m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.59 – 6.76 (m, 7H), 5.32 y 5.14 (2s, 2H), 4.62 – 4.51 y 4.28 – 4.21 (2m, 1H), 4.46 y 4.32 (2d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.15 y 3.83 (2s, 2H), 1.23 y 0.98 (2d, J = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ -121.22 y -121.76; MS (ES+): 561.4 (M+23), MS (ES-): 571.4, 573.3 (M+Cl).

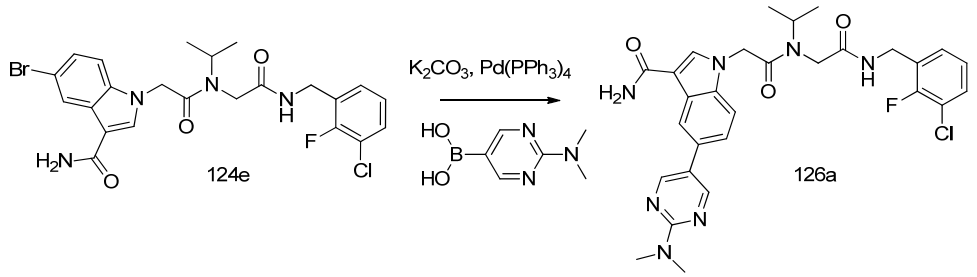
Esquema 125



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-il)-1H-indol-3-carboxamida (**125a**)

La reacción de 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamida (**124e**) (120 mg, 0,22 mmol) con ácido pirimidin-5-ilborónico (33 mg, 0,27 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 100 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 30 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-il)-1H-indol-3-carboxamida (**125a**) como un sólido blanco como una mezcla de rotámeros en una relación 2:1; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.167 y 9.161 (2s, 1H), 9.138 y 9.131 (2s, 2H), 8.83 y 8.33 (2t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.01 y 7.99 (2s, 1H), 7.74 – 6.80 (m, 7H), 5.37 y 5.19 (2s, 2H), 4.65 – 4.53 y 4.31 – 4.20 (2m, 1H), 4.48 y 4.33 (2d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.18 y 3.85 (2s, 2H), 1.25 y 1.00 (2d, J = 6.6 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21 y -121.79; MS (ES+) 537.5 (M+1), 559.5 (M+23), MS (ES-) 571.5 (M+Cl).

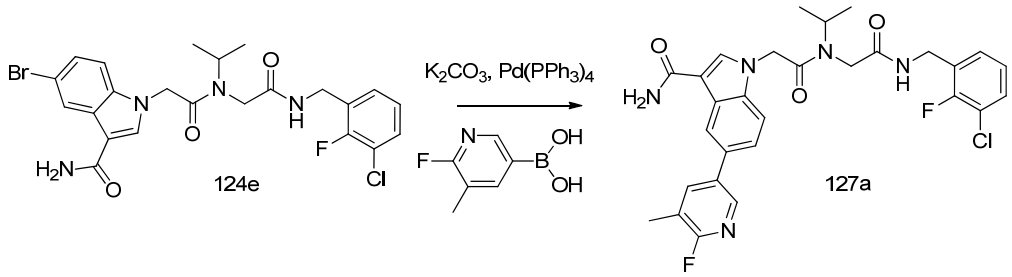
Esquema 126



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indol-3-carboxamida (**126a**)

La reacción de 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamida (**124e**) (120 mg, 0,22 mmol) con ácido 2-(dimetilamino)pirimidin-5-ilborónico (45 mg, 0,27 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 100 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indol-3-carboxamida (**126a**) (85 mg, 0,15 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de rotámeros en una relación 2:1; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.37 - 8.23 (m, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.66 – 6.72 (m, 6H), 5.33 y 5.15 (2s, 2H), 4.64 - 4.51 y 4.28 - 4.22 (2m, 1H), 4.48 y 4.32 (2d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.17 y 3.84 (2s, 2H), 3.178 y 3.172 (2s, 6H), 1.24 y 0.99 (2d, J = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21 y -121.77; MS (ES+): 580.6 (M+1); MS (ES-): 614.6 (M+Cl).

Esquema 127

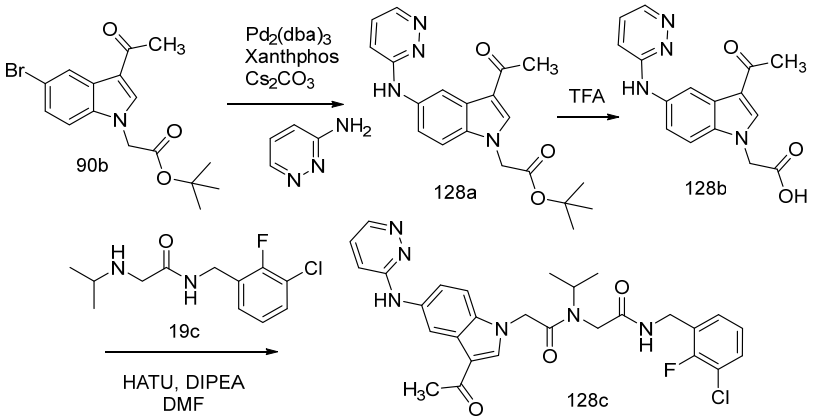


Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-1H-indol-3-carboxamida (**127a**)

La reacción de 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamida (**124e**) (120 mg, 0,22 mmol) con ácido 6-fluoro-5-metilpiridin-3-ilborónico (0,041 g, 0,268 mmol) de acuerdo con el

procedimiento informado en el Esquema 100 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 30 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-1H-indol-3-carboxamida (**127a**) (95 mg, 0,17 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de rotámeros en una relación 2:1; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.40 – 8.29 (m, 2H), 8.17 – 8.08 (m, 1H), 7.98 y 7.97 (2s, 1H), 7.61 – 7.34 (m, 5H), 7.22 y 7.03 (2t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (bs, 1H), 5.35 y 5.18 (2s, 2H), 4.66 – 4.52 y 4.30 – 4.22 (2m, 1H), 4.48 y 4.33 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.18 y 3.85 (2s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.24 y 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ -76.98 , -121.21 y -121.78; MS (ES+): 568.6 (M+1), 590.5 (M+23), MS (ES-): 602.5 (M+Cl).

Esquema 128



Preparación de 2-(3-acetil-5-(piridazin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**128c**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(3-acetil-5-(piridazin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acetato (**128a**)

La reacción de ter-butil 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetato (**90b**) (1,0 g, 2,84 mmol) con piridazin-3-amina (0,41 g, 4,26 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 97 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (40 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 20 %] ter-butil 2-(3-acetil-5-(piridazin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acetato (**128a**) (180 mg, 0,49 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.45 - 8.35 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 2H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.44 (s, 9H); MS (ES+): 367.5 (M+1); 389.5 (M+Na); (ES-

): 365.4 (M-1).

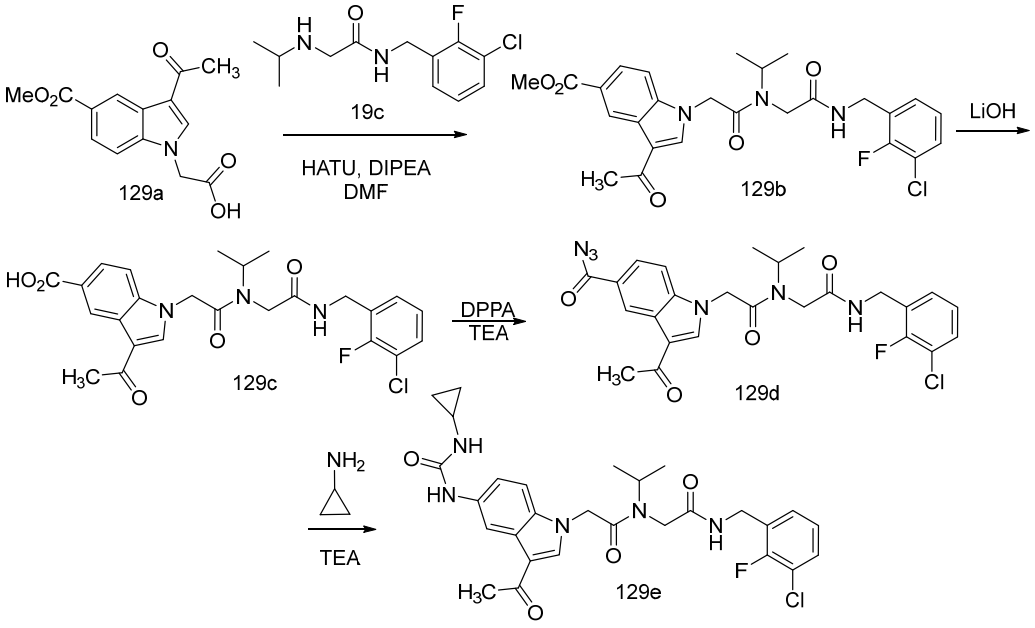
Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3-acetil-5-(piridazin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**128b**)

La reacción de ter-butil 2-(3-acetil-5-(piridazin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acetato (**128a**) (120 mg, 0,33 mmol) con TFA (0,63 ml, 8,19 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación ácido 2-(3-acetil-5-(piridazin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**128b**) (0,12 g, 0,28 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido naranja claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.45 (brs, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.43 (m, 2H), 7.32 - 7.10 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.44 (s, 3H); MS (ES+): 311.4 (M+1); (ES-): 309.4 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 2-(3-acetil-5-(piridazin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**128c**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-5-(piridazin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**128b**) (60 mg, 0,19 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (50 mg, 0,19 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA-80 en $CHCl_3$ 0-100 %] 2-(3-acetil-5-(piridazin-3-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**128c**) (54 mg, 0,098 mmol, 51 % de rendimiento) como un sólido blancuzco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.82 y 8.34 (2t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.65 - 8.55 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.23 y 8.17 (2s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.34 (m, 4H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 5.33 y 5.15 (2s, 2H), 4.65 - 4.53 y 4.31 - 4.21 (2m, 1H), 4.48 y 4.35 (2d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.19 y 3.86 (2s, 2H), 2.42 y 2.41 (2s, 3H), 1.26 y 1.00 (2d, J = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.18 y -121.86; MS (ES+): 551.6 (M+1), MS (ES-): 585.5 (M+Cl).

Esquema 129



Preparación de 2-(3-acetil-5-(3-ciclopropilureido)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**129e**)

Etapa 1: Preparación de metil 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilato (**129b**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-5-(metoxicarbonil)-1H-indol-1-il)acético (**129a**) (154 mg, 0,56 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Altmann, Eva et al, en la solicitud internacional PCT, WO 2012/093101) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (174 mg, 0,67 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0-10 %] metil 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilato (**129b**) (261 mg, 0,51 mmol, 90 % de rendimiento) como una goma marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (d, J = 0.6 Hz) y 8.86 (d, J = 0.6 Hz) (2d, 1H), 8.82 (t, J = 5.7 Hz) y 8.34 (2t, 1H), 8.40 y 8.36 (2s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz) y 7.79 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz) (2dd, 1H), 7.63 – 6.93 (m, 4H), 5.42 y 5.23 (2s, 2H), 4.68 – 4.51 y 4.28-4.18 (2m, 1H), 4.33 (d, J = 6.1 Hz) y 4.25 (d, J = 6.3 Hz) (2d, 2H), 4.19 y 3.85 (2s, 2H), 3.884 y 3.878 (2s, 3H), 2.47 y 2.45 (2s, 3H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz) y 1.00 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19 , -121.76; MS (ES+): 516.5 (M+1), MS (ES-): 514.5 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxílico (**129c**)

A una solución de metil 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilato (**129b**) (560 mg, 1,09 mmol) en THF (8 ml) y MeOH (8 ml) se agregó una solución de hidróxido de litio hidrato (279 mg, 6,51 mmol) en agua (8ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró para retirar THF y MeOH, se diluyó con agua (4 ml), se acidificó con HCl 4 N y el sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se secó al vacío para obtener ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxílico (**129c**) (360 mg, 0,72 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, una mezcla de dos rotámeros) δ 8.88 – 8.79 y 8.40 – 8.31 (2m, 3H), 7.82 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz,) y 7.78 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz) (2dd, 1H), 7.62 – 6.88 (m, 4H), 5.41 y 5.22 (2s, 2H), 4.64 – 4.51 y 4.29 – 4.20 (2m, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.5 Hz) y 4.33 (d, *J* = 6.0 Hz) (2d, 2H), 4.19 y 3.85 (2s, 2H), 2.46 y 2.44 (2s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz) y 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d,6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19, -121.76 ; MS (ES+): 524.5 & 526.5 (M+Na); MS (ES-): 536.5 & 538.5 (M+Cl).

Etapa 3: Preparación de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carbonil azida (**129d**)

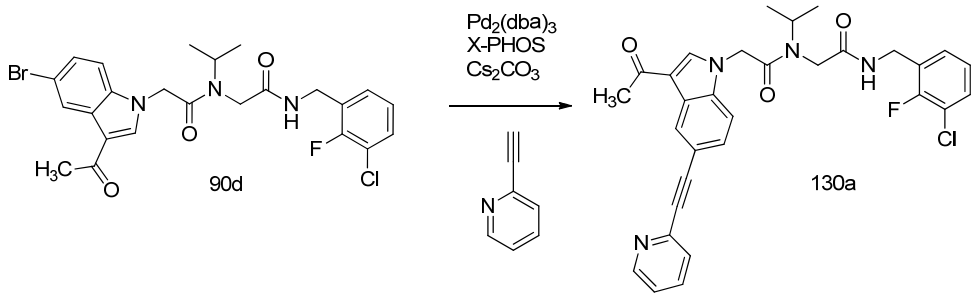
Una suspensión de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxílico (**129c**) (139 mg, 0,28 mmol) en THF (10 ml) se trató con trietilamina (0,039 µL, 0,28 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se trató luego con fosforazidato de difenilo (0,062 ml, 0,277 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, el sólido obtenido se trituró con DCM, se recolectó mediante filtración, se secó al vacío para obtener 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carbonil azida (**129d**); MS (ES-): 525.5 (M-1)

Etapa 4: Preparación de 2-(3-acetil-5-(3-ciclopropilureido)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**129e**)

Una suspensión de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carbonil azida (**129d**) (75 mg, 0,14 mmol) en THF/Tol (24 ml, Relación: 1:2) se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en THF (20 ml) y ACN (10 ml) y luego se agregaron ciclopropanamina (16,25 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (0,060 µL, 0,427 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua

(3x), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 40 %] y luego mediante HPLC preparativa con agua/ACN para obtener 2-(3-acetil-5-(3-ciclopropilureido)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**129e**) (6 mg, 10,79 µmol, 6 % de rendimiento) como un sólido blanco después de la liofilización; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.84 – 8.13 (m, 4H), 7.60 – 6.90 (m, 5H), 6.27 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.29 y 5.11 (2s, 2H), 4.66 – 4.50 y 4.28-4.20 (2m, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.4 Hz) y 4.34 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.17 y 3.84 (2s, 2H), 2.40 y 2.39 (2s, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz) y 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H), 0.71 – 0.55 (m, 2H), 0.50 – 0.31 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.45 (pico de TFA), -121.20, -121.82; MS (ES+); 578.5 (M+Na); MS (ES$^-$): 554.5 (M-1).

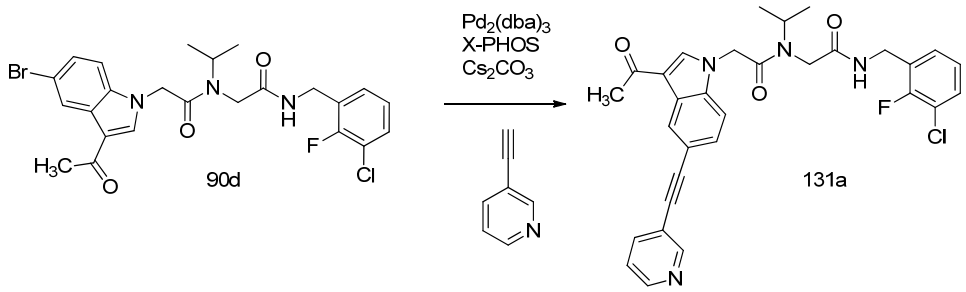
Esquema 130



Preparación de 2-(3-acetil-5-(piridin-2-iletinil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**130a**)

La reacción de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**90d**) (301 mg, 0,56 mmol) con 2-etinilpiridina (58 mg, 0,56 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 92 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice 12 g, que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexanos 0 a 100 %] 2-(3-acetil-5-(piridin-2-iletinil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**130a**) (17 mg, 0,030 mmol, 5 % de rendimiento) como un sólido amarillo oscuro, como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, *J* = 5.8 Hz, D_2O intercambiable) y 8.39 – 8.31 (m) (2H), , 8.65 – 8.57 (m, 1H), 8.43 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.92-7.81 (m, 1H), 7.69 y 7.67 (2s, 1H), 7.63-6.94 (m, 6H), 5.41 y 5.23 (2s, 2H), 4.65 – 4.55 y 4.29 – 4.24 (2m, 1H), 4.52 – 4.30 (m, 2H), 4.19 y 3.86 (2s, 2H), 2.47 y 2.45 (2s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.4 Hz) y 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.17 , -121.76; MS (ES+): 559.5, 561.6 (M+1); MS (ES-): 558.5, 557.5 (M-1), 593.5 (M+Cl).

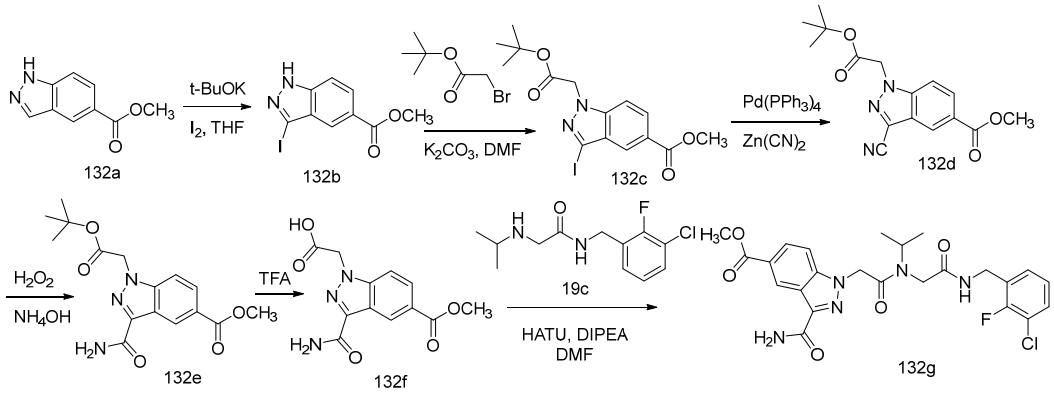
Esquema 131



Preparación de 2-(3-acetil-5-(piridin-3-iletinil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**131a**)

La reacción de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**90d**) (301 mg, 0,56 mmol) con 3-etinilpiridina (58 mg, 0,56 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 92 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice 12 g, que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0 a 20 %] 2-(3-acetil-5-(piridin-3-iletinil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**131a**) (14 mg, 0,025 mmol, 5 % de rendimiento) como un sólido amarillo oscuro como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.44-8.32 (t & m, 3H), 8.81 – 8.78 (m, 1H), 8.60 – 8.55 (m, 1H), 8.02 (dt, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.66-6.94 (m, 6H), 5.41 y 5.22 (2s, 2H), 4.68 – 4.54 y 4.30 – 4.22 (2m, 1H), 4.48 (d, *J* = 5.6 Hz) y 4.34 (d, *J* = 6.5 Hz) (2d, 2H), 4.19 y 3.86 (2s, 2H), 2.46 y 2.45 (2s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.4 Hz) y 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.18, -121.77; MS (ES+): 559.61, 561.58 (M+1); MS (ES-): 559.5, 557.5 (M-1), 593.5 (M+Cl).

Esquema 132



Preparación de metil 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**132g**)

Etapa 1: Preparación de metil 3-iodo-1H-indazol-5-carboxilato (**132b**)

A una solución de metil 1H-indazol-5-carboxilato (**132a**) (5 g, 28,4 mmol) en THF (40 ml) se agregaron I_2 (10,81 g, 42,6 mmol) y KOtBu (7,96 g, 71,0 mmol) a 0 °C, la mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 10 % tiosulfato de sodio acuoso y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El sólido obtenido se lavó con MeOH (20 ml) para obtener metil 3-iodo-1H-indazol-5-carboxilato (**132b**) (5,6 g, 18,54 mmol, 65 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.87 (s, 1H), 8.08 – 8.03 (m, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H); MS (ES+): 303.2 (M+1); MS (ES-): 301.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-iodo-1H-indazol-5-carboxilato (**132c**)

La reacción de metil 3-iodo-1H-indazol-5-carboxilato (**132b**) (5 g, 16,55 mmol) con *ter*-butil 2-bromoacetato (4,84 g, 24,83 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 56 produjo después de la preparación y trituración del sólido con hexano (50 ml) metil 1-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-3-iodo-1*H*-indazol-5-carboxilato (**132c)** (5,74 g, 13,79 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 – 7.92 (m, 2H), 7.89 – 7.67 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+): 439.4 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indazol-5-carboxilato (**132d**)

Una mezcla de $Pd(Ph_3P)_4$ (83 mg, 0,072 mmol), metil 1-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-3-iodo-1*H*-indazol-5-carboxilato (**132c) (**300 mg, 0,72 mmol), cianuro de zinc (110 mg, 0,94 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 120 °C durante 30 min en microondas en una atmósfera de argón. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc en hexano 0 a 30 %] para obtener metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indazol-5-carboxilato (**132d**) (125 mg, 0,4 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.20 – 8.10 (m, 1H), 8.07 – 7.99 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); MS (ES+): 316.4 (M+1); 338.4 (M+Na); MS (ES-): 314.4 (M-1).

Etapa 4: Preparación de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carboxilato (**132e**)

La reacción de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indazol-5-carboxilato (**132d**) (795 mg, 2,52 mmol) en etanol (16 ml) usando NH_4OH concentrado (8 ml, 54,4 mmol) y H_2O_2 (acuoso, 35%, 1,56 ml, 15,13 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 65 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 50 %] metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carboxilato (**132e**) (302 mg, 0,91 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 – 8.83 (m, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 – 7.79 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); MS (ES+): 334.4 (M+1); 356.4 (M+Na); MS (ES-): 332.3 (M-1).

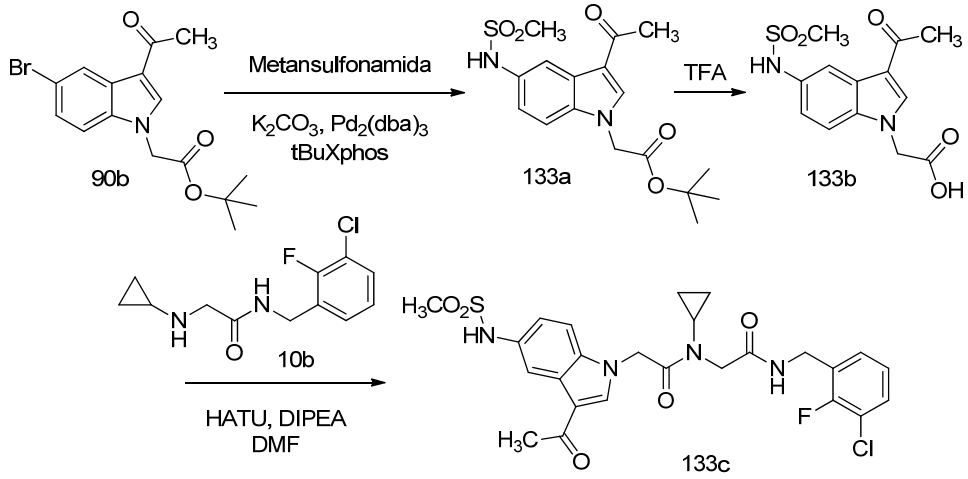
Etapa 5: Preparación de ácido 2-(3-carbamoil-5-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acético (**132f**)

La reacción de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carboxilato (**132e**) (3,05 g, 9,15 mmol) con TFA (7,05 ml, 91 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación ácido 2-(3-carbamoil-5-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acético (**132f**) (2,7 g, 6,9 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 – 8.82 (m, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.9, 0.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.90 (s, 3H); MS (ES+): 278.3 (M+1).

Etapa 5: Preparación de metil 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**132g**)

La reacción de ácido 2-(3-carbamoil-5-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acético (**132f**) (100 mg, 0,26 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (66 mg, 0,26 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 50 %] para obtener metil 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**132g**) (62 mg, 0,12 mmol, 47 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 – 8.86 (m, 1H), 8.83 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.36 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.06 – 6.97 (m, 7H), 5.65 y 5.52 (2s, 2H), 4.61 – 4.49 y 4.28 – 4.21 (2m, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.4 Hz) y 4.31 (d, *J* = 5.6 Hz) (2d, 2H), 4.18 y 3.84 (2s, 2H), 3.91 y 3.9 (2s, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.4 Hz) y 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.71; MS (ES+): 518.5 (M+1); MS (ES-): 516.5 (M-1).

Esquema 133



Preparación de 2-(3-acetil-5-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**133c**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(3-acetil-5-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)acetato (**133a**)

A dioxano desgasificado (4 ml) en un reactor sellado se agregaron ter-butil 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetato (**90b**) (500 mg, 1,42 mmol), metanesulfonamida (162 mg, 1,70 mmol), carbonato de potasio (392 mg, 2,84 mmol), di-ter-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (tBuXphos, 30 mg, 0,071 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (32 mg, 0,035 mmol) y se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite y la almohadilla se lavó con EtOAc (2 x 10 ml). El filtrado combinado se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice (24 g), que se eluyó con MeOH-EtOAc (1:9) en hexano 0 a 80 %] para obtener ter-butil 2-(3-acetil-5-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)acetato (**133a**) (220 mg, 0,6 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido naranja; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3-acetil-5-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)acético (**133b**)

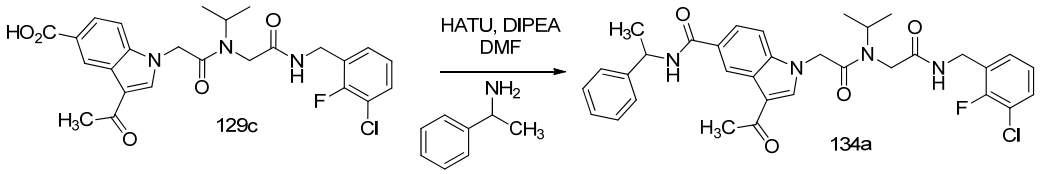
La reacción de ter-butil 2-(3-acetil-5-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)acetato (**133a**) (220 mg, 0,6 mmol) con TFA (0,93 ml, 12,01 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y trituración del residuo con tolueno (2 x 30 ml) y 30 % de EtOAc-hexano (10 ml) ácido 2-(3-acetil-5-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)acético (**133b**) (230 mg, 0,74

mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido naranja claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.26 (s, 1H D_2O intercambiable), 9.49 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); MS (ES+): 311.3 (M+1), MS (ES-): 309.3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 2-(3-acetil-5-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**133c**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-5-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)acético (**133b**) (60 mg, 0,19 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (60 mg, 0,23 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 30 %] 2-(3-acetil-5-(metilsulfonamido)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**133c**) (46 mg, 0,084 mmol, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.08 - 0.94 (m, 2H), 0.95 - 0.82 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.61; MS (ES+): 549.5 (M+1), MS (ES-): 547.5 (M-1), 583.5 (M+Cl).

Esquema 134

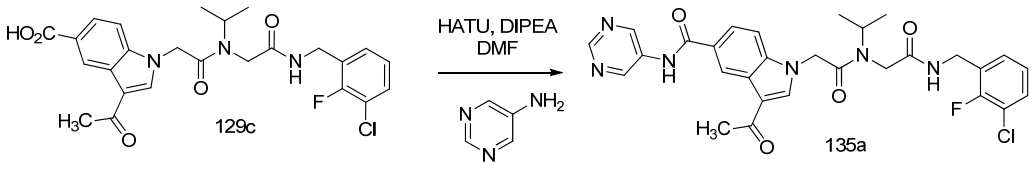


Preparación de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(1-feniletil)-1H-indol-5-carboxamida (**134a**)

La reacción de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxílico (**129c**) (50 mg, 0,1 mmol) con 1-feniletanamina (20 mg, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (4 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0 a 10 %] 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(1-feniletil)-1H-indol-5-carboxamida (**134a**) (34 mg, 56 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.87 – 8.78 y 8.38-8.27 (2m, 2H), 8.72 (d, *J* = 1.7 Hz) y 8.71 (2d, 1H), 8.35 y 8.30 (2s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz), y 7.72 (2dd, 1H), 7.56-6.92 (m, 9H), 5.39 y 5.20 (2s, 2H), 5.27-5.12 (m, 1H), 4.65 – 4.51 y 4.29 – 4.20

2(m, 1H),, 4.48 (d, *J* = 5.5 Hz) y 4.33 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.19 y 3.85 (2s, 2H), 2.46 y 2.45 2(s, 3H), 1.51 (d, *J* = 3.0 Hz) y 1.49 (d, *J* = 3.1 Hz) (2d, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.5 Hz) y 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.20 , -121.79; MS (ES+): 627.6 & 629.6 (M+Na); MS (ES$^-$): 639.6 & 641.5 (M+Cl).

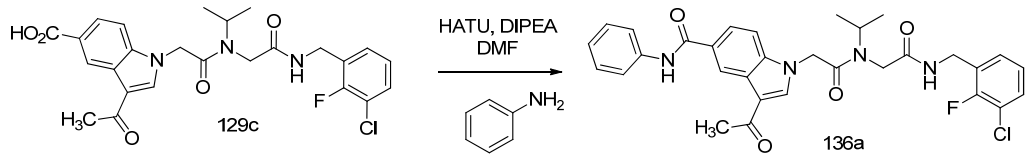
Esquema 135



Preparación de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(pirimidin-5-il)-1H-indol-5-carboxamida (**135a**)

La reacción de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxílico (**129c**) (50 mg, 0,1 mmol) con pirimidin-5-amina (14,80 mg, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (4 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0 a 10 %] 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(pirimidin-5-il)-1H-indol-5-carboxamida (**135a**) (31 mg, 54%); ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 – 9.17 (m, 1H), 8.91 – 8.82 y 8.40 – 8.33 (2m, 2H), 8.79 (t, *J* = 1.4 Hz) y 8.77 (t, *J* = 1.5 Hz) (2t, 1H), 8.55 y 8.52 (2s, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz) y 8.04 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz) (2dd, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz) y 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz) (2d, 1H), 7.70 (dd, *J* = 4.5, 1.8 Hz) y 7.68 (dd, *J* = 4.5, 1.8 Hz) (2dd, 1H), 7.59 – 6.91 (m, 4H), 5.52 (s) y 5.46 – 5.17 (m) (2H), 4.67 – 4.51 y 4.30-4.15 (2m, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.4 Hz) y 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.21 y 3.87 (2s, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.5 Hz) y 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz(2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.18 , -121.75.

Esquema 136

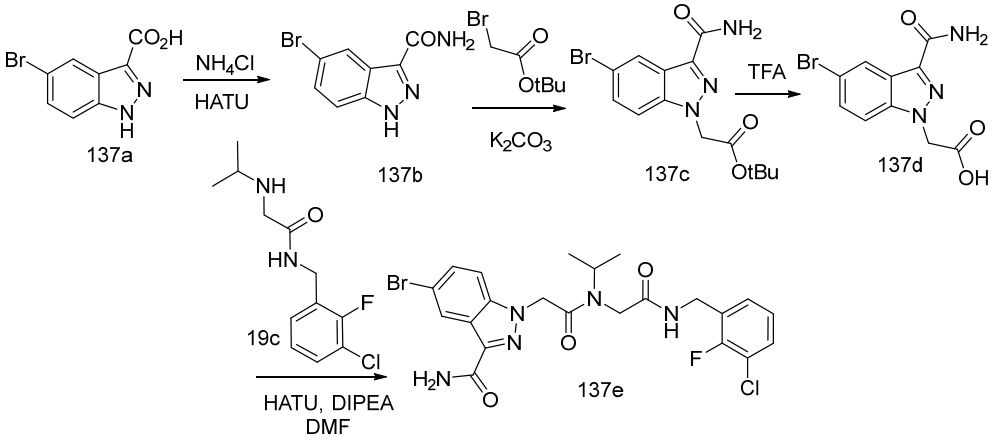


Preparación de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N-fenil-1H-indol-5-carboxamida (**136a**)

La reacción de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxílico (**129c**) (50 mg, 0,1 mmol) con anilina (0,014 ml, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante columna flash

[sílice (4 g), que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0 a 10 %] 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N-fenil-1H-indol-5-carboxamida (**136a**) (33 mg, 57 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 y 10.27 (2s, 1H), 8.84 (t, *J* = 5.8 Hz) y 8.35 (2t, 1H), 8.80 – 8.77 (m, 1H), 8.39 y 8.35 (2s, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 3H), 7.60 (d, *J* = 3.7 Hz) y 7.57 (d, *J* = 3.7 Hz) (2d, 1H), 7.55 – 6.97 (m, 6H), 5.42 y 5.24 (2s, 2H), 4.65 – 4.51 y 4.30 – 4.22 (2m, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.6 Hz) y 4.34 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.20 y 3.86 (2s, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.4 Hz) y 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.18 , -121.75; MS (ES-): 611.5 & 613.5 (M+Cl).

Esquema 137



Preparación de 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**137e**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxamida (**137b**)

A una solución de ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (**137a**) (3,00 g, 12,45 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Hood, John y Sunil Kumar en la solicitud internacional PCT, 2013040215) en DMF (60 ml) se agregaron cloruro de amonio (1,997 g, 37,3 mmol), HATU (7,10 g, 18,67 mmol) y luego se agregó por goteo DIPEA (21.74 ml, 124 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El sólido obtenido se lavó con MeOH (3 x 10 ml) y se secó para obtener 5-bromo-1H-indazol-3-carboxamida (**137b**) (1,33 g, 5,54 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.77 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.31 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H); MS (ES-): 240.1, 238.1 (M-2).

Etapa 2: Preparación de ter-butil 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (**137c**)

La reacción de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxamida (**137b**) (1,2 g, 5,0 mmol) con ter-butil 2-bromoacetato (0,89 ml, 6,0 mmol) usando carbonato de potasio (1,73 g, 12,5 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 45 produjo después de la preparación ter-butil 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (**137c**) (1,55 g, 4,38 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido verde claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (dd, *J* = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.75 (dd, *J* = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.53 (s, 1H, D_2O intercambiable), 5.37 (s, 2H), 1.41 (s, 9H); MS (ES+): 376.3, 378.3 (M+Na); MS (ES-): 354.3, 352.2 (M-2).

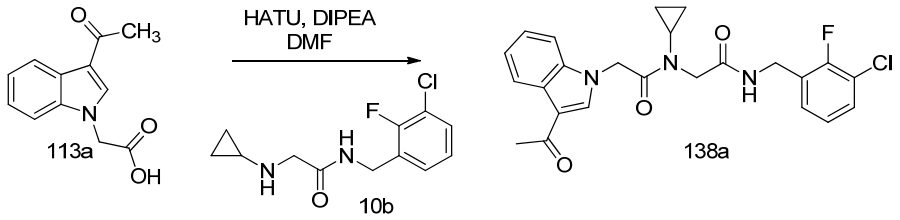
Etapa 3: Preparación de ácido 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**137d**)

La reacción de ter-butil 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (**137c**) (1,0 g, 2,82 mmol) con TFA (4,35 ml, 56,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación ácido 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**137d**) (806 mg, 2,70 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo en la forma de un aducto de TFA; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.34 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.37 (s, 2H); MS (ES+): 298.3, 300.2 (M+2); MS (ES-): 595.3, 597.3 (2M-1).

Etapa 4: Preparación de 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**137e**)

La reacción de ácido 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**137d**) (100 mg, 0,34 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (104 mg, 0,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, (24 g) que se eluyó con MeOH en DCM 0-30 %), 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**137e**) (34 mg, 0,063 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 y 8.36 (*J* = 5.7 Hz, 1H) (2t, 1H), 8.32 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.82 y 7.79 (2s, 1H), 7.68 – 6.95 (m, 6H), 5.61 y 5.47 (2s, 2H), 4.62 – 4.48 y 4.28 – 4.21 (2m, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.6 Hz) y 4.31 (d, *J* = 5.9 Hz)(2d, 2H), 4.17 y 3.83 (2s, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz) y 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.71; MS (ES+): 538.5 & 540.5 (M+1); MS (ES-): 538.4 & 536.4 (M-1).

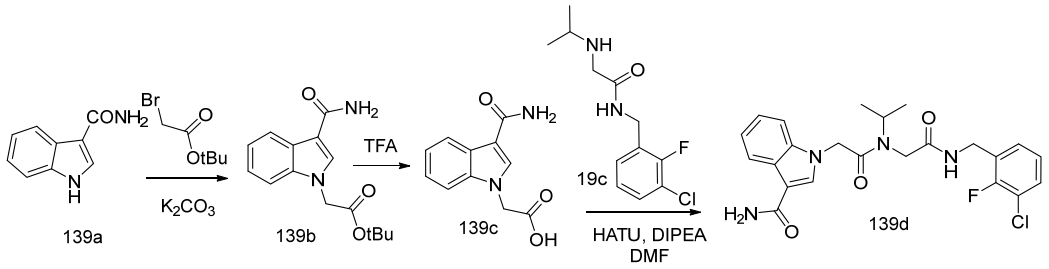
Esquema 138



Preparación de 2-(3-acetil-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**138a**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (100 mg, 0,39 mmol) con ácido 2-(3-acetil-1H-indol-1-il)acético (**113a**) (85 mg, 0,39 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 20 %] 2-(3-acetil-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**138a**) (115 mg, 025 mmol, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.28 - 7.16 (m, 3H), 7.10 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.04 - 0.96 (m, 2H), 0.96 - 0.87 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62; MS (ES+): 456.5 (M+1), 478.5 (M+Na), MS (ES-): 454.4 (M-1), 490.4 (M+Cl).

Esquema 139



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamida (**139d**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(3-carbamoil-1H-indol-1-il)acetato (**139b**)

La reacción de 1H-indol-3-carboxamida (**139a**) (1,0 g, 6,24 mmol) con ter-butil 2-bromoacetato (1,11 ml, 7,49 mmol) usando carbonato de potasio (2,16 g, 15,61 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en Etapa 1 of Esquema 45 produjo después de la preparación ter-butil 2-(3-carbamoil-1H-indol-1-il)acetato (**139b**) (1,55 g, 5,65 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido amarillo blanco; MS (ES+):

275.4 (M+1), 294.7 (M+Na); MS (ES-): 273.3 (M-1)

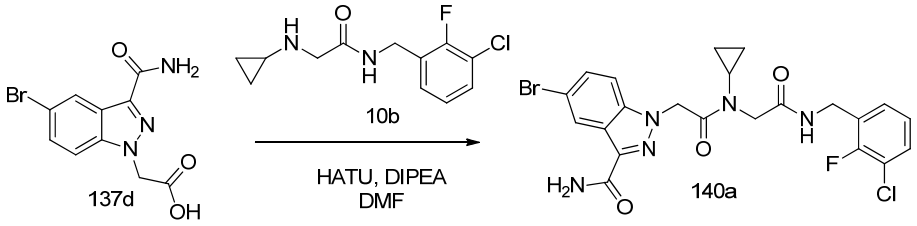
Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3-carbamoil-1H-indol-1-il)acético (**139c**)

La reacción de ter-butil 2-(3-carbamoil-1H-indol-1-il)acetato (**139b**) (1,12 g, 4,08 mmol) con TFA (6,29 ml, 82 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación ácido 2-(3-carbamoil-1H-indol-1-il)acético (**139c**) (1,18 g, 3,55 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo en forma de un aducto de TFA; MS (ES+): 219.3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamida (**139d**)

La reacción de ácido 2-(3-carbamoil-1H-indol-1-il)acético (**139c**) (150 mg, 0,69 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (213 mg, 0,83 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, (24 g) que se eluyó con MeOH en DCM 0-30 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamida (**139d**) (43 mg, 0,094 mmol, 14 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (t, J = 5.7 Hz) y 8.34 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.20 – 8.11 (m, 1H), 7.93 y 7.92 (2s, 1H), 7.59-6.63 (m, 8H), 5.30 y 5.13 (2s, 2H), 4.68 – 4.52 y 4.30 – 4.23 (2m, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz) y 4.33 (d, J = 5.9 Hz) (2d, 2H), 4.17 y 3.84 (2s, 2H), 1.23 (d, J = 6.5 Hz) y 0.99 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.81; MS (ES+): 481.5, 483.5 (M+Na), 939.9, 941.9 (2M+Na); (ES-): 457.5 (M-1), 493.4, 495.5 (M+Cl).

Esquema 140

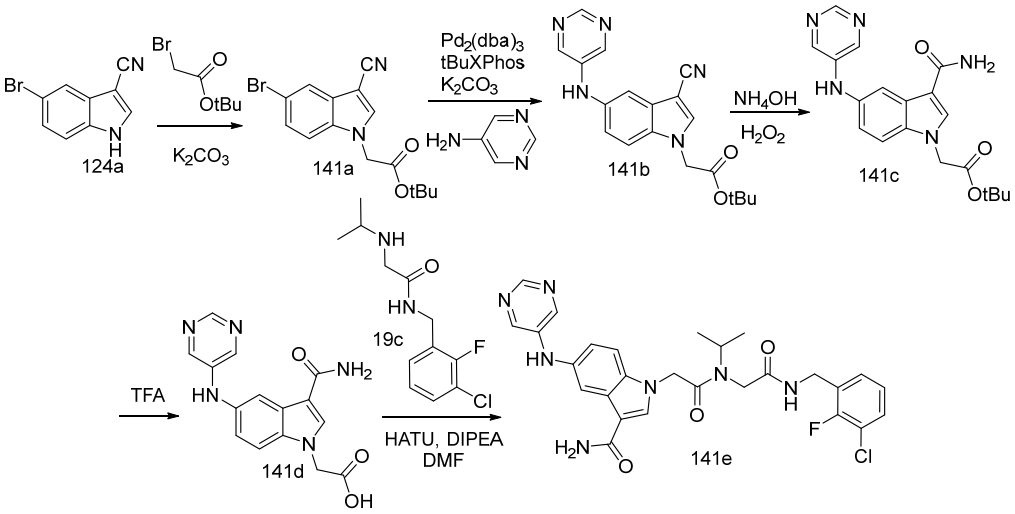


Preparación de 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**140a**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (517 mg, 2,01 mmol) con ácido 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**137d**) (500 mg, 1,68 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (40 g), que se eluyó con MeOH en DCM 0 a 30 %] 5-bromo-

1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**140a**) (329 mg, 0,613 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 2H), 7.28 – 7.18 (m, 1H), 7.17 – 7.06 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.13 – 3.00 (m, 1H), 1.03 – 0.95 (m, 2H), 0.95 – 0.86 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.56; MS (ES+): 560.4, 558.4 (M+Na); MS (ES-): 534.3, 536.4 (M-1).

Esquema 141



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-3-carboxamida (**141e**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(5-bromo-3-ciano-1H-indol-1-il)acetato (**141a**)

La reacción de 5-bromo-1H-indol-3-carbonitrilo (**124a**) (2,2 g, 9,95 mmol) con ter-butilbromoacetato (2,06 ml, 13,93 mmol) en acetonitrilo (50 ml) usando carbonato de potasio (2,75 g, 19,90 mmol) como base, de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 43 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc en hexano 0 a 80 %] ter-butil 2-(5-bromo-3-ciano-1H-indol-1-il)acetato (**141a**) (1,4 g, 4,18 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; MS (ES+): 335.3, 337.3 (M+2), MS (ES-): 369.2, 371.2 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**141b**)

La reacción de ter-butil 2-(5-bromo-3-ciano-1H-indol-1-il)acetato (**141a**) (1,3 g, 3,88 mmol), con pirimidin-5-amina (369 mg, 3,88 mmol) usando carbonato de potasio

(1,07 g, 7,76 mmol), di-ter-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (165 mg, 0,389 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (178 mg, 0,19 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 97 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (40 g), que se eluyó con MeOH/EtOAc (1:9) en hexano 0 a 100 %] ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**141b**) (320 mg, 0,92 mmol, 24 % de rendimiento) como una espuma incolora clara; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 1.43 (s, 9H); MS (ES+): 350.4 (M+1), MS (ES-): 348.3 (M-1), 384.4 (M+Cl).

Etapa 3: Preparación de ter-butil 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetato (**141c**)

La reacción de ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**141b**) (320 mg, 0,92 mmol) en EtOH (10 ml) con NH_4OH concentrado (0,71 ml, 18,32 mmol) y peróxido de hidrógeno (35% acuoso, 0,42 ml, 13,74 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 97 produjo después de la preparación ter-butil 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetato (**141c**) (300 mg, 0,82 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.85 (brs, 1H), 5.06 (s, 2H), 1.43 (d, J = 2.6 Hz, 9H); MS (ES+): 368.5 (M+1), 390.5 (M+Na); MS (ES-): 366.4 (M-1), 402.4 (M+Cl).

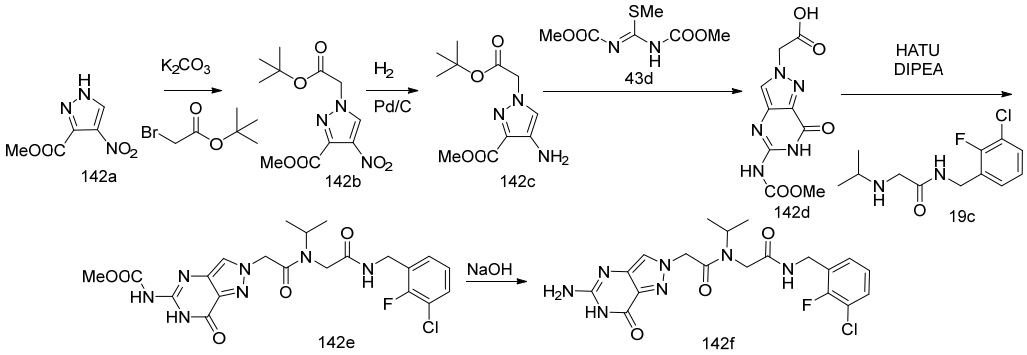
Etapa 4: Preparación de ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**141d**)

La reacción de ter-butil 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetato (**141c**) (300 mg, 0,82 mmol) con TFA (1,26 ml, 16,33 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y trituración del crudo con tolueno (2 x 30 ml) y 30 % EtOAc-hexano (10 ml), ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**141d**) (250 mg, 0,8 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido naranja claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ13.54 (brs, 1H, D_2O intercambiable) 8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.00 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.11 – 7.01 (m, 1H), 5.07 (s, 2H); MS (ES+): 312.4 (M+1); MS (ES-): 310.3 (M-1).

Etapa 5: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-3-carboxamida (**141e**)

La reacción de ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**141d**) (70 mg, 0,23 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (64 mg, 0,25 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA-80 en $CHCl_3$ 0-50 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-3-carboxamida (**141e**) (33 mg, 0,06 mmol, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de rotámeros en 2:1; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 y 8.34 (2t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.531 y 8.538 (2s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.00 y 7.99 (2s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 – 6.65 (m, 6H), 5.29 y 5.12 (2s, 2H), 4.67 - 4.52 y 4.30 - 4.18 (m, 1H), 4.47 y 4.33 (2d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.16 y 3.85 (2s, 2H), 1.23 y 0.99 (2d, J = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.20 y -121.77; MS (ES+): 552.6 (M+1), 574.6 (M+Na); MS (ES-): 586.5 (M+Cl).

Esquema 142



Preparación de 2-(5-amino-7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**142f**)

Etapa 1: Preparación de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato (**142b**)

La reacción de metil 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato (1**42a**) (3 g, 17,53 mmol) y ter-butil 2-bromoacetato (3,11 ml, 21,04 mmol) en DMF (10 ml) usando carbonato de potasio (3,63 g, 26,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 43 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice que se eluyó con hexanos/EtOAc (1:0 a 4:1)] metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato (**142b**) (3,35 g, 67 %) como una goma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.44 (s, 9H); MS (ES+): 308.3 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de metil 4-amino-1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-

carboxilato (1**42c**)

La hidrogenación de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato (**142b**) (3,19 g, 11,18 mmol) en MeOH (100 ml) usando paladio (0,595 g, 0,559 mmol) (Pd/C, 10 %) como catalizador, de acuerdo al procedimiento informado en el Esquema 79, produjo después de la preparación 4-amino-1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carboxilato (1**42c**) (2,65 g, 93 %) como un sólido blancuzco que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.17 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.42 (s, 9H); MS (ES+): 278.4 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(5-((metoxicarbonil)amino)-7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acético (1**42d**)

La reacción de metil 4-amino-1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carboxilato (1**42c**) (530 mg, 2,08 mmol) con metiléster del ácido (metoxicarbonilamino)(metiltio)metilencarbámico (**43d**) (646 mg) en ácido acético de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 43 produjo después de la preparación y trituración con $CHCl_3$, ácido 2-(5-((metoxicarbonil)amino)-7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acético (1**42d**) (223 mg, 40 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.35 (bs, 1H), 11.29 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.74 (s, 3H); MS (ES-): 266.3 (M-1).

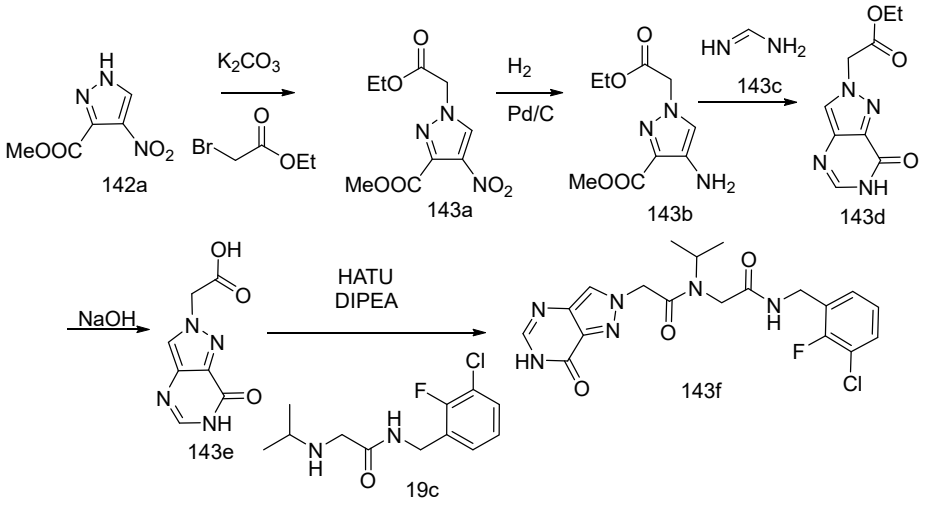
Etapa 4: Preparación de metil (2-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)carbamato (**142e**)

La reacción de ácido 2-(5-((metoxicarbonil)amino)-7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acético (1**42d**) (36 mg, 0,14 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (35 mg, 0,14 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con $CHCl_3$/MeOH (1:0 a 9:1)] metil (2-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)carbamato (**142e**) (35 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.77 (t, J = 5.8 Hz) y 8.36 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.05 y 8.04 (2s, 1H), 7.56 – 7.08 (m, 3H), 5.44 y 5.27 (2s, 2H), 4.64 – 4.49 y 4.20-4.08 (2m, 1H), 4.42 (d, J = 5.6 Hz) y 4.33 (d, J = 5.9 Hz) (2d, 2H), 4.12 y 3.84 (2s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz) y 0.98 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.32, -121.72; MS (ES+): 508.6 (M+1) y 530.5 (M+Na).

Etapa 5: Preparación de 2-(5-amino-7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**142f**)

La reacción de metil (2-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)carbamato (**142e**) (32 mg, 0,063 mmol) con hidróxido de sodio 2 N acuoso (0,32 ml, 0,63 mmol) en MeOH de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 43 produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con $CHCl_3$/CMA80 (1:0 a 0:1)] 2-(5-amino-7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**142f**) (6 mg, 32 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (t, *J* = 5.8 Hz) & 8.36 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 7.67 & 7.63 (2s, 1H), 7.55 – 7.08 (m, 3H), 5.93 (bs, 2H), 5.33 & 5.16 (2s, 2H), 4.41 (d, *J* = 5.6 Hz) & 4.34 (d, *J* = 6.0 Hz) (2d,2H), 4.63 – 4.52 & 4.19 – 4.04 (2m, 1H), 4.10 & 3.83 (s) (2s, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.4 Hz) & 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.34 , -121.74; MS (ES+): 472.5 (M+Na).

Esquema 143



Preparación de N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropil-2-(7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acetamida (**143f**)

Etapa 1: Preparación de metil 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato (**143a**)

La reacción de metil 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato (1**42a**) (1,9 g, 11,1 mmol) y 2-bromoacetato (1,508 ml, 13,32 mmol) en DMF (7 ml) usando carbonato de potasio (2,3 g, 16,66 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 43 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía

en columna flash [gel de sílice que se eluyó con hexanos/EtOAc (1:0 a 2:1)] metil 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato (**143a**) (2,28 g, 80 %) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 258.3 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de metil 4-amino-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carboxilato (1**43b**)

La hidrogenación de metil 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato (**143a**) (2,19 g, 8,5 mmol) en MeOH (80 ml) usando paladio (0,45 g, Pd/C, 10 %) como catalizador de acuerdo al procedimiento informado en el Esquema 79, produjo después de la preparación metil 4-amino-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carboxilato (1**43b**) como un sólido blancuzco que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES+): 228.3 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acetato (1**43d**)

Una mezcla de metil 4-amino-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carboxilato (1**43b**) (1,75 g del producto crudo anterior de la Etapa 2) y acetato de formimidamida (**143c**) (8,08 g, 77 mmol) en etanol (75 ml) se sometió a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con etanol, y se secó al vacío para obtener etil 2-(7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acetato (1**43d**) (1,49 g, 82 % de dos etapas) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.18 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 245.3 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acético (**143e**)

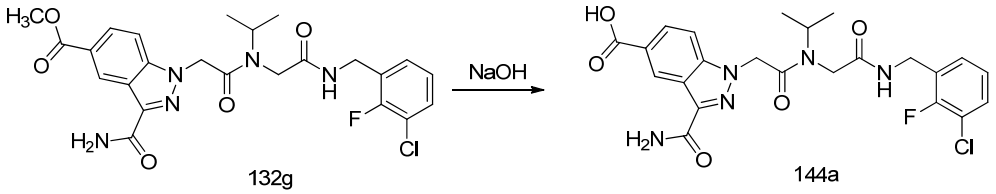
La reacción de etil 2-(7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acetato (1**43d**) (200 mg, 0,9 mmol) con hidróxido de sodio 2 N acuoso (2,7 ml, 5,4 mmol) en MeOH de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 43 produjo después de la preparación ácido 2-(7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acético (**143e**) (165 mg, 94%) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.40 (s, 1H), 11.90 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.79 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H); MS (ES-): 193.1 (M-1),

Etapa 5: Preparación de N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropil-2-(7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acetamida (**143f**)

La reacción de ácido 2-(7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acético

(**143e**) (70 mg, 0,36 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (112 mg, 0,43 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (4 g), que se eluyó con $CHCl_3$/MeOH (1:0 a 9:1)] N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropil-2-(7-oxo-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-2-il)acetamida (**143f**) (85 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (bs, 1H), 8.77 (t, *J* = 5.7 Hz) & 8.35 (2t, 1H), 8.25 & 8.24 (2s, 1H), 7.78 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.09 (m, 3H), 5.48 & 5.31 (2s, 2H), 4.68 – 4.48 & 4.22 – 4.10 (2m, 1H), 4.42 (d, *J* = 5.6 Hz) & 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.13 & 3.85 (2s, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz) & 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.32 , -121.71; MS (ES+): 435.4 (M+1).

Esquema 144

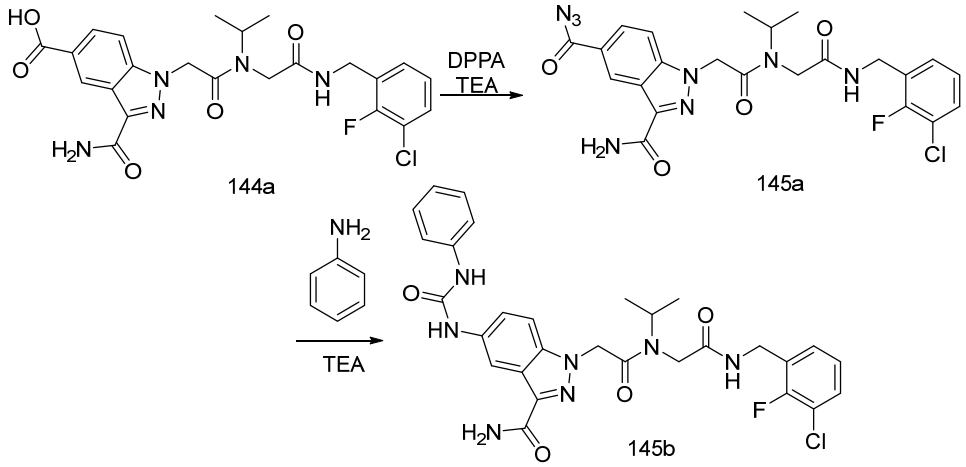


132g 144a

Preparación de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-indazol-5-carboxílico (**144a**)

La reacción de metil 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**132g**) (3,2 g, 6,18 mmol) en MeOH/agua (50 ml, 5:2, v/v) usando NaOH (1,24 g, 30,9 mmol) en agua (10 ml), de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 43 produjo después de la preparación, ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-indazol-5-carboxílico (**144a**) (3,04 g, 6,03 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 8.96 – 8.30 (m, 2H), 7.98 (dd, *J* = 8.9, 1.5 Hz) y 7.93 (dd, *J* = 8.9, 1.5 Hz) (2dd, 1H), 7.86 y 7.84 (2s, 1H), 7.69 (d, *J* = 9.0 Hz) y 7.61 (d, *J* = 8.9 Hz) (2d, 1H), 7.57 – 6.92 (m, 4H), 5.64 y 5.51 (2s, 2H), 4.63 – 4.49 y 4.27-4.20 (2m, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.4 Hz) y 4.31 (d, *J* = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.18 y 3.83 (2s, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz) y 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.70; MS (ES+): 504.5 (M+1), 526.5 (M+Na); MS (ES-): 502.5 (M-1).

Esquema 145



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-fenilureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**145b**)

Etapa 1: Preparación de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**145a**)

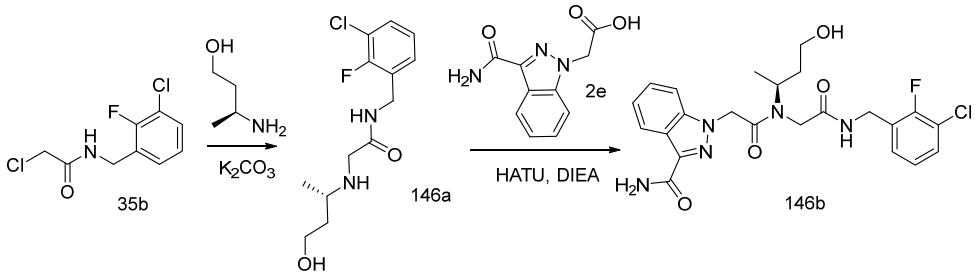
La reacción de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**144a**) (800 mg, 1,588 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 129 produjo después de la preparación 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**145a**) (1,32 g, 2,5 mmol), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-fenilureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**145b**)

La reacción de 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**145a**) (112 mg, 0,212 mmol) en tolueno (15 ml) con anilina (39,4 mg, 0,424 mmol) usando TEA (0,059 ml, 0,424 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-fenilureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**145b**) (9 mg, 0,015 mmol, 7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.83 – 8.77 y 8.42-8.28 (2m, 3H), 8.63 (s, 1H), 7.65 – 6.91 (m, 12H), 5.55 y 5.41 (2s, 2H), 4.62 – 4.50 y 4.30 – 4.21 (2m, 1H), 4.46 (d, *J* = 4.9 Hz) y 4.32 (d, *J* = 5.2 Hz) (2d, 2H), 4.18 y 3.83 (2s, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz) y 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz,

DMSO-d_6) δ -121.22, -121.74; MS (ES+): 594.6 (M+1) MS (ES-): 628.6 (M+Cl).

Esquema 146



Preparación de (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(4-hidroxibutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**146b**)

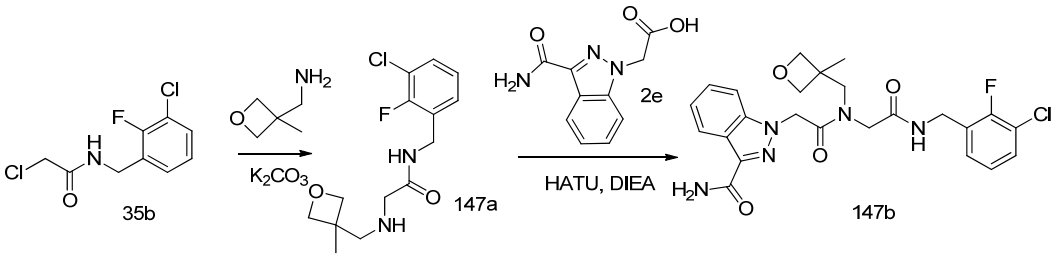
Etapa 1: Preparación de (S)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)acetamida (**146a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (350 mg, 1,48 mmol) con (S)-3-aminobutan-1-ol (264 mg, 2,97 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación (S)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)acetamida (**146a**) (112, 26 %) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES+): 289.4 (M+1); MS (ES-): 287.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(4-hidroxibutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**146b**)

La reacción de (S)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((4-hidroxibutan-2-il)amino)acetamida (**146a**) (112 mg, 0,39 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (94 mg, 0,43 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con DMA-80 en DCM 0 a 40 %] (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(4-hidroxibutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**146b**) (40 mg, 0,082 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 5.7 Hz) y 8.40 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.24 – 8.12 (m, 1H), 7.71 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.56 – 6.99 (m, 7H), 5.83 – 5.35 (m, 2H), 4.95-3.65 (m, 6H), 3.62-3.19 (m, 2H), 1.83 – 1.38 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz) y 0.98 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.25, -121.76; MS (ES+): 490.5 (M+1), 512.5 (M+Na); MS (ES-): 488.5 (M-1); *[en función de NMR, el compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación 1:1].*

Esquema 147



Preparación de (1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**147b**)

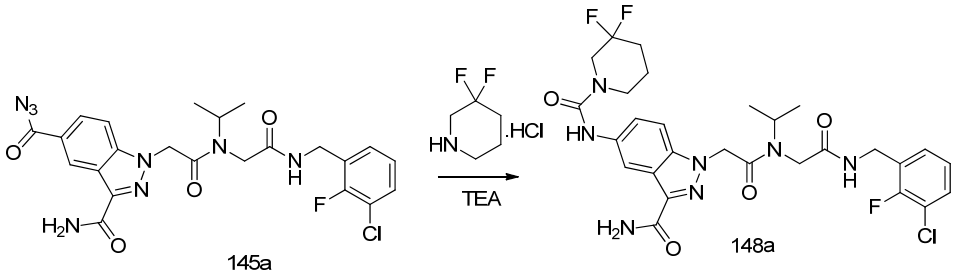
Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2-(3-metiloxetan-3-il)etil)amino)acetamida (**147a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (292 mg, 1,24 mmol) con (3-metiloxetan-3-il)metanamina (250 mg, 2,47 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2-(3-metiloxetan-3-il)etil)amino)acetamida (**147a**) (113 mg, 30 %) como un aceite incoloro; MS (ES+): 301.3 (M+1), 323.3 (M+Na); MS (ES-): 299.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de (1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**147b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2-(3-metiloxetan-3-il)etil)amino)acetamida (**147a**) (113 mg, 0,38 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (91 mg, 0,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con DMA-80 en DCM 0 a 40 %] (1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**147b**) (76 mg, 0,15 mmol, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 5.6 Hz) y 8.50 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 – 7.65 (m, 1H), 7.57 – 7.10 (m, 7H), 5.54 y 5.49 (2s, 2H), 4.54-3.03 (m, 10H), 1.24 y 1.22 (2s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.16, -121.55; MS (ES+): 524.5 (M+Na); *[en función de NMR, este compuesto es una mezcla de dos rotámeros con una relación 4:1].*

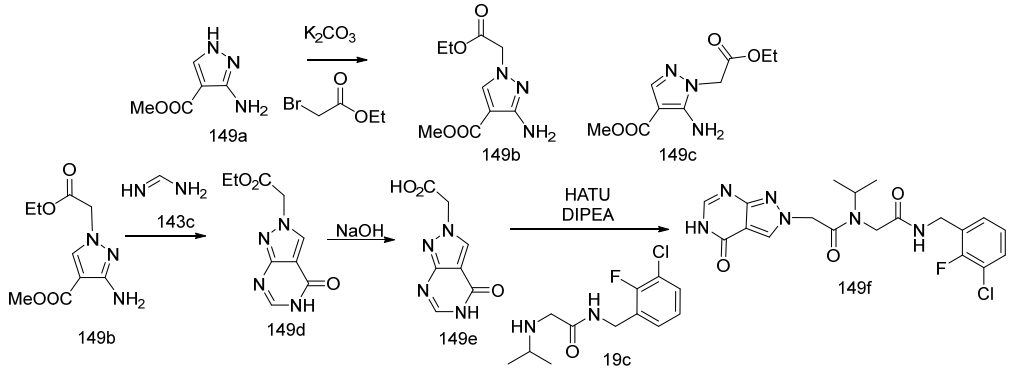
Esquema 148



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**148a**)

La reacción de 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**145a**) (200 mg, 0,38 mmol) en tolueno (15 ml) con 3,3-difluoropiperidin clorhidrato (119 mg, 0,756 mmol) usando TEA (0,21 ml, 1,51 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**148a**) (36 mg, 0,058 mmol, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (como una mezcla de dos rotámeros) δ 8.82 (t, J = 5.8 Hz) y 8.36 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71 – 7.04 (m, 7H), 5.54 y 5.41 (2s, 2H), 4.65 – 4.50 y 4.29-4.21 (2m, 1H), 4.46 (d, J = 5.3 Hz) y 4.32 (d, J = 5.6 Hz) (2d, 2H), 4.21 – 3.70 (m, 4H), 3.52 (t, 2H), 2.17 – 1.95 (m, 2H), 1.82 – 1.60 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz) y 0.99 (d, J = 6.8 Hz)(2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -101.17, -121.22, -121.78; MS (ES+): 622.6 (M+1), 644.6 (M+Na); MS (ES-): 620.5 (M-1).

Esquema 149



Preparación de N-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-N-isopropil-2-(4-oxo-4,5-

dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)acetamida (**149f**)

Etapa 1: Preparación de metil 3-amino-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilato (**149b**)

La reacción de metil 3-amino-1H-pirazol-4-carboxilato (1**49a**) (4,9 g, 33,0 mmol) y 2-bromoacetato (4,48 ml, 39,6 mmol) en DMF (20 ml) usando carbonato de potasio (6,91 g, 49,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 43 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice que se eluyó con hexanos/EtOAc (1:0 a 1:1)] metil 5-amino-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilato (**149b**) (3,98 g, 53 %) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ES+): 228.3 (M+1); y metil 5-amino-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilato (**149c**) (2,73 g, 36 %) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 228.3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)acetato (**149d**)

La reacción de metil 3-amino-1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxilato (**149b**) (3,44 g, 15,15 ml) con acetato de formimidamida (**143c**) (15,93 g, 151 mmol) en etanol (120 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema-143 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice que se eluyó con $CHCl_3$/MeOH (1:0 a 9:1)] etil 2-(4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)acetato (**149d**) (979 mg, 29%) como un sólido blanco; %). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.80 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 223.3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)acético (**149e**)

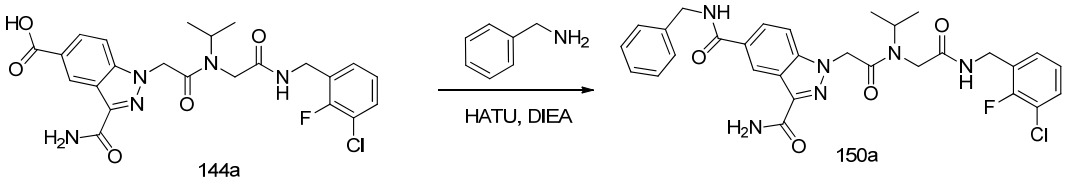
La reacción de etil 2-(4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)acetato (**149d**) (200 mg, 0,9 mmol) con hidróxido de sodio 2 N acuoso (2,7 ml, 5,4 mmol) en MeOH de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 43 produjo después de la preparación ácido 2-(4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)acético (**149e**) (162 mg, 93 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.40 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H); MS (ES^-): 193.1 (M-1).

Etapa 4: Preparación de N-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-N-isopropil-2-(4-

oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)acetamida (**149f**)

La reacción de ácido 2-(4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)acético (**149e**) (70 mg, 0,36 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (112 mg, 0,43 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (4 g), que se eluyó con $CHCl_3$/MeOH (1:0 a 9:1)] N-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-N-isopropil-2-(4-oxo-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)acetamida (**149f**) (81 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.74 (bs, 1H), 8.76 (t, *J* = 5.8 Hz) & 8.36 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H) 8.43 & 8.42 (2s, 1H), 7.93 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.10 (m, 3H), 5.40 & 5.23 (2s, 2H), 4.65 – 4.49 & 4.23 – 4.10 (2m, 1H), , 4.42 (d, *J* = 5.8 Hz) & 4.32 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.13 & 3.84 (2s, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.5 Hz) & 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR(282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.32 , -121.71; MS (ES-): 433.5 & 435.3 (M-1); 469.5 & 471.5 (M+Cl).

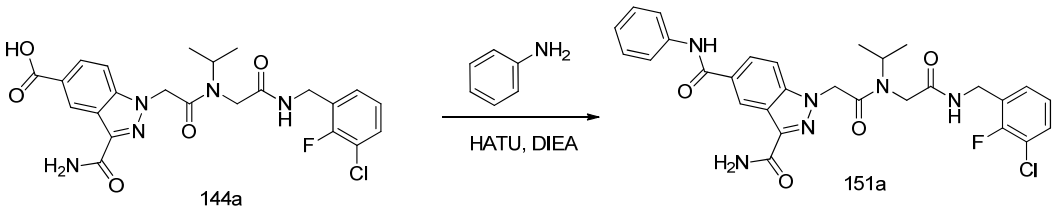
Esquema 150



Preparación de N5-bencil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamida (**150a**)

La reacción de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**144a**) (50 mg, 0,1 mmol) con fenilmetanamina (0,016 ml, 0,149 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (4 g), que se eluyó con MeOH en DCM (1:0 a 19:1)] N5-bencil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamida (**150a**) (25 mg, 43 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (t, *J* = 6.0 Hz) y 8.88 – 8.68 (m) y 8.36 (t, *J* = 5.8 Hz) (3H), 7.98 – 7.88 (m, 1H), 7.81 y 7.79 (2s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.9 Hz) y 7.60 (dd, *J* = 8.9, 0.8 Hz) (d & dd,1H), 7.55 – 6.96 (m, 9H), 5.63 y 5.49 (2s, 2H), 4.60 – 4.48 y 4.28 – 4.21 (2m, 3H), 4.46 (d, *J* = 5.7 Hz) y 4.31 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.18 y 3.83 (2s, 2H), 1.23 (d) y 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22 , -121.73; MS (ES+): 615.6 & 617.6 (M+Na); MS (ES-): 627.5 & 629.5 (M+Cl).

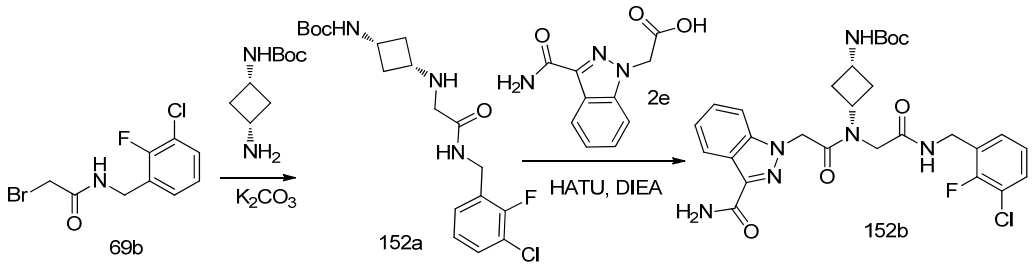
Esquema 151



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-fenil-1H-indazol-3,5-dicarboxamida (**151a**)

La reacción de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**144a**) (50 mg, 0,1 mmol) con anilina (0,016 ml, 0,18 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (4 g), que se eluyó con MeOH en DCM (1:0 a 19:1)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-fenil-1H-indazol-3,5-dicarboxamida (**151a**) (17 mg, 30 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.44 y 10.43 (2s, 1H), 8.89 – 8.79 (m) y 8.38 (t, J = 5.9 Hz) (2H), 8.02 – 7.92 (m, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 3H), 7.75 – 7.64 (m, 1H), 7.57 – 6.98 (m, 7H), 5.65 y 5.52 2(s, 2H), 4.61 – 4.50 y 4.31 – 4.21 (2m, 1H), 4.47 (d, J = 5.5 Hz) y 4.32 (d, J = 6.0 Hz (2d, 2H), 4.19 y 3.85 (2s, 2H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz) y 1.00 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21, -121.70; MS (ES+): 601.6 & 603.6 (M+Na).

Esquema 152



Preparación de ter-butil ((cis)-3-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)ciclobutil)carbamato (**152b**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil ((cis)-3-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamato (**152a**)

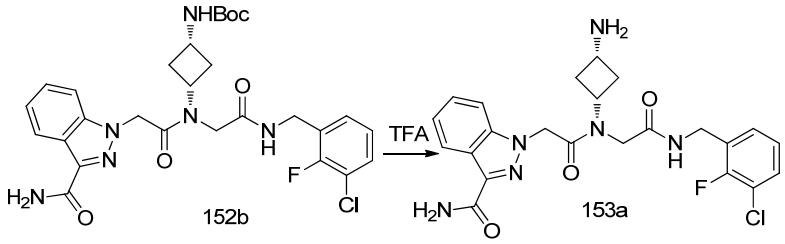
La reacción de 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**69b**) (250 mg, 0,89 mmol) con ter-butil (cis)-3-aminociclobutilcarbamato (250 mg, 1,34 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice 12 g,

que se eluyó con MeOH en DCM 0 a 50 %] ter-butil ((cis)-3-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamato (**152a**) (243 mg, 0,63 mmol, 71 % de rendimiento) como un aceite amarillo espeso. MS (ES+): 386.5 (M+1); MS (ES-): 384.4 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ter-butil ((cis)-3-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamato (**152a**)

La reacción de ter-butil ((cis)-3-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamato (**152a**) (114 mg, 0,3 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (78 mg, 0,36 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, (12 g) que se eluyó con MeOH en DCM de 0-20 %] ter-butil ((cis)-3-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamato (**152a**) (122 mg, 0,21 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 y 8.40 (2t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.20 – 8.15 (m, 1H), 7.69 (bs, 1H), 7.59 y 7.57 (2s, 1H), 7.53-6.99 (m, 6H), 5.56 y 5.36 (2s, 2H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz) y 4.37 – 4.25 (m) y 4.04 (s) (5H), 3.82 – 3.55 (m, 1H), 2.60 – 2.53 y 2.36 – 1.82 (2m, 4H), 1.38 y 1.37 (2s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.25, -121.60. MS (ES-): 621.5, 623.5 (M+Cl).

Esquema 153

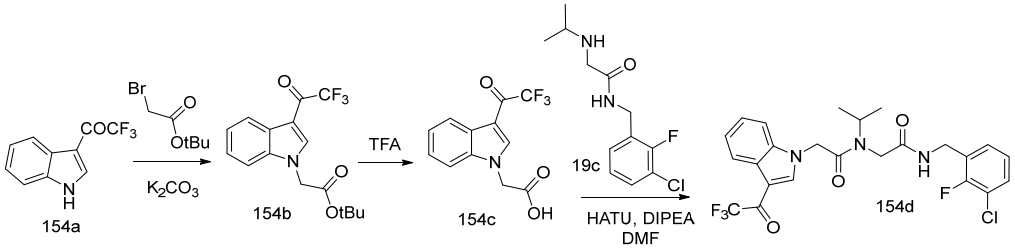


Preparación de 1-(2-(((cis)-3-aminociclobutil)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**153a**)

La reacción de ter-butil ((cis)-3-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamato (**152a**) (109 mg, 0,19 mmol) con TFA (0,286 ml, 3,71 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, (8 g) que se eluyó con DMA80 en DCM 0-30 %)] 1-(2-(((cis)-3-aminociclobutil)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**153a**) (15 mg, 0,031 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 – 8.89 y 8.41 (t, J = 6.0 Hz), (m & t, 1H, D_2O intercambiable), 8.21 – 8.13 (m, 1H), 7.68

(s, 1H, D_2O intercambiable), 7.61-7.00 (m, 7H), 5.53 y 5.40 (2s, 2H), 4.47 (d, *J* = 5.6 Hz) y 4.38 – 3.97 (m) (5 H), 3.03 – 2.85 (m, 1H), 2.32 – 1.47 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.23, -121.62; MS (ES+): 487.5 (M+1); MS (ES-): 485.5 (M-1), 521.4, 523.4 (M+Cl).

Esquema 154



Preparación de N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropil-2-(3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-1-il)acetamida (**154d**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-1-il)acetato (**154b**)

La reacción de 2,2,2-trifluoro-1-(1H-indol-3-il)etanona (**154a**) (800 mg, 3,75 mmol) con ter-butil 2-bromoacetato (1,46 g, 7,51 mmol) usando carbonato de potasio (1,03 g, 7,51 mmol) como base en acetonitrilo (50 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 43 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluyó con EtOAc-hexano 0 a 60 %] ter-butil 2-(3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-1-il)acetato (**154b**) (1,15 g, 3,51 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (q, J = 1.9 Hz, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 1.43 (s, 9H); MS (ES+) 328.4 (M+1), MS (ES-): 326.4, (M-1), 362.3 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-1-il)acético (**154c**)

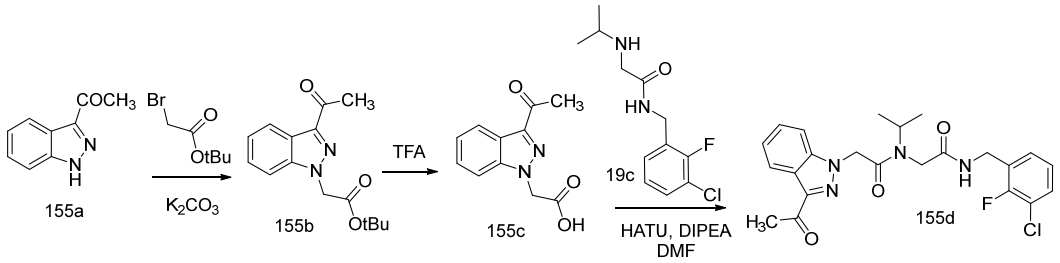
La reacción de ter-butil 2-(3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-1-il)acetato (**154b**) (1,1 g, 3,36 mmol) con TFA (3,88 ml, 50,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y trituración del producto crudo con 30 % EtOAc-hexano (10 ml) ácido 2-(3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-1-il)acético (**154c**) (650 mg, 2,4 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.38 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.64 - 8.55 (m, 1H), 8.26 - 8.14 (m, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 2H), 5.28 (s, 2H); MS (ES+) 272.3 (M+1), 294.3 (M+Na), MS (ES-); 270.2, (M-1).

Etapa 3: Preparación de N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropil-2-(3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-1-il)acetamida (**154d**)

La reacción de ácido 2-(3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-1-il)acético (**154c**) (80

mg, 0,3 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (76 mg, 0,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 - DCM 0 a 20 %] N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropil-2-(3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-1-il)acetamida (**154d**) (115 mg, 0,23 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.83 y 8.34 (2t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.56 y 8.47 (2d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 – 8.17 (m, 1H), 7.67 – 6.92 (m, 6H), 5.51 y 5.30 (2s, 2H), 4.64 - 4.54 y 4.29 - 4.19 (2m, 1H), 4.48 y 4.33 (2d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.18 y 3.85 (2s, 2H), 1.27 y 1.00 (2d, J = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ -71.30 y -71.33 , -121.19 y -121.86; MS (ES+) 512.5 (M+1), 534.5 (M+Na), MS (ES-): 510.5 (M-1), 546.5 (M+Cl).

Esquema 155



Preparación de 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**155d**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acetato (**155b**)

La reacción de 1-(1H-indazol-3-il)etanona (**155a**) (800 mg, 5,0 mmol) con ter-butil 2-bromoacetato (1,47 g, 10 mmol) usando carbonato de potasio (1,38 g, 10 mmol) como base en acetonitrilo (50 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 43 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluyó con EtOAC-hexano 0 a 60 %] ter-butil 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acetato (**155b**) (1,3 g, 4,74 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (dt, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 7.9, 6.9, 0.9 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.42 (s, 9H); MS (ES+) 297.4 (M+Na); MS (ES-): 273.4 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acético (**155c**)

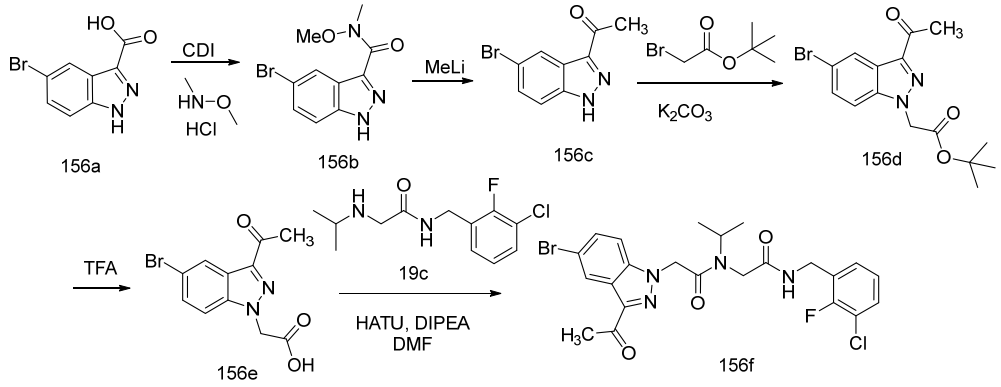
La reacción de ter-butil 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acetato (**155b**) (1 g, 3,65 mmol) con TFA (5,62 ml, 72,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la

Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y trituración del producto crudo con 30 % EtOAc-hexano (10 ml) ácido 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acético (**155c**) (800 mg, 3,67 mmol, 101 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.35 (s, 1H), 8.19 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 8.0, 6.9, 0.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.62 (s, 3H); MS (ES+) 219.3 (M+1), 241.3 (M+Na), MS (ES-): 217.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**155d**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acético (**155c**) (65 mg, 0,3 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (77 mg, 0,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 – DCM; 0 a 20 %] 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**155d**) (120 mg, 0,26 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 y 8.34 (t, *J* = 5.7 Hz) (2t, 1H), 8.21 – 8.16 (m, 1H), 7.72 – 6.96 (m, 6H), 5.70 y 5.53 (2s, 2H), 4.62 – 4.50 y 4.32 – 4.19 (2m, 1H), 4.47 y 4.32 (2d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.18 y 3.84 (s, 2H), 2.69 y 2.61 (2s, 3H), 1.25 y 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21 , -121.76; MS (ES+) 458.4. 459.5 (M+1), 481.5 (M+Na), MS (ES-): 493.4 (M+Cl).

Esquema 156



Preparación de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**156f**)

Etapa 1: Preparación de 5-bromo-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (**156b**)

A una solución de ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (**156a**) (1 g, 4,15 mmol) en DMF (20 ml) se agregó CDI (0,81 g, 4,98 mmol) y se agitó a 65 °C durante 15 min. La solución transparente resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se

agregó N,O-dimetilhidroxilamina clorhidrato (0,49 g, 5 mmol) y se continuó la agitación a 65 °C durante 3 h. La mezcla se enfrío hasta RT, se concentró al vacío y la solución resultante se diluyó con agua (100 ml) y se agitó durante 10 min. El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (3 x 5 ml) y se secó para obtener 5-bromo-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (**156b**) (830 mg, 2,92 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.85 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.49 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (s, 3H); MS (ES+) 284.3, 286.2 (M+2), 306.3, 308.3 (M+Na); MS (ES-): 318.2, 320.2 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de 1-(5-bromo-1H-indazol-3-il)etanona (**156c**)

A una solución de 5-bromo-N-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (**156b**) (820 mg, 2,89 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C en una atmósfera de argón se agregó MeLi (8,66 ml, 8,66 mmol). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en una solución acuosa de $KHSO_4$ 1 N (50 ml) y luego se diluyó con EtOAc (40 ml). Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x40 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo como un sólido verde oscuro. Este sólido se suspendió en 30 % EtOAc-hexano (10 ml) y se sonicó durante pocos minutos. El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con 30 % EtOAc-hexano (2 x 2 ml) para obtener 1-(5-bromo-1H-indazol-3-il)etanona (**156c**) (470 mg, 1,97 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido verde claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.06 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H); MS (ES+) 239.2, 241.2 (M+2), MS (ES-): 237.1, 239.1 (M-2), 273.2, 275.1 (M+Cl).

Etapa 3: Preparación de ter-butil 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)acetato (**156d**)

La reacción de 1-(5-bromo-1H-indazol-3-il)etanona (**156c**) (400 mg, 1,67 mmol) con ter-butil 2-bromoacetato (0,49 ml, 3,35 mmol) usando carbonato de potasio (0,46 g, 3,35 mmol) como base en acetonitrilo (20 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en Etapa 1 of Esquema 43 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc-hexano 0 a 100 %] ter-butil 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)acetato (**156d**) (480 mg, 1,36 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (dd, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.42 (s, 9H); MS (ES+): 375.3, 377.3 (M+2), MS (ES-): 387.3, 389.3 (M+Cl).

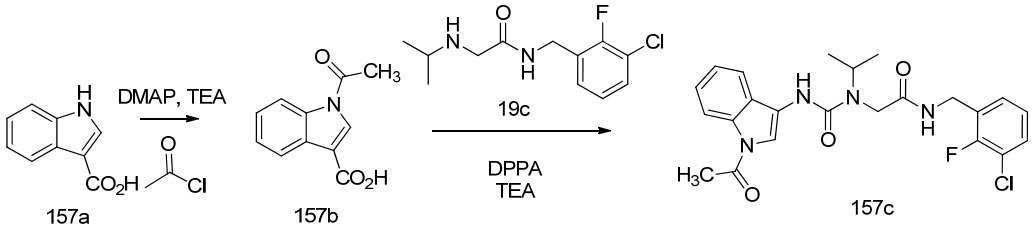
Etapa 4: Preparación de ácido 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)acético (**156e**)

La reacción de ter-butil 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)acetato (**156d**) (480 mg, 1,36 mmol) con TFA (2,09 ml, 27,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y trituración del producto crudo con 20 % EtOAc-hexano (10 ml), ácido 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)acético (**156e**) (400 mg, 1,35 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.42 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.62 (s, 3H); MS (ES+): 297.2, 299.2 (M+2), 319.2, 321.2 (M+Na); MS (ES-): 295.2, 297.2 (M-2).

Etapa 5: Preparación de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**156f**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)acético (**156e**) (70 mg, 0,24 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (61 mg, 0,24 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 – DCM; 0 a 20 %] 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**156f**) (93 mg, 0,173 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 y 8.34 (2t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.32 - 8.30 (m, 1H), 7.74 – 6.91 (m, 5H), 5.72 y 5.55 (2s, 2H), 4.62 - 4.50 y 4.30 - 4.19 (2m, 1H), 4.46 y 4.31 (2d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.17 y 3.84 (2s, 2H), 2.69 y 2.61 (2s, 3H), 1.24 y 0.99 (2d, J = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121.22 , -121.72; MS(ES-) 535.4, 537.4 (M-2), 571.4, 573.4; (M+Cl).

Esquema 157



Preparación de 2-(3-(1-acetil-1H-indol-3-il)-1-isopropilureido)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**157c**)

Etapa 1: Preparación de ácido 1-acetil-1H-indol-3-carboxílico (**157b**)

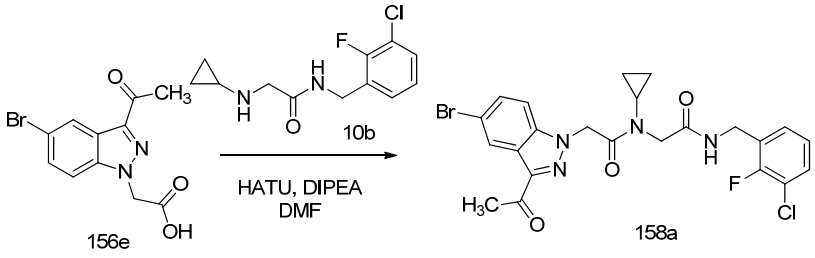
A una solución de ácido 1H-indol-3-carboxílico (**157a**) (10 g, 62,1 mmol), TEA (19,03 ml, 137 mmol) y DMAP (1,516 g, 12,41 mmol) en DCM (100 ml) enfriada a 0 °C se agregó por goteo cloruro de acetilo (4,41 ml, 62,1 mmol) y se agitó durante 3h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución de HCl 1 N

acuosa, el sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, MeOH y se secó para obtener ácido 1-acetil-1H-indol-3-carboxílico (**157b**) (10,2 g, 50,2 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 – 8.31 (m, 1H), 8.13 – 8.05 (m, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 2.74 (s, 3H); MS (ES+): 204.2 (M+1); (ES-) 202.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 2-(3-(1-acetil-1H-indol-3-il)-1-isopropilureido)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**157c**)

A una solución de ácido 1-acetil-1H-indol-3-carboxílico (**157b**) (0,1 g, 0,49 mmol) en dioxano (10 ml) se agregó trietilamina (0,2 ml, 1,4 mmol), difenilfosforil azida (0,21 ml, 0,984 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó a la mezcla N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (127 mg, 0,49 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta RT, se dividió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado (60 ml) y EtOAc (60 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron, se concentraron al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, (12 g) que se eluyó con EtOAc en hexanos 0 a 100 %] para obtener 2-(3-(1-acetil-1H-indol-3-il)-1-isopropilureido)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**157c**) (95 mg, 0,21 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.78 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 3H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 4.56 - 4.34 (m, 3H), 3.98 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.32; MS (ES+): 459.5 (M+1), 481.5 (M+Na); MS (ES-): 457.5 (M-1), 493.4 (M+Cl).

Esquema 158

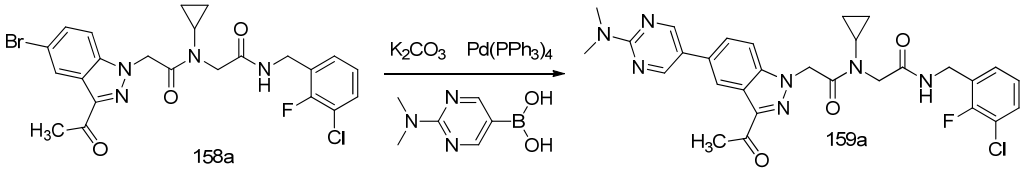


Preparación de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**158a**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (332 mg, 1,29 mmol) con ácido 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)acético (**156e**) (320 mg, 1,06 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante *[omisión en el texto fuente]*

[sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM de 0 a 20 %] 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**158a**) (0,48 g, 0,9 mmol, 83 % de rendimiento) como una espuma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.18 – 3.02 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.09 – 0.95 (m, 2H), 0.95 – 0.79 (m, 2H).; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.57; MS (ES+): 535.4 (M+1), 557.5 (M+Na), MS (ES-): 533.4 (M-1), 569.4 (M+Cl).

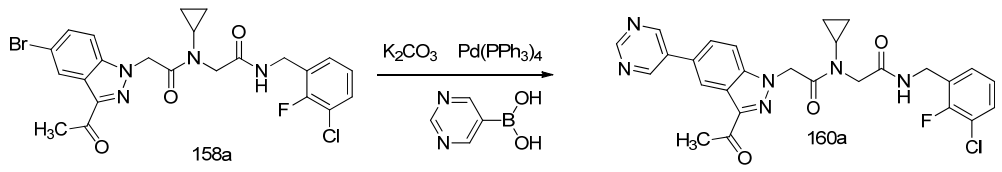
Esquema 159



Preparación de 2-(3-acetil-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**159a**)

La reacción de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**158a**) (125 mg, 0,23 mmol) con ácido 2-(dimetilamino)pirimidin-5-ilborónico (0,047 g, 0,280 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 100 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 20 %] 2-(3-acetil-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**159a**) (93 mg, 0,16 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 2H), 8.48 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 1H), 7.15 – 7.06 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.19 (s, 6H), 3.16 – 3.08 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.09 – 0.99 (m, 2H), 0.96 – 0.88 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.58; MS (ES+): 578.7 (M+1), 600.6 (M+Na); MS (ES-) 576.5 (M-1), 612.5 (M+Cl).

Esquema 160

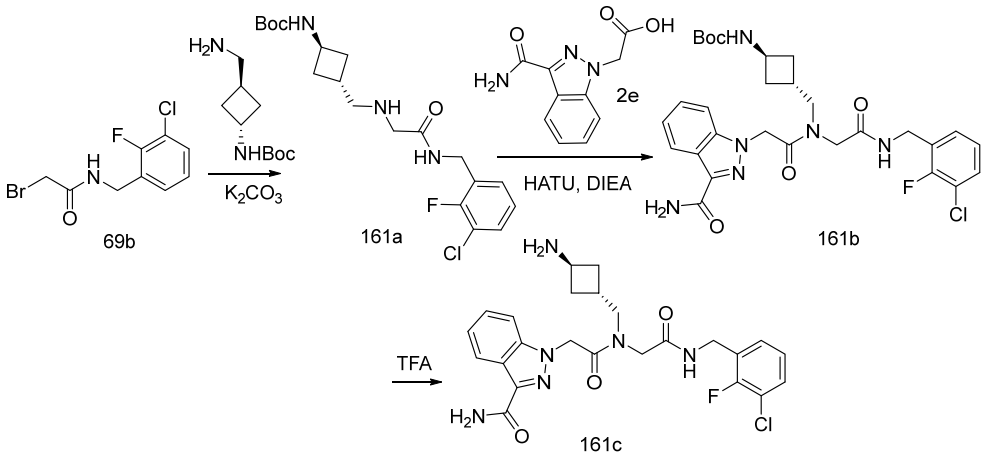


Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-

fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**160a**)

La reacción de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**158a**) (125 mg, 0,23 mmol) con ácido pirimidin-5-ilborónico (0,035 g, 0,280 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 100 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 20 %] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**160a**) (96 mg, 0,18 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.52 – 8.43 (m, 2H), 7.89 (bs, 2H), 7.51 – 7.39 (m, 1H), 7.29-7.18 (m, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.35 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.20 – 3.09 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.10 – 1.00 (m, 2H), 0.97 – 0.88 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.58; MS (ES+): 535.6 (M+1), 557.6 (M+Na); MS (ES-): 569.5 (M+Cl).

Esquema 161



Preparación de 1-(2-((((trans)-3-aminociclobutil)metil)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**161c**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil ((1r,3r)-3-(((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)metil)ciclobutil)carbamato (**161a**)

La reacción de 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**69b**) (250 mg, 0,9 mmol) y ter-butil (trans)-3-(aminometil)ciclobutilcarbamato (268 mg, 1,34 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice 12 g, que se eluyó con MeOH en DCM 0 a 20 %] ter-butil ((*trans*)-3-(((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)metil)ciclobutil)carbamato (**161a**) (152 mg, 0,38 mmol, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 400.5 (M+1), 799.8

(2M+1), 422.5 (M+Na); MS (ES-): 434.5 (M+Cl).

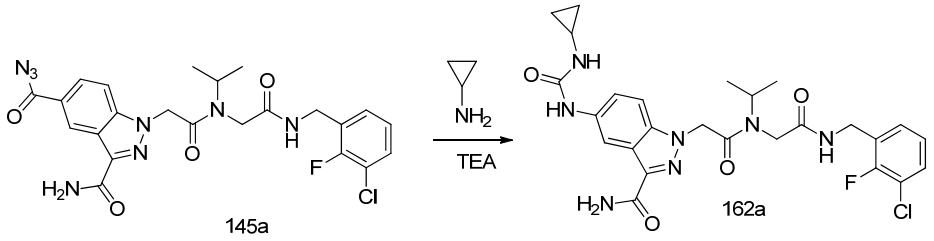
Etapa 2: Preparación de ter-butil ((trans)-3-((2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)metil)ciclobutil)carbamato (**161b**)

La reacción de ter-butil ((*trans*)-3-(((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)metil)ciclobutil)carbamato (**161a**) (85 mg, 0,21 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (56 mg, 0,26 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, (24 g) que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0-10 %] ter-butil ((trans)-3-((2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)metil)ciclobutil)carbamato (**161b**) (59 mg, 0,1 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 & 8.48 (t, *J* = 5.6 Hz) (2t, 1H), 8.19 & 8.17 (2s, 1H), 7.73 (bs, 1H), 7.64 – 7.00 (m, 7H), 5.59 & 5.46 (s, 2H), 4.46 (d, *J* = 5.6 Hz) & 4.32 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.29 – 3.88 (m, 3H), 3.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.05 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.97 – 1.75 (m, 3H), 1.38 & 1.35 (2s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.30 , -121.67; MS (ES+): 601.7 (M+1), 623.7, 625.7 (M+Na); MS (ES-): 600.6 (M-1), 635.7, 637.6 (M+Cl).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-((((trans)-3-aminociclobutil)metil)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**161c**)

La reacción de ter-butil ((trans)-3-((2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)metil)ciclobutil)carbamato (**161b**) (56 mg, 0,09 mmol) con TFA (0,144 ml, 1,863 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, (8 g) que se eluyó con CMA50 en DCM 0-100 %)1-(2-((((trans)-3-aminociclobutil)metil)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**161c**) (24 mg, 0,048 mmol, 51 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.45 (t, *J* = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.21 – 8.15 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 – 7.00 (m, 7H), 5.57 y 5.47 (2s, 2H), 4.45 (d, *J* = 5.5 Hz) y 4.32 (d, *J* = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.22 y 3.93 (2s, 2H), 2.36-1.44 (m, 5H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, D_2O intercambiable) δ 8.22 – 8.14 (m, 1H), 7.61-7.01 (m, 7H), 5.59 & 5.45 (2s, 2H), 4.46 y 4.34 y 4.23 (3s, 3H), 3.67-3.20 (m, 3H), 2.40-1.56 (m, 5H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.24, -121.64; MS (ES+): 501.6 (M+1), 523.6 (M+Na); MS (ES-): 499.5 (M-1), 535.5 (M+Cl).

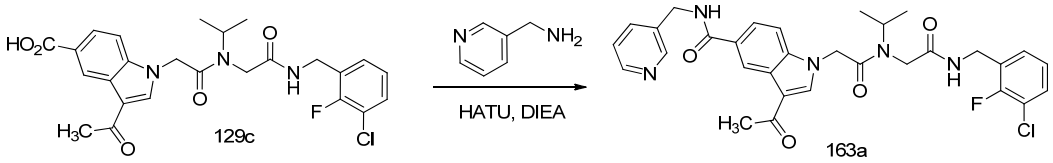
Esquema 162



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-ciclopropilureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**162a**)

La reacción de 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**145a**) (270 mg, 0,51 mmol) en tolueno (15 ml) con ciclopropanamina (58.3 mg, 1,02 mmol) usando TEA (0.29 ml, 2,04 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-ciclopropilureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**162a**) (29 mg, 0,052 mmol, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.82 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.36 (t, *J* = 6.0 Hz) (2t, 1H), 8.46 y 8.45 (2s, 1H), 8.23 – 8.17 (m, 1H), 7.67 – 7.03 (m, 7H), 6.44 – 6.30 (m, 1H), 5.52 y 5.38 (2s, 2H), 4.62 – 4.22 (m, 3H), 4.17 y 3.83 (2s, 2H), 2.59 – 2.53 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz) y 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H), 0.68 – 0.59 (m, 2H), 0.47 – 0.37 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.22, -121.76; MS (ES+): 580.6 (M+Na); MS (ES-): 558.5 (M-1).

Esquema 163

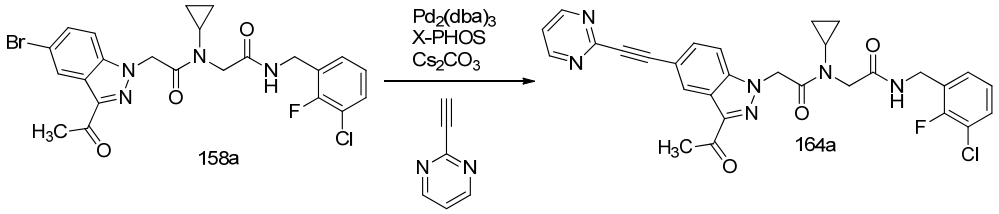


Preparación de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-5-carboxamida (**163a**)

La reacción de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxílico (**129c**) (50 mg, 0,1 mmol) con piridin-3-ilmetanamina (0,015 ml, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (4 g), que se eluyó con MeOH en DCM (1:0 a 19:1)] 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-

oxoetil)-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-5-carboxamida (**163a**) (42 mg, 71%) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 9.16 – 9.06 (m, 1H), 8.83 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.34 (t) (2t, 1H), 8.78 – 8.71 (m, 1H), 8.57 (bs, 1H), 8.49 – 8.43 (m, 1H), 8.35 y 8.31 (2s, 1H), 7.83 – 6.91 (m, 7H), 5.40 y 5.21 (2s, 2H), 4.63 – 4.54 y 4.29 – 4.21 (2m, 1H), 4.53 y 4.51 (2s, 2H), 4.47 (d, *J* = 5.3 Hz) y 4.33 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.19 y 3.85 (2s, 2H), 2.46 y 2.45 (2s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz) y 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19 , -121.79; MS (ES+): 592.6 & 594.6 (M + 1).

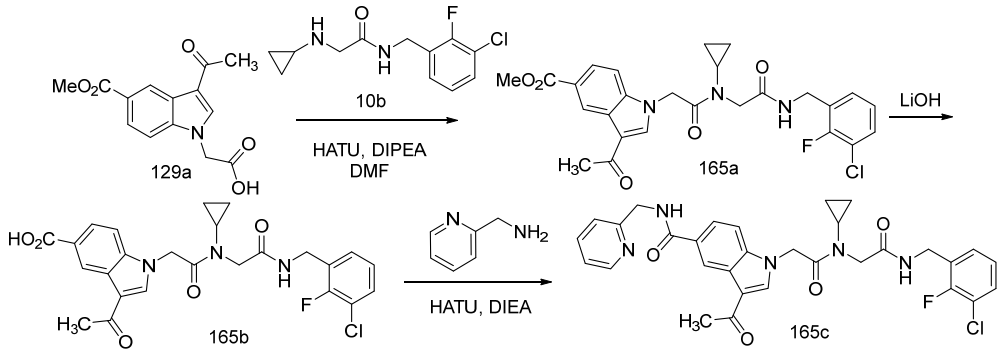
Esquema 164



Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-iletinil)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**164a**)

La reacción de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**158a**) (300 mg, 0,56 mmol) usando Cs_2CO_3 (365 mg, 1,12 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (X-PHOS, 53 mg, 0,112 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (51 mg, 0,056 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 92 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (8 g), que se eluyó con MeOH en DCM de 0 a 30 %] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-iletinil)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**164a**) (21 mg, 0,038 mmol, 7 % de rendimiento) como un sólido amarillo oscuro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.46 – 8.43 (m, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.46 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.14 – 7.07 (m, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.21 – 3.05 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.09 – 0.83 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.57; MS (ES+): 581.6, 583.6 (M+Na); MS (ES-): 593.5, 595.6 (M+Cl).

Esquema 165



Preparación de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-5-carboxamida (**165c**)

Etapa 1: Preparación de metil 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilato (**165a**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-5-(metoxicarbonil)-1H-indol-1-il)acético (**129a**) (5,91 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Altmann, Eva et al, en la solicitud internacional PCT, WO 2012/093101) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (1,82 g, 7,09 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/10 % MeOH in EtOAc (1:0 a 1:2)] metil 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilato (**165a**) (1,89 g, 62 %) como un sólido marrón claro. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (dd, J = 1.7, 0.6 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.16 – 3.04 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.05 – 0.85 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59; MS (ES+): 536.5 & 538.5 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxílico (**165b**)

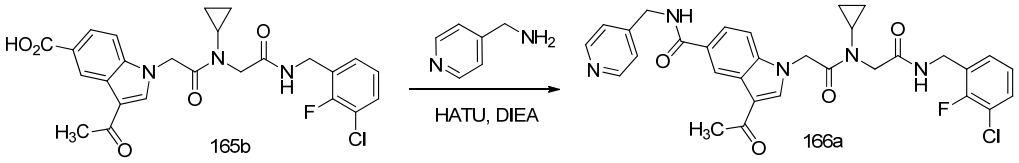
A la reacción de metil 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxilato (**165a**) (1,83 g, 3,56 mmol) en THF (30 ml) y MeOH (30 ml) se agregó una solución de hidróxido de litio hidrato (911 mg, 21,28 mmol) en agua (30 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 129 que produjo, después de la preparación, ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxílico (**165b**) (1,51 g, 85 %) como un sólido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz,

DMSO-d_6) δ 8.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.48 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.15 – 3.03 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.06 – 0.82 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59; MS (ES+): 522.5 (M+Na); MS (ES-): 534.5 & 536.5 (M+Cl).

Etapa 3: Preparación de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-5-carboxamida (**165c**)

La reacción de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxílico (**165b**) (50 mg, 0,1 mmol) con piridin-2-ilmetanamina (0,015 ml, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2, produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (4 g), que se eluyó con MeOH en DCM (1:0 a 19:1)], 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-5-carboxamida (**165c**) (45 mg, 76 %) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 9.13 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.80 – 8.78 (m, 1H), 8.53 – 8.50 (m, 1H), 8.47 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.83 – 7.70 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.59 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.15 – 3.06 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.05 – 0.88 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.60; MS (ES+): 590.6 (M+1) & 612.6 (M+Na).

Esquema 166

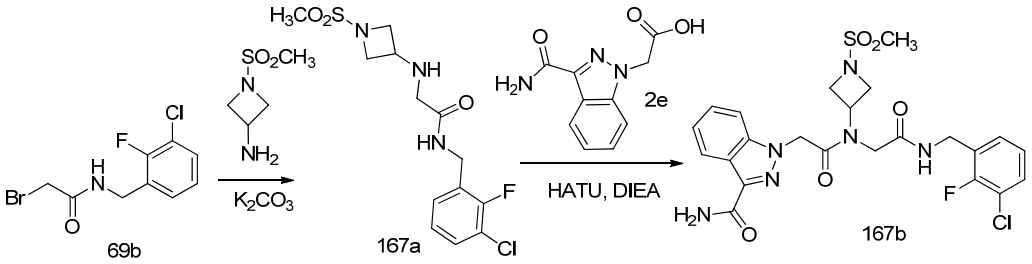


Preparación de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-5-carboxamida (**166a**)

La reacción de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxílico (**165b**) (50 mg, 0,1 mmol) con piridin-4-ilmetanamina (0,016 ml, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (4 g), que se eluyó con MeOH en DCM (1:0 a 19:1)] 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-5-carboxamida (**166a**) (27 mg, 46 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de

dos rotámeros) δ 9.15 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.79 – 8.77 (m, 1H), 8.54 – 8.43 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.14 – 7.02 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.35 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.17 – 3.03 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.08 – 0.74 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59; MS (ES+): 590.7 & 592.7 (M+1).

Esquema 167



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**167b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)amino)acetamida (**167a**)

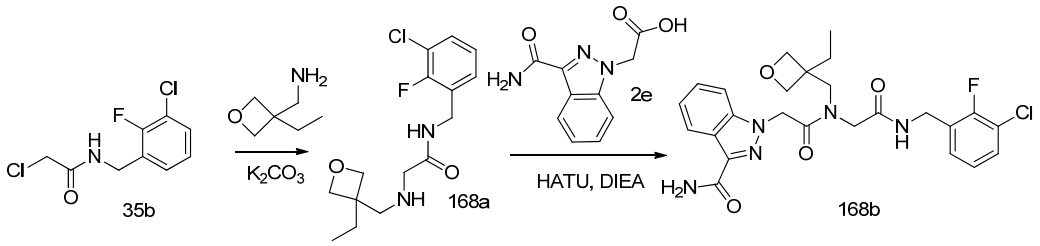
La reacción de 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**69b**) (250 mg, 0,89 mmol) con 1-(metilsulfonil)azetidin-3-amina (241 mg, 1,60 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, (12 g) que se eluyó con MeOH en DCM, 0-30 %) para obtener N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)amino)acetamida (**167a**) (68 mg, 0,194 mmol, 22 % de rendimiento) como un aceite amarillo espeso que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+): 350.4 (M+1), 372.4 (M+Na); MS (ES-): 348.3 (M-1), 384.3, 386.3 (M+Cl)

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**167b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)amino)acetamida (**167a**) (30 mg, 0,086 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (19 mg, 0,086 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, (8 g) que se eluyó con MeOH en DCM de 0-30 %], 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**167b**) (8 mg, 0,015 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (t, *J* = 5.7 Hz) & 8.64 (t, *J* = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.22 – 8.12 (m, 1H),

7.74 – 7.66 (m, 2H), 7.62-6.95 (m, 6H), 5.64 & 5.42 (s, 2H), 5.19 – 4.76 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.6 Hz) & 4.34 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.42 (s) y 4.23-3.78 (m) (6H), 3.08 & 2.99 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.32, -121.65; MS (ES+): 551.52 (M+1), 573.5 (M+Na); MS (ES-): 549.5 (M-1), 585.3 (M+Cl).

Esquema 168



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((3-etiloxetan-3-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**168b**)

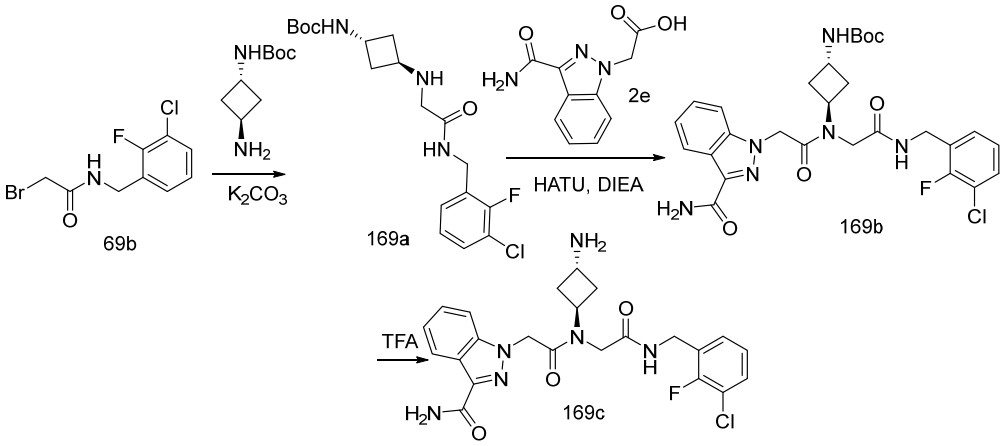
Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2-(3-etiloxetan-3-il)metil)amino)acetamida (**168a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (3**5b**) (205 mg, 0,87 mmol) con (3-etiloxetan-3-il)metanamina (250 mg, 2,47 mmol), de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35, produjo después de la preparación N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2-(3-etiloxetan-3-il)metil)amino)acetamida (**168a**) como un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES+) 315.4 (M+1); (ES-) 313.4 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((3-etiloxetan-3-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**168b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2-(3-etiloxetan-3-il)metil)amino)acetamida (**168a**) (51 mg, 0,162 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (43 mg, 0,19 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con DMA-80 en DCM 0 a 100 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((3-etiloxetan-3-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**168b**) (26 mg, 0,05 mmol, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.51 (t) (1H), 8.18 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.79-7.00 (m, 8H), 5.51 y 5.50 (2s, 2H), 4.47 (d, *J* = 5.5 Hz) y 4.40-3.73 (m) (8H), 1.74 (q) y 1.61 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.3 Hz) y 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz) (3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.17, -121.55; MS (ES+): 516.5 (M+1); MS (ES-): 514.5 (M-1).

Esquema 169



Preparación de 1-(2-(((trans)-3-aminociclobutil)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**169c**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil ((trans)-3-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamato (**169a**)

La reacción de 2-bromo-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**69b**) (250 mg, 0,89 mmol) con ter-butil (trans)-3-aminociclobutilcarbamato (250 mg, 1,34 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo ter-butil ((trans)-3-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamato (**169a**) (173 mg, 0,45 mmol, 50 % de rendimiento) como un aceite amarillo espeso; MS (ES+): 386.5 (M+1), 408.5 (M+Na); MS (ES-): 384.4 (M-1), 420.4, 422.4 (M+Cl).

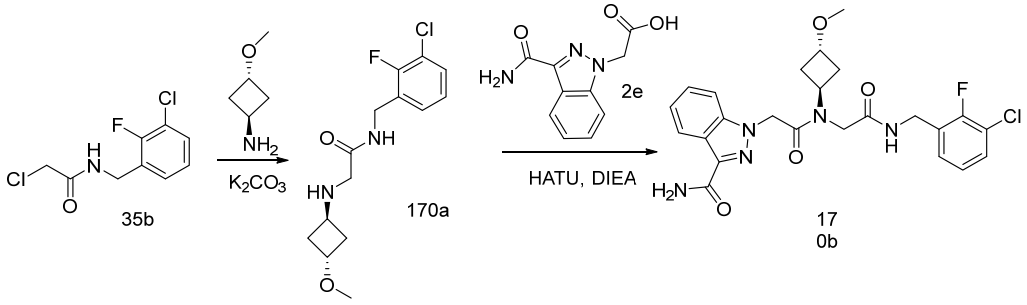
Etapa 2: Preparación de ter-butil ((trans)-3-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)ciclobutil)carbamato (**169b**)

La reacción de ter-butil ((trans)-3-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamato (**169a**) (108 mg, 0,28 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (74 mg, 0,34 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, (24 g) que se eluyó con MeOH en $CHCl_3$ 0-10 %] ter-butil ((trans)-3-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)ciclobutil)carbamato (**169b**) (0,101 g, 0,172 mmol, 61,5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco en la forma de una mezcla de dos rotámeros; MS (ES+): 587.6 (M+1), 609.6, 611.6 (M+Na); MS (ES-): 585.6 (M-1), 621.6, 623.6 (M+Cl).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-(((trans)-3-aminociclobutil)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**169c**)

La reacción de ter-butil ((trans)-3-(2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)ciclobutil)carbamato (**169b**) (91 mg, 0,16 mmol) con TFA (0,24 ml, 3,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, (12 g) que se eluyó con DMA80 en DCM 0-100 %)] 1-(2-(((trans)-3-aminociclobutil)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**169c**) (17 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de dos isómeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (t, J = 5.8 Hz) & 8.43 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H, D_2O intercambiable), 8.21-8.14 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 – 7.02 (m, 7H), 5.53 & 5.42 (2s, 2H), 5.06 – 4.81 (m, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz) & 4.33 (d, J = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.29 & 4.01 (2s, 2H), 2.42 – 1.69 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.25, -121.64; MS (ES+): 487.5 (M+1), 509.5 (M+Na); MS (ES-): 485.5 (M-1), 521.43 (M+Cl).

Esquema 170



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((trans)-3-metoxiciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**170b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((trans)-3-metoxiciclobutil)amino)acetamida (**170a**)

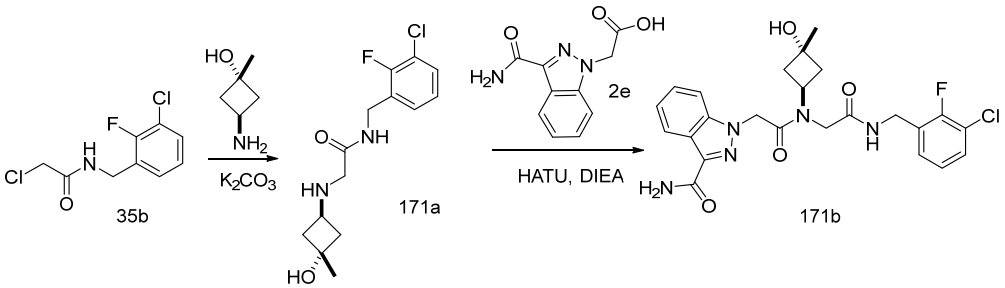
La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (195 mg, 0,826 mmol) con trans-3-metoxiciclobutanamina clorhidrato (250 mg, 1,82 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((trans)-3-metoxiciclobutil)amino)acetamida (**170a**) (122 mg, 0,41 mmol, 50 %) como un aceite incoloro; MS (ES+) 301.4 (M+1); MS (ES-): 299.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((trans)-3-metoxiciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**170b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((trans)-3-metoxiciclobutil)amino)acetamida (**170a**) (122 mg, 0,41 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-

1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (122 mg, 0,41 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA-80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((trans)-3-metoxiciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**170b**) (137 mg, 0,27 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.44 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.72-7.01 (m, 8H), 5.55 y 5.42 (2s, 2H), 4.85 – 4.69 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.6 Hz) y 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.29 y, 4.02 (2s, 2H), 3.92 – 3.78 (m, 1H), 3.17 y 3.10 (2s, 3H), 2.43-1.93 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.18, -121.60; MS (ES+) 502.5 (M+1); 524.5 (M+Na); (ES-) 500.5 (M-1); *(en función de NMR, el compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación 4:5).*

Esquema 171



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((trans)-3-hidroxi-3-(cis)-metilciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**171b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((trans)-3-hidroxi-3-(cis)-metilciclobutil)amino)acetamida (**171a**)

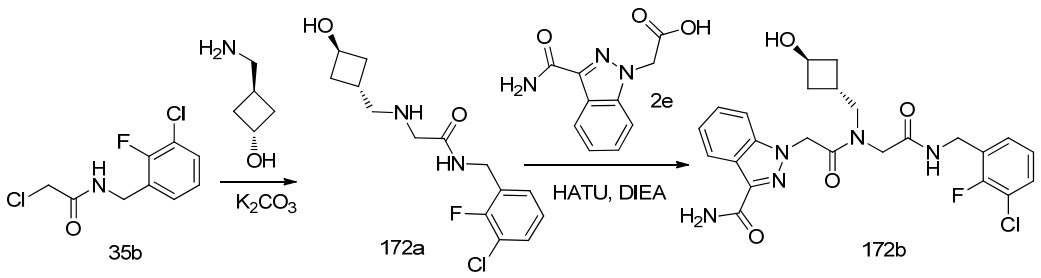
La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (195 mg, 0,83 mmol) con (trans)-3-amino-1-metilciclobutanol clorhidrato (250 mg, 1,82 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] of N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((trans)-3-hidroxi-3-(cis)-metilciclobutil)amino)acetamida (**171a**) (108 mg, 0,36 mmol, 43 %) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.48 (td, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.36 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.14 – 2.03 (m, 2H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.23 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.65; MS (ES+) 3001.4 (M+1), 323.4 (M+Na); (ES-) 299.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((trans)-3-

hidroxi-3-(cis)-metilciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**171b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((trans)-3-hidroxi-3-(cis)-metilciclobutil)amino)acetamida (**171a**) (108 mg, 0,36 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (87 mg, 0,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA-80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((trans)-3-hidroxi-3-(cis)-metilciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**171b**) (65 mg, 0,13 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.42 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.31 – 7.01 (m, 7H), 5.53 y 5.42 (2s, 2H), 5.01 – 4.67 (m, 2H), 4.46 (d, *J* = 5.5 Hz) y 4.33 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.24 y 3.99 (2s, 2H), 2.32-1.83 (m, 4H), 1.26 y 1.17 (2s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.09, -121.56; MS (ES+) 524.5 (M+Na); (ES-): 500.5 (M-1); *(en función de NMR, el compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación 1:1).*

Esquema 172



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(((trans)-3-hidroxiciclobutil)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**172b**)

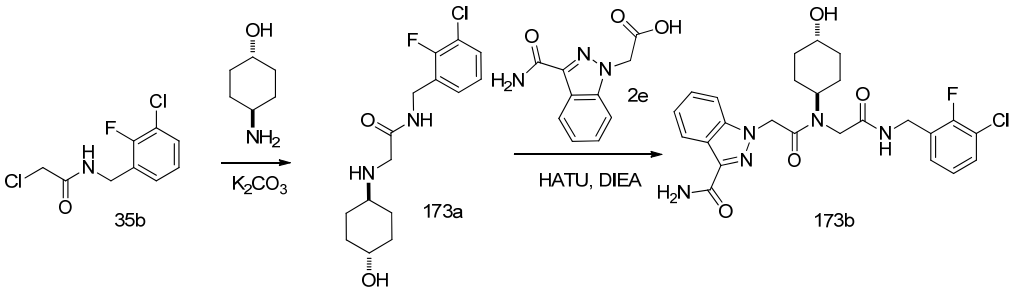
Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((((trans)-3-hidroxiciclobutil)metil)amino)acetamida (**172a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (254 mg, 1,08 mmol) con (trans)-3-(aminometil)ciclobutanol clorhidrato (370 mg, 2,69 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((((trans)-3-hidroxiciclobutil)metil)amino)acetamida (**172a**) (130 mg, 0,43 mmol, 40 %) como un aceite incoloro; MS (ES+): 301.4, 303.4 (M+1, M+2), 323.3 (M+Na); MS (ES^-) 299.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(((trans)-3-hidroxiciclobutil)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**172b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((((trans)-3-hidroxiciclobutil)metil)amino)acetamida (**172a**) (130 mg, 0,43 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (104 mg, 0,48 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA-80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(((trans)-3-hidroxiciclobutil)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**172b**) (32 mg, 0,064 mmol, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (t, *J* = 5.8 Hz) y 8.45 (t, *J* = 6.0 Hz) (2t, 1H), 8.21 – 8.13 (m, 1H), 7.73 (bs, 1H), 7.58 – 7.07 (m, 7H), 5.57 y 5.47 (2s, 2H), 5.05 (d, *J* = 6.1 Hz) y 4.93 (d, *J* = 6.0 Hz) (2d, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.5 Hz) y 4.32 (d, *J* = 6.0 Hz) (2d, 2H), 4.23 y 3.93 (2s, 2H), 4.41-4.25 y 4.19 – 4.07 (2m, 1H), 3.56 (d, *J* = 8.0 Hz) y 3.31 (d, *J* = 7.9 Hz) (2d, 2H), 2.32 – 1.76 (m, 5H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.27, -121.65; MS (ES+) 524.5 (M+Na); (ES-) 500.5 (M-1). *(En función de NMR, el compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación 2:1)*

Esquema 173



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((tran)-4-hidroxiciclohexil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**173b**)

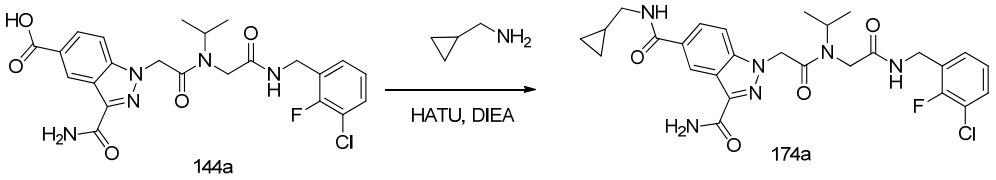
Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)acetamida (**173a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (3**5b**) (342 mg, 1,45 mmol) con (trans)-4-aminociclohexanol (500 mg, 4,34 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)acetamida (**173a**) (445 mg, 1,41 mmol, 98%) como un aceite incoloro; MS (ES+): 315.4, 317.4 (M+1, M+3); (ES-): 313,3.

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((tran)-4-hidroxiciclohexil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**173b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)acetamida (**173a**) (320 mg, 1,02 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (245 mg, 1,12 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((tran)-4-hidroxiciclohexil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**173b**) (110 mg, 0,21 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.33 (t, *J* = 6.0 Hz) (2t, 1H), 8.21 – 8.14 (m, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 1H), 7.63 – 7.00 (m, 7H), 5.61 y 5.45 (2s, 2H), 4.60 (d, *J* = 4.2 Hz) y 4.55 (d, *J* = 4.6 Hz) (2d, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.6 Hz) y 4.31 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.24 – 3.72 (m, 3H), 3.45 – 3.19 (m, 1H), 1.94-0.98 (m, 8H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.13, -121.69; MS (ES+): 516.5 (M+1), 538.5 (M+Na); (ES-): 514.5 (M-1), 550.5 (M+Cl); *(en función de NMR, el compuesto es una mezcla de rotámeros con una relación 3:2).*

Esquema 174

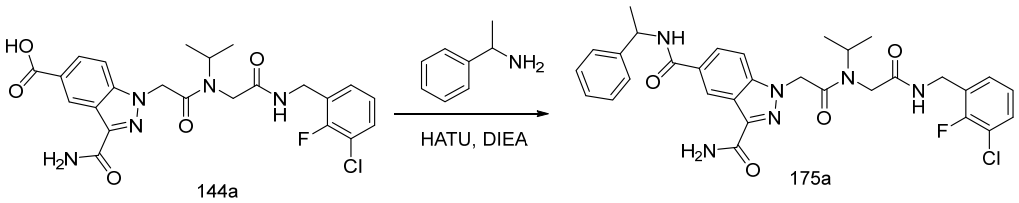


Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamida)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-5-carboxamida (**174a**)

La reacción de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**144a**) (50 mg, 0,1 mmol) con ciclopropilmetanamina (0,013 ml, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (4 g), que se eluyó con MeOH en DCM (1:0 a 19:1)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamida)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-5-carboxamida (**174a**) (31 mg, 56 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.83 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.37 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.77 – 8.62 (m, 2H), 7.93 – 6.94 (m, 7H), 5.62 y 5.48 (2s, 2H), 4.61 – 4.48 y 4.29 – 4.20 2(m, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.6 Hz) y 4.31 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.18 y 3.83 (2s, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz) y 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H), 1.13 – 1.01 (m, 1H), 0.51 – 0.37 (m,

2H), 0.32 – 0.18 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.73; MS (ES+): 557.6 (M+1) & 579.6 (M+Na); MS (ES-): 591.5 & 593.5 (M+Cl).

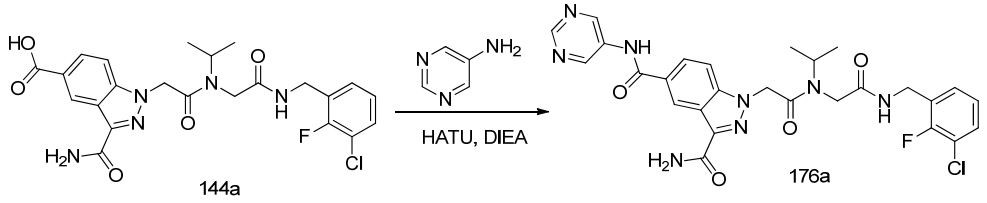
Esquema 175



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-(1-feniletil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamida (**175a**)

La reacción de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**144a**) (50 mg, 0,1 mmol) con 1-feniletanamina (0,02 ml, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (4 g), que se eluyó con MeOH en DCM (1:0 a 19:1)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-(1-feniletil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamida (**175a**) (49 mg, 81%) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 9.02 (d, J = 3.6 Hz) y 8.99 (d, J = 3.8 Hz) (2d, 1H), 8.83 (t, J = 5.7 Hz) y 8.36 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.77 – 8.71 (m, 1H), 7.97 – 6.94 (m, 12H), 5.62 y 5.48 (2s, 2H), 5.29 – 5.09 (m, 1H), 4.62 – 4.49 y 4.28 – 4.21 (2m, 1H), 4.46 (d, J = 5.6 Hz) y 4.31 (d, J = 5.9 Hz) (2d, 2H), 4.18 y 3.83 (2s, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 3H), 1.23 (d, J = 6.3 Hz) y 0.99 (d, J = 6.9 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.73; MS (ES$^+$): 607.7 (M+1) & 629.7 (M+Na); MS (ES-): 641.6 & 643.6 (M+Cl).

Esquema 176

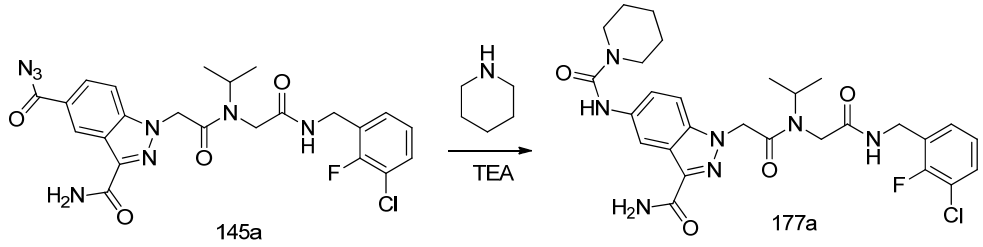


Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-3,5-dicarboxamida (**176a**)

La reacción de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**144a**) (50 mg, 0,1 mmol) con pirimidin-5-amina (15 mg, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante

cromatografía en columna flash [sílice (4 g), que se eluyó con MeOH en DCM (1:0 a 9:1)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-3,5-dicarboxamida (**176a**) (10 mg, 17 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 10.863 y 10.857 (2s, 1H), 9.213 y 9.209 (2s, 2H), 8.941 y 8.938 (2s, 1H), 8.93 – 8.82 (m, 2H), 8.49 – 6.91 (m, 7H), 5.67 y 5.53 (2s, 2H), 4.66 – 4.50 y 4.29-4.22 (2m, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.5 Hz) y 4.32 (d, *J* = 6.0 Hz) (2d, 2H), 4.20 y 3.85 (2s, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.6 Hz) y 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21, -121.70; MS (ES+): 581.6 (M+1); 603.6 (M+Na) .

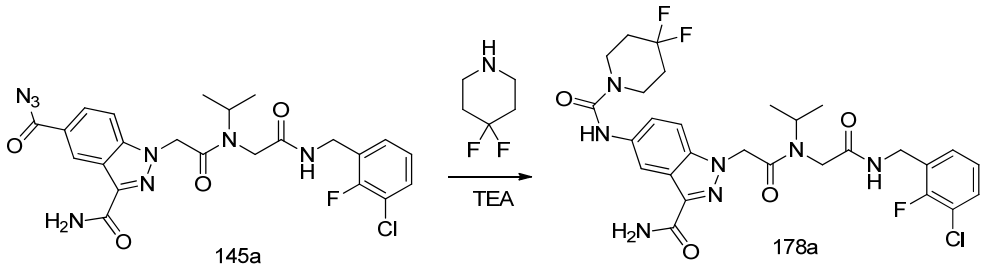
Esquema 177



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(piperidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**177a**)

La reacción de 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**145a**) (420 mg, 0,79 mmol) en tolueno (15 ml) con piperidina (135 mg, 1,59 mmol) usando TEA (0,44 ml, 3,18 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129, produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(piperidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**177a**) (179 mg, 0,31 mmol, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.37 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H),8.58 (s, 1H), 8.22 – 8.15 (m, 1H), 7.66 – 7.06 (m, 7H), 5.53 y 5.40 (2s, 2H), 4.63 – 4.23 (m, 3H), 4.17 y, 3.83 (2s, 2H), 3.48 – 3.39 (m, 4H), 1.65 – 1.42 (m, 6H), 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz) y 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.78; MS (ES+) 586.6 (M+1); MS (ES-) 584.5 (M-1).

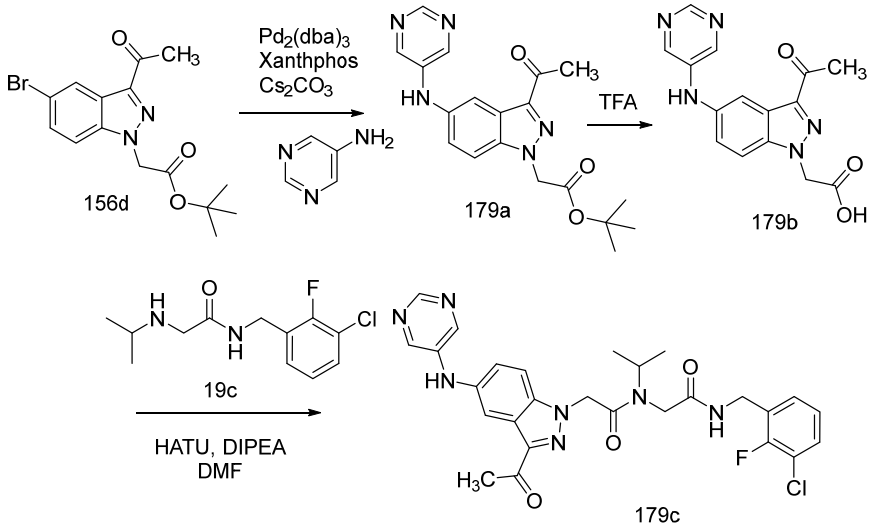
Esquema 178



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4,4-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**178a**)

La reacción de 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**145a**) (150 mg, 0,28 mmol) en tolueno (10 ml) con 4,4-difluoropiperidin clorhidrato (134 mg, 0,85 mmol) usando TEA (0,16 ml, 1,13 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129, produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4,4-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**178a**) (43 mg, 0,069 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 – 8.32 (m, 2H), 8.23 – 8.14 (m, 1H), 7.66 – 7.06 (m, 7H), 5.53 y 5.40 (2s, 2H), 4.62 – 4.23 (m, 3H), 4.17 y 3.83 (2s, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 4H), 2.09 – 1.87 (m, 4H), 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz) y 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -95.19, -121.22, -121.78; MS (ES+): 622.6 (M+1); MS (ES-): 620.5 (M-1).

Esquema 179



Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**179c**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetato (**179a**)

La reacción de ter-butil 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)acetato (**156d**) (1,0 g, 2,83 mmol) con pirimidin-5-amina (0,539 g, 5,66 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 97 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (40 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 20 %] ter-butil 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetato (**179a**) (720 mg, 1,96 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.44 (s, 9H); MS (ES+): 368.5 (M+1), 390.5 (M+Na); MS (ES-): 366.5 (M-1), 402.4 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acético (**179b**)

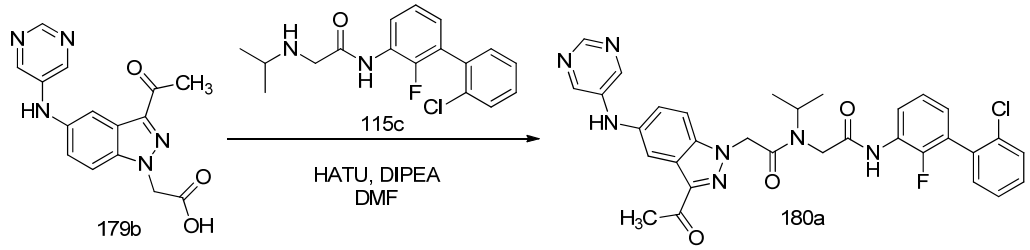
La reacción de ter-butil 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetato (**179a**) (700 mg, 1,91 mmol) con TFA (1,47 ml, 19,05 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y trituración con 30 % EtOAc-hexano (10 ml) ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acético (**179b**) (400 mg, 1,35 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.37 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.90 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.59 (s, 3H); MS (ES+): 312.4 (M+1), 334.4 (M+Na), MS (ES-): 310.4 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**179c**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acético (**179b**) (70 mg, 0,23 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (58 mg, 0,23 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA-80 en DCM 0-20 %] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**179c**) (105 mg, 0,19 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido naranja muy claro como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ

8.84 y 8.36 (2t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.65 y 8.64 (2s, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.908 y 7.902 (2s, 1H), 7.70 – 7.00 (m, 5H), 5.67 y 5.51 (2s, 2H), 4.63 - 4.52 y 4.33 - 4.20 (2m, 1H), 4.47 y 4.33 (2d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.18 y 3.85 (2s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.25 y 1.00 (2d, J = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121.21 , -121.72; MS (ES+): 552.6 (M+1); MS (ES-): 586.5, 588.5 (M+Cl).

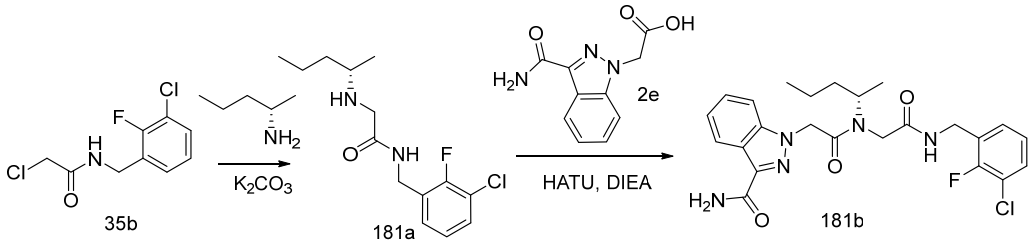
Esquema 180



Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**180a**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acético (**179b**) (70 mg, 0,23 mmol) con N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(isopropilamino)acetamida (**115c**) (72 mg, 0,23 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA-80 en DCM 0-20 %] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**180a**) (61 mg, 0,099 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido blancuzco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 y 9.76 (2s, 1H), 8.73 y 8.72 (2s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 y 8.54 (2s, 2H), 8.11 y 7.95 (2t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.90 y 7.89 (2d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 – 7.00 (m, 6H), 5.73 y 5.55 (2s, 2H), 4.73 - 4.57 y 4.40 - 4.26 (2m, 1H), 4.47 y 4.09 (2s, 2H), 2.59 y 2.58 (2s, 3H), 1.28 y 1.07 (2d, J = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.81 , -126.96; MS (ES+): 614.6 (M+1); MS (ES-): 648.6 (M+Cl).

Esquema 181



Preparación de (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(pentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**181b**)

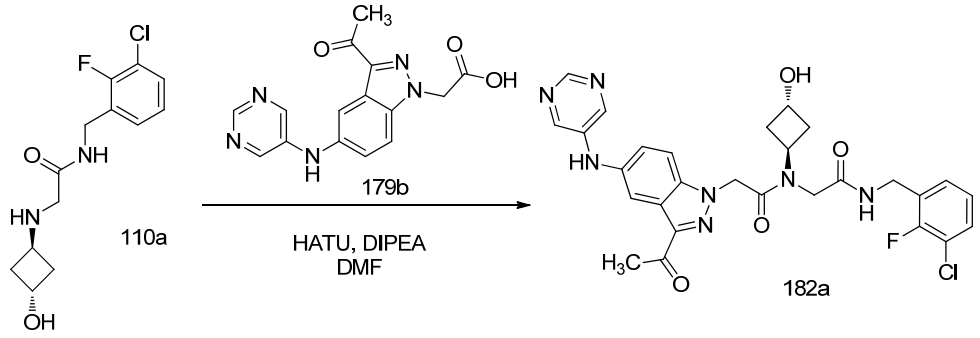
Etapa 1: Preparación de (S)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(pentan-2-ilamino)acetamida (**181a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (267 mg, 1,13 mmol) con (S)-pentan-2-amina clorhidrato (350 mg, 2,83 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] (S)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(pentan-2-ilamino)acetamida (**181a**) (112 mg, 0,39 mmol, 35%) como un aceite incoloro; MS (ES+): 287.4, 289.4 (M+1, M+3); (ES-): 285,4.

Etapa 2: Preparación de (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(pentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**181b**)

La reacción de (S)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(pentan-2-ilamino)acetamida (**181a**) (112 mg, 0,39 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (94 mg, 0,43 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 60 %] (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(pentan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**181b**) (141 mg, 0,29 mmol, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.81 (t, J = 5.6 Hz) y 8.34 (t, J = 6.2 Hz) (2t, 1H), 8.22 – 8.13 (m, 1H), 7.70 (bs, 1H), 7.59 – 7.04 (m, 7H), 5.63 – 5.40 (m, 2H), 4.56-3.70 (m, 5H), 1.62-0.58 (m, 10H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19, -121.73; MS (ES+): 488.5 (M+1); MS (ES-): 486.5 (M-1).

Esquema 182

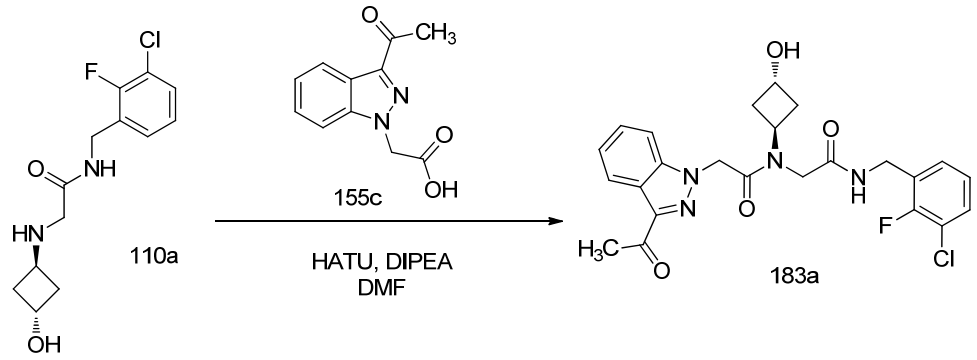


Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)acetamida (**182a**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acético (**179b**) (70 mg, 0,23 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((trans)-3-hidroxiciclobutil)amino)acetamida (**110a**) (64 mg, 0,23 mmol) de acuerdo con el

procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA-80 en DCM 0-50 %] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)acetamida (**182a**) (65 mg, 0,11 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.87 y 8.43 (2t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.728 y 8.72 (2s, 1H), 8.657 y 8.65 (2s, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.90 y 7.89 (2s, 1H), 7.67 – 7.03 (m, 5H), 5.61 y 5.48 (2s, 2H), 5.10 y 5.02 (2d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.96 y 4.86 (2t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.47 y 4.34 (2d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.27 y 4.02 (2s, 2H), 4.24 - 4.09 (m, 1H), 2.587 y 2.58 (2s, 3H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 2.29 - 2.12 (m, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 1H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ -121.22 , -121.59; MS (ES+): 580.6 (M+1), 602.5 (M+Na); MS (ES-): 614.5 (M+Cl).

Esquema 183

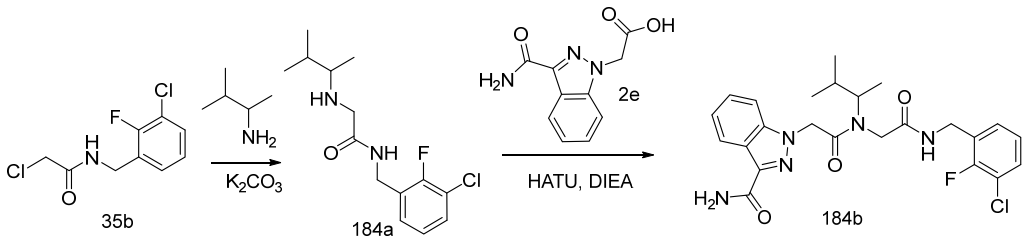


Preparación de 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)acetamida (**183a**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)acético (**155c**) (70 mg, 0,32 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((trans)-3-hidroxiciclobutil)amino)acetamida (**110a**) (92 mg, 0,32 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA-80 en DCM 0-40 %] 2-(3-acetil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)acetamida (**183a**) (70 mg, 0,14 mmol, 45 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de dos rotámeros) δ 8.87 y 8.42 (2t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.20 y 8.17 (2d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.72 – 6.99 (m, 6H), 5.63 y 5.50 (2s, 2H), 5.10 y 5.01 (2d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.98 - 4.80 (m, 1H), 4.47 y 4.33 (2d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.28 y 4.01 (2s, 2H) 4.24 - 4.09 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.29 - 2.13 (m, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de dos rotámeros) δ -121.23 , -121.63; MS

(ES+): 487.5 (M+1): MS (ES-): 521.4 (M+Cl).

Esquema 184



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(3-metilbutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**184b**)

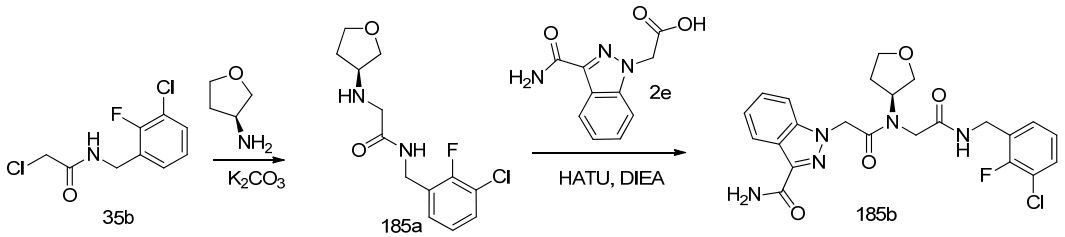
Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((3-metilbutan-2-il)amino)acetamida (**184a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (316 mg, 1,34 mmol) con 3-metilbutan-2-amina (350 mg, 4,02 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((3-metilbutan-2-il)amino)acetamida (**184a**) (145 mg, 0,51 mmol, 38%) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 7.9, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 1H), 4.48 – 4.29 (m, 2H), 3.22 – 3.05 (m, 2H), 2.40 – 2.24 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.68 – 1.53 (m, 1H), 0.86 – 0.77 (m, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62; MS (ES+): 287.4 (M+1); MS (ES-): 285.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(3-metilbutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1*H*-indazol-3-carboxamida (**184b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((3-metilbutan-2-il)amino)acetamida (**184a**) (145 mg, 0,51 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (122 mg, 0,56 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 60 %], 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(3-metilbutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**184b**) (113 mg, 0,23 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de dos rotámeros) δ 8.81 (t, J = 5.7 Hz) y 8.34 (t, J = 6.0 Hz) (2t, 1H), 8.23 – 8.13 (m, 1H), 7.77 – 7.66 (m, 1H), 7.58 – 7.15 (m, 7H), 5.72 – 5.36 (m, 2H), 4.54 – 3.63 (m, 5H), 1.82 – 1.55 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz) y 1.01 – 0.93 (m) y 0.84 (d, J = 6.5 Hz) y 0.74 (d, J = 6.5 Hz (9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.20, -121.80; MS (ES+) 488.5 (M+1); MS (ES-) 486.5 (M-1).

Esquema 185



Preparación de (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(tetrahidrofuran-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**185b**)

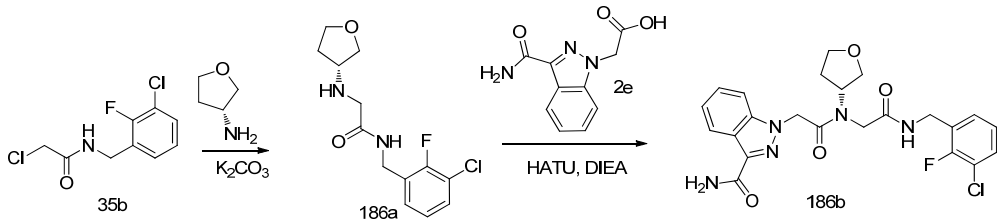
Etapa 1: Preparación de (S)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)acetamida (**185a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (325 mg, 1,38 mmol) con (S)-tetrahidrofuran-3-amina (300 mg, 3,44 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] (S)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)acetamida (**185a**) (112 mg, 0,39 mmol, 28 %) como un aceite incoloro; MS (ES+): 287.4 (M+1), 309.3 (M+Na); MS (ES-): 285,3

Etapa 2: Preparación de (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(tetrahidrofuran-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**185b**)

La reacción de (S)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)acetamida (**185a**) (112 mg, 0,39 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (94 mg, 0,43 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 60 %] (S)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(tetrahidrofuran-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**185b**) (103 mg, 0,21 mmol, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de dos rotámeros) δ 8.89 (t, J = 5.8 Hz y, 8.49 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.22 – 8.13 (m, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 1H), 7.63 – 7.00 (m, 7H), 5.81-5.29 (m, 2H), 4.97 – 4.74 (m, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz) y 4.31 (d, J = 5.9 Hz) (2d, 2H), 4.25 (s) y 4.00 – 3.43 (m) (s & m, 6H), 2.42-1.54 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.27, -121.73; MS (ES+): 488.5 (M+1); MS (ES-): 486.5 (M-1).

Esquema 186



Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(tetrahidrofuran-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**186b**)

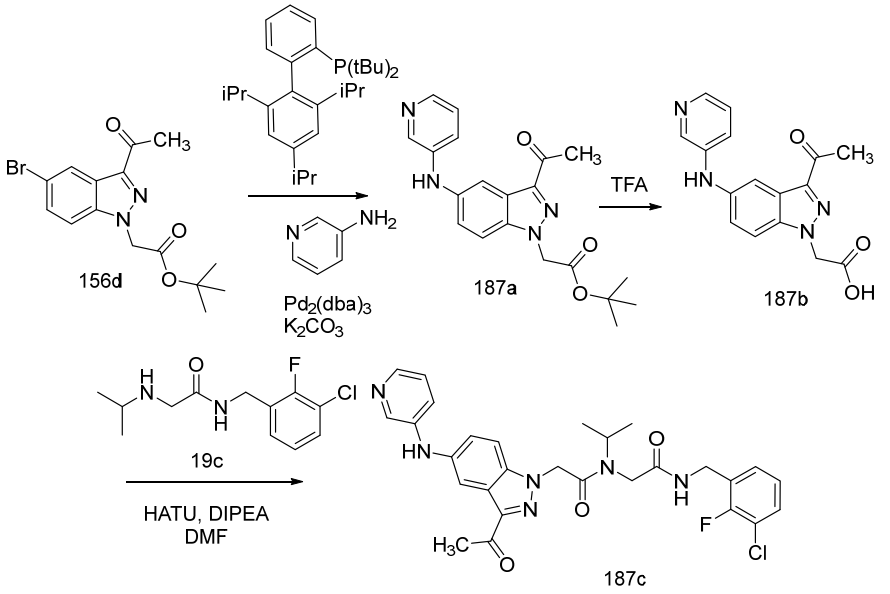
Etapa 1: Preparación de (R)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)acetamida (**186a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (339 mg, 1,44 mmol) con (R)-tetrahidrofuran-3-amina (250 mg, 2,87 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] (R)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)acetamida (**186a**) (109 mg, 0,38 mmol, 27 %) como un aceite incoloro; MS (ES+): 287.4 (M+1), 309.3 (M+Na); MS (ES-): 285,3

Etapa 2: Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(tetrahidrofuran-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**186b**)

La reacción de (R)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)acetamida (**186a**) (109 mg, 0,38 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (92 mg, 0,42 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 60 %] (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(tetrahidrofuran-3-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**186b**) (23 mg, 0,047 mmol, 12 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 – 8.43 (m, 1H), 8.23 – 8.13 (m, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 1H), 7.63-6.95 (m, 7H), 5.76 – 5.54 (m) y 5.40 (s) (2H), 5.00 – 4.73 (m, 1H), 4.47 (d, J = 5.5 Hz) y 4.32 (d, J = 5.9 Hz) (2d, 2H), 4.25 (s) y 4.02 – 3.51 (m) (6H), 2.16 – 1.61 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.28, -121.74; MS (ES+): 488.5 (M+1); MS (ES-): 486.5 (M-1).

Esquema 187



Preparación de 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**187c**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetato (**187a**)

La reacción de ter-butil 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)acetato (**156d**) (935 mg, 2,65 mmol) con piridin-3-amina (0.498 g, 5,29 mmol), usando carbonato de potasio (732 mg, 5,29 mmol), di-ter-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (135 mg, 0,32 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (145 mg, 0,16 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 97 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (40 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 50] ter-butil 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetato (**187a**) (722 mg, 1,97 mmol, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.41 (m, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.44 (s, 9H); MS (ES+): 367.5 (M+1), 389.5 (M+Na); MS (ES-): 365.4 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)acético (**187b**)

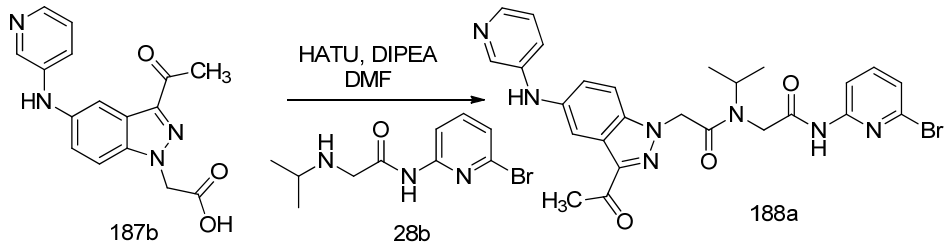
La reacción de ter-butil 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetato (**187a**) (115 mg, 0,31 mmol) con TFA (0,73 ml, 9,42 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo, después de la

preparación y trituración con hexano (10 ml), ácido 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)acético (**187b**) (129 mg, 0,3 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo en forma de un aducto de TFA; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.44 (bs, 1H, D_2O intercambiable), 9.34 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.41 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.05 – 7.92 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 2.61 (s, 3H); MS (ES+): 311.4 (M+1); MS (ES-): 619.5 (2M-1).

Etapa 3: Preparación de 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**187c**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)acético (**187b**) (234 mg, 0,754 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (234 mg, 0,91 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo, después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA-80 en DCM 0-100 %], 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**187c**) (38 mg, 0,069 mmol, 9 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, *J* = 5.8 Hz) y 8.42 – 8.29 (m) (t & m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.10 – 8.00 (m, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63 – 6.99 (m, 6H), 5.66 & 5.49 (2s, 2H), 4.66 – 4.52 & 4.30 – 4.22 (2m, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.6 Hz) y 4.33 (d, *J* = 5.9 Hz) (2d, 2H), 4.18 & 3.86 (2s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz) & 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21, -121.72; MS (ES+): 573.5, 575.5 (M+Na); MS (ES-): 549.4 (M-1);

Esquema 188

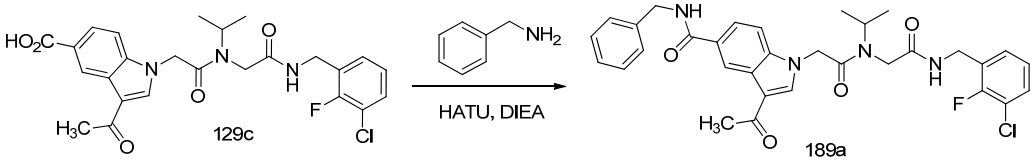


Preparación de 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**188a**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)acético (**187b**) (210 mg, 0,68 mmol) con N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(isopropilamino)acetamida (**28b**) (221 mg, 0,81 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo, después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluyó con DMA-80 en DCM 0-100 %], 2-(3-acetil-5-(piridin-3-

ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**188a**) (139 mg, 0,25 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido verde claro como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 & 10.82 (2s, 1H, D_2O intercambiable), 8.53 & 8.51 (2s, 1H), 8.36 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 8.23 – 7.97 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz) & 7.86 (d, *J* = 2.1 Hz) (2d, 1H), 7.81 (t, *J* = 8.0 Hz) & 7.70 (t, *J* = 8.0 Hz) (2t, 1H), 7.61 (d, *J* = 3.4 Hz) & 7.58 (d, *J* = 3.4 Hz) (2d, 1H), 7.50-7.21 (m, 4H), 5.70 & 5.51 (2s, 2H), 4.71 – 4.57 & 4.38 – 4.26 (2m, 1H), 4.43 & 4.05 (2s, 2H), 2.59 & 2.58 (2s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz) &, 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); MS (ES+): 564.5 & 566.5 (M+1), 586.5 & 588.5 (M+Na); MS (ES-): 562.4 & 564.4 (M-1).

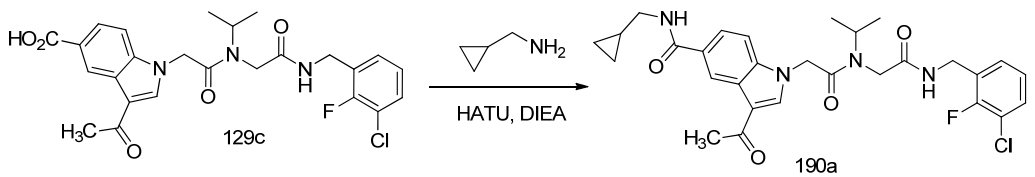
Esquema 189



Preparación de 3-acetil-N-bencil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxamida (**189a**)

La reacción de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxílico (**129c**) (50 mg, 0,1 mmol) con fenilmetanamina (0,016 ml, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo, después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (4 g), que se eluyó con $CHCl_3$/MeOH (1:0 a 19:1)], 3-acetil-N-bencil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxamida (**189a**) (47 mg, 80 %) como un sólido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 – 8.79 (m, 1H), 8.77 – 8.73 (m, 1H), 8.35 y 8.31 (2s, 1H), 7.82 – 6.93 (m, 11H), 5.40 y 5.21 (2s, 2H), 4.62 – 4.21 (m, 5H), 4.19 y 3.85 (2s, 2H), 2.46 y 2.45 (2s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.5 Hz) y 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19 , -121.80; MS (ES-): 589.9 & 591.6 (M-1), 625.5 & 627.6 (M+Cl).

Esquema 190

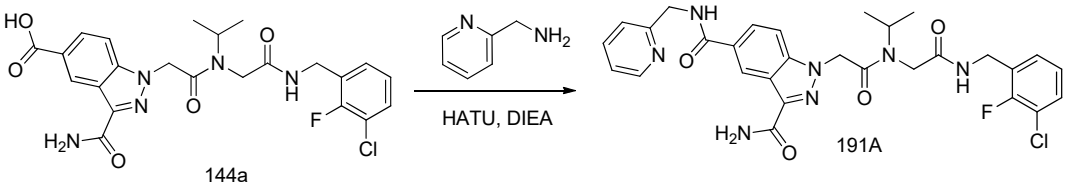


Preparación de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(ciclopropilmetil)-1H-indol-5-carboxamida (**190a**)

La reacción de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxílico (**129c**) (50 mg, 0,1 mmol) con

ciclopropilmetanamina (0,013 ml, 0,149 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo, después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (4 g), que se eluyó con $CHCl_3$/MeOH (1:0 a 19:1)], 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(ciclopropilmetil)-1H-indol-5-carboxamida (**190a**) (39 mg, 71%) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de dos rotámeros) δ 8.89 – 8.48 (m, 2H), 8.34 y 8.30 (2s, 1H), 7.79 – 6.91 (m, 6H), 5.39 y 5.20 (2s, 2H), 4.65 – 4.51 y 4.29 – 4.20 (2m, 1H), 4.48 (d, *J* = 5.5 Hz) y 4.33 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.19 y 3.85 (2s, 2H), 3.16 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.46 y 2.45 (2s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.5 Hz) y 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H), 1.12 – 1.01 (m, 1H), 0.48 – 0.38 (m, 2H), 0.29 – 0.19 (m, 2H); ^{19}F NMR(282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.19 , -121.79 ; MS (ES+): 555.6 (M+1) y 577.6 (M+Na), MS (ES-): 589.6 & 591.5 (M+Cl).

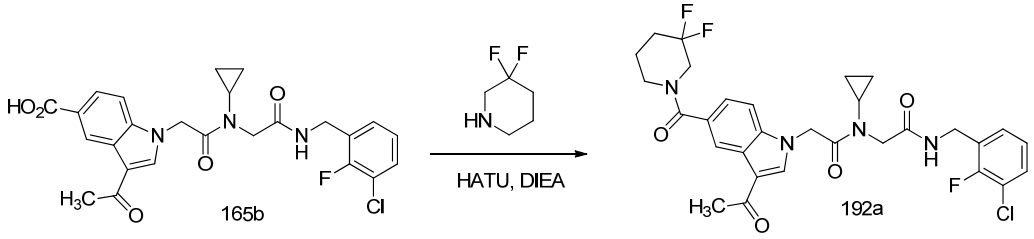
Esquema 191



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamida (**191a**)

La reacción de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**144a**) (50 mg, 0,1 mmol) con piridin-2-ilmetanamina (0,015 ml, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (4 g), que se eluyó con MeOH en DCM (1:0 a 9:1)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamida (**191a**) (27 mg, 46 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de dos rotámeros) δ 9.28 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.84 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.37 (t, *J* = 5.9 Hz)(2t, 1H), 8.81 – 8.78 (m, 1H), 8.55 – 8.50 (m, 1H), 8.01 – 7.90 (m, 1H), 7.86 – 7.73 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.9 Hz) y 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz) (2d, 1H), 7.55 – 6.94 (m, 6H), 5.64 y 5.50 (2s, 2H), 4.60 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.58 – 4.49 y 4.29 – 4.21 (2m, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.6 Hz) y 4.31 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.19 y 3.84 (2s, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz) y 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR(282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.73; MS (ES+): 594.6 & 596.6 (M+1); 628.5 & 630.6 (M+Na).

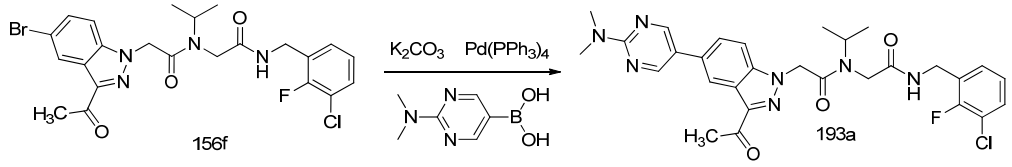
Esquema 192



Preparación de 2-(3-acetil-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carbonil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**192a**)

La reacción de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxílico (**165b**) (50 mg, 0,1 mmol) con 3,3-difluoropiperidin clorhidrato (24 mg, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (4 g), que se eluyó con MeOH en DCM (1:0 a 19:1)] 2-(3-acetil-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carbonil)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**192a**) (39 mg, 65%) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.16 (m, 2H), 7.09 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.96 – 3.42 (m, 4H), 3.17 – 3.04 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.20 – 1.98 (m, 2H), 1.70 (bs, 2H), 1.05 – 0.82 (m, 4H); MS (ES+): 603.6 (M+1); MS (ES-): 601.6 (M-1), 637.6, 639.6 (M+Cl).

Esquema 193

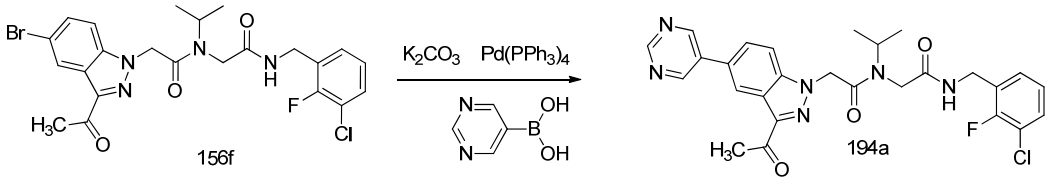


Preparación de 2-(3-acetil-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**193a**)

La reacción de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**156f**) (150 mg, 0,28 mmol) con ácido 2-(dimetilamino)pirimidin-5-ilborónico (47 mg, 0,28 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 100 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 20 %] 2-(3-acetil-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**193a**) (50 mg, 0,093 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de dos

rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) (mezcla de dos rotámeros) δ 8.84 y 8.36 (2t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.31 - 8.26 (m, 1H), 7.82 – 6.92 (m, 5H), 5.73 y 5.55 (2s, 2H), 4.64 - 4.51 y 4.30 - 4.22 (2m, 1H), 4.48 y 4.32 (2d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.19 y 3.85 (2s, 2H), 3.199 y 3.19 (2s, 6H), 2.63 (s, 3H), 1.25 y 1.00 (2d, J = 6.7 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*$_6$) (mezcla de dos rotámeros) δ -121.20, -121.74; MS (ES+): 580.6 (M+1), MS (ES-): 614.5 (M+Cl).

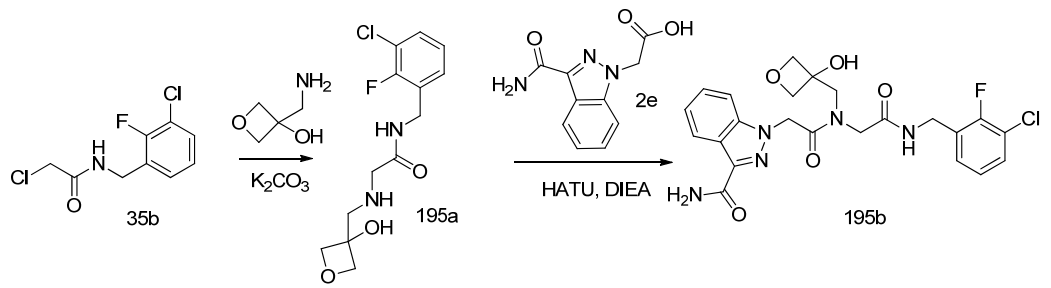
Esquema 194



Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**194a**)

La reacción de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**156f**) (150 mg, 0,28 mmol) con ácido pirimidin-5ilborónico (0,035 g, 0,28 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 100 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 20 %] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**194a**) (98 mg, 0,18 mmol, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) (una mezcla de dos rotámeros) δ 9.228 y 9.22 (2s, 1H), 9.187 y 9.18 (2s, 2H), 8.85 y 8.36 (2t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.51 - 8.44 (m, 1H), 7.97 - 7.75 (m, 2H), 7.57 – 6.96 (m, 3H), 5.77 y 5.59 (2s, 2H), 4.65 - 4.52 y 4.30 - 4.17 (2m, 1H), 4.48 y 4.32 (2d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.20 y 3.86 (2s, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.27 y 1.01 (2d, J = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*$_6$) (mezcla de dos rotámeros) δ -121.20, -121.74; MS (ES+): 537.5 (M+1), 559.6 (M+Na); MS (ES-): 571.5 (M+Cl).

Esquema 195



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((3-hidroxioxetan-3-

il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**195b**)

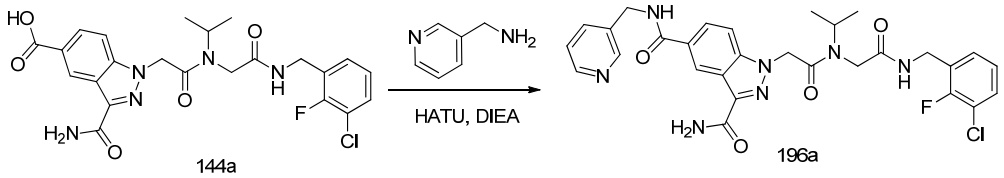
Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2-(3-hidroxioxetan-3-il)etil)amino)acetamida (**195a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (3**5b**) (410 mg, 1,74 mmol) con 3-(aminometil)oxetan-3-ol (269 mg, 2,61 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((3-hidroxioxetan-3-il)metilamino)acetamida (**195a**) (250 mg, 0,83 mmol, 48%) como un aceite que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES+) 303.4 (M+1); (ES-) 301.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((3-hidroxioxetan-3-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**195b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((2-(3-hidroxioxetan-3-il)etil)amino)acetamida (**195a**) (250 mg, 0,83 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (181 mg, 0,83 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con MeOH en DCM 0 a 50 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((3-hidroxioxetan-3-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**195b**) (85 mg, 0,17 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (t, J = 5.7 Hz) & 8.58 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H, D_2O intercambiable), 8.21 – 8.16 (m, 1H), 7.74 & 7.71 (2s, 1H), 7.59 – 7.02 (m, 7H), 6.52 & 6.05 (2s, 1H, D_2O intercambiable), 5.63 & 5.45 (2s, 2H), 4.61 – 4.29 (m, 8H), 4.04 & 3.94 (2s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.39, -121.56; MS (ES+): 526.5 (M+Na); MS (ES-): 502.4 (M-1).

Esquema 196

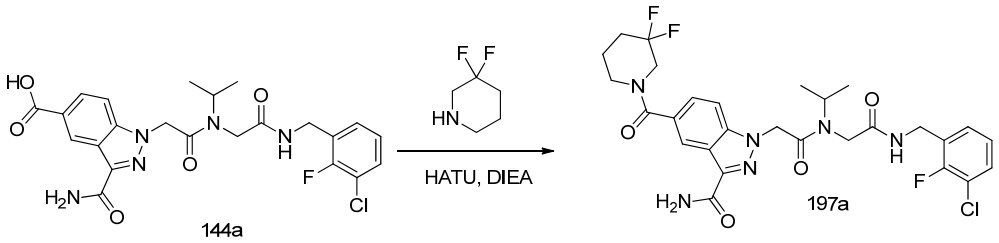


Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamida (**196a**)

La reacción de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**144a**) (50 mg, 0,1 mmol) con piridin-3-ilmetanamina (0,015 ml, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (4 g), que se eluyó con MeOH en DCM

(1:0 a 9:1)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamida (**196a**) (32 mg, 54 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de dos rotámeros) δ 9.30 – 9.21 (m, 1H), 8.83 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.36 (t, *J* = 6.0 Hz) (2t, 1H) 8.78 – 8.74 (m, 1H), 8.61 – 8.55 (m, 1H), 8.46 (dt, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.98 – 6.94 (m, 9H), 5.63 y 5.49 (2s, 2H), 4.60-4.45 y 4.30-4.20 (2m, 1H), 4.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 5.6 Hz) y 4.31 (d, *J* = 5.9 Hz) (2d, 2H), 4.18 y 3.83 (2s, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz) y 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.73; MS (ES+): 594.6 (M+1); MS (ES-): 628.6 & 630.6 (M+Cl).

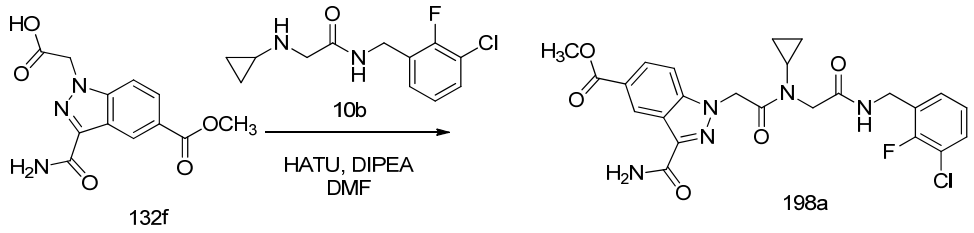
Esquema 197



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carbonil)-1H-indazol-3-carboxamida (**197a**)

La reacción de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**144a**) (50 mg, 0,1 mmol) con 3,3-difluoropiperidin clorhidrato (24 mg, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (8 g), que se eluyó con MeOH en DCM (1:0 a 19:1)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carbonil)-1H-indazol-3-carboxamida (**197a**) (43 mg, 71 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, *J* = 5.8 Hz) y 8.37 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.82 y 7.80 (2s, 1H), 7.74 – 7.58 (m, 1H), 7.55 – 6.96 (m, 5H), 5.64 y 5.50 (2s, 2H), 4.63 – 4.49 y 4.29 – 4.21 2(m, 1H), , 4.46 (d, *J* = 5.6 Hz) y 4.31 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.18 y 3.84 (2s, 2H), 4.10 - 3.20 (m, 4H), 2.21 – 2.02 (m, 2H), 1.71 (bs, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.4 Hz) y 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); MS (ES+): 607.6 & 609.6 (M+1).

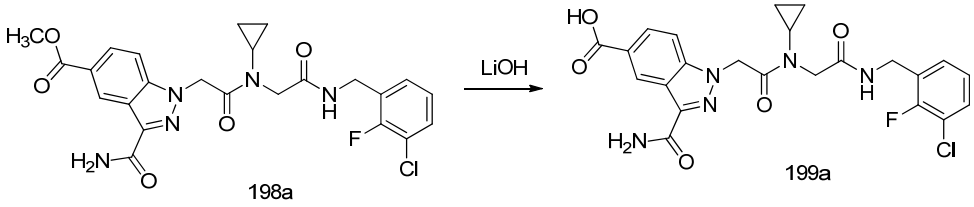
Esquema 198



Preparación de metil 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**198a**)

La reacción de ácido 2-(3-carbamoil-5-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acético, aducto de TFA (**132f**) (4,38 g, 11,19 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (3,22 g, 12,54 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (40 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 30 %] metil 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**198a**) (4,23 g, 8,20 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 – 8.84 (m, 1H), 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 7.15 – 7.05 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.14 – 3.01 (m, 1H), 1.06 – 0.97 (m, 2H), 0.96 – 0.86 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.56; MS (ES+) 516.4 (M+1); (ES-) 514.3 (M-1).

Esquema 199

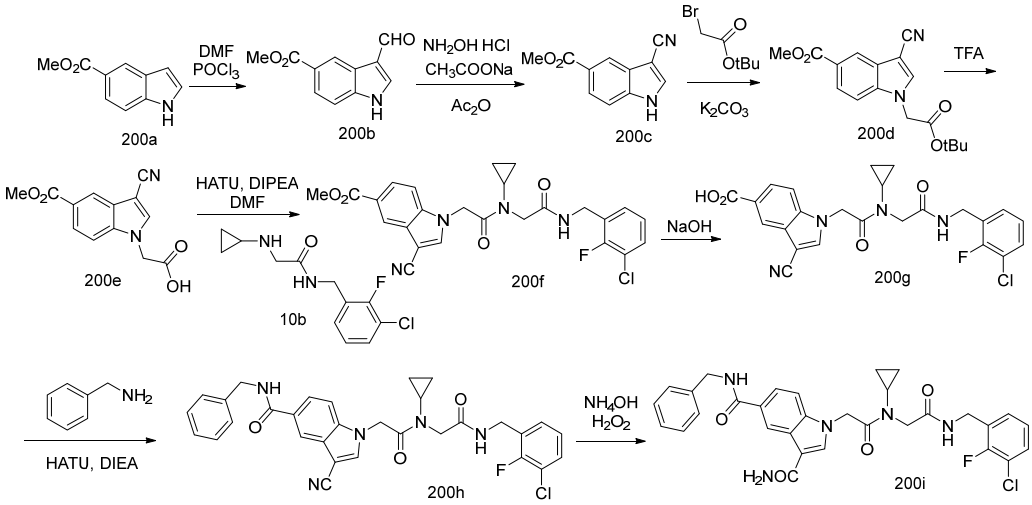


Preparación de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**199a**)

La reacción de metil 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**198a**) (4,17 g, 8,08 mmol) en THF (50 ml) y agua (50 ml) usando una solución de hidróxido de litio hidrato (2,37 g, 56,6 mmol) en agua (20 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 29 produjo después de la preparación ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-

carboxílico (**199a**) (4,06 g, 8,09 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (s, 1H), 8.89 – 8.81 (m, 1H), 8.56 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.01 – 7.91 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.12 – 2.99 (m, 1H), 1.11 – 0.98 (m, 2H), 0.98 – 0.84 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.58; MS (ES+): 502.5 (M+1); (ES-): 501.5 (M-1).

Esquema 200



Preparación de N-bencil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxamida (**200i**)

Etapa 1: Preparación de metil 3-formil-1H-indol-5-carboxilato (**200b**)

A una solución de metil 1H-indol-5-carboxilato (**200a**) (4 g, 22,83 mmol) en DMF (36 ml) enfriada hasta 0 °C se agregó tricloruro de fosforilo (2,87 ml, 31,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivo con agua (130 ml), se sometió a reflujo durante 15 min, se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y hexanos, se secó al vacío para obtener metil 3-formil-1H-indol-5-carboxilato (**200b**) (4,38 g, 94 %) como un sólido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.77 (dd, *J* = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H); MS (ES+): 204.2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de metil 3-ciano-1H-indol-5-carboxilato (**200c**)

A una solución de metil 3-formil-1H-indol-5-carboxilato (**200b**) (1,02 g, 5 mmol), hidroxilamina clorhidrato (556 mg, 8 mmol), y acetato de sodio (451 mg, 5,5 mmol) en ácido acético (7,5 ml) se agregó anhídrido acético (1,0 ml, 10,6 mmol) y se calentó a

reflujo durante 6,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada, el sólido separado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, se secó al vacío para obtener metil 3-ciano-1H-indol-5-carboxilato (**200c**) (856 mg, 86 %) como un sólido marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (dd, *J* = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H); MS (ES+): 223.3 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxilato (**200d**)

La reacción de metil 3-ciano-1H-indol-5-carboxilato (**200c**) (800 mg, 4,0 mmol) con *ter*-butil 2-bromoacetato (0,89 ml, 5,99 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 56 produjo después de la preparación metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxilato (**200d**) (1,29 g, 4 mmol) que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES$^+$): 337.4 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(3-ciano-5-(metoxicarbonil)-1H-indol-1-il)acético (**200e**)

La reacción de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxilato (**200d**) anterior (1,27 g) con TFA (4,55 ml, 59,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación ácido 2-(3-ciano-5-(metoxicarbonil)-1H-indol-1-il)acético (**200e**) que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+): 281.3 (M+Na).

Etapa 5: Preparación de metil 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxilato (**200f**)

La reacción de ácido 2-(3-ciano-5-(metoxicarbonil)-1H-indol-1-il)acético (**200e**) (crudo de la etapa anterior, 4 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (1,21 g, 4,73 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con hexanos/10 % de MeOH en EtOAc (1:0 a 1:1)] metil 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxilato (**200f**) (446 mg, 23 % de rendimiento para tres etapas) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 – 8.23 (m, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.18 – 3.00 (m, 1H), 1.03 – 0.85 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.57; MS (ES+): 497.5 (M+1); MS (ES-): 495.5 & 497.5 (M-1).

Etapa 6: Preparación de ácido 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-

oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxílico (**200g**)

La reacción de metil 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxilato (**200f**) (429 mg, 0,863 mmol) en MeOH (30 ml) usando NaOH 2 N acuoso (2,59 ml, 5,18 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 43 produjo después de la preparación ácido 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxílico (**200g**) (371 mg, 89 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 – 8.21 (m, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (td, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.17 (m, 1H), 7.09 (td, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.18 – 3.00 (m, 1H), 1.09 – 0.79 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.56; MS (ES-): 517.4 & 519.5 (M+Cl).

Etapa 7: Preparación de N-bencil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxamida (**200h**)

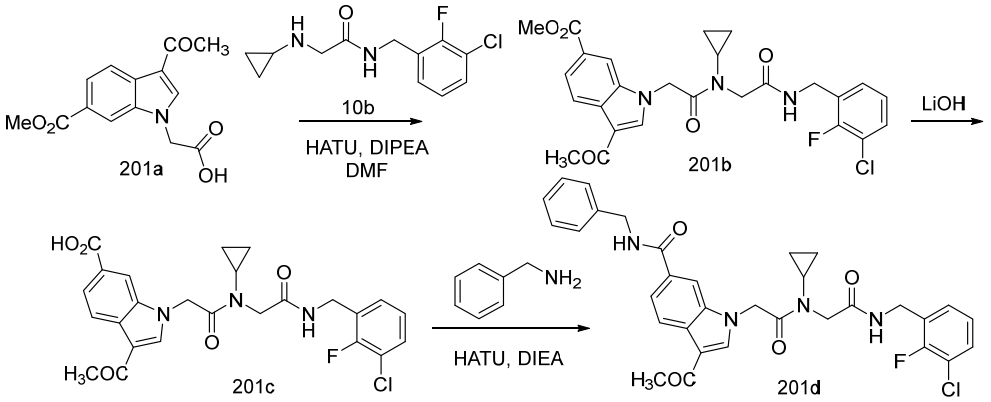
La reacción de ácido 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxílico (**200g**) (100 mg, 0,21 mmol) con fenilmetanamina (0,034 ml, 0,31 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con DCM/MeOH (1:0 a 19:1)] N-bencil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxamida (**200h**) como una goma marrón claro; MS (ES-): 606.6 (M+Cl).

Etapa 8: Preparación de N-bencil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxamida (**200i**)

La reacción de N-bencil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxamida (**200h**) (132 mg) en etanol (4 ml) usando NH_4OH concentrado (1,5 ml) y H_2O_2 (acuoso, 35 %, 0,066 ml, 0,74 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 65 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (4 g), que se eluyó con DCM/MeOH (1:0 a 19:1)] N-bencil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indol-5-carboxamida (**200i**) (56 mg, 51% para dos etapas) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.54 – 6.87 (m, 11H), 5.42 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.15 – 3.02 (m, 1H), 1.06 –

0.82 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.61; MS (ES+): 590.7 & 592.6 (M+1); MS (ES-): 624.5 & 626.6 (M+Cl).

Esquema 201



Preparación de 3-acetil-N-bencil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carboxamida (**201d**)

Etapa 1: Preparación de metil 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carboxilato (**201b**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-6-(metoxicarbonil)-1H-indol-1-il)acético (**201a**), aducto de TFA (10,77 g, 27,7 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Altmann, Eva et al; en la solicitud internacional PCT, WO 2012/093101) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (7,10 g, 27,7 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y trituración del crudo con EtOAc, metil 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carboxilato (**201b**) (8,17 g, 57 %) como un blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 – 8.43 (m, 2H), 8.27 (dd, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.35 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.20 – 3.05 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.08 – 0.80 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.72; MS (ES+): 514.5 & 516.5 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carboxílico (**201c**)

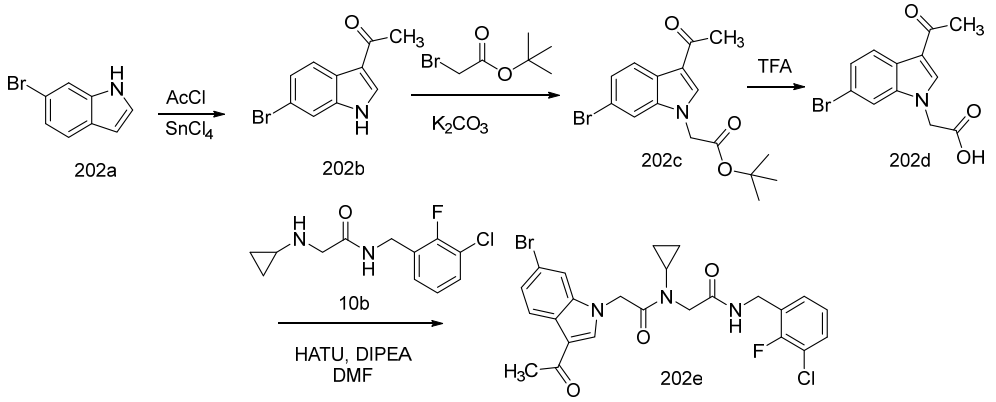
La reacción de metil 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carboxilato (**201b**) (8 g, 15,57 mmol) en THF (100 ml) y MeOH (100 ml) usando una solución de hidróxido de litio hidrato (4 g, 93 mmol) en agua (100 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del

Esquema 129 produjo después de la preparación ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carboxílico (**201c**) (8,012 g) como un sólido marrón claro. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (s, 1H), 8.53 – 8.41 (m, 2H), 8.24 (dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 8.15 – 8.11 (m, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.45 (td, *J* = 7.7, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.27 – 7.17 (m, 1H), 7.08 (td, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.20 – 3.06 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.08 – 0.82 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.66; MS (ES+): 522.5 & 524.5 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de 3-acetil-N-bencil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carboxamida (**201d**)

La reacción de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carboxílico (**201c**) (50 mg, 0,1 mmol) con fenilmetanamina (0,017 ml, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (4 g), que se eluyó con DCM/MeOH (1:0 a 19:1)] 3-acetil-N-bencil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carboxamida (**201d**) (31 mg, 53 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.54 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 1H), 7.34 – 7.15 (m, 6H), 7.04 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.30 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.22-3.02 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.05 – 0.80 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.58; MS (ES+): 589.6 (M+1); MS (ES-): 623.5 & 625.5 (M+Cl).

Esquema 202



Preparación de 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**202e**)

Etapa 1: Preparación de 1-(6-bromo-1H-indol-3-il)etanona (**202b**)

A una solución de 6-bromo-1H-indol (**202a**) (5 g, 25,5 mmol) en tolueno (80 ml) a 0 °C en una atmósfera inerte se agregó cloruro de acetilo (2,72 ml, 38,3 mmol), se agitó durante 10 mins y luego se agregó por goteo cloruro de estaño(IV) (4,49 ml, 38,3 mmol) en tolueno (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h en un baño de agua helada y la suspensión fina rosa se vertió en una capa bifásica de $NaHCO_3$ acuoso saturado (600 ml) y EtOAc (400 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min y se filtró a través de una almohadilla de celite para retirar las impurezas inorgánicas. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para obtener 1-(6-bromo-1H-indol-3-il)etanona (**202b**) (4,15 g, 17,43 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H); MS (ES+): 238.2, 240.2 (M+2); MS (ES-): 236.1, 238.1 (M-2).

Etapa 2: Preparación de ter-butil 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)acetato (**202c**)

La reacción de 1-(6-bromo-1H-indol-3-il)etanona (**202b**) (4 g, 16,8 mmol) con *ter*-butil 2-bromoacetato (4,97 ml, 33,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 56 produjo después de la preparación y trituración del crudo con 20 % EtOAc-hexano (40 ml), ter-butil 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)acetato (**202c**) (4,49 g, 12,75 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 8.5, 0.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.8, 0.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.44 (s, 9H); MS (ES+): 352.3, 354.3 (M+2), MS (ES-): 386.2, 388.2 (M+Cl).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)acético (**202d**)

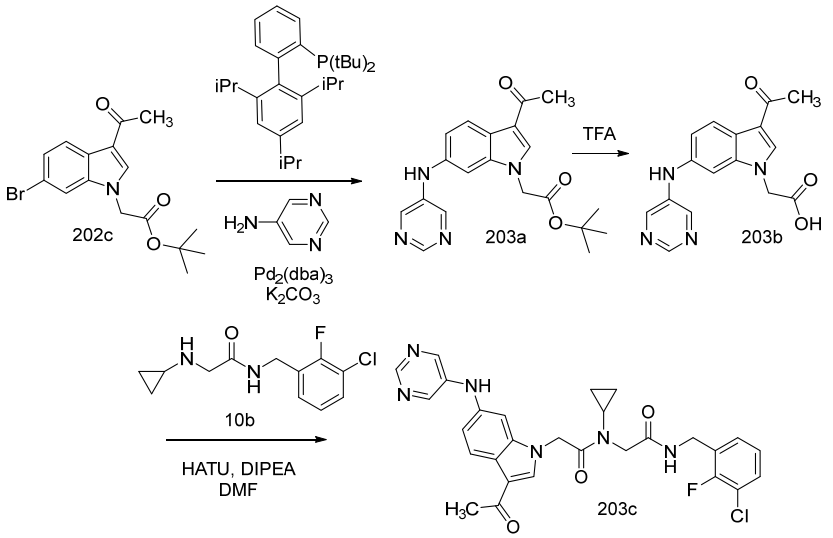
La reacción de ter-butil 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)acetato (**202c**) (1,5 g, 4,26 mmol) con TFA (6,56 ml, 85 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y trituración del crudo con 20 % EtOAc-hexano (10 ml), ácido 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)acético (**202d**), aducto de TFA (1,25 g, 4,22 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.26 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.36 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.5, 0.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.8, 0.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.43 (s, 3H); MS (ES+): 296.2, 298.3 (M+2); MS (ES-); 294.2, 296.2 (M-2).

Etapa 4: Preparación de 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**202e**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)acético (**202d**) (600 mg, 2,03 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (572 mg,

2,23 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluyó con DMA80 - DCM 0 a 20 %] 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**202e**) (0,78 g, 1,46 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.09 (td, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.16 - 3.04 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.05 - 0.96 (m, 2H), 0.95 - 0.85 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.66; MS (ES+) 534.4, 536.4 (M+1); MS (ES-): 570.3 (M+Cl).

Esquema 203



Preparación de 2-(3-acetil-6-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**203c**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(3-acetil-6-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetato (**203a**)

La reacción de ter-butil 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)acetato (**202c**) (1,0 g, 2,84 mmol) con pirimidin-5-amina (351 mg, 3,69 mmol) usando carbonato de potasio (785 mg, 5,68 mmol), di-ter-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (169 mg, 0,4 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (182 mg, 0.2 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 97 produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (40 g), que se eluyó con DMA80 - DCM 0 a 20 %] ter-butil 2-(3-acetil-6-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetato (**203a**) (72 mg, 1,96 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.9 Hz, 1H),

7.02 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); MS (ES+) 367.5 (M+1); MS (ES-): 365.4 (M-1).

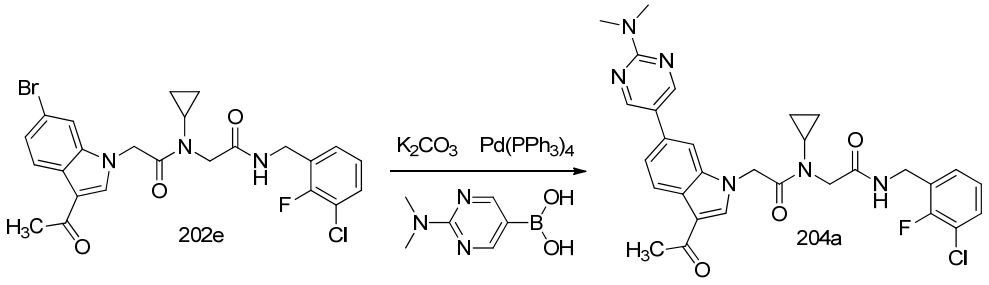
Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3-acetil-6-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**203b**)

La reacción de ter-butil 2-(3-acetil-6-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acetato (**203a**) (530 mg, 1,45 mmol) con TFA (1.47 ml, 19,05 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y trituración del crudo con 30 % EtOAc-hexano (10 ml), ácido 2-(3-acetil-6-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**203b**), aducto de TFA (470 mg, 1,11 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido naranja; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

Etapa 3: Preparación de 2-(3-acetil-6-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**203c**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (66 mg, 0,26 mmol) con ácido 2-(3-acetil-6-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**203b**) (80 mg, 0,26 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 - DCM 0 a 30 %] 2-(3-acetil-6-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**203c**) (65 mg, 0,12 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.44 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.7, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.27 – 7.17 (m, 2H), 7.14 – 6.98 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.31 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.12 – 2.98 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.01 – 0.94 (m, 2H), 0.94 – 0.86 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62; MS (ES+): 549.5 (M+1), 571.5 (M+Na), MS (ES-): 547.5 (M-1).

Esquema 204

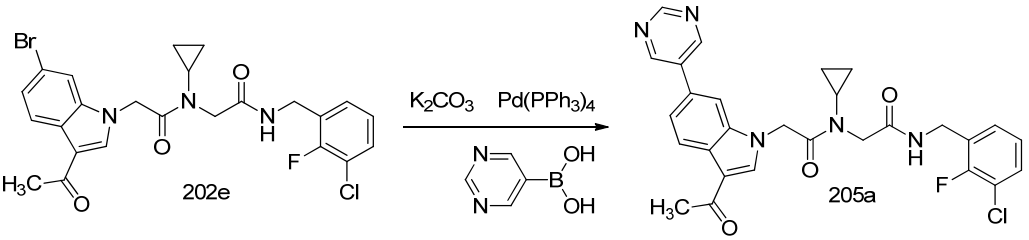


Preparación de 2-(3-acetil-6-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-

2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**204a**)

La reacción de 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**202e**) (150 mg, 0,28 mmol) con ácido 2-(dimetilamino)pirimidin-5-ilborónico (56 mg, 0,34 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 100 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 20 %] 2-(3-acetil-6-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**204a**) (85 mg, 0,15 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 2H), 8.51 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (bs, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.97-6.86 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.19 – 3.11 (m, 7H), 2.44 (s, 3H), 1.03 – 0.96 (m, 2H), 0.96 – 0.88 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.72; MS (ES+): 577.5 (M+1); MS (ES-): 611.4 (M+Cl).

Esquema 205

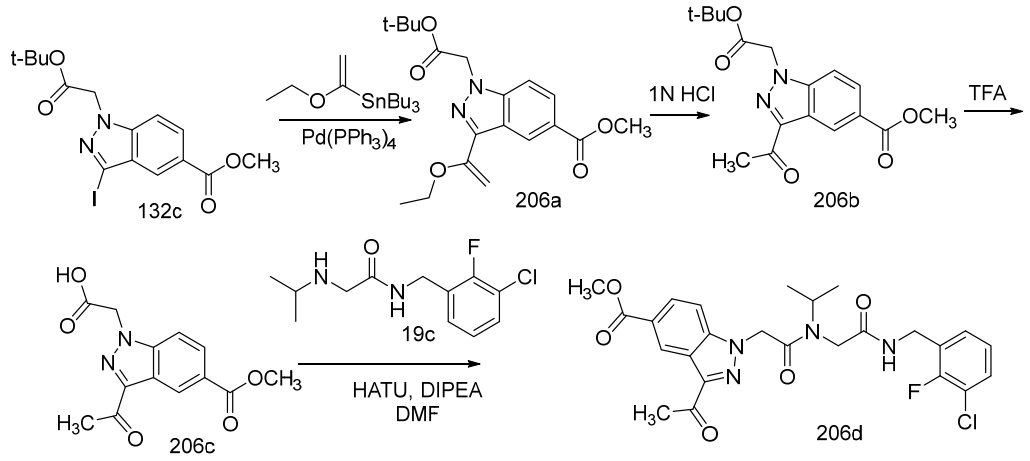


Preparación de 2-(3-acetil-6-(pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**205a**)

La reacción de 2-(3-acetil-6-bromo-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**202e**) (150 mg, 0,28 mmol) con ácido pirimidin-5-ilborónico (42 mg, 0,34 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 100 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 20 %] 2-(3-acetil-6-(pirimidin-5-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**205a**) (60 mg, 0,11 mmol, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 2H), 9.12 (s, 1H), 8.51 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (td, *J* = 7.7, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 1H), 6.88 (td, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.23 – 3.11 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.05 – 0.97 (m, 2H), 0.97 – 0.90 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.60; MS (ES+): 534.5 (M+1), MS (ES-): 532.4 (M-1), 568.4

(M+Cl).

Esquema 206



Preparación de metil 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**206d**)

Etapa 1: Preparación de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-(1-etoxivinil)-1H-indazol-5-carboxilato (**206a**)

A una solución de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-iodo-1H-indazol-5-carboxilato (**132c**) (9,2 g, 22,10 mmol) en tolueno (75 ml) en una atmósfera de argón se agregaron tributil(1-etoxivinil)estannano (9,98 g, 27,6 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (2,55 g, 2,210 mmol) y se calentó a 120 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 ml), se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía [sílice (40 g), que se eluyó con EtOAc en hexano 0 a 40 %] para obtener metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-(1-etoxivinil)-1H-indazol-5-carboxilato (**206a**) (7,5 g, 19,31 mmol, 87 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.97 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.45 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (ES+): 361.5 (M+1), 383.5 (M+Na); MS (ES-): 359.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de metil 3-acetil-1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**206b**)

A una solución de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-(1-etoxivinil)-1H-indazol-5-carboxilato (**206a**) de la Etapa 1 en EtOAc (200 ml) se agregó HCl (1 N, 120 ml) y se sonicó durante 10 min. La fase orgánica se separó, se secó, se concentró al vacío para obtener metil 3-acetil-1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**206b**) (6,2 g,

18,65 mmol, 84 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.9, 0.9 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.42 (s, 9H); **MS (ES$^+$)**, 355.4 (M+Na); 331.4 (M-1).

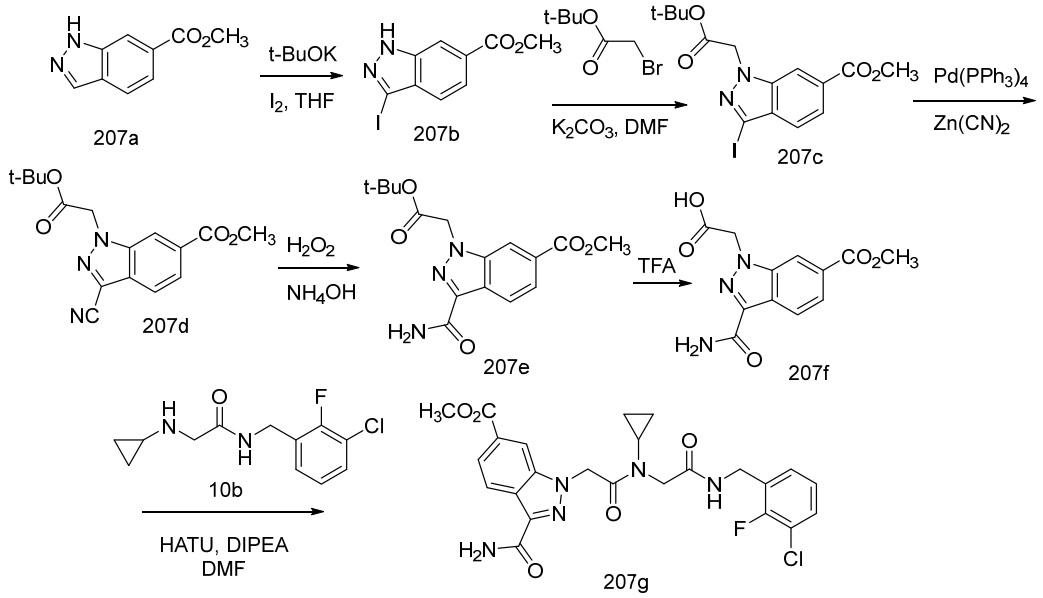
Etapa 3: Preparación de ácido 2-(3-acetil-5-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acético (**206c**)

La reacción de metil 3-acetil-1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**206b**) (6,1 g, 18,35 mmol) con TFA (7,07 ml, 92 mmol) en DCM (50 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación ácido 2-(3-acetil-5-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acético (**206c**) (5,8 g, 14,86 mmol, 81 % de rendimiento), sal de TFA como un sólido blancuzco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.00 (s, 1H), 8.83 (dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.08 – 7.99 (m, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.65 (s, 3H); MS (ES$^-$): 275.3 (M-1)

Etapa 4: Preparación de metil 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**206d**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-5-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acético (**206c**), aducto de TFA (1,9 g, 4,87 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (1,51 g, 5,84 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] metil 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**206d**) (2,24 g, 4,33 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 – 8.29 (m, 2H), 8.04 (dd, *J* = 8.9, 1.7 Hz) y 7.97 (dd, *J* = 8.9, 1.7 Hz) (2dd, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.9, 0.8 Hz) y 7.70 (dd, *J* = 8.9, 0.8 Hz) (2dd, 1H), 7.56 – 6.95 (m, 3H), 5.76 y 5.59 (2s, 2H), 4.69 – 4.23 (m, 3H), 4.18 y 3.85 (2s, 2H), 3.913 y 3.908 (2s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.7 Hz) y 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.21, -121.72; MS (ES+): 517.5 (M+1), 539.5 (M+Na); MS (ES-): 515.5 (M-1).

Esquema 207



Preparación de metil 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxilato (**207g**)

Etapa 1: Preparación de metil 3-iodo-1H-indazol-6-carboxilato (**207b**)

El compuesto metil 3-iodo-1H-indazol-6-carboxilato (**207b**) se preparó a partir de metil 1H-indazol-6-carboxilato (15 g, 85 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 132 para obtener el producto (22 g, 72,8 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.82 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.16 – 8.08 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H); MS (ES+); 303.2 (M+1); MS (ES-): 301.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-iodo-1H-indazol-6-carboxilato (**207c**)

La reacción de metil 3-iodo-1H-indazol-6-carboxilato (**207b**) (12 g, 39,7 mmol) con *ter*-butil 2-bromoacetato (11,62 g, 59,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 56 produjo después de la preparación metil 1-(2-*ter*-butoxi-2-oxoetil)-3-iodo-1*H*-indazol-6-carboxilato (**207c**) (11,7 g, 28,1 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+): 439.4 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indazol-6-carboxilato (**207d**)

Una mezcla de metil 1-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-3-iodo-1H-indazol-6-carboxilato

(**207c**) (10,7 g, 25,7 mmol), zinc (0,336 g, 5,14 mmol), cianuro de zinc (3,62 g, 30,8 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,883 g, 2,06 mmol), Xantphos (1,488 g, 2,57 mmol), TMEDA (0,776 ml, 5,14 mmol) en DMF (75 ml) se purgó con argón durante 5 mins y se calentó a 100°C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (250 ml), y se filtró a través de celite, enjuagándola con EtOAc (2 x 100 ml). El filtrado se concentró hasta secarse y el residuo se trituró con MeOH (10 ml). El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con MeOH (2 x 3 ml), se secó para obtener metil 1-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-3-ciano-1*H*-indazol-6-carboxilato (**207d)** (5,28 g, 16,74 mmol, 65,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); MS (ES+): 338.4 (M+Na); MS (ES-): 314.3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-6-carboxilato (**207e**)

La reacción de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-indazol-6-carboxilato (**207d**) (5,18 g, 16,42 mmol) en etanol (50 ml) usando NH_4OH concentrado (30 ml) y H_2O_2 (acuoso, 35 %, 10,16 ml, 99 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 65 produjo después de la preparación metil 1-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-6-carboxilato (**207e)** (3,4 g, 10,18 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.90 – 7.81 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); MS (ES+): 333.4 (M+1)

Etapa 5: Preparación de ácido 2-(3-carbamoil-6-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acético (**207f**)

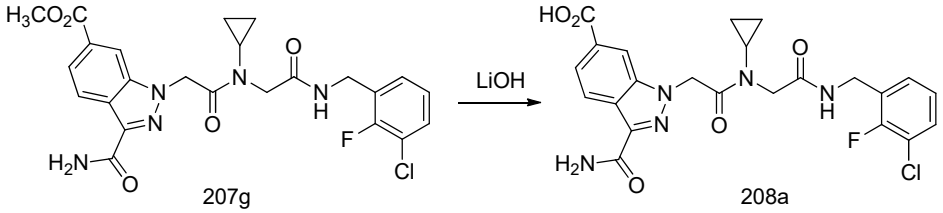
La reacción de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carboxilato (**207e**) (3,3 g, 9,9 mmol) con TFA (3,81 ml, 49,5 mmol) en DCM (50 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación ácido 2-(3-carbamoil-6-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acético (**207f**), sal de TFA (2,8 g, 7,16 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.37 (s, 1H), 8.47 – 8.41 (m, 1H), 8.35 – 8.24 (m, 1H), 7.90 – 7.80 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.91 (s, 3H); MS (ES+): 278.3 (M+1); MS (ES-): 276.2 (M-1).

Etapa 6: Preparación de metil 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**207g**)

La reacción de ácido 2-(3-carbamoil-6-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acético

(**207f**), aducto de TFA (1,82 g, 4,65 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (1,43 g, 5,58 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (40 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] metil 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxilato (**207g**) (1,6 g, 3,10 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.38 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 8.8, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.3, 6.8, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (td, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.17 – 3.04 (m, 1H), 1.07 – 0.99 (m, 2H), 0.97 – 0.88 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.65; MS (ES+): 538.5 (M+Na); (ES-): 514.4 (M-1).

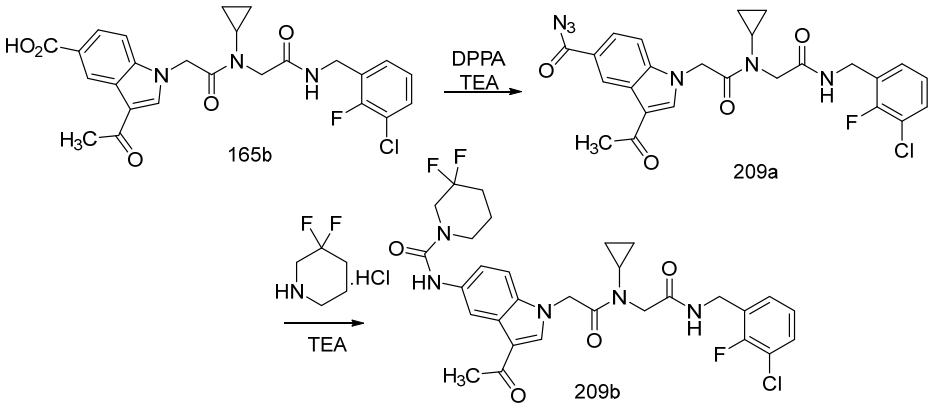
Esquema 208



Preparación de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxílico (**208a**)

La reacción de metil 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxilato (**207g**) (1,6 g, 3,10 mmol) en MeOH (25 ml) y agua (25 ml) con hidróxido de litio hidrato (0,78 g, 18,61 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 129 produjo después de la preparación ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxílico (**208a**) (1,3 g, 2,59 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blancuzco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.18 (s, 1H), 8.52 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.95 – 7.76 (m, 2H), 7.58 – 7.39 (m, 2H), 7.34 – 7.18 (m, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.14 – 2.98 (m, 1H), 1.09 – 0.97 (m, 2H), 0.97 – 0.83 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.60; MS (ES+): 502.4 (M+1); MS (ES-) 500.4 (M-1).

Esquema 209



Preparación de N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida (**209b**)

Etapa 1: Preparación de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carbonil azida (**209a**)

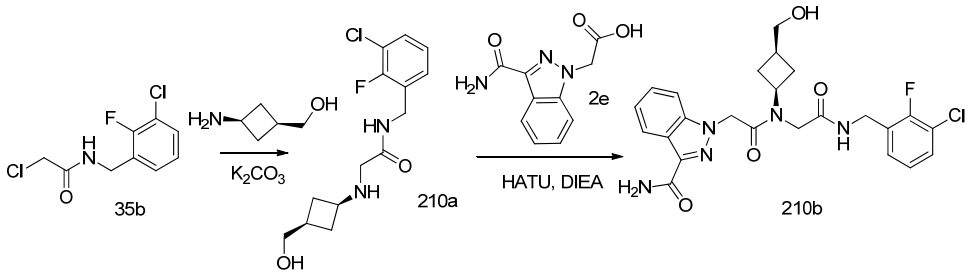
El compuesto 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carbonil azida (**209a**) se preparó a partir de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxílico (**165b**) (1,8 g, 3,60 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 129 para obtener el producto; MS (ES-): 523.4 (M-1).

Etapa 2: Preparación de N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida (**209b**)

El compuesto (**209b**) se preparó a partir de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carbonil azida (**209a**) (200 mg, 0,38 mmol) y 3,3-difluoropiperidin clorhidrato (120 mg, 0,76 mmol) usando TEA (0,21 ml, 1,51 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 para obtener después de preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] (45 mg, 0,073 mmol, 19%) como un sólido blanco**;** ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.81 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.17 – 2.97 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.16 – 1.94 (m, 2H), 1.79 – 1.59 (m,

2H), 1.04 – 0.88 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -101.12, -121.63; MS (ES+): 618.6 (M+1); MS (ES-): 616.5 (M-1).

Esquema 210



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((cis)-3-(hidroximetil)ciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**210b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((cis)-3-(hidroximetil)ciclobutil)amino)acetamida (2**10a**)

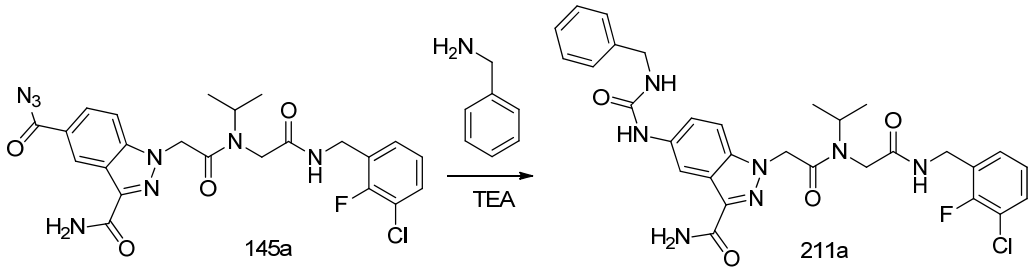
La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (3**5b**) (300 mg, 1,27 mmol) con ((cis)-3-aminociclobutil)metanol clorhidrato (262 mg, 1,91 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((cis)-3-(hidroximetil)ciclobutil)amino)acetamida (2**10a**) como un aceite que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES+): 301.4 (M+1); MS (ES-): 299.4 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((cis)-3-(hidroximetil)ciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**210b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((cis)-3-(hidroximetil)ciclobutil)amino)acetamida (2**10a**) (169 mg, 0,56 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (123 mg, 0,56 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con MeOH en DCM 0 a 30 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((cis)-3-(hidroximetil)ciclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**210b**) (53 mg, 0,11 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (t, J = 5.8 Hz) & 8.42 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.23 – 8.13 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 – 7.00 (m, 7H), 5.56 & 5.40 (2s, 2H), 4.59 & 4.52 (t, J = 5.2 Hz) (2t, 1H, D_2O intercambiable), 4.55-4.37 (m, 1H), 4.47 (d, J = 6.2 Hz) & 4.34 (d, J = 5.9 Hz (2d, 2H), 4.28 & 4.01 (2s, 2H), 3.43-3.28 (m, 2H), 2.34-1.66 (m, 5H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.25, -121.66; MS (ES+): 502.5

(M+1), 524.5, 526.5 (M+Na); MS (ES-): 500.4 (M-1), 536.4 (M+Cl).

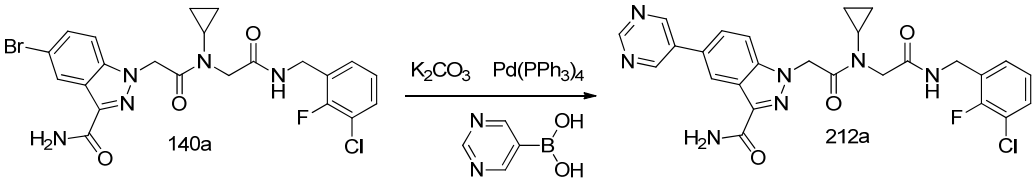
Esquema 211



Preparación de 5-(3-bencilureido)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**211a**)

La reacción de 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**145a**) (150 mg, 0,284 mmol) en tolueno (15 ml) con fenilmetanamina (60,8 mg, 0,567 mmol) usando TEA (0,16 ml, 1,13 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] 5-(3-bencilureido)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**211a**) (11 mg, 0,018 mmol, 6 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.81 (t, J = 5.7 Hz) y 8.36 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.74 – 8.64 (m, 1H), 8.24 y 8.20 (2s, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 1H), 7.52 – 6.99 (m, 11H), 6.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.52 y 5.39 (2s, 2H), 4.61 – 4.23 (m, 5H), 4.17 y 3.83 (2s, 2H), 1.21 (d, J = 6.5 Hz) y 0.98 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.23, -121-76; MS (ES+): 608.6 (M+1); MS (ES-): 606.6 (M-1).

Esquema 212

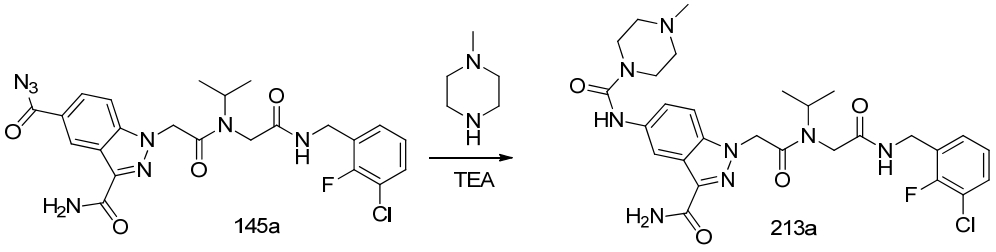


Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**212a**)

La reacción de 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**140a**) (125 mg, 0,23 mmol) con ácido pirimidin-5-ilborónico (32 mg, 0,256 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 100 produjo después de la preparación y

purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 - DCM 0 a 30 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**212a**) (69 mg, 0,13 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.56 – 8.44 (m, 2H), 7.89 – 7.78 (m, 3H), 7.54 – 7.39 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.15 – 3.02 (m, 1H), 1.08 – 0.96 (m, 2H), 0.99 – 0.86 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.57; MS (ES+): 536.6 (M+1), 558.5 (M+Na); MS (ES-): 534.5 (M-1), 570.5 (M+Cl).

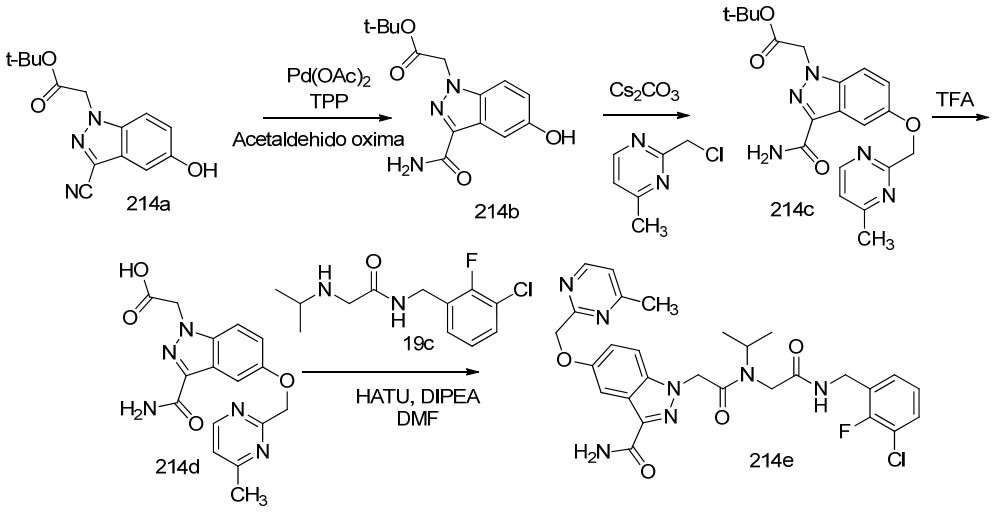
Esquema 213



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4-metilpiperazin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**213a**)

La reacción de 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**145a**) (150 mg, 0,284 mmol) en tolueno (15 ml) con 1-metilpiperazina (56,8 mg, 0,567 mmol) usando TEA (0,16 ml, 1,13 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4-metilpiperazin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**213a**) (31 mg, 0,052 mmol, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de dos rotámeros) δ 8.82 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.36 (t, *J* = 5.8 Hz) (2t, 1H), , 8.65 (s, 1H), 8.19 – 8.15 (m, 1H), 7.64-7.01 (m, 7H), 5.53 y 5.39 (2s, 2H), 4.60 – 4.25 (m, 3H), 4.17 y 3.83 (2s, 2H), 3.50 – 3.43 (m, 4H), 2.39 – 2.31 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.6 Hz) y 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.79; MS (ES+): 601.5 (M+1); MS (ES): 599.5 (M-1).

Esquema 214



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-((4-metilpirimidin-2-il)metoxi)-1H-indazol-3-carboxamida (**214e**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(3-carbamoil-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetato (**214b**)

Una mezcla de *ter*-butil 2-(3-ciano-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetato (**214a**) (preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Altmann, Eva et al; en la solicitud internacional PCT, WO 2014/002053, 360 mg, 1,32 mmol), acetato de paladio(II) (30 mg, 0,13 mmol), trifenilfosfina (69 mg, 0,26 mmol) y acetaldehído oxima (0,16 ml, 2,63 mmol) en etanol (8 ml) y agua (2 ml) se calentí a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml), se filtró a través de una almohadilla de celite y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, (12 g) que se eluyó con EtOAc en hexanos 0-100 %] para obtener ter-butil 2-(3-carbamoil-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetato (**214b**) (351 mg, 1,21 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 7.67 – 7.47 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 1.41 (s, 9H); MS (ES+): 292.1 (M+1), MS (ES-): 290.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ter-butil 2-(3-carbamoil-5-((4-metilpirimidin-2-il)metoxi)-1H-indazol-1-il)acetato (**214c**)

A una solución de *ter*-butil 2-(3-carbamoil-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetato (**214b**) (201 mg, 0,69 mmol) en DMF (5 ml) se agregó carbonato de cesio (0,28 g, 0,863 mmol) y 2-(clorometil)-4-metilpirimidina (108 mg, 0,759 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 13 h y se inactivó con agua helada (50 ml). El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó a

presión reducida en P_2O_5 para obtener ter-butil 2-(3-carbamoil-5-((4-metilpirimidin-2-il)metoxi)-1H-indazol-1-il)acetato (**214c**) (152 mg, 0,38 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); MS (ES+): 398.5 (M+1), 795.9 (2M+1); MS (ES-): 396.4 (M-1).

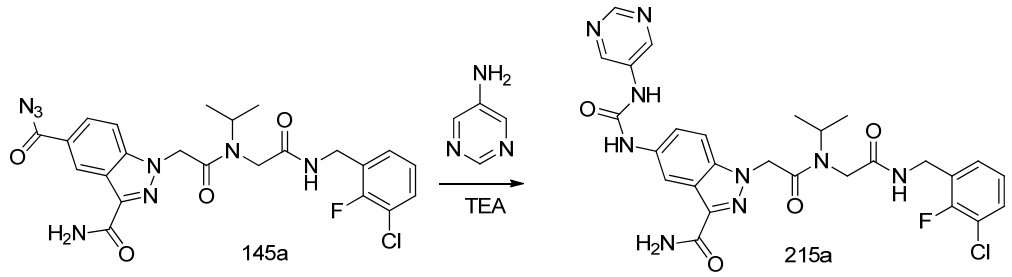
Etapa 3: Preparación de ácido 2-(3-carbamoil-5-((4-metilpirimidin-2-il)metoxi)-1H-indazol-1-il)acético (**214d**)

La reacción de ter-butil 2-(3-carbamoil-5-((4-metilpirimidin-2-il)metoxi)-1H-indazol-1-il)acetato (**214c**) (138 mg, 0,35 mmol) con TFA (0,54 ml, 6,94 mmol) en DCM (10 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo, después de la preparación y trituración con hexanos, ácido 2-(3-carbamoil-5-((4-metilpirimidin-2-il)metoxi)-1H-indazol-1-il)acético (**214d**) (148 mg, 0,33 mmol, 94 % de rendimiento), sal de TFA como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.4 (bs, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 2H), 7.19 (dd, *J* = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.49 (s, 3H); MS (ES+): 342.4 (M+1).

Etapa 4: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-((4-metilpirimidin-2-il)metoxi)-1H-indazol-3-carboxamida (**214e**)

La reacción de ácido 2-(3-carbamoil-5-((4-metilpirimidin-2-il)metoxi)-1H-indazol-1-il)acético (**214d**) TFA (103 mg, 0,23 mmol con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (70 mg, 0,27 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM, 0 a 100 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-((4-metilpirimidin-2-il)metoxi)-1H-indazol-3-carboxamida (**214e**) (94 mg, 0,16 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido blancuzco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (t, *J* = 5.7 Hz) & 8.36 (t, *J* = 6.1 Hz) (2t, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.61-6.98 (m, 9H), 5.54 & 5.40 (2s, 2H), 5.26 & 5.25 (2s, 2H), 4.60 – 4.49 & 4.28 – 4.22 (2m, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.5 Hz) & 4.32 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.16 & 3.83 (2s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.25 (d) & 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.76; MS (ES+): 582.6 & 584.6 (M+1), 604.6, 606.6 (M+Na); MS (ES-): 580.5 (M-1).

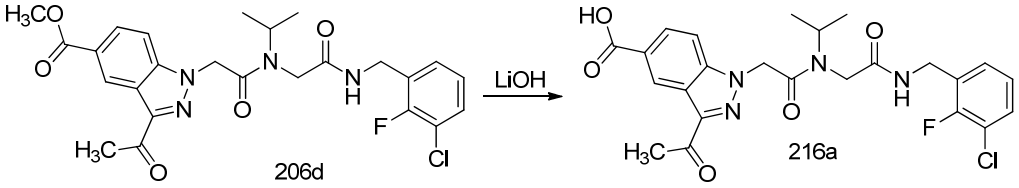
Esquema 215



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(pirimidin-5-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**215a**)

La reacción de 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**145a**) (150 mg, 0,284 mmol) en tolueno (15 ml) con pirimidin-5-amina (54 mg, 0,57 mmol) usando TEA (0,16 ml, 1,13 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(pirimidin-5-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**215a**) (14 mg, 0,023 mmol, 8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36-9.09 (m, 2H), 8.044 y 8.935 (2s, 2H), 8.88 – 8.29 (m, 3H), 7.71 – 7.59 (m, 1H), 7.57 – 6.99 (m, 6H), 5.56 y 5.42 (2s, 2H), 4.64 – 4.25 (m, 3H), 4.18 y 3.84 (2s, 2H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz) y 0.99 (d, J = 6.7 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121-75; MS (ES+) 596.6 (M+1); (ES-) 594.5 (M-1).

Esquema 216

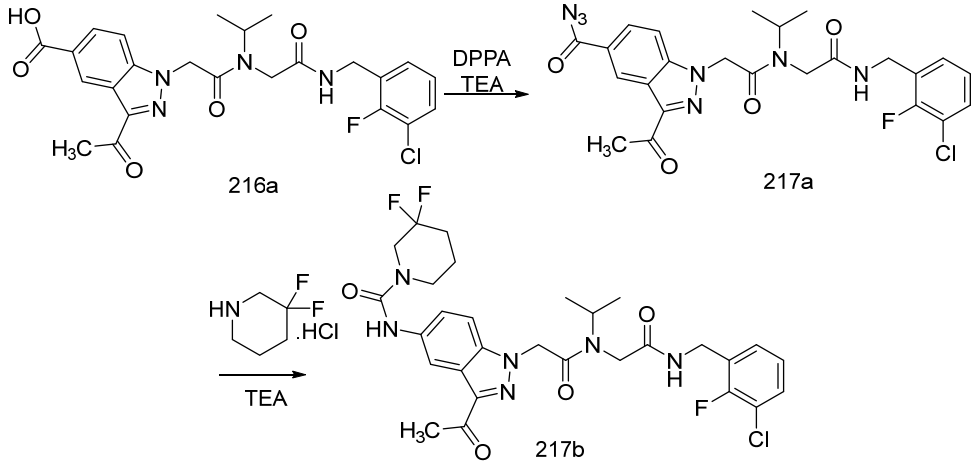


Preparación de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**216a**)

La reacción de metil 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**206d**) (2,24 g, 4,33 mmol) en MeOH (25 ml) y agua (25 ml) con hidróxido de litio hidrato (1,091 g, 26,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 129 produjo después de la preparación ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**216a**) (2,1 g, 4,18 mmol,

96 % de rendimiento) como un sólido blancuzco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 13.07 (s, 1H), 9.21 (t, *J* = 5.8 Hz) y 8.62 (t, *J* = 6.0 Hz) (2t, 1H), 8.86 – 8.77 (m, 1H)), 8.05 – 7.64 (m, 2H), 7.55 – 6.88 (m, 3H), 5.81 y 5.60 (2s, 2H), 4.64 – 4.20 (m, 3H), 4.26 y 3.84 (2s, 2H), 2.64 y 2.29 (2s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz) y 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.29, -121.81; MS (ES+): 502.4 (M+1); (ES-): 500.4 (M-1).

Esquema 217



Preparación de N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida (**217b**)

Etapa 1: Preparación de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**217a**)

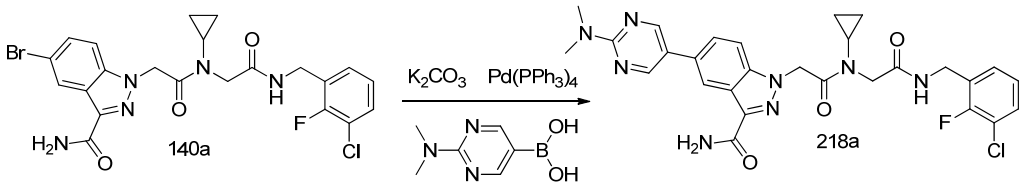
El compuesto 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**217a**) se preparó a partir de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**216a**) (950 mg, 1,889 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 129 para obtener el producto (1,4 g, 2,65 mmol, 140 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+): 528.5 (M+1).

Etapa 2: Preparación de N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida (**217b**)

El compuesto (**217b**) se preparó a partir de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida

(**217a**) (220 mg, 0,42 mmol) y 3,3-difluoropiperidin clorhidrato (131 mg, 0,83 mmol) usando TEA (0,23 ml, 1,67 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129, después de preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %], para obtener el producto (32 mg, 0,052 mmol, 12,36 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de dos rotámeros) δ 8.93 – 8.31 (m, 2H), 8.24 (bs, 1H), 7.65 – 7.00 (m, 5H), 5.64 y 5.48 (2s, 2H), 4.66 – 4.23 (m, 3H), 4.17 y 3.78 (2s, 2H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.61 – 3.47 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.19 – 1.95 (m, 2H), 1.84 – 1.60 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz) y 1.00 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -101.15, -121.22, -121.78; MS (ES+): 621.7 (M+1); (ES-): 619.6 (M-1).

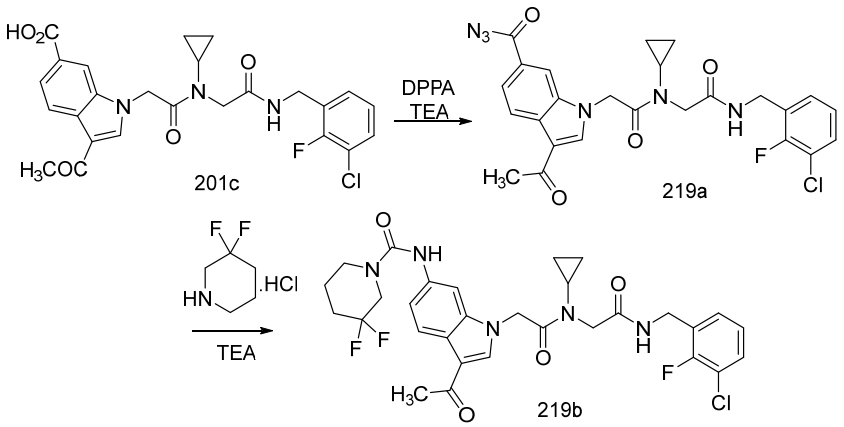
Esquema 218



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**218a**)

La reacción de 5-bromo-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**140a**) (125 mg, 0,23 mmol) con ácido 2-(dimetilamino)pirimidin-5-ilborónico (43 mg, 0,26 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 100 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 - DCM 0 a 30 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**218a**) (42 mg, 0,073 mmol, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 2H), 8.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.80 – 7.62 (m, 3H), 7.51 – 7.39 (m, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 7.12 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.18 (s, 6H), 3.13 – 3.02 (m, 1H), 1.05 – 0.96 (m, 2H), 0.97 – 0.86 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.57; MS (ES+): 579.6 (M+1), 601.6 (M+Na); MS (ES-): 577.5 (M-1), 613.6 (M+Cl).

Esquema 219



Preparación de N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida (**219b**)

Etapa 1: Preparación de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carbonil azida (**219a**)

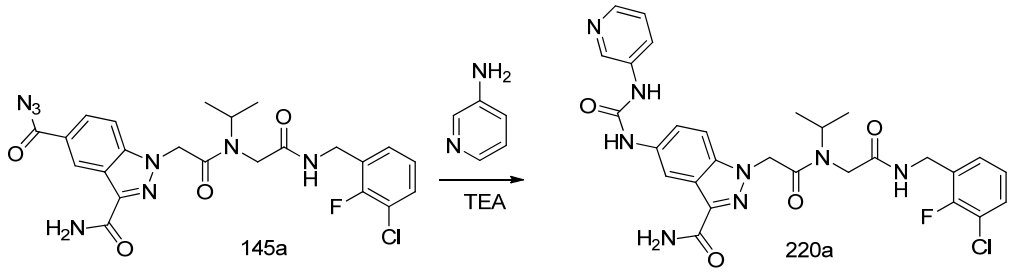
El compuesto (**219a**) se preparó a partir de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carboxílico (**201a**) (1,98 g, 3,96 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 129 para obtener el producto (**219a)** (2,2 g, 4,19 mmol, 106 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES-): 523.5 (M-1).

Etapa 2: Preparación de N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida (**219b**)

El compuesto (**219b**) se preparó a partir de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carbonil azida (**219a**) (200 mg, 0,38 mmol) y 3,3-difluoropiperidin clorhidrato (120 mg, 0,76 mmol) usando TEA (0,21 ml, 1,51 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 para obtener, después de preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %], (17 mg, 0,028 mmol, 7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.79 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.56 – 3.46 (m, 2H), 3.13 – 3.01 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.16 – 1.95 (m, 2H), 1.78 – 1.59 (m, 2H), 1.02 – 0.98 (m, 2H), 0.97 – 0.90 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz,

DMSO-d_6) δ -101.11, -121.65; MS (ES+): 618.6 (M+1); MS (ES-): 616.6 (M-1).

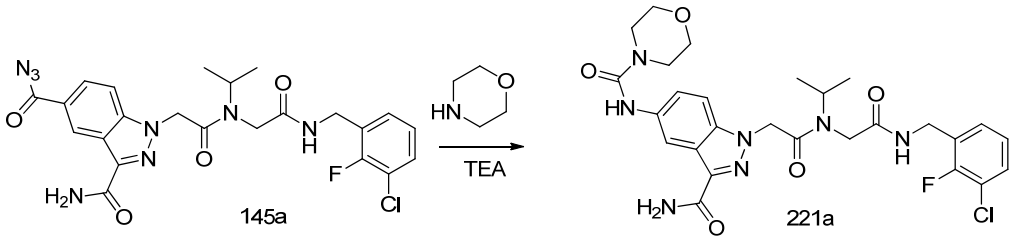
Esquema 220



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(piridin-3-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**220a**)

La reacción de 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**145a**) (150 mg, 0,28 mmol) en tolueno (15 ml) con piridin-3-amina (53 mg, 0,57 mmol) usando TEA (0,16 ml, 1,13 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(piridin-3-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**220a**) (22 mg, 0,037 mmol, 13,04 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de dos rotámeros) δ 8.98 y 8.96 (2s, 1H), 8.90 – 8.77 y 8.41 – 8.30 (2m, 3H), 8.66 – 8.56 (m, 1H), 8.22 – 8.13 (m, 1H), 8.02 – 7.91 (m, 1H), 7.67-6.99 (m, 8H), 5.55 y 5.42 (2s, 2H), 4.64 – 4.23 (m, 3H), 4.18 y 3.83 (2s, 2H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz) y 0.99 (d, J = 6.7 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21, -121.74; MS (ES+): 595.6 (M+1); (ES-): 593.5 (M-1)

Esquema 221

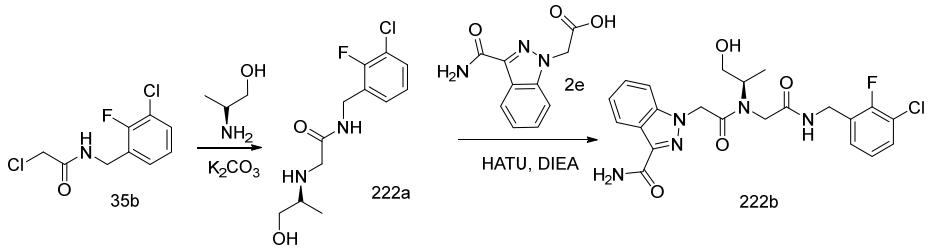


Preparación de N-(3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)morfolin-4-carboxamida (**221a**)

La reacción de 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**145a**) (150 mg, 0,28 mmol) en tolueno (15 ml) con morfolina (49,4 mg, 0,57 mmol) usando TEA (0,16 ml, 1,13

mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %], N-(3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)morfolin-4-carboxamida (**221a**) (33 mg, 0,056 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 y 8.36 (2t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.22 – 8.15 (m, 1H), 7.65 – 7.00 (m, 7H), 5.53 y 5.40 (2s, 2H), 4.61 – 4.23 (m, 3H), 4.17 y 3.83 (2s, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 4H), 3.47 – 3.39 (m, 4H), 1.21 (d, *J* = 6.6 Hz) y 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.22, -121.78; MS (ES+): 588.6 (M+1); MS (ES-): 586.5 (M-1).

Esquema 222



Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**222b**)

Etapa 1: Preparación de (R)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((1-hidroxipropan-2-il)amino)acetamida (**222a**)

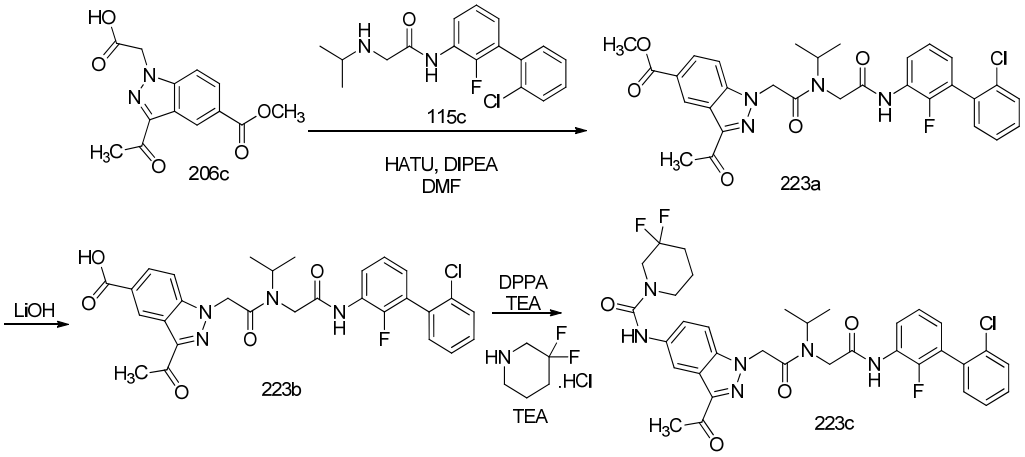
La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (3**5b**) (500 mg, 2,12 mmol) con (R)-2-aminopropan-1-ol (318 mg, 4,24 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación (R)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(1-hidroxipropan-2-ilamino)acetamida (**222a**) (582 mg, 2,12 mmol, 100 %) que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+): 275.3 (M+1); MS (ES-): 273.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**222b**)

La reacción de (R)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((1-hidroxipropan-2-il)amino)acetamida (**222a**) (200 mg, 0,73 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (251 mg, 0,91 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ 0 a 60 %] (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**222b**) (39 mg, 0,082 mmol, 9 % de rendimiento)

como un sólido blancuzco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (t, J = 5.7 Hz) & 8.61 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H, D_2O intercambiable), 8.24 – 8.13 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 – 6.94 (m, 7H), 5.63 (d, J = 3.6 Hz) &5.42 (d, J = 2.9 Hz) (2d, 2H), 5.51 (t, J = 6.0 Hz) & 4.81 (t, J = 5.7 Hz) (2t, 1H, D_2O intercambiable), 4.59 – 3.74 (m, 5H), 3.55 – 3.24 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz) & 0.96 (d, J = 6.9 Hz) (2d, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.26, -121.65; MS (ES+): 498.5 (M+Na); MS (ES-): 474.4 (M-1), 510.4 (M+Cl).

Esquema 223



Preparación de N-(3-acetil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida (**223c**)

Etapa 1: Preparación de metil 3-acetil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**223a**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-5-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acético (**206c**), aducto de TFA (237 g, 0,86 mmol) con N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-2-(isopropilamino)acetamida (**115c**) (250 mg, 0,78 mmol), de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2, produjo después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (24g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 20 %] metil 3-acetil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**223a**) (280 mg, 0,48 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de dos rotámeros) δ 10.27 y 9.74 (2s, 1H), 8.85 y 8.83 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.18-6.97 (m, 9H), 5.83 y 5.64 (2s, 2H), 4.69 – 4.57 y 4.38 – 4.26 (2m, 1H), 4.47 y 4.09 (2s, 2H), 3.918 y 3.91 (s, 3H), 2.657 y 2.65 (2s, 3H), 1.29 y 1.07 (2d, J = 6.8 Hz, 6H); MS (ES+): 579.6 (M+1), 601.6 (M+Na); MS (ES-): 577.5 (M-1), 613.5 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**223b**)

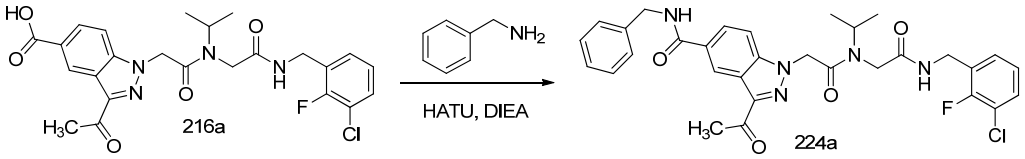
La reacción de metil 3-acetil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**223a**) (280 mg, 0,48 mmol) en THF (25 ml) con una solución de hidróxido de litio hidrato (23 mg, 0,97 mmol) en agua (1 ml), de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 29, produjo después de la preparación ácido 3-acetil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**223b**) (250 mg, 0,44 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de dos rotámeros) δ 13.01 (s, 1H), 10.27 y 9.74 (2s, 1H), 8.83 y 8.82 (2s, 1H), 8.19-6.97 (m, 9H), 5.81 y 5.63 (2s, 2H), 4.70 – 4.57 y 4.38 – 4.27 (2m, 1H), 4.47 y 4.09 (s, 2H), 2.65 y 2.64 (2s, 3H), 1.29 y 1.07 (2d, *J* = 6.7 Hz, 6H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.85, -126.96; MS (ES-): 563.6 & 565.4 (M-1).

Etapa 3: Preparación de N-(3-acetil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida (**223c**)

A una solución de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**223b**) (150 mg, 0,27 mmol) en tolueno (4 ml) se agregaron trietilamina (0,19 ml, 1,33 mmol), fosforazidato de difenilo (110 mg, 0,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó dioxano (2 ml) a la mezcla de reacción y se calentó a 90 °C durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó 3,3-difluoropiperidin clorhidrato (84 mg, 0,53 mmol) y se continuó la agitación a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se dividió entre HCl 0,5 M acuoso (40 ml) y EtOAc (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución de $NaHCO_3$ saturada acuosa (40 ml) y salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con MeOH:EtOAc (9:1) en hexanos 0 a 70 %] para obtener N-(3-acetil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida (**223c**) (32 mg, 0,047 mmol, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de dos rotámeros) δ 10.26 y 9.75(2s, 1H), 8.84 y 8.82 (2s, 1H), 8.24 y 8.23 (2s, 1H), 8.11 y 7.95 (2t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.67 – 7.01 (m, 8H), 5.69 y 5.53 (2s, 2H), 4.72 – 4.56 y 4.38 – 4.27 (2m, 1H), 4.46 y 4.09 (2s, 2H), 3.82 (t, *J* = 12.0 Hz,

2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.595 y 2.588 (2s, 3H), 2.17 – 1.95 (m, 2H), 1.78 – 1.64 (m, 2H), 1.27 y 1.07 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de dos rotámeros) δ -101.15, -126.86 y -126.99; MS (ES+): 683.7 (M+1), 705.7 (M+Na), MS (ES-): 717.6 (M+Cl).

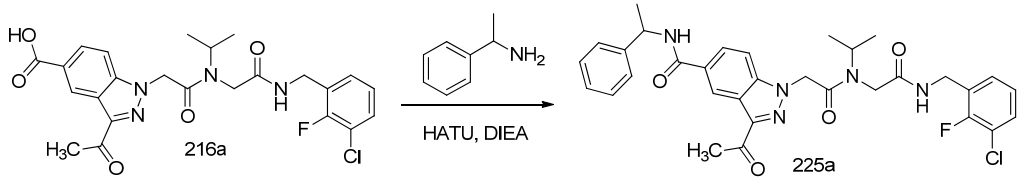
Esquema 224



Preparación de 3-acetil-N-bencil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxamida (**224a**)

La reacción de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**216a**) (50 mg, 0,1 mmol) con fenilmetanamina (0,017 ml, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (8 g), que se eluyó con DCM/MeOH (1:0 a 19:1)] 3-acetil-N-bencil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxamida (**224a**) (35 mg, 60 %) como un sólido blanco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.85 (t, *J* = 5.6 Hz) y 8.36 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.79 – 8.75 (m, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.9, 1.6 Hz,) y 7.95 (dd, *J* = 8.9, 1.6 Hz) (2dd, 1H), 7.72 (d) y 7.66 (d, *J* = 8.9 Hz) (2d, 1H), 7.58 – 6.86 (m, 8H), 5.74 y 5.57 (2s, 2H), 4.64 – 4.22 (m, 5H), 4.19 y 3.85 (2s, 2H), 2.69 y 2.64 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.5 Hz) y 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21, -121.74; MS (ES+): 614.7 (M+Na); MS (ES-): 590.6 (M-1), 626.5 (M+Cl).

Esquema 225

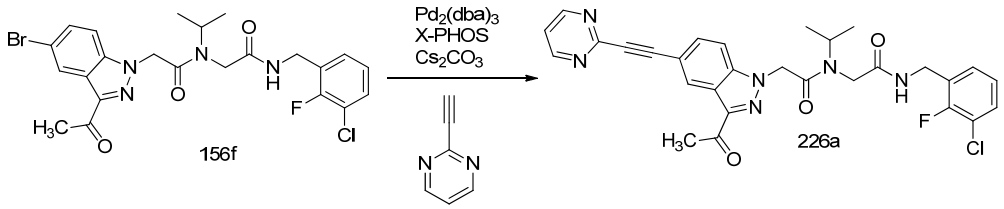


Preparación de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(1-feniletil)-1H-indazol-5-carboxamida (**225a**)

La reacción de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**216a**) (50 mg, 0,1 mmol) con 1-feniletanamina (0,02 ml, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (8 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (1:0 a 19:1)] 3-acetil-1-(2-((2-

((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N-(1-feniletil)-1H-indazol-5-carboxamida (**225a**) (37 mg, 61%) como un sólido blanco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 – 9.00 (m, 1H), 8.85 (t, *J* = 5.8 Hz) y 8.36 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.77 – 8.72 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.9, 1.6 Hz) y 7.92 (dd, *J* = 8.9, 1.6 Hz) (2dd, 1H), 7.70 (d) y 7.66 (d, *J* = 8.9 Hz) (2d, 1H), 7.55 – 6.90 (m, 8H), 5.73 y 5.56 (2s, 2H), 5.30 – 5.12 (m, 1H), 4.64 – 4.50 y 4.29 – 4.21 (2m, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.6 Hz) y 4.32 (d, *J* = 5.9 Hz) (2d, 2H), 4.19 y 3.85 (2s, 2H), 2.69 y 2.64 (2s, 3H), 1.55 – 1.46 (m, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.6 Hz) y 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR(282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.73; MS (ES-): 604.2 (M-1).

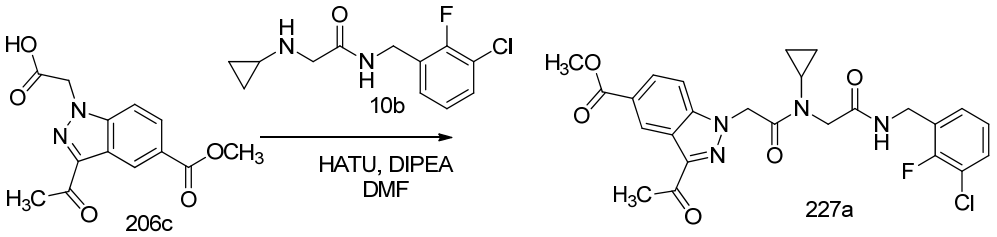
Esquema 226



Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-iletinil)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**226a**)

La reacción de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**156f**) (300 mg, 0,56 mmol) usando Cs_2CO_3 (365 mg, 1,12 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (X-PHOS, 53 mg, 0,112 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (51 mg, 0,056 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 92 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con MeOH en DCM de 0 a 100 %] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-2-iletinil)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**226a**) (16 mg, 0,029 mmol, 5 % de rendimiento) como un sólido amarillo oscuro como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 – 8.80 (m) y 8.36 (t, *J* = 5.8 Hz) (3H), 8.49 – 8.42 (m, 1H), 7.82 – 6.98 (m, 6H), 5.76 & 5.59 (2s, 2H), 4.64 – 4.52 & 4.29 – 4.21 (2m, 1H), 4.48 (d, *J* = 5.6 Hz) & 4.32 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.19 & 3.85 (2s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz) & 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.20, -121.71; MS (ES+): 561.5 (M+1), 583.5 (M+Na); MS (ES-): 559.4 (M-1), 595.4 (M+Cl).

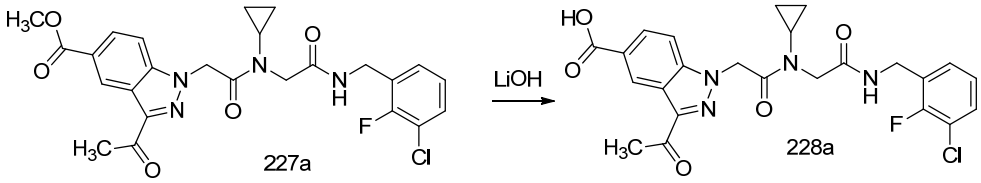
Esquema 227



Preparación de metil 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**227a**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-5-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acético (**206c**), aducto de TFA (2,09 g, 5,36 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (1,65 g, 6,43 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (40 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] metil 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**227a**) (2,3 g, 4,47 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 – 8.81 (m, 1H), 8.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.88 – 7.77 (m, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 1H), 7.14 – 7.03 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.20 – 3.05 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.10 – 0.99 (m, 2H), 0.96 – 0.82 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.57; MS (ES+): 515.5 (M+1); MS (ES-); 513.4 (M-1).

Esquema 228

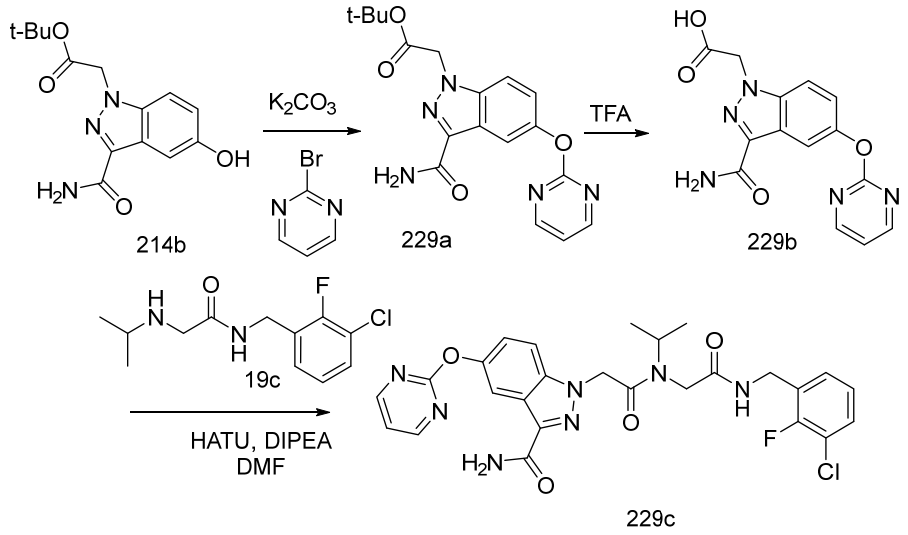


Preparación de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**228a**)

La reacción de metil 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**227a**) (2,3 g, 4,47 mmol) en MeOH (25 ml) y agua (25 ml) con una solución de hidróxido de litio hidrato (1,31 g, 31,3 mmol) en agua (10 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 129 produjo después de la preparación ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**228a**) (2,2 g, 4,39 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.05 (s, 1H), 8.88 – 8.80 (m, 1H), 8.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.04 –

7.95 (m, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.20 – 3.07 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.09 – 0.99 (m, 2H), 0.98 – 0.83 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.57; MS (ES+): 501.5 (M+1); (ES-): 499.4 (M-1).

Esquema 229



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-2-iloxi)-1H-indazol-3-carboxamida (**229c**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-2-iloxi)-1H-indazol-1-il)acetato (**229a**)

A una solución de ter-butil 2-(3-carbamoil-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetato (**214b**) (115 mg, 0,4 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agregaron 2-bromopirimidina (78 mg, 0,49 mmol) y carbonato de potasio (164 mg, 1,18 mmol) y se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se suspendió en salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexanos de 0 a 100 %] para obtener ter-butil 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-2-iloxi)-1H-indazol-1-il)acetato (**229a**) (130 mg, 0,35 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido naranja; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 1.44 (s, 9H); MS (ES+): 370.4 (M+1), 739.7 (2M+1), 392.4 (M+Na); MS (ES-): 368.4 (M-1).

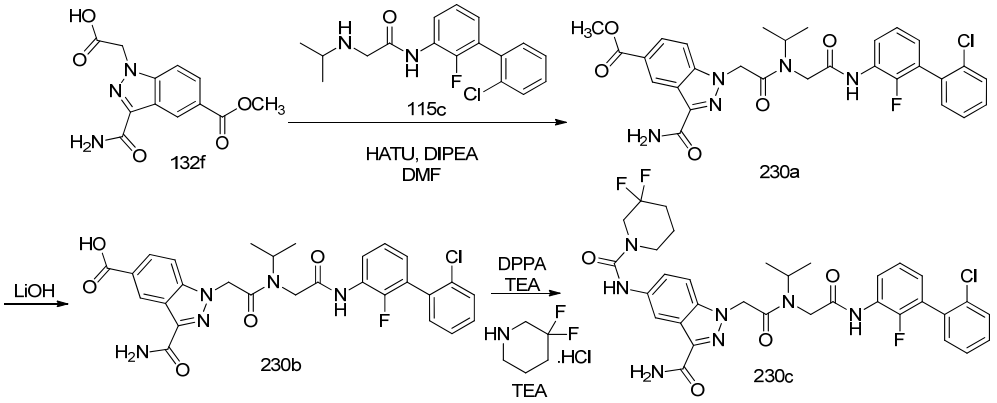
Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-2-iloxi)-1H-indazol-1-il)acético (**229b**)

La reacción de ter-butil 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-2-iloxi)-1H-indazol-1-il)acetato (**229a**) (118 mg, 0,32 mmol) con TFA (0,74 ml, 9,58 mmol) en DCM (5 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y trituration con hexanos, ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-2-iloxi)-1H-indazol-1-il)acético (**229b**) (0,129 g, 0,302 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo en forma de un aducto de TFA; MS (ES+): 314.3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-2-iloxi)-1H-indazol-3-carboxamida (**229c**)

La reacción de ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-2-iloxi)-1H-indazol-1-il)acético (**229b**), aducto de TFA (119 mg, 0,38 mmol con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (118 mg, 0,46 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con MeOH en DCM, 0 a 50 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-2-iloxi)-1H-indazol-3-carboxamida (**229c**) (85 mg, 0,15 mmol, 40 % de rendimiento) como un sólido blancuzco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, *J* = 5.7 Hz) & 8.38 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.67 – 8.62 (m, 2H), 7.88 – 7.83 (m, 1H), 7.75 y 7.73 (2s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 9.1, 0.7 Hz) y 7.62 (dd, *J* = 9.1, 0.7 Hz) (2dd, 1H), 7.55 – 7.01 (m, 6H), 5.63 & 5.49 (2s, 2H), 4.65 – 4.50 & 4.39 – 4.24 (2m, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.6 Hz) & 4.32 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.19 & 3.85 (2s, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.4 Hz) & 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.21, -121.77; MS (ES+): 554.5 (M+1), 576.5 (M+Na); MS (ES-): 588.4 (M+Cl).

Esquema 230



Preparación de 1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-indazol-

3-carboxamida (**230c**)

Etapa 1: Preparación de metil 3-carbamoil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**230a**)

La reacción de ácido 2-(3-carbamoil-5-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acético (**132f**), aducto de TFA (300 g, 0,94 mmol) con N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-2-(isopropilamino)acetamida (**115c**) (300 mg, 0,94 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (24g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 20 %] metil 3-carbamoil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**230a**) (310 mg, 0,53 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de dos rotámeros) δ 10.27 y 9.76 (2s, 1H), 8.91-8.86 (m, 1H), 8.16-6.96 (m, 11H), 5.71 y 5.56 (2s, 2H), 4.68 – 4.55 y 4.38 – 4.26 (2m, 1H), 4.47 y 4.08 (2s, 2H), 3.909 y 3.90 (2s, 3H), 1.27 y 1.06 (2d, J = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.77, -126.94; MS (ES+): 580.5 (M+1), 602.5 (M+Na), MS (ES-): 578.5 (M-1), 614.6 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**230b**)

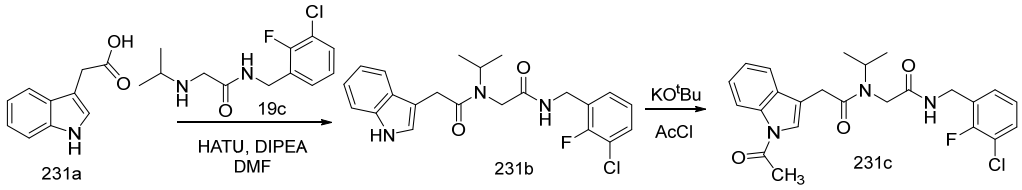
La reacción de metil 3-carbamoil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**230a**) (300 mg, 0,52 mmol) en THF (5 ml) con una solución de hidróxido de litio hidrato (25 mg, 1,03 mmol) en agua (1 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 29 produjo después de la preparación ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**230b**) (270 mg, 0,48 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de dos rotámeros) δ 12.94 (s, 1H), 10.26 y 9.76 (2s, 1H), 8.86 y 8.85 (2dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.16-6.96 (m, 11H), 5.69 y 5.55 (2s, 2H), 4.68 – 4.56 y 4.37 – 4.28 (m, 1H), 4.47 y 4.08 (2s, 2H), 1.27 y 1.06 (2d, J = 6.8 Hz, 6H); MS (ES-): 564.4 & 566.4 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**230c**)

El compuesto **230c** se preparó a partir de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**230b**) (150 mg, 0,27 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 223. Esto produjo, después de la preparación y purificación

mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con MeOH:EtOAc (9:1) en hexanos 0 a 70 %] (120 mg, 0,18 mmol, 66 % de rendimiento) del compuesto **230c** como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de dos rotámeros) δ 10.25 y 9.77 (2s, 1H), 8.78 y 8.77 (2s, 1H), 8.188 y 8.183 (2s, 1H), 8.19 - 8.05 y 7.99- 7.90 (2m, 1H), 7.69-6.99 (m, 10H), 5.58 y 5.45 (2s, 2H), 4.70 – 4.56 y 4.38 – 4.27 (2m, 1H), 4.46 y 4.08 (2s, 2H), 3.81 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.58-3.47 (m, 2H), 2.18 – 1.95 (m, 2H), 1.79 – 1.64 (m, 2H), 1.25 y 1.06 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de dos rotámeros) δ -101.16, -126.79 y -126.98; MS (ES+): 684.6 (M+1).

Esquema 231



Preparación de 2-(1-acetil-1H-indol-3-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**231c**)

Etapa 1: Preparación de N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-2-(1H-indol-3-il)-N-isopropilacetamida (**231b**)

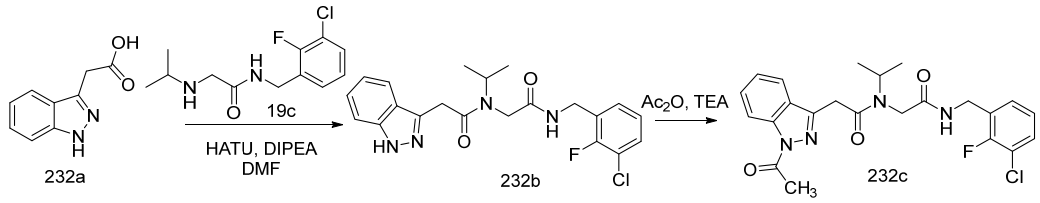
La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (795 mg, 3,07 mmol) con acético 2-(1H-indol-3-il)ácido (**231a**) (359 mg, 2,05 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo, después de la preparación y trituración del crudo con EtOAc, N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-2-(1H-indol-3-il)-N-isopropilacetamida (**231b**) (583 mg, 1,40 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 8.63 (t, *J* = 5.7 Hz) & 8.32 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 7.58 – 6.90 (m, 8H), 4.73 – 4.57 & 4.29 – 4.16 (2m, 1H), 4.41 (d, *J* = 5.7 Hz) & 4.34 (d, *J* = 5.9 Hz) (2d, 2H), 3.94 & 3.60 (2s, 2H), 3.81 & 3.80 (2s, 2H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz) & 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.31 , -121.81; MS (ES+): 416.5 (M+1), 438.5 (M+Na); MS (ES-): 414.4 (M-1), 450.4 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de 2-(1-acetil-1H-indol-3-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**231c**)

A una solución de N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-2-(1H-indol-3-il)-N-isopropilacetamida (**231b**) (0,15 g, 0,360 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C en una atmósfera de argón se agregó ter-butoxido de potasio (40 mg, 0,361 mmol) y se agitó durante 10 mins. A la suspensión resultante se agregó cloruro de acetilo (0,023 ml, 0,325

mmol) y se agitó a 0 °C durante 30 mins. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH_4Cl acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc en hexanos o a 100 %] para obtener 2-(1-acetil-1H-indol-3-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**231c**) (42 mg, 0,092 mmol, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de dos rotámeros) δ 8.70 y 8.40 (2t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.33-8.27 (m, 1H), 7.90 y 7.63 (2s, 1H), 7.61 - 7.09 (m, 6H), 4.71 – 4.59 y 4.29 – 4.18 (2m, 1H), 4.42 y 4.35 (2d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.09 y 3.69 (2s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.60 y 2.59 (2s, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.5 Hz) y 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ -121.29, -121.75; MS (ES+) 480.4 & 482.5 (M+Na); MS (ES-): 456.4 & 458.4 (M-1).

Esquema 232



Preparación de 2-(1-acetil-1H-indazol-3-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**232c**)

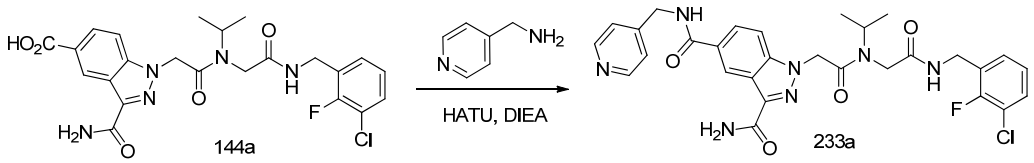
Etapa 1: Preparación de N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-2-(1H-indazol-3-il)-N-isopropilacetamida (**232b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (257 mg, 0,99 mmol) con ácido 2-(1H-indazol-3-il)acético (**232a**) (175 mg, 0,99 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc en hexano 0 a 100 %] N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-2-(1H-indazol-3-il)-N-isopropilacetamida (**232b**) (310 mg, 0,74 mmol, 75 % de rendimiento); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 12.85 y 12.76 (2s, 1H), 8.70 y 8.48 (2t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.70 y 7.65 (2d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.54-6.99 (m, 6H), 4.68 – 4.57 y 4.33 – 4.23 (2m, 1H), 4.42 y 4.37 (2d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.11 y 4.09 (2s, 2H), 3.90 y 3.81 (2s, 2H), 1.03 y 0.95 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H); MS (ES+): 417.4 (M+1), 439.4 (M+Na): MS (ES-): 415.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 2-(1-acetil-1H-indazol-3-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**232c**)

A una solución de N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-2-(1H-indazol-3-il)-N-isopropilacetamida (**232b**) (150 mg, 0,36 mmol) en DCM (5 ml) se agregaron a temperatura ambiente trietilamina (0,15 ml, 1,08 mmol), DMAP (8,79 mg, 0,072 mmol), anhídrido acético (0,068 ml, 0,72 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse y se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc en hexano 0 a 100 %] para obtener 2-(1-acetil-1H-indazol-3-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**232c**) (82 mg, 0,18 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de dos rotámeros) δ 8.75 y 8.34 (2t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.30 y 8.27 (2dt, J = 2.7, 0.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.52 - 7.02 (m, 4H), 4.69 - 4.57 y 4.40 - 4.36 (2m, 1H), 4.43 y 4.33 (2d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.24 y 4.15 (2s, 2H), 4.05 y 3.83 (2s, 2H), 2.68 y 2.67 (2s, 3H), 1.17 y 1.00 (2d, J = 6.8 Hz, 6H); ^{19}FNMR (282 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ -121.28, -121.81; MS (ES+) 459.5 (M+1), 481.4 (M+23), MS (ES-) 493.4 (M+Cl).

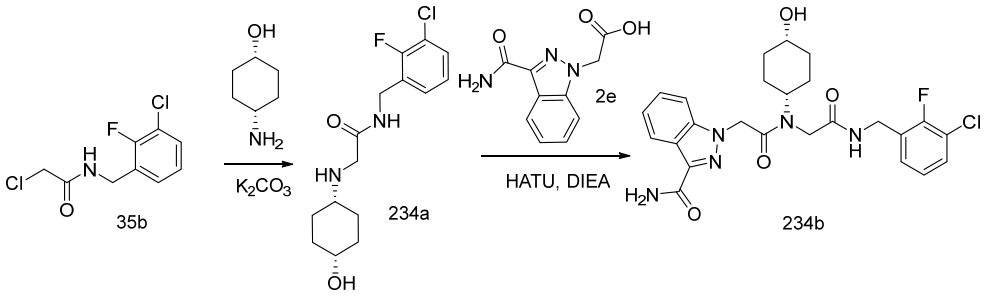
Esquema 233



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-(piridin-4-ilmetil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamida (**233a**)

La reacción de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**144a**) (50 mg, 0,1 mmol) con piridin-4-ilmetanamina (0,015 ml, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (4 g), que se eluyó con MeOH en DCM (1:0 a 9:1)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-N5-(piridin-4-ilmetil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamida (**233a**) (26 mg, 44 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de dos rotámeros) δ 9.32 – 9.26 (m, 1H), 8.83 (t, *J* = 5.9 Hz) y 8.36 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.80 – 8.77 (m, 1H), 8.53 – 8.47 (m, 2H),7.94 (ddd, *J* = 10.8, 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.83 y 7.80 (2s, 1H), 7.72 – 7.60 (m, 1H), 7.56 – 6.95 (m, 6H), 5.64 y 5.50 (2s, 2H), 4.62 – 4.22 (m, 5H), 4.19 y 3.84 (2s, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz) y 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR(282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.72; MS (ES+): 594.6 & 596.6 (M+1); MS (ES-): 628.6 & 630.5 (M+Cl).

Esquema 234



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**234b**)

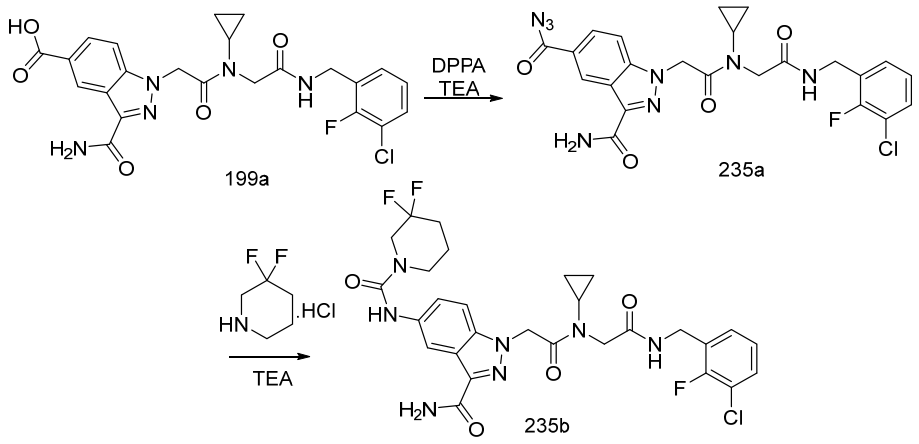
Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)acetamida (**234a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (3**5b**) (500 mg, 2,12 mmol) con (1s,4s)-4-aminociclohexanol (244 mg, 2,12 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)acetamida (**234a**) como un aceite incoloro que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+): 315.4 (M+1); MS (ES-): 313.4 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**234b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)amino)acetamida (**234a**) (360 mg, 1,14 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (301 mg, 1,37 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((cis)-4-hidroxiciclohexil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**234b**) (163 mg, 0,32 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (t, J = 5.7 Hz) & 8.36 (t, J = 6.0 Hz) (2t, 1H), 8.23 – 8.11 (m, 1H), 7.79 – 6.98 (m, 8H), 5.61 & 5.45 (2s, 2H), 4.52 – 3.73 (m, 7H), 1.88 – 1.13 (m, 8H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.25 , -121.69; MS (ES+): 516.5 (M+1), 538.4 (M+Na); MS (ES-): 514.4 (M-1), 550.5 (M+Cl).

Esquema 235



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**235b**)

Etapa 1: Preparación de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**235a**)

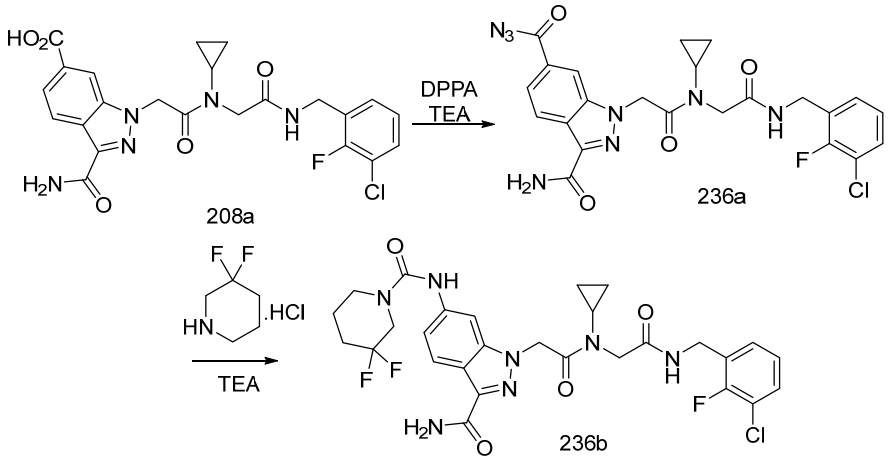
El compuesto **235a** se preparó a partir de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**199a**) (4 g, 7,97 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 129 para obtener el producto como un sólido blanco (6,6 g, 12,53 mmol, 157 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES-): 525.4 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**235b**)

El compuesto **235b** se preparó a partir de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**235a**) (500 mg, 0,47 mmol) y 3,3-difluoropiperidin clorhidrato (150 mg, 0,95 mmol) usando TEA (0,27 ml, 1,9 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 para obtener después de preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**235b**) (86 mg, 0,14 mmol, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.25 – 8.13 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 – 7.42 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.82 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.60 – 3.46 (m, 2H), 3.13 – 2.94 (m,

1H), 2.18 – 1.96 (m, 2H), 1.81 – 1.63 (m, 2H), 1.04 – 0.84 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -101.17, -121.60; MS (ES^+): 620.6 (M+1); MS (ES^-): 618.5 (M-1).

Esquema 236



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(3,3-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**236b**)

Etapa 1: Preparación de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carbonil azida (**236a**)

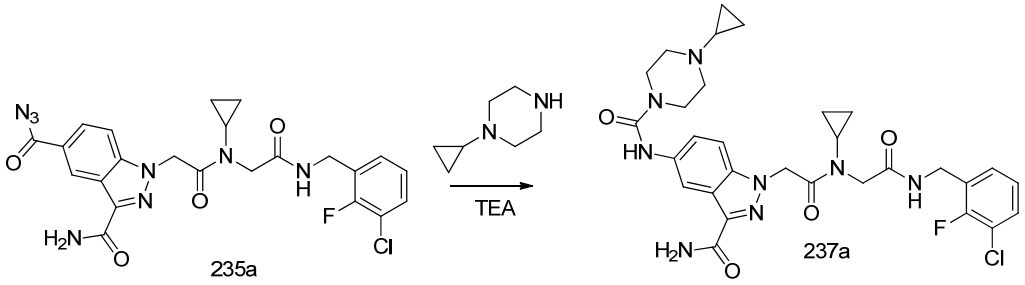
El compuesto **236a** se preparó a partir de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxílico (**208a**) (800 mg, 1,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 129 para obtener el producto; MS (ES+) 549.5 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(3,3-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**236b**)

El compuesto **236b** se preparó a partir de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carbonil azida (**236a**) (200 mg, 0,38 mmol) y 3,3-difluoropiperidin clorhidrato (120 mg, 0,76 mmol) usando TEA (0,21 ml, 1,51 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 para obtener después de preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] el producto (26 mg, 0,042 mmol, 11,05 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.58 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 – 7.61 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.17 – 7.12 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.82 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 3.55 – 3.51 (m, 2H), 3.15 – 2.97 (m, 1H),

2.13 – 1.97 (m, 2H), 1.81 – 1.64 (m, 2H), 1.34 – 1.20 (m, 2H), 1.00 – 0.92 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -101.18, -121.66; MS (ES+) 620.6 (M+1); MS (ES-): 654.5, 656.5 (M+Cl).

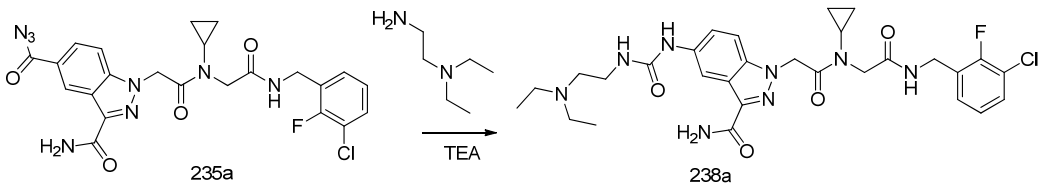
Esquema 237



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4-ciclopropilpiperazin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**237a**)

El compuesto **237a** se preparó a partir de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**235a**) (200 mg, 0,19 mmol) y 1-ciclopropilpiperazina (48 mg, 0,38 mmol) usando TEA (0,11 ml, 0,76 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4-ciclopropilpiperazin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**237a**) (30 mg, 0,048 mmol, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.21 – 8.15 (m, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 1H), 7.60 – 7.42 (m, 3H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.42 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.10 – 3.01 (m, 1H), 2.58 – 2.52 (m, 4H), 1.71 – 1.61 (m, 1H), 1.02 – 0.96 (m, 2H), 0.95 – 0.89 (m, 2H), 0.46 – 0.40 (m, 2H), 0.38 – 0.33 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -121.60; MS (ES+) 625.7 (M+1), 647.7 (M+Na); (ES-) 623.6 (M-1).

Esquema 238

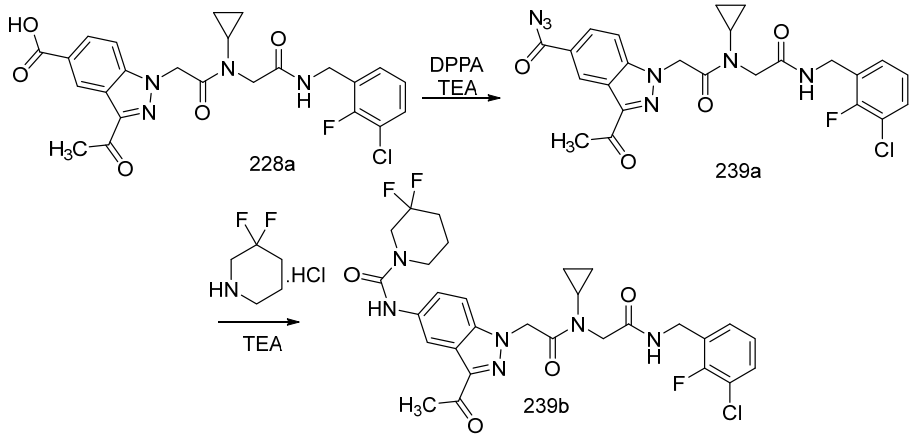


Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(2-(dietilamino)etil)ureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**238a**)

El compuesto **238a** se preparó a partir de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-

fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**235a**) (150 mg, 0,14 mmol) y N^1,N^1-dietletan-1,2-diamina (33 mg, 0,29 mmol) usando TEA (0,08 ml, 0,57 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] y HPLC preparativa [que se eluyó con CH_3CN en agua (que contiene 0,1 % de TFA) de 0-100 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(2-(dietilamino)etil)ureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**238a**) (16 mg, 0,026 mmol, 18 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.24 – 8.13 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 3H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 1H), 6.00 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.16 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.09 – 2.95 (m, 1H), 2.57 – 2.50 (m, 6H), 1.07 – 0.83 (m, 10H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.45 (pico de TFA), -121.60; MS (ES+) 615.7 (M+1); MS (ES-): 614.6 (M-1).

Esquema 239



Preparación de N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida (**239b**)

Etapa 1: Preparación de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**239a**)

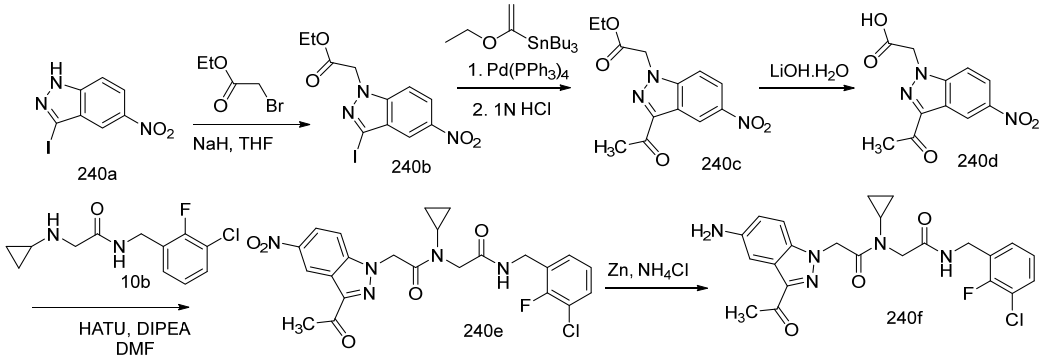
El compuesto **235a** se preparó a partir de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**228a**) (630 mg, 1,26 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 129 para obtener el producto como un sólido blanco (750 mg, 1,426 mmol, 113 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional;. MS

(ES+): 526.5 (M+1).

Etapa 2: Preparación de N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida (**239b**)

El compuesto **239b** se preparó a partir de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**239a**) (350 mg, 0,67 mmol) y 3,3-difluoropiperidin clorhidrato (210 mg, 1,33 mmol) usando TEA (0,37 ml, 2,66 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida (**239b**) (190 mg, 0,31 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (s, 1H), 8.48 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.28 – 8.19 (m, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 2H), 7.45 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.3, 6.8, 1.7 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.82 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.61-3.47 (m, 2H), 3.19 – 3.01 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.17 – 1.97 (m, 2H), 1.80 – 1.64 (m, 2H), 1.07 – 0.96 (m, 2H), 0.96 – 0.80 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -101.17, -121.61; MS (ES+) 619.7 (M+1); (ES-): 617.6 (M-1).

Esquema 240



Preparación de 2-(3-acetil-5-amino-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**240f**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(3-iodo-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetato (**240b**)

La reacción de 3-iodo-5-nitro-1H-indazol (**240a**) (3 g, 10,38 mmol) con etil 2-bromoacetato (1,38 ml, 12,46 mmol) usando hidruro de sodio (0,46 g, 11,42 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 57 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice

(40 g), que se eluyó con EtOAc en hexano 0 a 30 %] etil 2-(3-iodo-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetato (**240b**) (2,52 g, 6,72 mmol, 64,7 % de rendimiento) como un sólido naranja; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 - 8.30 (m, 2H), 7.95 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 376.3 (M+1), 398.3 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(3-acetil-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetato (**240c**)

La reacción de etil 2-(3-iodo-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetato (**240b**) (1,5 g, 4,00 mmol) en tolueno (40 ml) usando tributil(1-etoxivinil)estannano (1,62 ml, 4,80 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 y la Etapa 2 del Esquema 206 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluyó con EtOAc en DCM 0 a 20 %] etil 2-(3-acetil-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetato (**240c**) (0,83 g, 2,85 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido naranja oscuro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 9.3, 0.7 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 292.3 (M+1), MS (ES-): 326.3 (M+Cl).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(3-acetil-5-nitro-1H-indazol-1-il)acético (**240d**)

La reacción de etil 2-(3-acetil-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetato (**240c**) (0,8 g, 2,75 mmol) en THF (20 ml) usando una solución de hidróxido de litio hidrato (0,13 g, 5;49 mmol) en agua (5 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 129 produjo después de la preparación ácido 2-(3-acetil-5-nitro-1H-indazol-1-il)acético (**240d**) (0,71 g, 2,7 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.52 (s, 1H), 9.00 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 9.4, 0.7 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 2.67 (s, 3H); MS (ES+): 264.3 (M+1); MS (ES-): 262.2 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 2-(3-acetil-5-nitro-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**240e**)

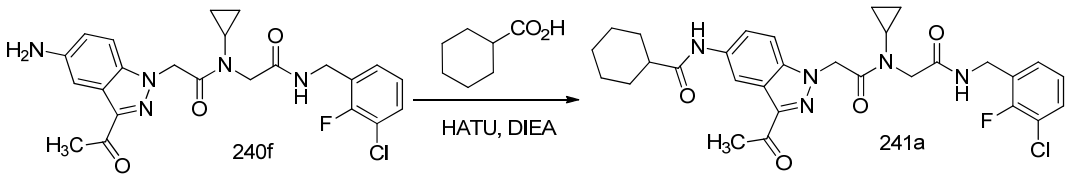
La reacción de ácido 2-(3-acetil-5-nitro-1H-indazol-1-il)acético (**240d**) (0,65 g, 2,47 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (0,7 g, 2,72 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] 2-(3-acetil-5-nitro-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**240e**) (820 mg, 1,63 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido naranja claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (dd, J = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 8.49 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 9.3, 0.7 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 1H),

7.09 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.09 - 0.99 (m, 2H), 0.96 - 0.86 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.56; MS (ES+): 524.4 (M+Na), MS (ES-): 536.3 (M+Cl).

Etapa 5: Preparación de 2-(3-acetil-5-amino-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**240f**)

A una solución de 2-(3-acetil-5-nitro-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**240e**) (800 mg, 1,59 mmol) en THF (20 ml) y MeOH (5 ml) se agregaron NH_4Cl (1,71 g, 31,9 mmol) y zinc (1,04 g, 15,94 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con 20 % de MeOH en EtOAc (2 x 8 ml). El filtrado se concentró al vacío hasta secarse y el residuo resultante se suspendió en salmuera (60 ml) y EtOAc (80 ml). La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró al vacío para obtener 2-(3-acetil-5-amino-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**240f**) (650 mg, 1,378 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido naranja claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.53-7.41 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.07 (m, 3H), 6.81 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.14 – 3.03 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.04 – 0.95 (m, 2H), 0.93 – 0.84 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62; MS (ES+): 472.4 (M+1), 494.4 (M+Na), MS (ES-): 506.4 (M+Cl).

Esquema 241

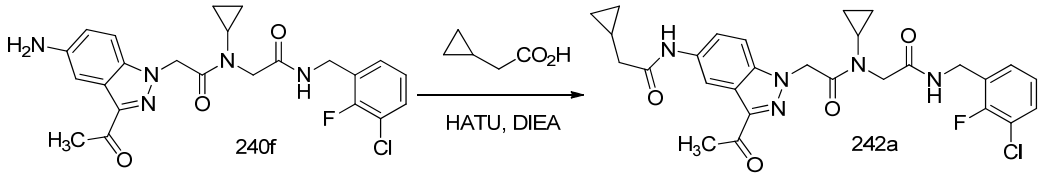


Preparación de N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)ciclohexancarboxamida (**241a**)

La reacción de 2-(3-acetil-5-amino-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**240f**) (100 mg, 0,21 mmol) con ácido ciclohexancarboxílico (33 mg, 0,25 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc en hexano 0 a 100 %] N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)ciclohexancarboxamida (**241a**) (85 mg, 0,15 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-

d_6) δ 9.97 (s, 1H), 8.54-8.51 (m, 1H), 8.48 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.10 (td, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.18 – 3.04 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 1.91 – 1.58 (m, 6H), 1.52 – 1.14 (m, 4H), 1.07 – 0.97 (m, 2H), 0.95 – 0.84 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.60; MS (ES+): 604.6 (M+Na); MS (ES-): 580.5 (M-1), 616.5 (M+Cl).

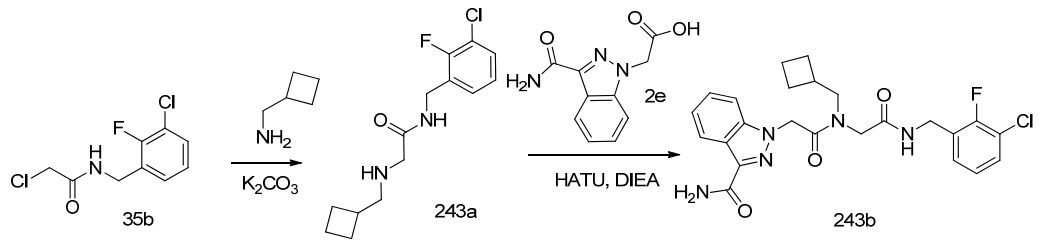
Esquema 242



Preparación de 2-(3-acetil-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**242a**)

La reacción de 2-(3-acetil-5-amino-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**240f**) (100 mg, 0,21 mmol) con ácido 2-ciclopropilacético (25 mg, 0,25 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc en hexano 0 a 100 %] 2-(3-acetil-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**242a**) (80 g, 0,14 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.98 (s, 1H), 8.56 – 8.43 (m, 2H), 7.68 – 7.57 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.10 (td, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.15 – 7.06 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.17 – 3.05 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.14 – 0.97 (m, 3H), 0.96 – 0.85 (m, 2H), 0.55 – 0.44 (m, 2H), 0.26 – 0.16 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.60; MS (ES+): 576.6 (M+Na); MS (ES-): 588.5 (M+Cl).

Esquema 243



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclobutilmetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**243b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((ciclobutilmetil)amino)acetamida

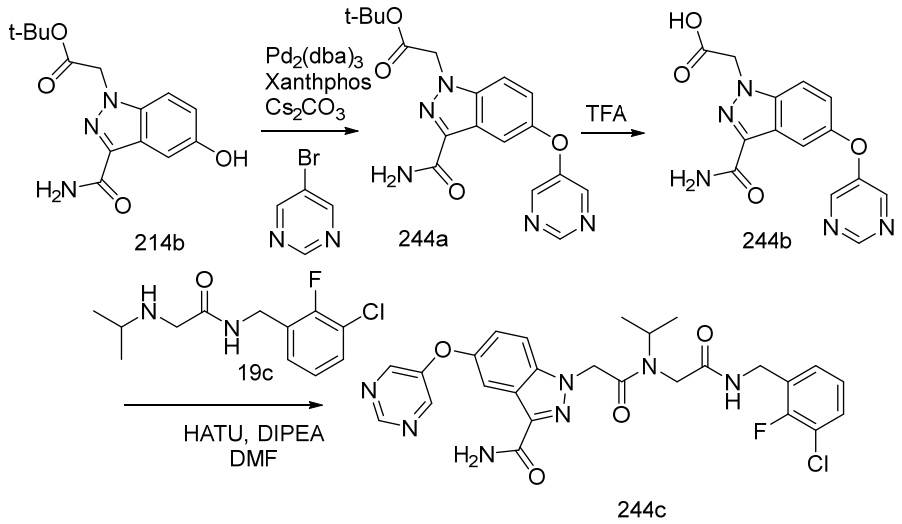
(**243a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (3**5b**) (243 mg, 1,03 mmol) con ciclobutilmetanamina clorhidrato (250 mg, 2,056 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0 a 60 %] N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((ciclobutilmetil)amino)acetamida (**243a**) (203 mg, 0,71 mmol, 69 % de rendimiento) como un aceite transparente que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES^+) 285.4 (M+1); (ES^-) 283.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclobutilmetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**243b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((ciclobutilmetil)amino)acetamida (**243a**) (109 mg, 0,38 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (92 mg, 0,42 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclobutilmetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**243b**) (48 mg, 0,1 mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 5.7 Hz) y 8.46 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 – 7.65 (m, 1H), 7.58 – 7.05 (m, 7H), 5.57 y 5.46 2(s, 2H), 4.45 (d, J = 5.5 Hz) y 4.33 (d, J = 5.7 Hz) (2d, 2H), 4.22 y 3.92 (2s, 2H), 3.53 y, 3.29 (2d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.73 – 2.60 y 2.47 – 2.32 (m, 1H), 2.07 – 1.50 (m, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.18, -121.60; MS (ES^+) 486.5 (M+1); (ES^-) 484.5 (M-1).

Esquema 244



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-iloxi)-1H-indazol-3-carboxamida (**244c**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-iloxi)-1H-indazol-1-il)acetato (**229a**)

La reacción de ter-butil 2-(3-carbamoil-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetato (**214b**) (164 mg, 0,56 mmol) con 5-bromopirimidina (107 mg, 0,68 mmol) usando carbonato de cesio (367 mg, 1,13 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (26 mg, 0,03 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (Xantphos, 33 mg, 0,06 mmol), de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 97, produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con metanol en DCM 0 a 100 %] ter-butil 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-iloxi)-1H-indazol-1-il)acetato (**229a**) (39 mg, 0,11 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; MS (ES+): 370.4 (M+1); MS (ES-): 368.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-iloxi)-1H-indazol-1-il)acético (**244b**)

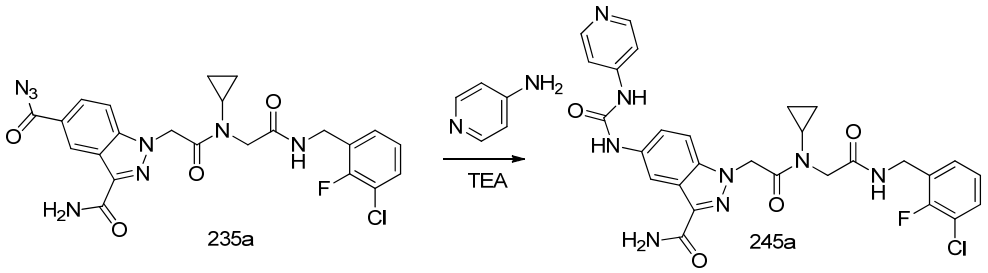
La reacción de ter-butil 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-iloxi)-1H-indazol-1-il)acetato (**244a**) (39 mg, 0,11 mmol) con TFA (0,24 ml, 3,17 mmol) en DCM (10 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-iloxi)-1H-indazol-1-il)acético (**244b**) (33 mg, 0,11 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo en forma de un aducto de TFA; MS (ES+): 314.3 (M+1); MS (ES-): 312.3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-iloxi)-1H-indazol-3-carboxamida

(**244c**)

La reacción de ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-iloxi)-1H-indazol-1-il)acético (**244b**), aducto de TFA (33 mg, 0,11 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (33 mg, 0,13 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con DMA-80 en DCM, 0 a 100 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-iloxi)-1H-indazol-3-carboxamida (**244c**) (8 mg, 0,014 mmol, 14 % de rendimiento) como un sólido blancuzco como una mezcla de dos rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 & 10.78 (2s, 1H), 9.57 & 9.56 (2s, 1H), 9.29 & 9.28 (2s, 2H), 8.91 & 8.90 (2s, 1H), 8.85 (t, *J* = 5.8 Hz) & 8.40 (t, *J* = 5.9 Hz) (2t, 1H), 7.60 – 6.94 (m, 6H), 5.62 & 5.50 (2s, 2H), 4.63 – 3.78 (m, 5H), 1.23 (d, *J* = 6.1 Hz) & 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.20, -121.69; MS (ES+): 554.5 (M+1), 576.5 (M+Na); MS (ES-): 552.5 (M-1), 588.5 (M+Cl).

Esquema 245

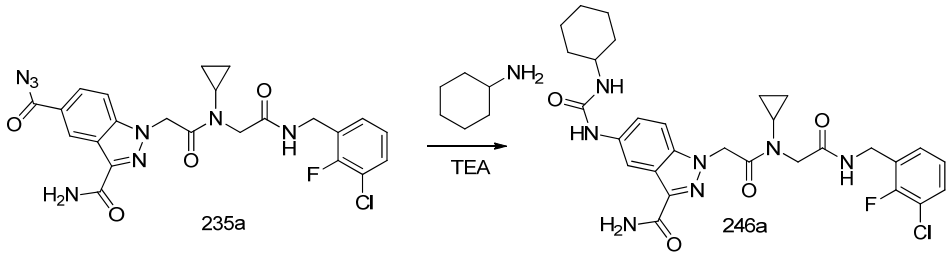


Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(piridin-4-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**245a**)

El compuesto **245a** se preparó a partir de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**235a**) (300 mg, 0,29 mmol) y piridin-4-amina (53,6 mg, 0,569 mmol) usando TEA (0,16 ml, 1,14 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] y HPLC preparativa [que se eluyó con CH_3CN en agua (que contiene 0,1% de TFA) de 0-100 %], 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(piridin-4-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**245a**) (9 mg, 0,015 mmol, 5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 8.51 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.41

(m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.13 – 2.97 (m, 1H), 1.08 – 0.95 (m, 2H), 0.95 – 0.82 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.66 (pico de TFA), -121.58; MS (ES+): 593.5 (M+1).

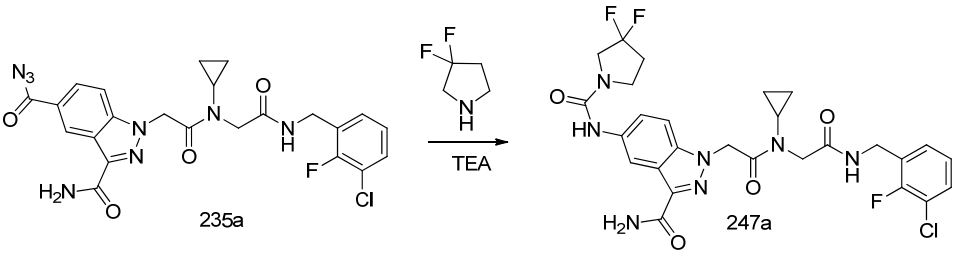
Esquema 246



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-ciclohexilureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**246a**)

El compuesto **246a** se preparó a partir de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**235a**) (300 mg, 0,29 mmol) y ciclohexanamina (57 mg, 0,57 mmol) usando TEA (0,16 ml, 1,14 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %], 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-ciclohexilureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**246a**) (15 mg, 0,025 mmol, 9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.24 – 8.12 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 – 7.37 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.58 – 3.42 (m, 1H), 3.14 – 2.97 (m, 1H), 1.93 – 1.75 (m, 2H), 1.75 – 1.61 (m, 2H), 1.61 – 1.44 (m, 1H), 1.36 – 1.13 (m, 5H), 1.03 – 0.95 (m, 2H), 0.95 – 0.84 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59; MS (ES+): 598.6 (M+1).

Esquema 247

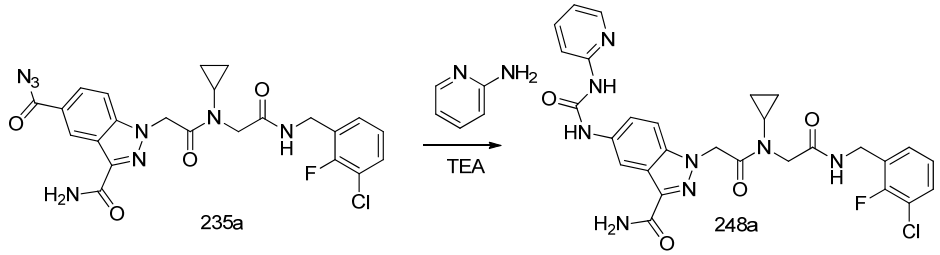


Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-

oxoetil)-5-(3,3-difluoropirrolidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**247a**)

El compuesto **247a** se preparó a partir de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**235a**) (300 mg, 0,29 mmol) y 3,3-difluoropirrolidin clorhidrato (102 mg, 0,712 mmol) usando TEA (0,16 ml, 1,14 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %], 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropirrolidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**247a**) (26 mg, 0,043 mmol, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 – 8.45 (m, 2H), 8.25 – 8.20 (m, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 7.13 (td, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.84 (t, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.14 – 2.96 (m, 1H), 2.49 – 2.38 (m, 2H), 1.06 – 0.96 (m, 2H), 0.93 – 0.83 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -100.42, -121.60; MS (ES+) 606.5 (M+1).

Esquema 248

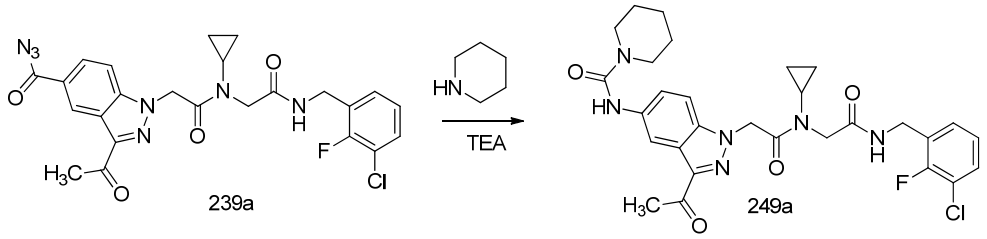


Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(piridin-2-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**248a**)

El compuesto **248a** se preparó a partir de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**235a**) (286 mg, 0,27 mmol) y piridin-2-amina (51 mg, 0,54 mmol) usando TEA (0,15 ml, 1,11 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %], 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(piridin-2-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**248a**) (11 mg, 0,02 mmol, 7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.51 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.34 – 8.24 (m, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 3H),

7.36 (s, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 7.05 – 6.97 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.13 – 2.97 (m, 1H), 1.05 – 0.97 (m, 2H), 0.96 – 0.83 (m, 2H).; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.58; MS (ES+); 593.5 (M+1); (ES-): 591.5 (M-1).

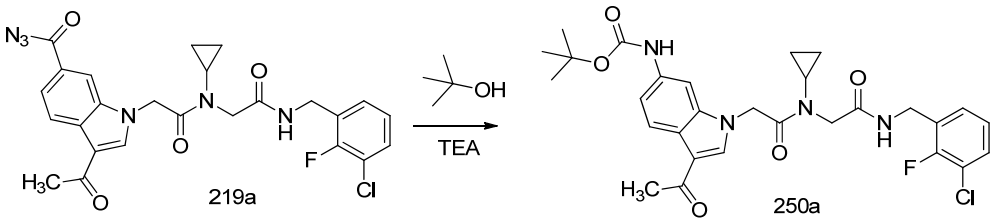
Esquema 249



Preparación de N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)piperidin-1-carboxamida (**249a**)

El compuesto **249a** se preparó a partir de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**239a**) (300 mg, 0,57 mmol) y piperidina (97 mg, 1,14 mmol) usando TEA (0,32 ml, 2,28 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %], N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)piperidin-1-carboxamida (**249a**) (42 mg, 0,07 mmol, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.48 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.67 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 7.28 – 7.16 (m, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.35 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.56 – 3.40 (m, 4H), 3.21 – 3.03 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.66 – 1.43 (m, 6H), 1.09 – 0.98 (m, 2H), 0.97 – 0.80 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.61; MS (ES+): 583.6 (M+1); (ES-): 581.6 (M-1).

Esquema 250

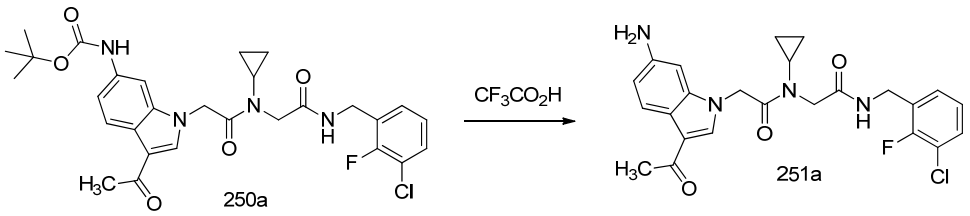


Preparación de ter-butil (3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-il)carbamato (**250a**)

El compuesto (**250a**) se preparó a partir de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-

fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-carbonil azida (**219a**) (210 mg, 0,4 mmol) y 2-metilpropan-2-ol (0,23 ml, 2,4 mmol) usando TEA (0,11 ml, 0,8 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 para obtener después de preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice, que se eluyó con diclorometano/metanol (1:0 a 9:1)] ter-butil (3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-il)carbamato (**250a**) (55 mg, 24 % para dos etapas) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.48 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 – 7.39 (m, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 7.17 – 7.05 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.11 – 2.99 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.09 – 0.85 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.67; MS (ES+): 593.5 & 595.5 (M+Na).

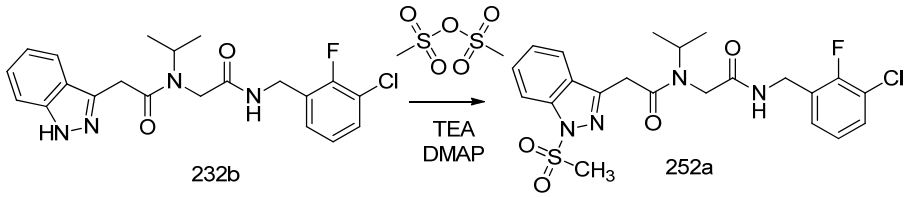
Esquema 251



Preparación de 2-(3-acetil-6-amino-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**251a**)

El compuesto (**251a**) se preparó mediante hidrólisis de un grupo protector Boc de ter-butil (3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-6-il)carbamato (**250a**) (47 mg, 0,08 mmol) usando ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,127 ml, 1,646 mmol) en DCM (10 ml). Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con diclorometano/DMA 80 (1:0 a 3:1)], 2-(3-acetil-6-amino-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**251a**) (26 mg, 67 %) como un sólido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.3, 6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.15 (td, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.10 – 2.97 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.04 – 0.88 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.61; MS (ES+): 493.5 & 495.5 (M+Na); MS (ES-): 505.4 & 507.4 (M+Cl).

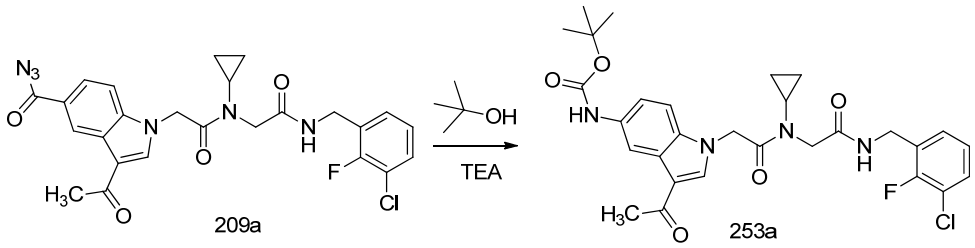
Esquema 252



Preparación de N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropil-2-(1-(metilsulfonil)-1H-indazol-3-il)acetamida (**252a**)

El compuesto (**252a**) se preparó a partir de N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-2-(1H-indazol-3-il)-N-isopropilacetamida (**232b**) (100 mg, 0,24 mmol) usando anhídrido metansulfónico (84 mg, 0,48 mmol), trietilamina (0,1 ml, 0,72 mmol) y DMAP (6 mg, 0,048 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 232. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc en hexano 0 a 100 %], N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropil-2-(1-(metilsulfonil)-1H-indazol-3-il)acetamida (**252a**) (21 mg, 0,042 mmol, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 y 8.48 (2t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.74-7.68 y 7.68-7.61 (2m, 1H), 7.53-7.00 (m, 6H), 4.69 – 4.57 y 4.34 – 4.24 (2m, 1H), 4.42 y 4.37 (2d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.12 y 4.09 (2s, 2H), 3.91 y 3.81 (2s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.03 y 0.95 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.35 y -121.77; MS (ES-): 529.5 (M+Cl).

Esquema 253

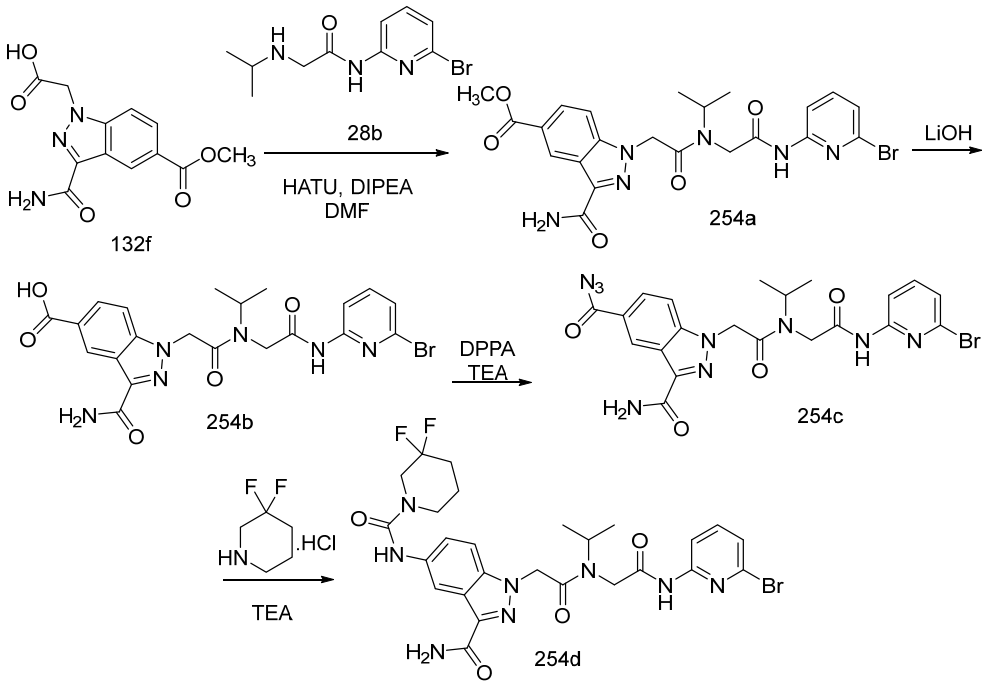


Preparación de ter-butil (3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)carbamato (**253a**)

El compuesto (**253a**) se preparó a partir de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carbonil azida (**209a**) (210 mg, 0,4 mmol) y 2-metilpropan-2-ol (0,23 ml, 2,4 mmol) usando TEA (0,11 ml, 0,8 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 para obtener, después de preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/10 % de acetato de

etilo (1:0 a 1:1)], ter-butil (3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)carbamato (**253a**) (42 mg, 18 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.47 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 7.33 – 7.18 (m, 3H), 7.11 (td, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.14 – 2.97 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.03 – 0.81 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.63; MS (ES+): 593.6 & 595.6 (M+Na); MS (ES-): 569.6 & 571.5 (M-1).

Esquema 254



Preparación de 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**254d**)

Etapa 1: Preparación de metil 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carboxilato (**254a**)

La reacción de ácido 2-(3-carbamoil-5-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acético (**132f**), aducto de TFA (719 mg, 1,84 mmol) con N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(isopropilamino)acetamida (**28b**) (500 mg, 1,84 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 , redujo después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 30 %] metil 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carboxilato (**254a**) (865 mg, 1,63 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 y 10.82 (2s, 1H), 8.94 – 8.84 (m, 1H), 8.19 – 7.28 (m, 7H), 5.70 y, 5.52 (2s, 2H), 4.67 – 4.54 y 4.37 – 4.27 (2m, 1H),

4.43 y 4.03 (s, 1H), 3.90 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz) y 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); MS (ES^+) 533.4 (M+2); 529.4 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carboxílico (**254b**)

La reacción de metil 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carboxilato (**254a**) (860 mg, 1,62 mmol) en MeOH/agua (50 ml) con una solución de hidróxido de litio hidrato (679 mg, 16,18 mmol) en agua (10 ml), de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 129, produjo después de la preparación ácido 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carboxílico (**254b**) (736 g, 1,43 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 11.21 y 10.82 (2s, 1H), 8.93 – 8.78 (m, 1H), 8.26 – 7.16 (m, 7H), 5.67 y 5.51 (2s, 2H), 4.73 – 4.54 y 4.34 – 4.25 (2m, 1H), 4.43 y 4.03 (2s, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.6 Hz) y 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz) (2d, 6H); MS (ES^-) 515.3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carbonil azida (**254c**)

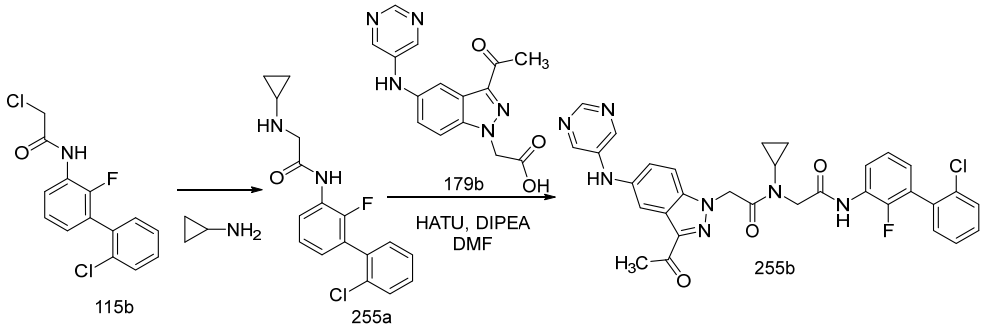
El compuesto **254c** se preparó a partir de ácido 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carboxílico (**254b**) (400 mg, 0,77 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 129 para obtener el producto (600 mg, 143 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**254d**)

El compuesto (**254d**) se preparó a partir de 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carbonil azida (**254c**) (300 mg, 0,55 mmol) y 3,3-difluoropiperidin clorhidrato (174 mg, 1,106 mmol) usando TEA (0,31 ml, 2,2 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 para obtener después de preparación y purificación mediante cromatografía en columna [sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**254d**) (32 mg, 0,05 mmol, 9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 y 10.83 (2s, 1H), 8.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.28 – 7.95 (m, 2H), 7.86 – 7.23 (m, 6H), 5.57 y

5.41 (2s, 2H), 4.71 – 4.52 y 4.38-4.20 (m, 1H), 4.42 y 4.03 (2s, 2H), 3.81 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.52 (bs, 2H), 2.16 – 1.91 (m, 2H), 1.71 (bs, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz) y 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -101.17; MS (ES+): 635.6 (M+1); (ES-): 633.5 (M-1).

Esquema 255



Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**255b**)

Etapa 1: Preparación de N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**255a**)

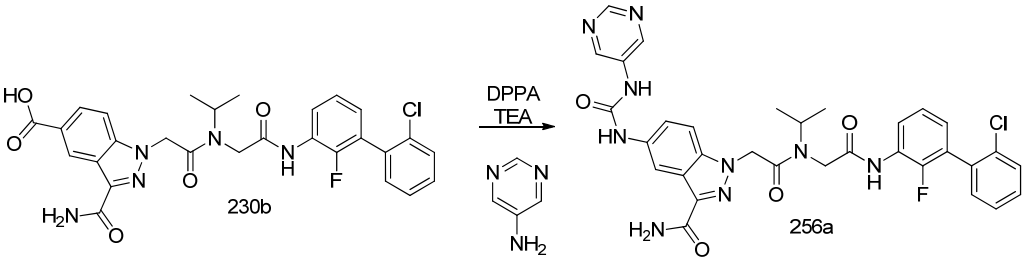
El compuesto (**255a**) se preparó a partir de 2-cloro-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida (**115b**) (2 g, 6,71 mmol) y ciclopropilamina (1,18 ml, 16,77 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 115. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice 24 g, que se eluyó con EtOAc-hexano 10 a 100 %] N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**255a**) (1,8 g, 5,65 mmol, 84 % de rendimiento) como un jarabe espeso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.20 – 8.10 (m, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.53 – 7.38 (m, 3H), 7.26 (td, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 1H), 3.38 (bs, 2H), 3.11 (bs, 1H), 2.24 – 2.12 (m, 1H), 0.43 – 0.34 (m, 2H), 0.32 – 0.23 (m, 2H); MS (ES+): 319.4 (M+1), MS (ES-): 353.3 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**255b**)

La reacción de N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**255a**) (70 mg, 0,22 mmol) con ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acético (**179b**) (68 mg, 0,22 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA-80 en DCM 0-40 %] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**255b**) (90 mg, 0,15 mmol, 67 % de rendimiento) como

un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.98 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 1H), 7.52 – 7.30 (m, 4H), 7.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.14 – 7.03 (m, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.22 – 3.10 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.12 – 1.01 (m, 2H), 1.00 – 0.90 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -126.70; MS (ES+): 612.6 (M+1); MS (ES-): 610.6 (M-1).

Esquema 256

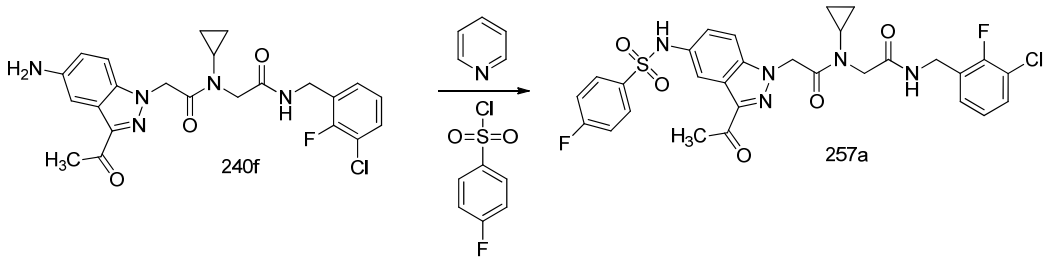


Preparación de 1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(pirimidin-5-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**256a**)

El compuesto (**256a**) se preparó a partir de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**230b**) (85 mg, 0,15 mmol) y pirimidin-5-amina (29 mg, 0,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 223 para obtener después de preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice, (4 g) que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 50 %] 1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(pirimidin-5-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**256a**)

(27 mg, 0,041 mmol, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (como una mezcla de dos rotámeros) δ 10.26 y 9.77 (2s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.99 y 8.97 (2s, 1H), 8.94 y 8.93 (2s, 2H), 8.810 y 8.808 (2s, 1H), 8.35 y 8.32 (2d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.10 y 7.95 (2t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.76 – 7.00 (m, 10H), 5.61 y 5.47 (2s, 2H), 4.72 – 4.57 y 4.41 – 4.26 (2m, 1H), 4.47 y 4.08 (2s, 2H) 1.26 y 1.06 (2d, *J* = 6.7 Hz, 6H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.77 y -126.97; MS (ES-): 692.5 & 694.5 (M+Cl).

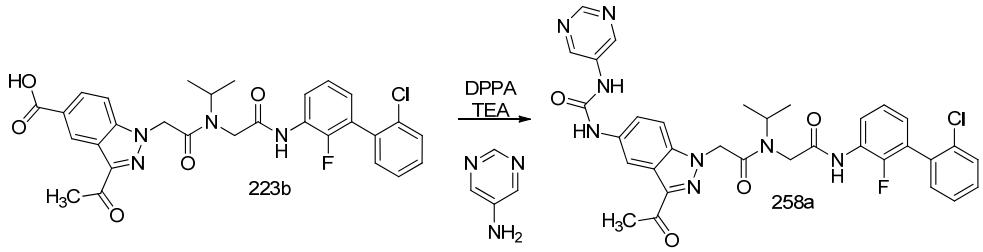
Esquema 257



Preparación de 2-(3-acetil-5-(4-fluorofenilsulfonamido)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**257a**)

A una solución de 2-(3-acetil-5-amino-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**240f**) (8 mg, 0,17 mmol) en DCM (3 ml) se agregaron piridina (0,069 ml, 0,85 mmol), cloruro de 4-fluorobenzene-1-sulfonilo (49 mg, 0,25 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivo con metanol (0,5 ml), se concentró al vacío hasta secarse y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 20 %] para obtener 2-(3-acetil-5-(4-fluorofenilsulfonamido)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**257a**) (70 mg, 0,11 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.36 (s, 1H), 8.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.31 (m, 3H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.15 - 3.01 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.07 - 0.95 (m, 2H), 0.94 - 0.82 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -105.97, -121.58; MS (ES+): 630.5 (M+1), 652.6 (M+Na); MS (ES-): 628.5 (M-1), 664.5 (M+Cl).

Esquema 258

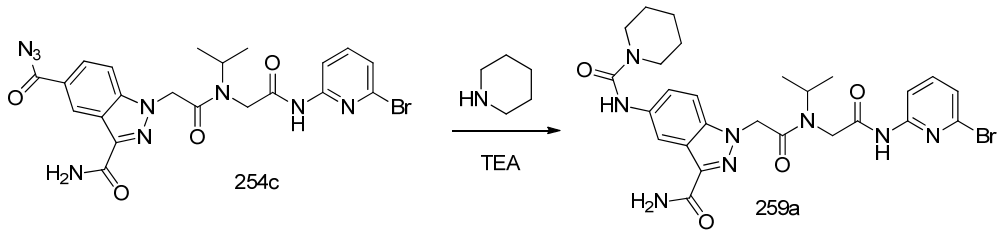


Preparación de 2-(3-acetil-5-(3-(pirimidin-5-il)ureido)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**258a**)

El compuesto (**256a**) se preparó a partir de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**223b**) (110 mg, 0,2 mmol) y pirimidin-5-amina (37 mg, 0,4 mmol) de acuerdo

con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 223 para obtener después de preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice, (4 g) que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 30 %] 2-(3-acetil-5-(3-(pirimidin-5-il)ureido)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**258a**) (26 mg, 0,04 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco como una mezcla de rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 y 9.76 (2s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.02 y 9.01 (2s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.41 y 8.37 (2s, 1H),8.12 y 7.96 (2t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 - 6.99 (m, 8H), 5.72 y 5.55 (2s, 2H), 4.72 - 4.57 y 4.41 - 4.26 (2m, 1H), 4.47 y 4.09 (2s, 2H), 2.61 y 2.60 (2s, 3H), 1.28 y 1.07 (2d, J = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.85 y -126.99; MS (ES+): 657.5 (M+1), MS (ES-): 655.5 (M-1), 691.5 (M+Cl).

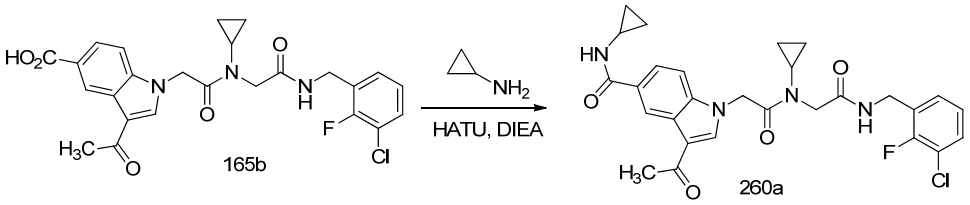
Esquema 259



Preparación de 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(piperidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**259a**)

El compuesto (**259a**) se preparó a partir de 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-carbonil azida (**254c**) (300 mg, 0,55 mmol) y piperidina (94 mg, 1,11 mmol) usando TEA (0,31 ml, 2,2 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 para obtener después de preparación y purificación mediante cromatografía en columna [sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(piperidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**259a**) (61 mg, 0,1 mmol, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 y 10.82 (2s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.24 – 7.94 (m, 2H), 7.86 – 7.27 (m, 6H), 5.56 y 5.40 (2s, 2H), 4.66 – 4.52 y 4.35 – 4.26 (2m, 1H), 4.42 y 4.02 (2s, 2H), 3.52 – 3.38 (m, 4H), 1.62 – 1.46 (m, 6H), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz) y 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz) (2d, 6H); MS (ES+): 599.6 (M+1); (ES-): 597.5 (M-1).

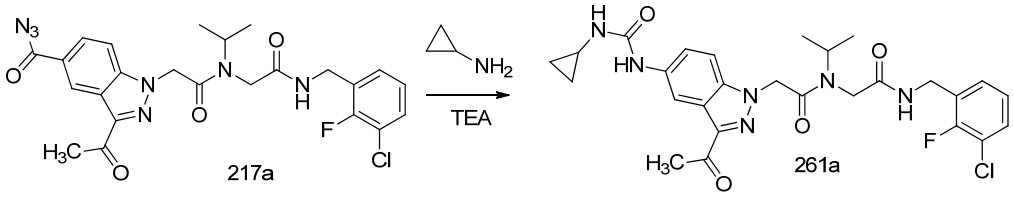
Esquema 260



Preparación de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropil-1H-indol-5-carboxamida (**260a**)

La reacción de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-carboxílico (**165b**) (50 mg, 0,1 mmol) con ciclopropanamina (10,40 µl, 0,150 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (8 g), que se eluyó con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)] 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropil-1H-indol-5-carboxamida (**260a**) (30 mg, 56 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 – 8.64 (m, 1H), 8.50 – 8.41 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.09 (td, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.17 – 3.03 (m, 1H), 2.96 – 2.79 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.05 – 0.82 (m, 4H), 0.75 – 0.55 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59; MS (ES+): 539.5 & 541.5 (M+1).

Esquema 261

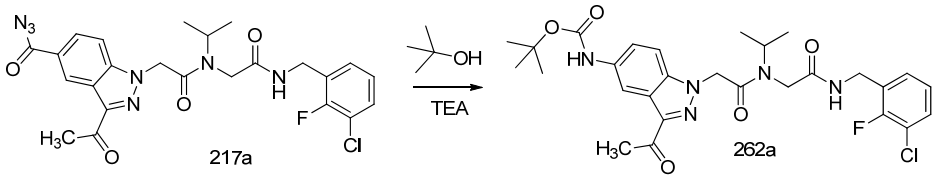


Preparación de 2-(3-acetil-5-(3-ciclopropilureido)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**261a**)

El compuesto (**261a**) se preparó a partir de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**217a**) (105 mg, 0,2 mmol) y ciclopropanamina (0,028 ml, 0,4 mmol) usando TEA (0,055 ml, 0,4 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 para obtener después de preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice (8 g), que se eluyó con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)] 2-(3-acetil-5-(3-ciclopropilureido)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**261a**) (16 mg, 14 %) como un

sólido blancuzco; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 5.9 Hz) y 8.39 – 8.09 (m) (2H), 8.60 y 8.58 (2s, 1H), 7.58 – 6.94 (m, 5H), 6.49 – 6.30 (m, 1H), 5.63 y 5.46 (2s, 2H), 4.64 – 4.50 y 4.29 – 4.20 (2m, 1H), 4.46 (d, J = 5.5 Hz) y 4.32 (d, J = 6.0 Hz (2d, 2H), 4.17 y 3.84 (2s, 2H), 2.58 y 2.41 (2s, 3H), 1.23 (d, J = 6.5 Hz) y 0.99 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 6H), 0.71 – 0.55 (m, 2H), 0.49 – 0.34 (m, 2H); MS (ES-): 591.5 & 593.5 (M+Cl).

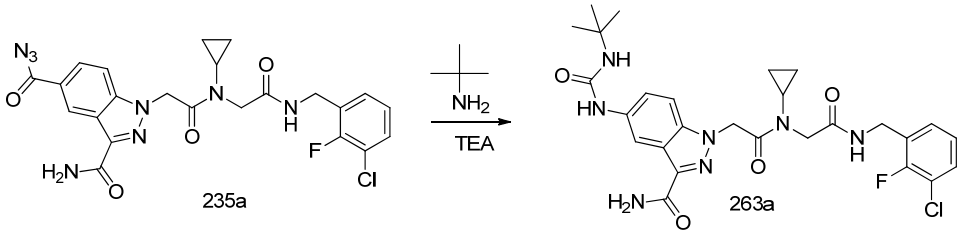
Esquema 262



Preparación de ter-butil (3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamato (**262a**)

El compuesto (**262a**) se preparó a partir de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**217a**) (105 mg, 0,2 mmol) y 2-metilpropan-2-ol (0,114 ml, 1,19 mmol) usando TEA (0,055 ml, 0,4 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 para obtener después de preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice, que se eluyó con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)] ter-butil (3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamato (**262a**) (8 mg, 7 %) como un sólido blancuzco como una mezcla de rotámeros; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.83 y 8.35 (2t, 1H),, 8.42 (s, 1H), 7.58 – 6.67 (m, 5H), 5.63 y 5.46 (2s, 2H), 4.62 – 4.22 (m, 3H), 4.16 y 3.84 (2s, 2H), 2.58 y 2.53 (2s, 3H),1.50 y 1.49 (2s, 9H), 1.23 y 0.99 (2d, J = 6.8 Hz, 6H); MS (ES-): 608.6 & 610.6 (M+Cl).

Esquema 263

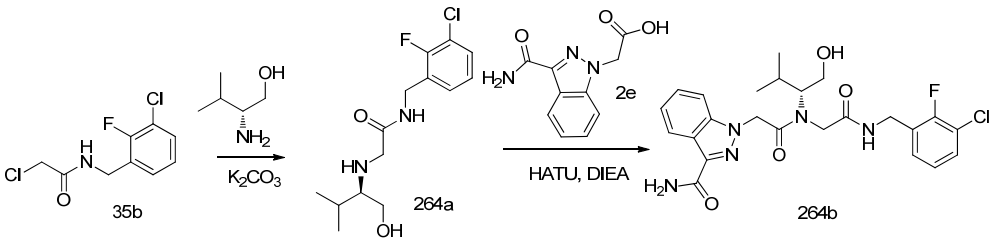


Preparación de 5-(3-ter-butilureido)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**263a**)

El compuesto **263a** se preparó a partir de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**235a**) (300 mg, 0,29 mmol) y 3,3-difluoropirrolidin clorhidrato (102 mg, 0,712 mmol)

usando TEA (0,6 ml, 1,14 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] 5-(3-ter-butilureido)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**263a**) (30 mg, 0,052 mmol, 14 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 – 8.18 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 7.17 – 7.07 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.14 – 2.97 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.02 – 0.95 (m, 2H), 0.95 – 0.85 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59; MS (ES-) 570.4 (M-1).

Esquema 264



Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**264b**)

Etapa 1: Preparación de (R)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)acetamida (**264a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (3**5b**) (500 mg, 2,12 mmol) con (R)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (437 mg, 4,24 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo, después de la preparación, (R)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)acetamida (**264a**) (641 mg, 2,12 mmol, 100 % de rendimiento) que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+): 303.4 (M+1), 325.4 (M+Na); MS (ES-): 337.3 (M+Cl).

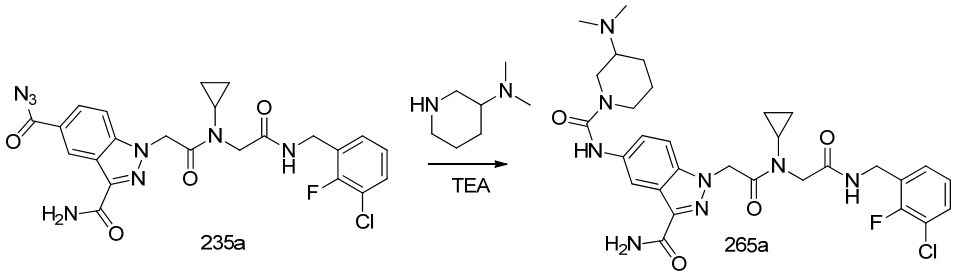
Etapa 2: Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**264b**)

La reacción de (R)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilamino)acetamida (**264a**) (360 mg, 1,19 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (261 mg, 1,19 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2, produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 50 %] (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxi-3-metilbutan-2-

il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**264b**) (0,016 g, 0,032 mmol, 3 % de rendimiento) como un sólido blanco en la forma de mezcla de rotámeros.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (t, *J* = 5.7 Hz) & 8.82 (t, *J* = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.27 – 8.12 (m, 1H), 7.79 y 7.71 (2s, 1H), 7.67 – 6.85 (m, 7H), 5.75 (bs, 1H, D_2O intercambiable), 5.70 – 5.39 (m, 2H), 4.59-3.37 (m, 7H), 1.92 – 1.65 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz) y 0.94 (d, *J* = 6.5 Hz) y 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz) y 0.76 (d, *J* = 6.6 Hz) (4d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.32, -121.55; MS (ES+): 504.5 (M+1), 526.5 (M+Na); MS (ES-): 502.5 (M-1).

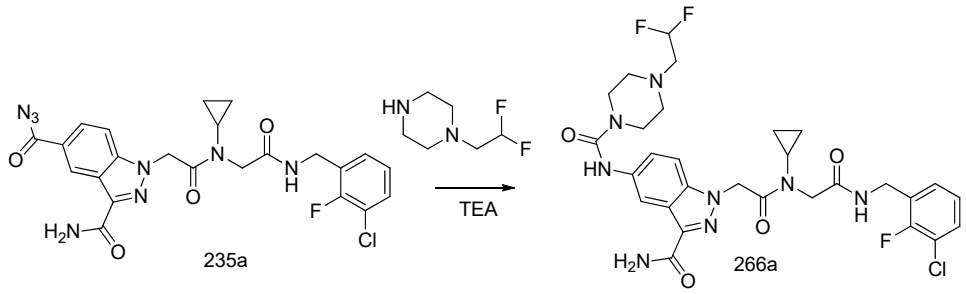
Esquema 265



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(dimetilamino)piperidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**265a**)

El compuesto **265a** se preparó a partir de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**235a**) (400 mg, 0,38 mmol) y N,N-dimetilpiperidin-3-amina (97 mg, 0,76 mmol) usando TEA (0,21 ml, 1,52 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] y luego HPLC preparativa [columna C_{18}, que se eluyó con CH_3CN en agua (que contenía 0,1 % de TFA) 0-100 %], 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(dimetilamino)piperidin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**265a**) (32 mg, 0,051 mmol, 13 % de rendimiento) sólido blanco como una sal de TFA; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 – 9.46 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.25 – 8.18 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.24 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 3.33 – 3.22 (m, 1H), 3.10 – 2.97 (m, 2H), 2.86 y 2.85 y 2.82 y 2.81 (4s, 6H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.86 – 1.65 (m, 2H), 1.61 – 1.39 (m, 1H), 1.03 – 0.95 (m, 2H), 0.95 – 0.85 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.92 (pico de TFA), -121.58; MS (ES+): 627.5 (M+1).

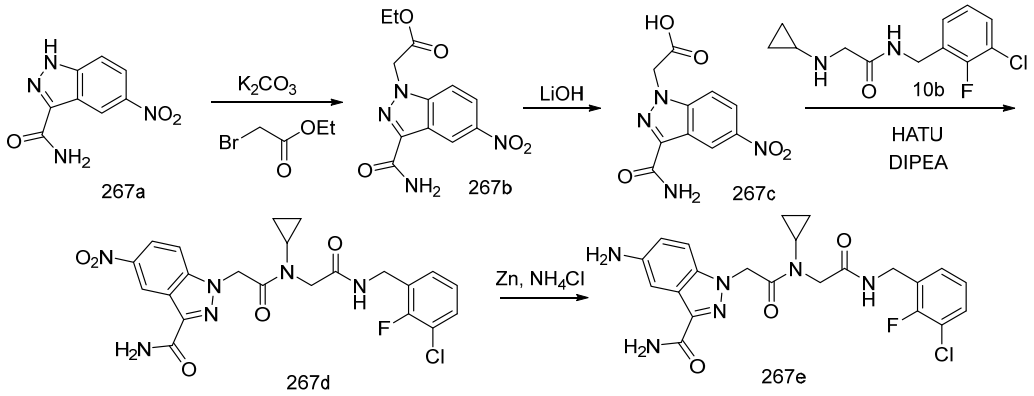
Esquema 266



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**266a**)

El compuesto **266a** se preparó a partir de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**235a**) (400 mg, 0,38 mmol) y 1-(2,2-difluoroetil)piperazin clorhidrato (163 mg, 0,87 mmol) usando TEA (0,24 ml, 1,75 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] y luego HPLC preparativa [columna C_{18}, que se eluyó con CH_3CN en agua (que contenía 0,1% de TFA) 0-100 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**266a**) (32 mg, 0,042 mmol, 10 % de rendimiento) sólido blanco como una sal de TFA; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.21 – 8.15 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 – 7.43 (m, 3H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 7.19 – 7.07 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.78-2.71 (m, 12H), 1.03 – 0.95 (m, 2H), 0.95 – 0.86 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -74.40 (pico de TFA), -119.35, -121.59; MS (ES+) 649.5 (M+1).

Esquema 267



Preparación de 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**267e**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(3-carbamoil-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetato (**267b**)

El compuesto **267b** se preparó a partir de 5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida (**267a**) (1,85 g, 8,97 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Ochs, Raymond S. y Talele, Tanaji T; en publicación de solicitud de patente estadounidense, 20120130078) y etil 2-bromoacetato (1,985 ml, 17,95 mmol), usando carbonato de potasio (2,480 g, 17,95 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 56. Esto produjo después de la preparación etil 2-(3-carbamoil-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetato (**267b**) (2 g, 6,84 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 8.09 - 7.97 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) 293.4 (M+1), MS (ES-): 327.3 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3-carbamoil-5-nitro-1H-indazol-1-il)acético (**267c**)

El compuesto **267c** se preparó a partir de etil 2-(3-carbamoil-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetato (**267b**) (2 g, 6,84 mmol) usando una solución de LiOH (0,49 g, 20,53 mmol) en agua (10 ml) como base, de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 129. Esto produjo después de la preparación ácido 2-(3-carbamoil-5-nitro-1H-indazol-1-il)acético (**267c**) (1,6 g, 6,06 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.48 (s, 1H), 9.05 (dd, *J* = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (dd, *J* = 9.3, 0.7 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.48 (s, 2H); MS (ES-): 263.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida (**267d**)

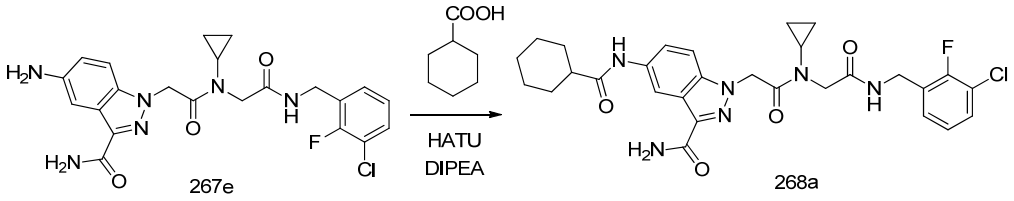
El compuesto **267d** se preparó a partir de ácido 2-(3-carbamoil-5-nitro-1H-

indazol-1-il)acético (**267c**) (800 mg, 3,03 mmol) y N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (933 mg, 3,63 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo después de la preparación y trituración con acetato de etilo/hexanos (20 ml, 1:1) 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida (**267d**) (1,3 g, 2,59 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (dd, *J* = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 8.52 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 9.3, 0.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.14 – 7.07 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.14 – 3.01 (m, 1H), 1.05 – 0.96 (m, 2H), 0.96 – 0.87 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.55; MS (ES+): 525.5 (M+Na), MS (ES-); 537.4 (M+Cl).

Etapa 4: Preparación de 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**267e**)

A una solución de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida (**267d**) (1,2 g, 2,39 mmol) en THF/metanol (80 ml, 1:1) se agregaron cloruro de amonio (2,55 g, 47,7 mmol) y zinc (1,56 g, 23,86 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, la almohadilla se lavó con 20 % de metanol en EtOAc (2 x 10 ml) y se concentró parcialmente al vacío. El residuo resultante se dividió en salmuera (60 ml) y EtOAc (80 ml). La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluyó con DMA80 en DCM, 0 a 25%] para obtener 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**267e**) (1,05 g, 2,22 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido naranja claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.35 - 7.07 (m, 5H), 6.79 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 1.02 - 0.93 (m, 2H), 0.93 - 0.85 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.61; MS (ES+): 473.5 (M+1), 495.4 (M+Na); MS (ES-): 507.4 (M+Cl).

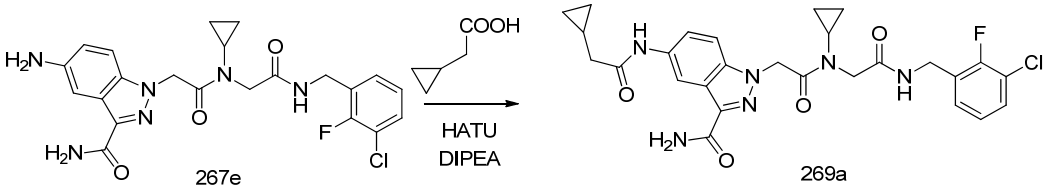
Esquema 268



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(ciclohexancarboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**268a**)

El compuesto **268a** se preparó a partir de 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**267e**) (120 mg, 0,25 mmol) y ácido ciclohexancarboxílico (33 mg, 0,25 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 30 %], 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(ciclohexancarboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**268a**) (70 mg, 0,12 mmol, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.50 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.71 – 7.51 (m, 3H), 7.46 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28-7.18 (m, 1H), 7.12 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.12 – 2.99 (m, 1H), 2.34 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 1.91 – 1.11 (m, 10H), 1.04 – 0.94 (m, 2H), 0.94 – 0.85 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59; MS (ES+): 584.5 (M+1), MS (ES-): 617.5 (M+Cl).

Esquema 269

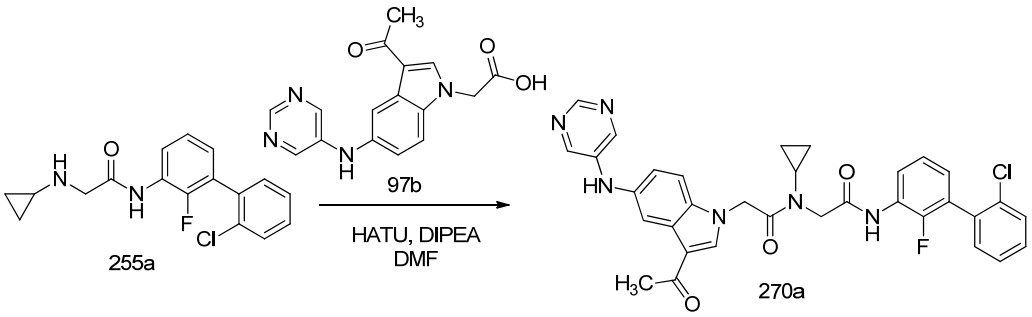


Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**269a**)

El compuesto **269a** se preparó a partir de 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**267e**) (120 mg, 0,25 mmol) y ácido 2-ciclopropilacético (25 mg, 0,25 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 30 %], 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-

oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**269a**) (95 mg, 0,17 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.50 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.72 – 7.52 (m, 3H), 7.51 – 7.41 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28-7.17 (m, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.13 – 2.99 (m, 1H), 2.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.15 -0.84 (m, 5H), 0.55 – 0.43 (m, 2H), 0.26 – 0.16 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59; MS (ES+): 555.5 (M+1), 577.4 (M+Na); MS (ES-): 589.4 (M+Cl).

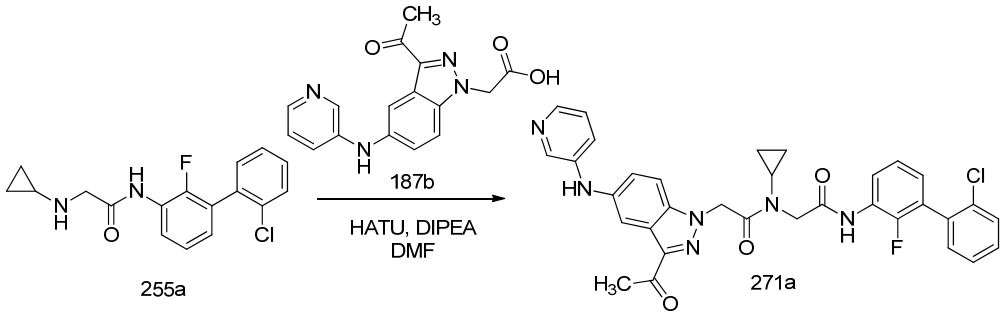
Esquema 270



Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**270a**)

El compuesto **270a** se preparó a partir de N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**255a**) (80 mg, 0,25 mmol) y ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)acético (**97b**) (78 mg, 0,25 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA-80 en DCM 0 a 40 %], 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**270a**) (35 mg, 0,06 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.06 - 7.93 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 4H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.07 - 0.99 (m, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.77; MS (ES+): 611.6 (M+1); MS(ES-): 645.5 (M+Cl).

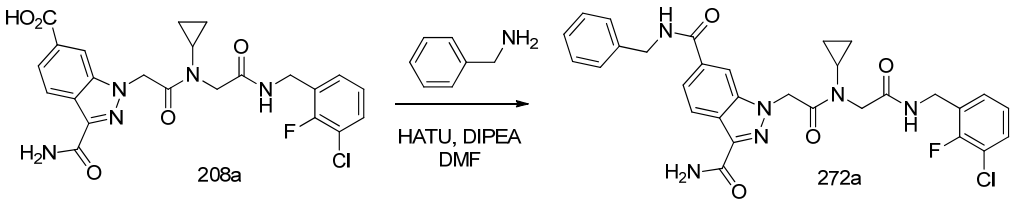
Esquema 271



Preparación de 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**271a**)

El compuesto **271a** se preparó a partir de N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**255a**) (65 mg, 0,2 mmol) y ácido 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)acético (**187b**) (63 mg, 0,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA-80 en DCM 0 a 40 %], 2-(3-acetil-5-(piridin-3-ilamino)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**271a**) (40 mg, 0,07 mmol, 32 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.02-7.94 (m, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.51 – 7.37 (m, 4H), 7.31 – 7.20 (m, 3H), 7.13 – 7.02 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.22 – 3.11 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.11 – 1.00 (m, 2H), 1.00 – 0.88 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.71; MS (ES+): 611.6 (M+1), MS (ES-): 645.5 (M+Cl).

Esquema 272

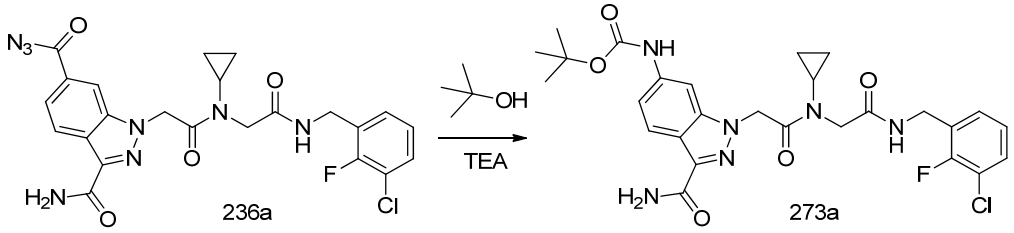


Preparación de N6-bencil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3,6-dicarboxamida (**272a**)

El compuesto **272a** se preparó a partir de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxílico (**208a**) (50 mg, 0,1 mmol) y fenilmetanamina (0,016 ml, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo, después de la

preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (8 g), que se eluyó con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)], N6-bencil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3,6-dicarboxamida (**272a**) (36 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.55 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.26 – 8.19 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.16 (m, 8H), 7.08 (td, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.30 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.19 – 2.98 (m, 1H), 1.06 – 0.87 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.57; MS (ES-): 625.5 & 627.6 (M+Cl).

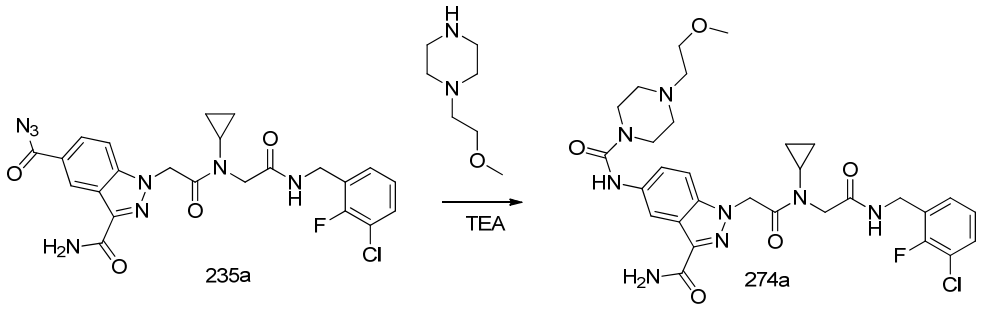
Esquema 273



Preparación de ter-butil (3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-il)carbamato (**273a**)

El compuesto **273a** se preparó a partir de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carbonil azida (**236a**) (210 mg, 0,4 mmol) y 2-metilpropan-2-ol (0,23 ml, 2,4 mmol) usando TEA (0,11 ml, 0,8 mmol) como base, de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129, para obtener después de preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/10 % de metanol en acetato de etilo (1:0 a 1:1)] ter-butil (3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-il)carbamato (**273a**) (96 mg, 42 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.53 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (td, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 – 7.07 (m, 3H), 5.58 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.16 – 2.99 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.07 – 0.83 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.65; MS (ES^{+}): 595.5 & 597.5 (M+Na); MS (ES-): 607.4 & 609.4 (M+Cl).

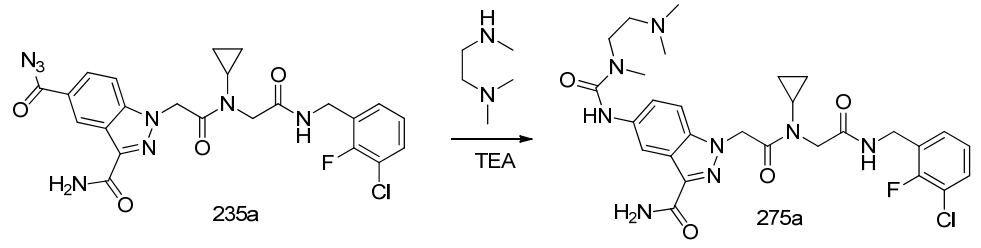
Esquema 274



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**274a**)

El compuesto **274a** se preparó a partir de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**235a**) (460 mg, 0,44 mmol) y 1-(2-metoxietil)piperazina (126 mg, 0,87 mmol) usando TEA (0,24 ml, 1,75 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] y luego HPLC preparativa [columna C_{18}, que se eluyó con CH_3CN en agua (que contenía 0,1 % de TFA) 0-100 %], 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**274a**) (25 mg, 0,04 mmol, 9 % de rendimiento) sólido blanco como una sal de TFA; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.23 – 8.12 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 – 7.41 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.18 – 7.07 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.49 – 3.42 (m, 5H), 3.35 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.14 – 2.97 (m, 1H), 2.47 – 2.38 (m, 4H), 1.04 – 0.94 (m, 2H), 0.94 – 0.81 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -73.44 (pico de TFA), -121.60; MS (ES+): 643.6 (M+1).

Esquema 275

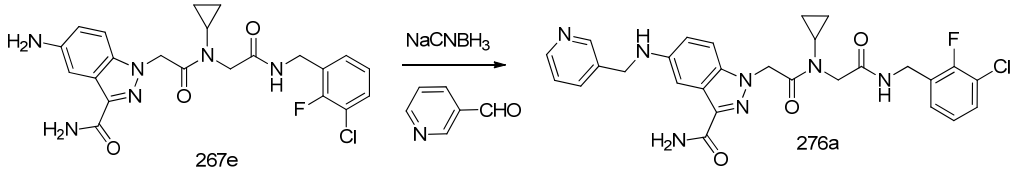


Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(2-(dimetilamino)etil)-3-metilureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**275a**)

El compuesto **275a** se preparó a partir de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-

fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**235a**) (500 mg, 0,47 mmol) y N1,N1,N2-trimetiletan-1,2-diamina (97 mg, 0,95 mmol) usando TEA (0,27 ml, 1,9 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] y luego HPLC preparativa [columna C_{18}, que se eluyó con CH_3CN en agua (que contenía 0,1 % de TFA) 0-100 %], 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-(2-(dimetilamino)etil)-3-metilureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**275a**) (22 mg, 0,04 mmol, 8 % de rendimiento) sólido blanco como una sal de TFA; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.50 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.21 – 8.13 (m, 1H), 7.61 (bs, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 7.18 – 7.08 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.41 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.12 – 3.01 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.47 – 2.41 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.03 – 0.95 (m, 2H), 0.95 – 0.87 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -73.44 (pico de TFA), -121.61; MS (ES+): 601.6 (M+1); MS (ES-): 599.5 (M-1).

Esquema 276

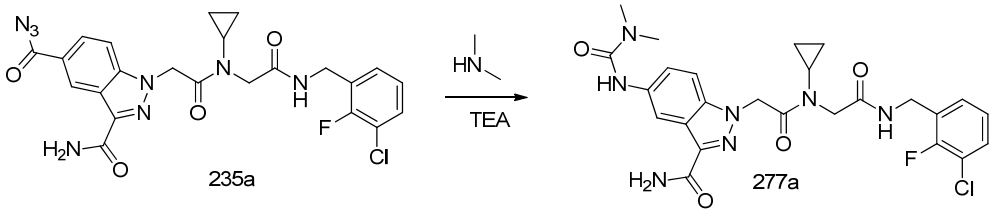


Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-((piridin-3-ilmetil)amino)-1H-indazol-3-carboxamida (**276a**)

A una solución de 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**267e**) (100 mg, 0,21 mmol) en DMF (2 ml) y ácido acético (1 ml) se agregó nicotinaldehído (230 mg, 0,21 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución de color rojo se agregó en porciones cianoborohidruro de sodio (130 mg, 0.21 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] para obtener 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-((piridin-3-ilmetil)amino)-1H-indazol-3-carboxamida (**276a**) (40 mg, 0,07 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, 1H),

8.54 – 8.43 (m, 2H), 7.90 – 7.81 (m, 1H), 7.51 – 7.33 (m, 5H), 7.27 – 7.06 (m, 4H), 6.93 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.39-4.28 (m, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.10 – 2.98 (m, 1H), 1.01 – 0.93 (m, 2H), 0.93 – 0.84 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121.60; MS (ES+): 564.5 (M+1), 586.5 (M+Na), MS (ES-): 598.4, 600.4 (M+Cl).

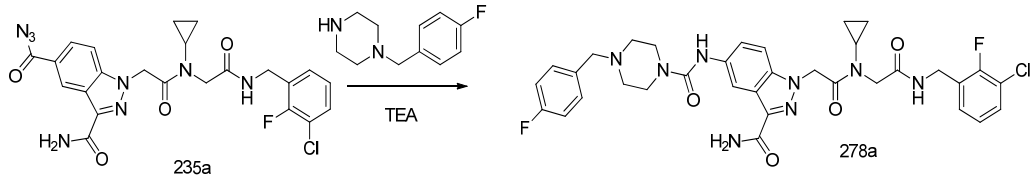
Esquema 277



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-dimetilureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**277a**)

El compuesto **277a** se preparó a partir de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**235a**) (500 mg, 0,47 mmol) y dimetilamina (2M en THF) (0,47 ml, 0,95 mmol) usando TEA (0,27 ml, 1,9 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] y luego HPLC preparativa [columna C_{18}, que se eluyó con CH_3CN en agua (que contenía 0,1 % de TFA) 0-100 %], 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-dimetilureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**277a**) (26 mg, 0,048 mmol, 11 % de rendimiento) sólido blanco como una sal de TFA; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.21 – 8.15 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.10 – 3.00 (m, 1H), 2.94 (s, 6H), 1.04 – 0.95 (m, 2H), 0.95 – 0.85 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.47 (pico de TFA), -121.61; MS (ES+) 544.5 (M+1); (ES-) 542.5 (M-1).

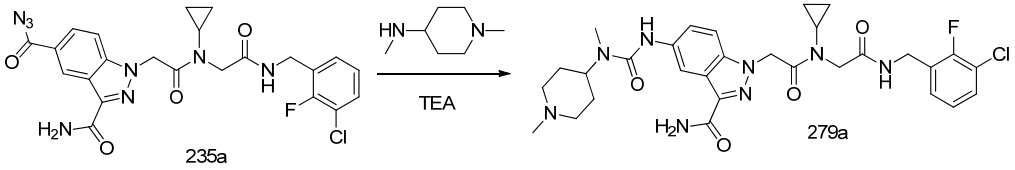
Esquema 278



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**278a**)

El compuesto **278a** se preparó a partir de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**235a**) (750 mg, 0,71 mmol) y 1-(4-fluorobencil)piperazina (276 mg, 1,423 mmol) usando TEA (0,4 ml, 2,85 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] y luego HPLC preparativa [columna C_{18}, que se eluyó con CH_3CN en agua (que contenía 0,1 % de TFA) 0-100 %], 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**278a**) (35 mg, 6 % de rendimiento) sólido blanco como una sal de TFA; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.52 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.25 – 8.12 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 4H), 7.46 (td, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 3H), 7.28 – 7.18 (m, 1H), 7.18 – 7.08 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.36 – 4.17 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.45- 2.98 (m, 7H), 1.07 – 0.96 (m, 2H), 0.96 – 0.85 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -74.05 (pico de TFA), -111.72, -121.59; MS (ES+) 693.6 (M+1).

Esquema 279

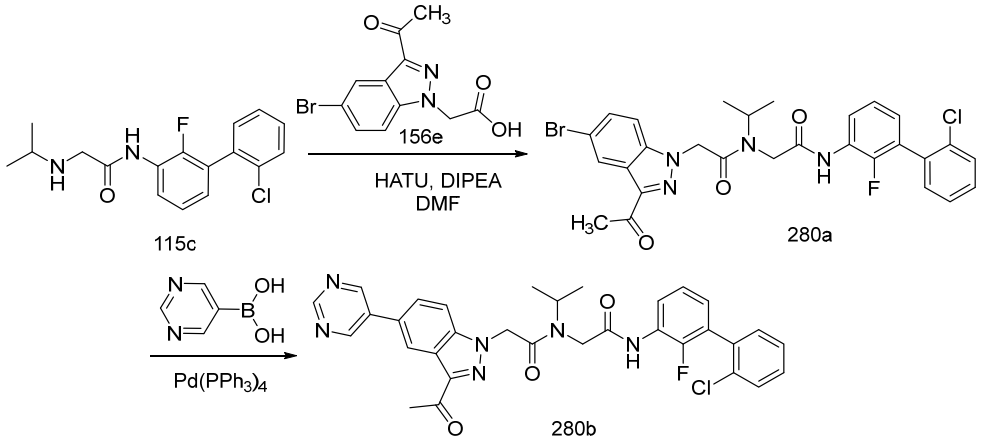


Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**279a**)

El compuesto **279a** se preparó a partir de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**235a**) (500 mg, 0,47 mmol) y N,1-dimetilpiperidin-4-amina (122 mg, 0,95 mmol), usando TEA (0,13 ml, 0,95 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] y luego HPLC preparativa [columna C_{18}, que se eluyó con CH_3CN en agua (que contenía 0,1 % de TFA) 0-100 %], 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**279a**) (68 mg, 19 % de rendimiento) sólido blanco como una sal de TFA; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.55 – 8.44 (m, 2H), 8.22 – 8.16 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.51 – 7.41 (m, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.27

– 7.19 (m, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.36 – 4.29 (m, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.56 – 3.40 (m, 2H), 3.16 – 2.98 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.79 y 2.78 (2s, 3H), 2.04 – 1.86 (m, 2H), 1.86 – 1.74 (m, 2H), 1.02 – 0.94 (m, 2H), 0.94 – 0.85 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.93 (pico de TFA), -121.60; MS (ES+): 627.6 (M+1).

Esquema 280



Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**280b**)

Etapa 1: Preparación de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**280a**)

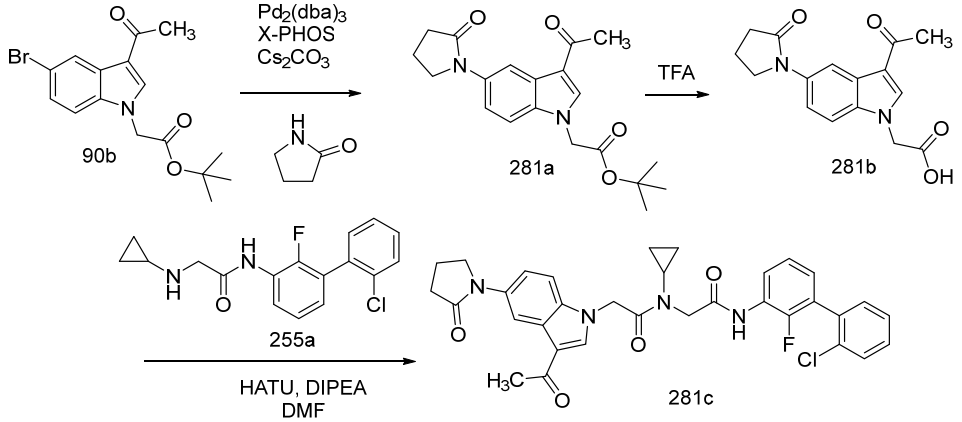
El compuesto **280a** se preparó a partir de N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(isopropilamino)acetamida (**115c**) (190 mg, 0,59 mmol) y ácido 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)acético (**156e**) (160 mg, 0,54 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM de 0 a 30 %], 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**280a**) (280 mg, 0,47 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 y 9.74 (2s, 1H), 8.11 y 7.94 (2t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.54 (m, 4H), 7.54 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 7.01 (m, 2H), 5.78 y 5.60 (2s, 2H), 4.70 - 4.55 y 4.38 - 4.23 (2m, 1H), 4.46 y 4.08 (2s, 2H), 2.62 y 2.61 (2s, 3H), 1.28 y 1.07 (2d, J = 6.8 Hz, 6H); MS (ES-): 635.3, 637.3 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**280b**)

El compuesto **280b** se preparó a partir de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**280a**) (120 mg, 0,20 mmol), y ácido pirimidin-5-ilborónico (0,025 g, 0,200 mmol) de acuerdo

con el procedimiento informado en Esquema 100. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM de 0 a 30 %], 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**280b**) (55 mg, 0,09 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.28 y 9.75 (2s, 1H), 9.23 y 9.22 (2s, 1H), 9.19 y 9.17 (2s, 2H), 8.50 – 8.48 y 8.50 – 8.43 (2m, 1H), 8.18 – 7.80 (m, 3H), 7.67 – 7.00 (m, 6H), 5.83 y 5.64 (2s, 2H), 4.72 – 4.58 y 4.41 – 4.28 (2m, 1H), 4.49 y 4.10 (2s, 2H), 2.66 y 2.65 (2s, 3H), 1.30 y 1.08 (2d, J = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.91; MS (ES-): 597.4 (M-1), 633.5 (M+Cl).

Esquema 281



Preparación de 2-(3-acetil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**281c**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 2-(3-acetil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indol-1-il)acetato (**281a**)

El compuesto **281a** se preparó a partir de ter-butil 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indol-1-il)acetato (**90b**) (500 mg, 1,42 mmol) y pirrolidin-2-ona (121 mg, 1,42 mmol), de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 92. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (24 g), que se eluyó con metanol en DCM de 0 a 100 %], ter-butil 2-(3-acetil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indol-1-il)acetato (**281a**) (256 mg, 0,72 mmol, 51 % de rendimiento) como una cera marrón; MS (ES+): 357.4 (M+1), 379.4 (M+Na); MS (ES-): 391.3 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3-acetil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indol-1-il)acético (**281b**)

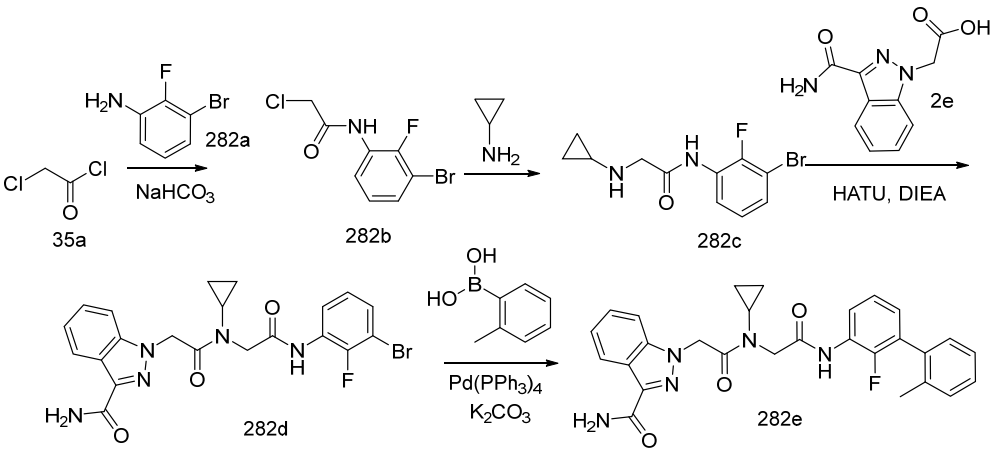
El compuesto **281b** se preparó a partir de ter-butil 2-(3-acetil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indol-1-il)acetato (**281a**) (256 mg, 0,72 mmol) usando TFA (1,66 ml, 21,55

mmol), de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2. Esto produjo después de la preparación ácido 2-(3-acetil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indol-1-il)acético (**281b**) (298 mg, 0,72 mmol, 100 % de rendimiento) sólido amarillo como una sal de TFA; MS (ES+): 323.4 (M+Na); MS (ES-): 299.3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 2-(3-acetil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**281c**)

El compuesto **281c** se preparó a partir de ácido 2-(3-acetil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indol-1-il)acético (**281b**) (150 mg, 0,36 mmol) y N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**255a**) (138 mg, 0,43 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [Primera columna: gel de sílice (24 g), que se eluyó con metanol en DCM 0-20 %; Segunda columna: gel de sílice (24 g), que se eluyó con acetato de etilo/metanol (9:1) en hexanos 0-100 %]], 2-(3-acetil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**281c**) (25 mg, 0,042 mmol, 12 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 – 8.22 (m, 1H), 8.03-7.96 (m, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 2H), 7.52 – 7.36 (m, 4H), 7.25 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.20 – 3.07 (m, 1H), 2.52 – 2.43 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.17 – 2.01 (m, 2H), 1.07 – 0.91 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.79; MS (ES+): 601.5 (M+1), 623.5 (M+Na); MS (ES-): 599.5 (M-1).

Esquema 282



Preparación de 1-(2-(ciclopropil(2-((2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**282e**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-cloroacetamida (**282b**)

A una solución bifásica de 3-bromo-2-fluoroanilina (**282a**) (5 g, 26,3 mmol) en EtOAc (100 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 ml) se agregó clorocloruro de acetilo (**35a**) (2,11 ml, 26,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para obtener N-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-cloroacetamida (**282b**) (7 g, 26,3 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.27 (s, 1H), 7.85 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.1, 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H); MS (ES-): 264.1, 266.1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de N-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**282c**)

El compuesto **282c** se preparó a partir de N-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-cloroacetamida (**282b**) (5,0 g, 18,76 mmol) y ciclopropilamina (3,31 ml, 46,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 35. Esto produjo después de la preparación N-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**282c**) (5,3 g, 18,46 mmol, 98 % de rendimiento) como un jarabe espeso que se usó como tal sin purificación; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (bs, 1H), 7.99 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.1, 6.5, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.18 (m, 1H), 0.43 - 0.35 (m, 2H), 0.35 - 0.26 (m, 2H).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-((2-((3-bromo-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**282d**)

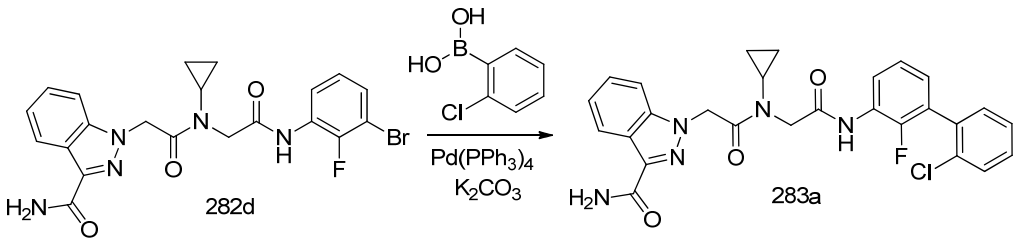
El compuesto **282d** se preparó a partir de ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (2,52 g, 11,5 mmol) y N-(3-bromo-2-fluorofenil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**282c**) (3 g, 10,45 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo después de la preparación 1-(2-((2-((3-bromo-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**282d**) (4 g, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco que se usó como tal sin purificación adicional; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.18 (dt, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (dt, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 3H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 7.12 (td, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.18 – 3.05 (m, 1H), 1.08 – 0.99 (m, 2H), 0.99 – 0.92 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -118.11; MS (ES+) 488.4, 490.4 (M+1), 510.3, 512.3 (M+Na), MS (ES-): 522.3, 524.3 (M+Cl).

Etapa 4: Preparación de 1-(2-(ciclopropil(2-((2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**282e**)

El compuesto **282e** se preparó a partir de 1-(2-((2-((3-bromo-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida

(**282d**) (150 mg, 0,31 mmol) y ácido o-tolilborónico (50 mg, 0,37 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 100. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12g), que se eluyó con DMA80 en DCM de 0 a 20 %], 1-(2-(ciclopropil(2-((2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**282e**) (85 mg, 0,17 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.18 (dt, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.74 (bs, 1H), 7.67 (dt, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.15 (m, 6H), 7.06-6.99 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.19 – 3.07 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.03 (s, 2H), 1.00 – 0.91 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -127.47; MS (ES+) 500.5 (M+1), MS (ES-): 498.5 (M-1), 534.4 (M+Cl).

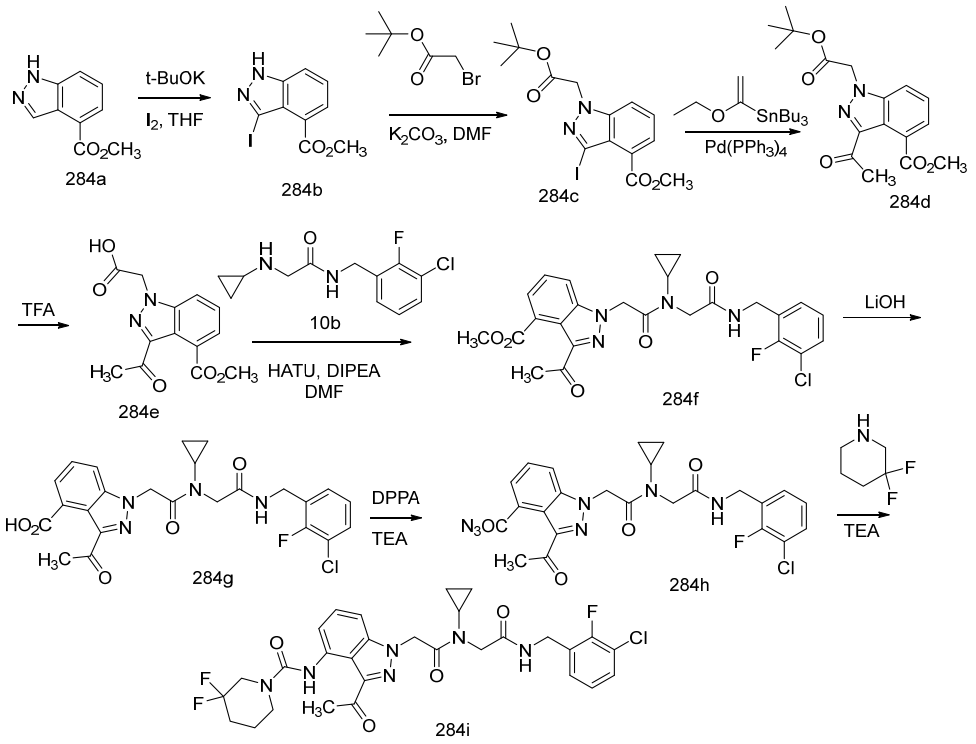
Esquema 283



Preparación de 1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**283a**)

El compuesto **283a** se preparó a partir de 1-(2-((2-((3-bromo-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**282d**) (150 mg, 0,31 mmol) y ácido 2-clorofeniborónico (62 mg, 0,38 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 100. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 20 %], 1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**283a**) (95 mg, 0,18 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.18 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 8.04-7.91 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.52-7.34 (m, 5H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 7.12 – 7.03 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.19 – 3.06 (m, 1H), 1.07 – 1.00 (m, 2H), 1.00 – 0.92 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.75; MS (ES+): 520.4 (M+1), 542.4 (M+Na); MS (ES-): 518.4 (M-1).

Esquema 284



Preparación de N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida (**284i**)

Etapa 1: Preparación de metil 3-iodo-1H-indazol-4-carboxilato (**284b**)

El compuesto **284b** se preparó a partir de metil 1H-indazol-4-carboxilato (**284a**) (5 g, 28,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 132. Esto produjo, después de preparación y purificación mediante cromatografía de flash [gel de sílice, (40 g) que se eluyó con EtOAc en hexano 0-60 %], metil 3-iodo-1H-indazol-4-carboxilato (**284b**) (6,6 g, 21.85 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.89 (s, 1H), 7.87 – 7.74 (m, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 4.00 (s, 3H); MS (ES$^+$) 303.2 (M+1); (ES-) 301.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-iodo-1H-indazol-4-carboxilato (**284c**)

El compuesto **284c** se preparó a partir de metil 3-iodo-1H-indazol-4-carboxilato (**132b**) (6,6 g, 21,85 mmol) y *ter*-butil 2-bromoacetato (6,39 g, 32,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 56. Esto produjo, después de la preparación y trituración del sólido con metanol (5 ml), metil 1-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-3-iodo-1*H*-indazol-4-carboxilato (**284c)** (6,6 g, 15,86 mmol, 73 % de

rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.64 – 7.43 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); MS (ES$^+$) 417.4 (M+1), 439.3 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de metil 3-acetil-1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxilato (**284d**)

El compuesto **284d** se preparó a partir de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-iodo-1H-indazol-4-carboxilato (**284c**) (2,05 g, 4,91 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 y la Etapa 2 del Esquema 206. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía de flash [gel de sílice, (40 g) que se eluyó con EtOAc en hexano 0-50 %], metil 3-acetil-1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxilato (**284d**) (1,44 g, 4,33 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 7.1, 0.9 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.42 (s, 9H); MS (ES+) 333.3 (M+1); 355.3 (M+Na); (ES-) 331.3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(3-acetil-4-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acético (**284e**)

El compuesto **284e** se preparó a partir de metil 3-acetil-1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxilato (**284d**) (1,44 g, 4,33 mmol) y TFA (2,0 ml, 26,0 mmol), de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2. Esto produjo después de la preparación ácido 2-(3-acetil-4-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acético (**284e**) (1,11 g, 4,02 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido marrón, que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+) 277.3 (M+1).

Etapa 5: Preparación de metil 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxilato (**284f**)

El compuesto **284f** se preparó a partir de ácido 2-(3-acetil-4-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acético (**284e**) (788 mg, 2,85 mmol) y N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (769 mg, 3,00 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (12g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 30 %], metil 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxilato (**284f**) (950 mg, 1,85 mmol, 65 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ES$^-$) 513.5 (M-1).

Etapa 6: Preparación de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxílico (**284g**)

El compuesto **284g** se preparó a partir de metil 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-

fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxilato (**284f**) (850 mg, 1,651 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (416 mg, 9,90 mmol) en agua (10 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 129. Esto produjo después de la preparación ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxílico (**284g**) (827 mg, 1,65 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.86 – 7.78 (m, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 3H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.10 (td, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.19 – 3.03 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.12 – 0.99 (m, 2H), 0.98 – 0.83 (m, 2H); **^{19}F NMR** (282 MHz, DMSO-d_6) δ -74.96 (pico de TFA), -121.61; MS (ES+): 501.4 (M+1), (ES-): 499.3 (M-1).

Etapa 7: Preparación de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carbonil azida (**284h**)

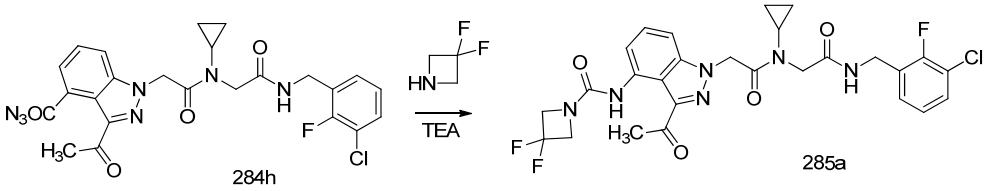
El compuesto **284h** se preparó a partir de ácido 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxílico (**284g**) (320 mg, 0,639 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 129. Esto produjo después de la preparación 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carbonil azida (**284h**) (300 mg, 0,57 mmol, 89 % de rendimiento) que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES-): 560.3 (M+Cl).

Etapa 8: Preparación de N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida (**284i**)

El compuesto **284i** se preparó a partir de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carbonil azida (**284h**) (150 mg, 0,285 mmol) y 3,3-difluoropiperidin clorhidrato (90 mg, 0,57 mmol) usando TEA (0,16 ml, 1,14 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129, para obtener, después de preparación y purificación mediante cromatografía en columna [Primera columna: gel de sílice (12g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %, Segunda columna: gel de sílice (12g), que se eluyó con acetato de etilo/metanol (9:1) en hexanos 0 a 100 %], N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida (**284i**) (20 mg, 0,032 mmol, 11,33 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 8.48 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.14 – 8.02 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 – 7.17

(m, 2H), 7.15 – 7.05 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.91 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.72 – 3.56 (m, 2H), 3.19 – 3.07 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.20 – 2.02 (m, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.09 – 0.96 (m, 2H), 0.96 – 0.82 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -101.19; -121.60; MS (ES+): 641.5 (M+Na); (ES-): 617.4 (M-1).

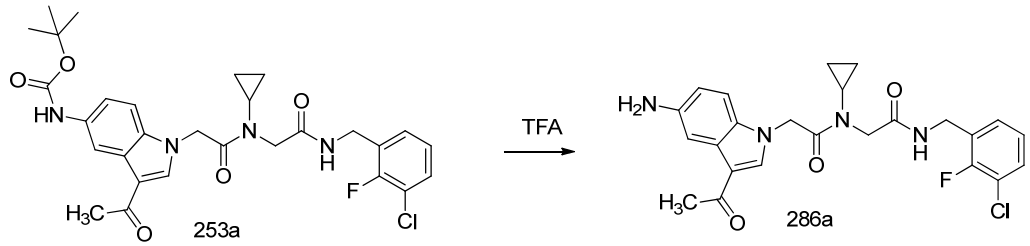
Esquema 285



Preparación de N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-il)-3,3-difluoroazetidin-1-carboxamida (**285a**)

El compuesto **285a** se preparó a partir de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carbonil azida (**284h**) (150 mg, 0,285 mmol) y 3,3-difluoroazetidin clorhidrato (73,9 mg, 0,570 mmol) usando TEA (0,16 ml, 1,14 mmol) como base, de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129, para obtener después de preparación y purificación doble mediante cromatografía en columna [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-il)-3,3-difluoroazetidin-1-carboxamida (**285a**) (25 mg, 0,042 mmol, 15 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.48 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 7.16 – 7.03 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.54 (t, *J* = 12.6 Hz, 4H), 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.19 – 3.06 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.09 – 0.97 (m, 2H), 0.97 – 0.84 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -99.58; -121.59; MS (ES+): 591.5 (M+1); MS (ES-): 589.4 (M-1); 625.5 (M+Cl).

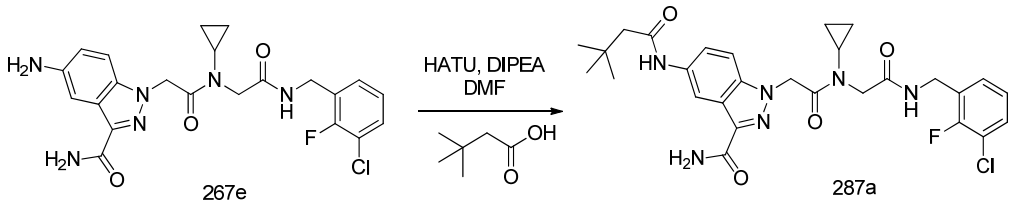
Esquema 286



Preparación de 2-(3-acetil-5-amino-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**286a**)

El compuesto **286a** se preparó a partir de ter-butil (3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)carbamato (**253a**) (20 mg, 0,035 mmol) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,16 ml, 2,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (4 g), que se eluyó con diclorometano/DMA 80 (1:0 a 3:1)], 2-(3-acetil-5-amino-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**286a**) (12 mg, 73 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 2H), 6.54 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.15 – 2.96 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.04 – 0.79 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.63; MS (ES+): 471.4 (M + 1); MS (ES-): 505.3 & 507.2 (M+Cl).

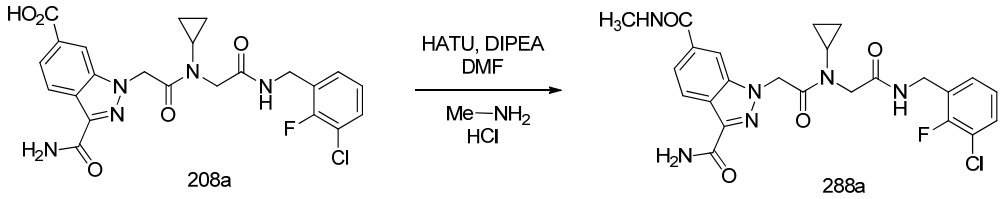
Esquema 287



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-dimetilbutanamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**287a**)

El compuesto **287a** se preparó a partir de 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**267e**) (50 mg, 0,11 mmol) y ácido 3,3-dimetilbutanoico (0,016 ml, 0,12 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (4 g), que se eluyó con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)], 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-dimetilbutanamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**287a**) (50 mg, 83 %). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.50 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.45 – 8.44 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 2H), 7.45 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.2, 6.7, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (td, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.13 – 2.97 (m, 1H), 2.20 (s, 2H), 1.04 (s, 9H), 1.02 – 0.85 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59; MS (ES+): 571.5 (M+1); 593.5 & 595.5 (M+Na).

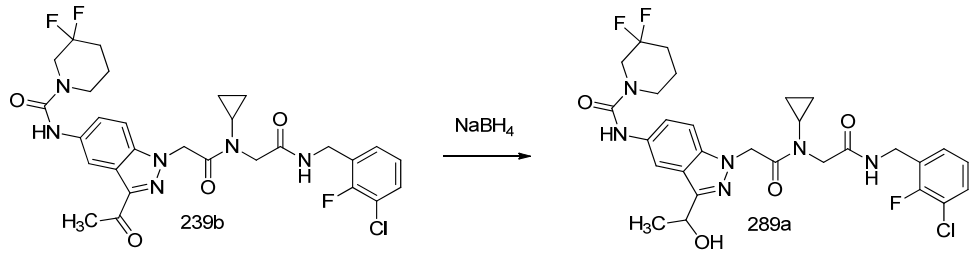
Esquema 288



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-N6-metil-1H-indazol-3,6-dicarboxamida (**288a**)

El compuesto **288a** se preparó a partir de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxílico (**208a**) (50 mg, 0,1 mmol) y metanamina clorhidrato (10 mg, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (4 g), que se eluyó con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)], 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-N6-metil-1H-indazol-3,6-dicarboxamida (**288a**) (12 mg, 23 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 8.14 – 8.12 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 7.10 – 7.04 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.18 – 3.03 (m, 1H), 2.80 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.09 – 0.78 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62; MS (ES-): 549.3 & 551.5 (M+Cl).

Esquema 289

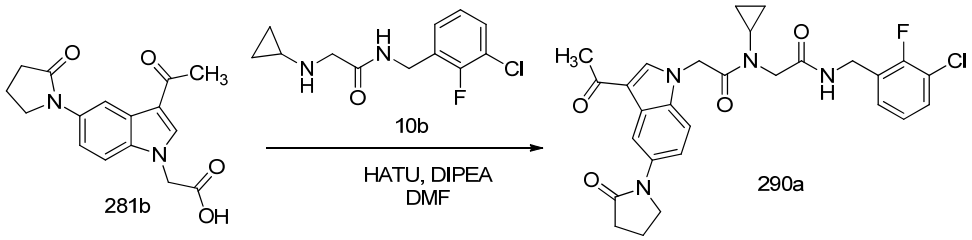


Preparación de N-(1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-(1-hidroxietil)-1H-indazol-5-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida (**289a**)

A una suspensión de N-(3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida (**239b**) (50 mg, 0,08 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó borohidruro de sodio (12 mg, 0,32 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), la capa orgánica se combinó, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en

columna flash [sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 en DCM de 0 a 40 %] para obtener N-(1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-(1-hidroxietil)-1H-indazol-5-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida (**289a**) (30 mg, 0,048 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 7.18 – 7.08 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.33 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.10 – 4.96 (m, 1H), 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.81 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.52 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.12 – 2.97 (m, 1H), 2.17 – 1.94 (m, 2H), 1.79 – 1.63 (m, 2H), 1.52 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.04 – 0.93 (m, 2H), 0.93 – 0.83 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -101.13, -121.65; MS (ES+): 643.5 (M+Na); (ES-): 619.5 (M-1).

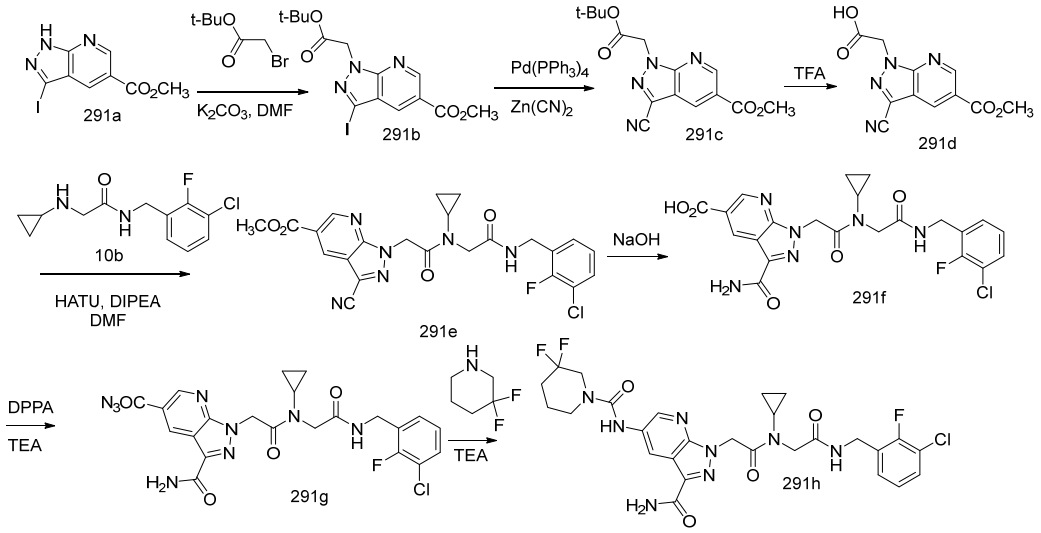
Esquema 290



Preparación de 2-(3-acetil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**290a**)

El compuesto **290a** se preparó a partir de ácido 2-(3-acetil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indol-1-il)acético (**281b**) (138 mg, 0,33 mmol) y N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (128 mg, 0,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluyó con acetato de etilo/metanol (9:1) en hexanos 0-100 %]], 2-(3-acetil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**290a**) (26 mg, 0,05 mmol, 14 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 7.28 – 7.18 (m, 1H), 7.15 – 7.04 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.17 – 3.00 (m, 1H), 2.54 – 2.46 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.09 (p, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.02 – 0.85 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.63; MS (ES+): 539.5 (M+1), 561.5 (M+Na); MS (ES-): 537.4 (M-1); 573.4 (M+Cl).

Esquema 291



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (**291h**)

Etapa 1: Preparación de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato (**291b**)

El compuesto **291b** se preparó a partir de metil 3-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato (**291a**) (950 mg, 3,13 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 56. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (24 g), que se eluyó con hexanos/EtOAc (1:0 a 2:1)], metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato (**291b**) (595 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+); 440.3 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato (**291c**)

El compuesto **291c** se preparó a partir de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-iodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato (**291b**) (341 mg, 0,82 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 207. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (24 g), que se eluyó con hexanos/EtOAc (1:0 a 3:1)], metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato (**291c**) (188 mg, 73 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+): 339.3 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(3-ciano-5-(metoxicarbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético (**291d**)

El compuesto **291d** se preparó a partir de metil 1-(2-(ter-butoxi)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato (**291c**) (293 mg, 0,93 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2. Esto produjo después de la preparación ácido 2-(3-ciano-5-(metoxicarbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético (**291d**) como una goma marrón que se usó como tal sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de metil 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato (**291e**)

El compuesto **291e** se preparó a partir de ácido 2-(3-ciano-5-(metoxicarbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético (**291d**) (241 mg, 0,93 mmol) y N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (285 mg, 1,11 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo, después de la preparación y purificación mediante columna flash [sílice (24 g), que se eluyó con hexanos/10 % de metanol en acetato de etilo (1:0 a 1:1)], metil 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato (**291e**) (338 mg, 73 % de rendimiento) como una goma marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 1H), 7.29 – 7.06 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 4.32 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.15 – 3.05 (m, 1H), 1.04 – 0.86 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.57; MS (ES+): 499.4 (M+1).

Etapa 5: Preparación de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (**291f**)

El compuesto **291f** se preparó a partir de metil 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato (**291e**) (326 mg, 0,65 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 43. Esto produjo después de la preparación ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (**291f**) (200 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 7.12 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.31 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.16 – 2.98 (m, 1H), 1.03 – 0.85 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.56; MS (ES+):503.4 (M+1); 525.4 y 527.4 (M+Na).

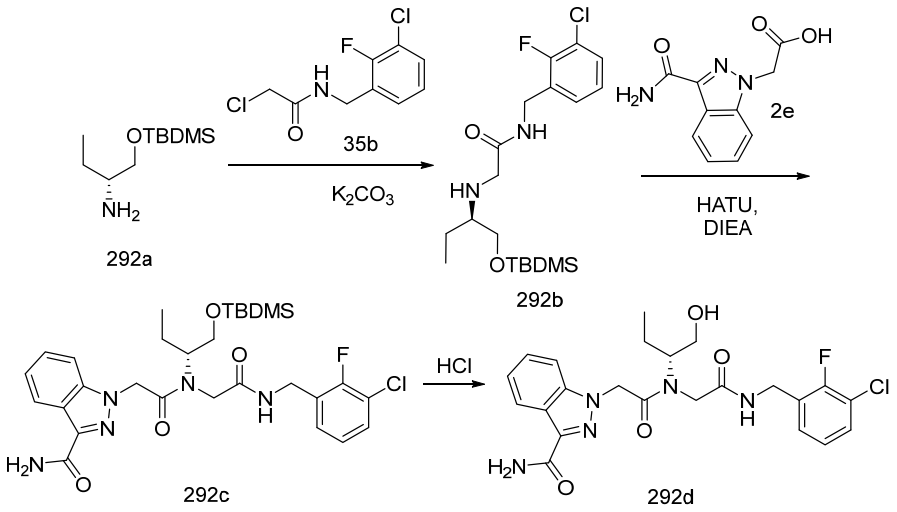
Etapa 6: Preparación de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil azida (**291g**)

El compuesto **291g** se preparó a partir de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (**291f**) (100 mg, 0,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 129. Esto produjo después de la preparación 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil azida (**291g**) que se usó como tal sin purificación adicional.

Etapa 7: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (**291h**)

El compuesto **291h** se preparó a partir de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil azida (**291g**) (105 mg, 0,2 mmol) y 3,3-difluoropiperidin clorhidrato (63 mg, 0,4 mmol) usando TEA (0,11 ml, 0,8 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 para obtener después de preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice (8 g), que se eluyó con DCM en metanol (1:0 a 9:1)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (**291h**) (15 mg, 12 % de rendimiento para las dos etapas) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 2H), 7.28 – 7.17 (m, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.32 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.84 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 3.13 – 3.00 (m, 1H), 2.19 – 1.93 (m, 2H), 1.81 – 1.61 (m, 2H), 1.04 – 0.75 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -101.19, -121.59; MS (ES+): 643.5 (M+Na); (ES-): 655.5 y 657.5 (M+Cl).

Esquema 292



Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxibutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**292d**)

Etapa 1: Preparación de (R)-2-((1-((ter-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)amino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**292b**)

El compuesto **292b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (3**5b**) (300 mg, 1,27 mmol) y (R)-1-((ter-butildimetilsilil)oxi)butan-2-amina (**292a**) (284 mg, 1,4 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento informado en Gant, Thomas G. y Sarshar, Sepehr; en la solicitud internacional PCT, 2009032843). Esto produjo después de la preparación (R)-2-((1-((ter-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)amino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**292b**) como un aceite incoloro que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+): 403.4 (M+1); MS (ES-): 401.4 (M-1), 437.4 (M+Cl).

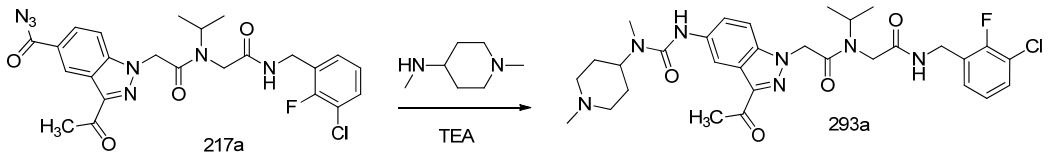
Etapa 2: Preparación de (R)-1-(2-((1-((ter-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**292c**)

El compuesto **292c** se preparó a partir de (R)-2-((1-((ter-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)amino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**292b**) (300 mg, 0,74 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (163 mg, 0,74 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (24 g), que se eluyó con metanol en DCM de 0-20 %] (R)-1-(2-((1-((ter-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**292c**) (171 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 604.5 (M+1); 626.5 (M+Na); MS (ES-): 602.5 (M-1).

Etapa 3: Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxibutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**292d**)

A una solución agitada de (R)-1-(2-((1-((ter-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**292c**) (162 mg, 0,27 mmol) en MTBE (10 ml) se agregó a temperatura ambiente HCl concentrado (0,223 ml, 2,68 mmol) y se agitó por 1 h. La reacción se concentró al vacío hasta secarse, se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [Primera columna, gel de sílice, (12 g) que se eluyó con acetato de etilo/metanol (9:1) en hexanos de 0-100 %; Segunda columna, gel de sílice, (12 g) que se eluyó con metanol en DCM de 0-10 %)) para obtener (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxibutan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**292d**) (18 mg, 0,04 mmol, 14 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (t, J = 5.7 Hz) & 8.72 (t, J = 5.9 Hz) (2t, 1H), 8.26 – 8.13 (m, 1H), 7.77 & 7.72 (2s, 1H), 7.56 – 6.93 (m, 7H), 5.71 – 3.89 (m) (6H), 4.24 y 3.86 (2s, 2H), 3.65 – 3.33 (m, 2H), 1.58 – 1.40 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz) & 0.75 (t, J = 7.3 Hz) (2t, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.27, -121.59; MS (ES+): 490.4, 492.4 (M+1); MS (ES-): 488.4, 490.3 (M-1), 524.4, 526.4 (M+Cl).

Esquema 293

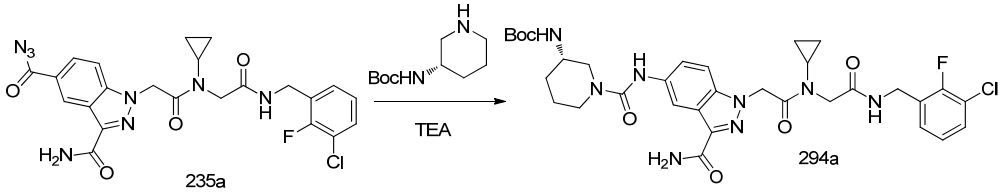


Preparación de 2-(3-acetil-5-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**293a**)

El compuesto **293a** se preparó a partir de 3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**217a**) (500 mg, 0,95 mmol) y N,1-dimetilpiperidin-4-amina (243 mg, 1,9 mmol), usando TEA (0,26 ml, 1,9 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129. Esto produjo después de la preparación, purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] 2-(3-acetil-5-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**293a**) (38 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 5.7 Hz) y 8.35 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 – 8.20 (m, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 1H),

7.54 – 7.00 (m, 4H), 5.63 y 5.47 (2s, 2H), 4.62 – 4.52 y 4.28 – 4.24 (2m, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.6 Hz) y 4.32 (d, *J* = 5.9 Hz) (2d, 2H), 4.17 y 3.85 (2s, 2H), 4.13 – 3.96 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.87 – 2.79 y 2.01 – 1.90 y 1.80 – 1.64 y 1.56 – 1.46 (4m, 11H), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz) y 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.78; MS (ES+) 628.7 (M+1); (ES-) 626.6 (M-1).

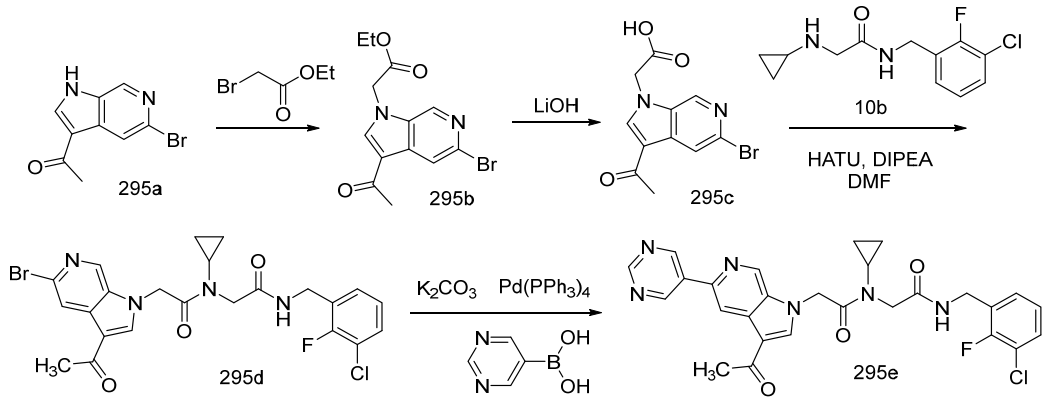
Esquema 294



Preparación de (S)-ter-butil (1-((3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamoil)piperidin-3-il)carbamato (**294a**)

El compuesto **294a** se preparó a partir de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**235a**) (750 mg, 0,71 mmol) y (S)-ter-butilo piperidin-3-ilcarbamato (285 mg, 1,423 mmol), usando TEA (0,2 ml, 1,4 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129. Esto produjo después de la preparación, purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 40 %] seguido de HPLC preparativa [columna C_{18}, que se eluyó con CH_3CN en agua 0-100 %] (S)-ter-butil (1-((3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamoil)piperidin-3-il)carbamato (**294a**) (86 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.50 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.20 – 8.14 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 – 7.42 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.07 (m, 1H), 6.97 – 6.85 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.08 – 3.86 (m, 4H), 3.44 – 3.24 (m, 3H), 3.11 – 2.99 (m, 1H), 2.86 – 2.59 (m, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 1H), 1.77 – 1.64 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.04 – 0.96 (m, 2H), 0.96 – 0.83 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.73 (pico de TFA), -121.62; MS (ES+) 699.7 (M+1); (ES-) 697.7 (M-1).

Esquema 295



Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**295e**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)acetato (**295b**)

El compuesto **295b** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 56 de 1-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)etanona (**295a**) (1,2 g, 5,02 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Hynd, George et al; en la solicitud internacional PCT, 2014174021). Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (24 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 30 %] etil 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)acetato (**295b**) (850 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido naranja claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.18 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) 325.3, 327.3 (M+1), 347.3, 349.3 (M+Na): MS (ES-): 359.2, 361.2 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)acético (**295c**)

El compuesto **295c** se preparó a partir de etil 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)acetato (**295b**) (500 mg, 1,54 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 129. Esto produjo después de la preparación ácido 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)acético (**295c**) (260 mg, 0,88 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido naranja claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.42 (s, 1H), 8.79 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.18 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.46 (s, 3H); MS (ES-): 295.1, 297.1 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**295d**)

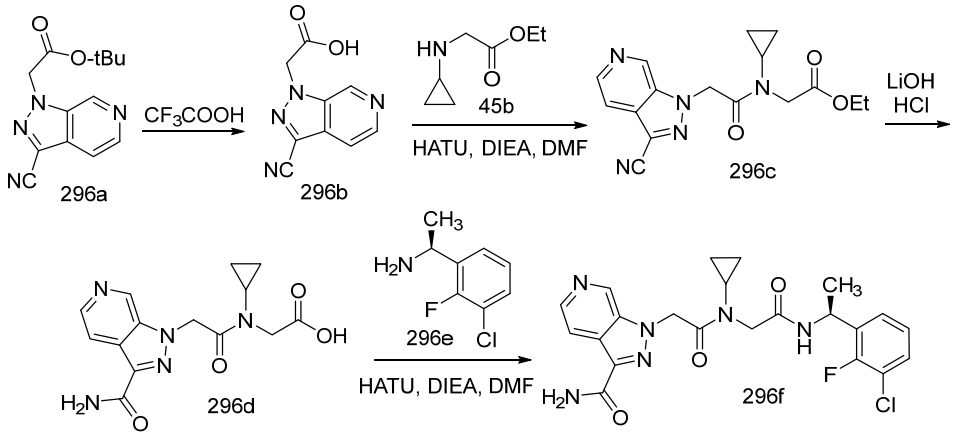
El compuesto **295d** se preparó a partir de ácido 2-(3-acetil-5-bromo-1H-

pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)acético (**295c**) (250 mg, 0,84 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (259 mg, 1,01 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 - DCM 0 a 20 %] 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**295d**) (70 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ δ 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.47 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.14 – 3.03 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.05 – 0.94 (m, 2H), 0.95 – 0.86 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -121.59; MS (ES+) 535.4, 537.4 (M+1); MS (ES-): 569.3, 571.3 (M+Cl).

Etapa 4: Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**295e**)

El compuesto **295e** se preparó a partir de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**295d**) (65 mg, 0,12 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 92. Esto produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con DMA80 - DCM 0 a 20 %] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**295e**) (55 mg, 0,1 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 9.41 (s, 2H), 9.21 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.7, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 7.14 – 7.02 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.18 – 3.06 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.08 – 0.98 (m, 2H), 0.98 – 0.88 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59; MS (ES+): 535.5 (M+1), MS (ES-): 569.4 (M+Cl).

Esquema 296



Preparación de (S)-1-(2-((2-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida (**296f**)

Etapa 1: Preparación de ácido 2-(3-ciano-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético (**296b**)

El compuesto **296b** se preparó a partir de *ter*-butil 2-(3-ciano-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acetato (**296a**) (995 mg, 3,85 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento informado en Altmann, Eva et al; en la solicitud internacional PCT, 2014002058, 03 de enero de 2014) usando TFA (2,5 ml, 2,66 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2. Esto produjo después de la preparación ácido 2-(3-ciano-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il) acético (**296b**) (1,78 g) como una goma marrón que se usó como tal para la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación de etil 2-(2-(3-ciano-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acetato (**296c**)

La reacción de ácido 2-(3-ciano-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)acético (**296b**) (389 mg, 1,93 mmol) con etil 2-(ciclopropilamino)acetato (**45b**) (413 mg, 2,89 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)] etil 2-(2-(3-ciano-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acetato (**296c**) (317 mg, 50 %) como una goma marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.18 – 3.99 (m, 4H), 3.20 – 3.03 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (dd, J = 27.3, 5.5 Hz, 4H); MS (ES+): 350.2 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-(3-carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acético (**296d**)

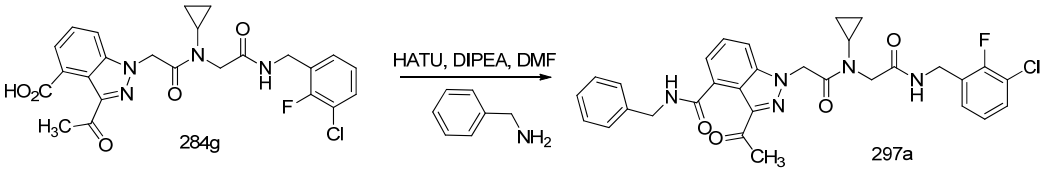
A una solución de etil 2-(2-(3-ciano-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acetato (**296c**) (308 mg, 0,941 mmol) en THF (20 ml) y MeOH

(20,00 ml) se agregó una solución de hidróxido de litio hidrato (242 mg, 5,65 mmol) en agua (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 15 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar THF y metanol. El residuo se trató con agua (15 ml) y se acidificó cuidadosamente con HCl 4 N seguido de concentración hasta secarse para obtener ácido 2-(2-(3-carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acético (**296d**) (660 mg) como una goma marrón que se usó como tal para la siguiente etapa; MS (ES-): 316.2 (M-1).

Etapa 4: Preparación de (S)-1-(2-((2-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida (**296f**)

La reacción de ácido 2-(2-(3-carbamoil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N-ciclopropilacetamido)acético (**296d**) (102 mg, 0,32 mmol) con (S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etanamina clorhidrato (**296e**) (70,8 mg, 0,320 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con diclorometano/metanol (1:0 a 9:1)] (S)-1-(2-((2-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxamida (**296f**) (24 mg, 16 % para las dos etapas) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.15 – 4.96 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.08 – 2.94 (m, 1H), 1.33 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.04 – 0.82 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -122.71; MS (ES+): 495.1 & 497.1 (M+Na); MS (ES-): 471.2 (M–1) & 507.1 (M+Cl).

Esquema 297

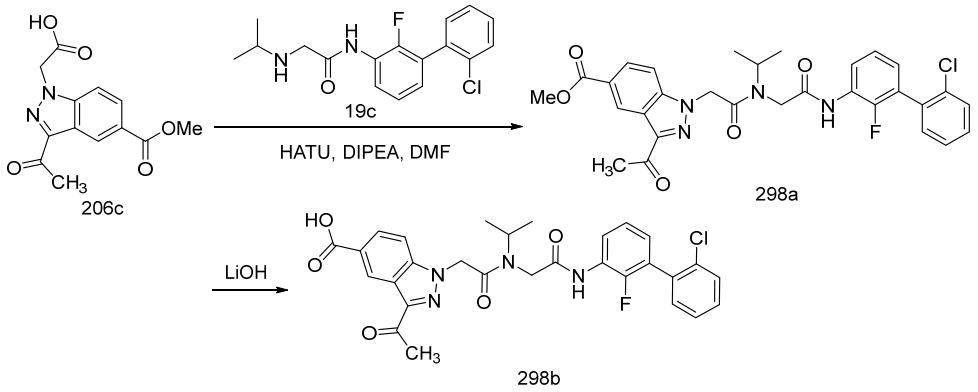


Preparación de 3-acetil-N-bencil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxamida (**297a**)

La reacción de ácido 3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxílico (**284g**) (50 mg, 0,10 mmol) con fenilmetanamina (0,017 ml, 0,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/10 % metanol en acetato de etilo, 1:0 a 1:2] 3-acetil-N-bencil-1-(2-((2-(3-cloro-2-

fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-4-carboxamida como un sólido blanco (**297a**) (21 mg, 36 %). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.48 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.18 (m, 9H), 7.10 (td, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.19 – 3.05 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.09 – 0.84 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.61; MS(ES+): 612.5 & 614.5 (M+Na); MS (ES-): 624.5 & 626.5 (M+Cl).

Esquema 298



Preparación de ácido 3-acetil-1-(2-((2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilamino)-2-oxoetil)(isopropil)-amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**298b**)

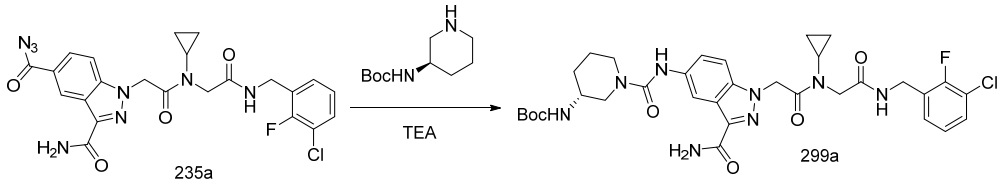
Etapa 1: Preparación de metil 3-acetil-1-(2-((2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**298a**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-5-(metoxicarbonil)-1H-indazol-1-il)acético (**206c**) (2,35 g, 8,51 mmol) con N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (2,1 g, 6,55 mmol de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo un producto crudo. El producto crudo se agitó con 50 % EtOAc-hexano (50 ml) y el sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con EtOAc (2 x 1 ml) para obtener metil 3-acetil-1-(2-((2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**298a**) (3,0 g, 79 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de rotámeros) δ 10.27 y 9.74 (2s, 1H), 8.85 y 8.83 (2dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.16-8.09 y 7.98-7.90 (2m, 1H), 8.07 y 8.02 (2dd, *J* = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.83 – 6.99 (m, 7H), 5.82 y 5.64 (2s, 2H), 4.69 – 4.57 y 4.38 – 4.27 (2m, 1H), 4.47 y 4.09 (2s, 2H), 3.912 y 3.906 (2s, 3H), 2.65 y 2.64 (2s, 3H), 1.29 y 1.07 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H); MS (ES+) 579.5 (M+1), MS(ES-) 613.6 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de ácido 3-acetil-1-(2-((2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilamino)-2-oxoetil)(isopropil) amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**298b**)

La reacción de metil 3-acetil-1-(2-((2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilamino)-2-oxoetil)(isopropil) amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxilato (**298a**) (3 g, 5,18 mmol) con litio hidrato (0,37 g, 15,54 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 129 produjo después de la preparación y purificación ácido 3-acetil-1-(2-((2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**298b**) (2,75 g, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.05 (s, 1H), 10.28 y 9.75 (2s, 1H), 8.83 y 8.81 (2dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.1 – 6.98 (m, 9H), 5.81 y 5.63 (2s, 2H), 4.70 – 4.57 y 4.39 – 4.26 (2m, 1H), 4.47 y 4.09 (2s, 2H), 2.65 y 2.64 (2s, 3H), 1.29 y 1.07 (2d, *J* = 6.8 Hz, 6H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -126.84, -126.96; MS(ES-) 563.5 (M-1), 599.5 (M+Cl).

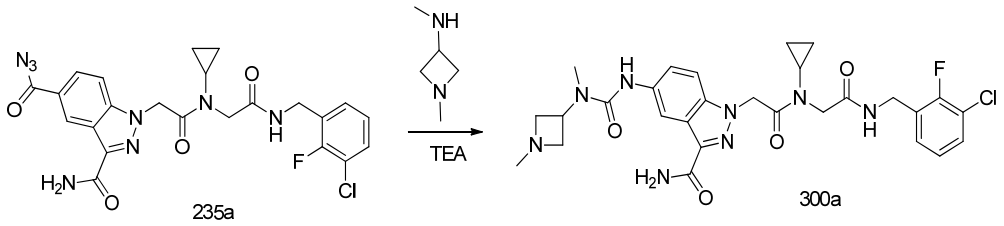
Esquema 299



Preparación de (*R*)-*ter*-butil 1-(3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)-amino)-2-oxoetil)-1*H*-indazol-5-ilcarbamoil)piperidin-3-ilcarbamato (**299a**)

La reacción de 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**235a**) (750 mg, 0,712 mmol) con *(R)-ter*-butilo piperidin-3-ilcarbamato (285 mg, 1,42 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12g), que se eluyó con 0 a 40 % DMA-80 en DCM] y HPLC preparativa [columna C18, que se eluyó con CH_3CN en agua de 0-100 %] (*R*)-*ter*-butil 1-(3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-indazol-5-ilcarbamoil)piperidin-3-ilcarbamato (**299a**) (75 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.50 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.23 – 8.12 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 – 7.42 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.12 – 3.84 (m, 4H), 3.42 – 3.21 (m, 1H), 3.12 – 2.99 (m, 1H), 2.87 – 2.58 (m, 2H), 1.90 – 1.59 (m, 2H), 1.48 – 1.28 (m, 11H), 1.09 – 0.96 (m, 2H), 0.96 – 0.81 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -74.22 (TFA de pico), -121.62; MS (ES+) 699.7 (M+1); (ES-) 697.7 (M-1).

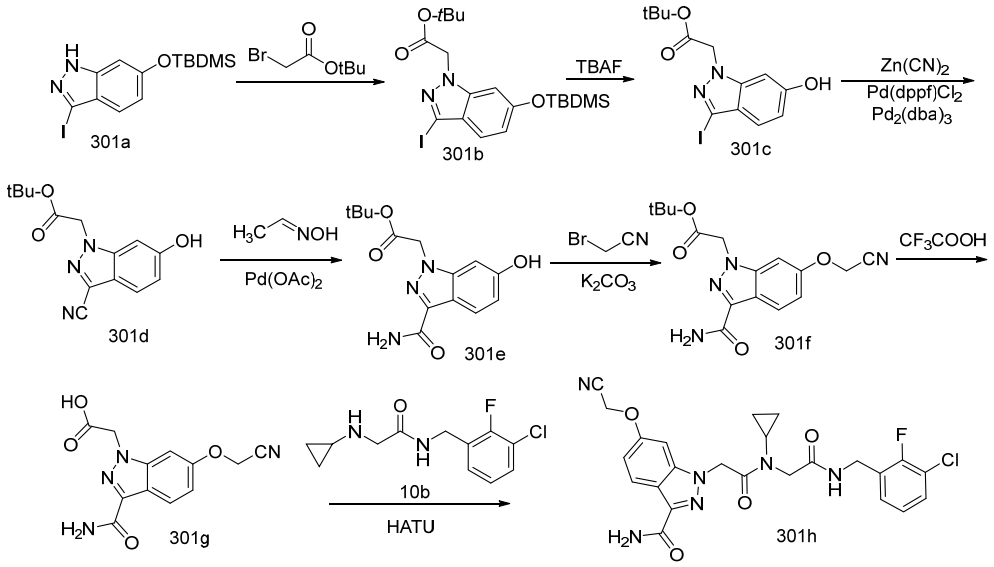
Esquema 300



Preparación de 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-metil-3-(1-metilazetidin-3-il)ureido)-1*H*-indazol-3-carboxamida (**300a**)

La reacción 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**235a**) (500 mg, 0,47 mmol) con N,1-dimetilazetidin-3-amina (86 mg, 0,85 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía [sílice (40g), que se eluyó con 0 a 40 %DMA80 en DCM], luego [sílice (24 g), que se eluyó con 0 a 90 % EtOAc/MeOH(9:1) en hexano] y HPLC preparativa [columna C18, 5 inyecciones, que se eluyó con CH_3CN en agua (que contenía 0,1% de TFA) de 0-100 %], seguido de liofilización 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-metil-3-(1-metilazetidin-3-il)ureido)-1*H*-indazol-3-carboxamida (**300a**) (65 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.53 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.18 – 7.08 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.93 – 4.69 (m, 2H), 4.51 – 4.37 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.49 – 3.31 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.11 – 3.00 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.03 – 0.96 (m, 2H), 0.96 – 0.87 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.80 (pico de TFA), -121.54; MS (ES^+) 599.6 (M+1); (ES-) 597.5 (M-1).

Esquema 301



Preparación de 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(cianometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida (**301h**)

Etapa 1: Preparación de *ter-butil 2*-(6-(ter-butildimetilsililoxi)-3-iodo-1H-indazol-1-il)acetato (**301b**)

La reacción de 6-(ter-butildimetilsililoxi)-3-iodo-1H-indazol (**301a**) (36,2 mmol, el crudo preparado de acuerdo con el procedimiento informado en Atobe, Masakazu et al; en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 24(5), 1327-1333; 2014) con ter-butil 2-bromoacetato (6,41 ml, 43,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 43 produjo después de la preparación y purificación *ter-butil 2*-(6-(ter-butildimetilsililoxi)-3-iodo-1H-indazol-1-il)acetato como una goma marrón (**301b**) (17,25 g, que se usó como tal para la siguiente etapa). MS (ES+): 489.4 (M +1).

Etapa 2: Preparación de *ter-butil 2*-(6-hidroxi-3-iodo-1H-indazol-1-il)acetato (**301c**)

A una solución de ter-butil 2-(6-(ter-butildimetilsililoxi)-3-iodo-1H-indazol-1-il)acetato (**301d**) (17,68 g, crudo) en THF (200 ml) se enfrió hasta 0 °C se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (10,96 g, 39,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (300 ml), se extrajo con acetato de etilo (300, 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/EtOAc (1:0 a 3:1)] para obtener *ter-butil 2*-(6-hidroxi-3-iodo-1H-indazol-1-il)acetato como un sólido amarillo (**301c**) (7,61 g, 56 % para las 4 etapas). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 6.80 – 6.79 (m, 1H), 6.76

(dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 1.41 (s, 9H); MS(ES^+): 397.2 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de *ter-butil 2*-(3-ciano-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetato (**301d**)

Una mezcla de ter-butil 2-(6-hidroxi-3-iodo-1H-indazol-1-il)acetato (**301c**) (3,1 g, 8,28 mmol), dicianozinc (1,07 g, 9,11 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,76 g, 0,83 mmol), y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano ($Pd(dppf)Cl_2$ CH_2Cl_2) (0,68 g, 0,83 mmol) en DMF (35 ml) y agua (3,5 ml) se agitó a 80 °C por 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (80 ml), NaHCO3 saturado (60 ml) y salmuera (50 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 3:1)] para obtener *ter-butil 2*-(3-ciano-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetato como un sólido amarillo (**301d**) (880 mg, 39%); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 7.00 – 6.98 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 1.41 (s, 9H); MS(ES+): 296.3 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de *ter-butil 2*-(3-carbamoil-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetato (**301e**)

Una mezcla de ter-butil 2-(3-ciano-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetato (**301d**) (858 mg, 3,14 mmol), paladio (II) acetato (71,9 mg, 0,31 mmol), trifenilfosfina (166 mg, 0,63 mmol), y acetaldehído oxima (0,39 ml, 6,28 mmol) en etanol (20 ml) y agua (5 ml) se sometió a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó acetato de etilo (60 ml), se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 0:1)] para obtener *ter-butil 2*-(3-carbamoil-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetato como un sólido blanco (**301e**) (749 mg, 82 %). MS (ES-): 290.3 (M -1).

Etapa 5: Preparación de *ter-butil 2*-(3-carbamoil-6-(cianometoxi)-1H-indazol-1-il)acetato (**301f**)

Una suspensión de ter-butil 2-(3-carbamoil-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetato (**301e**) (100 mg, 0,34 mmol) en DMF (5 ml) se trató con carbonato de potasio (96 mg, 0,69 mmol) y 2-bromoacetonitrilo (0,025 ml, 0,34 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente por 13 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío para obtener *ter-butil 2*-(3-carbamoil-6-(cianometoxi)-1H-indazol-1-il)acetato como un sólido amarillo (**301f**) (107 mg, que se usó como tal para la siguiente etapa). MS(ES+): 353.3 (M+Na).

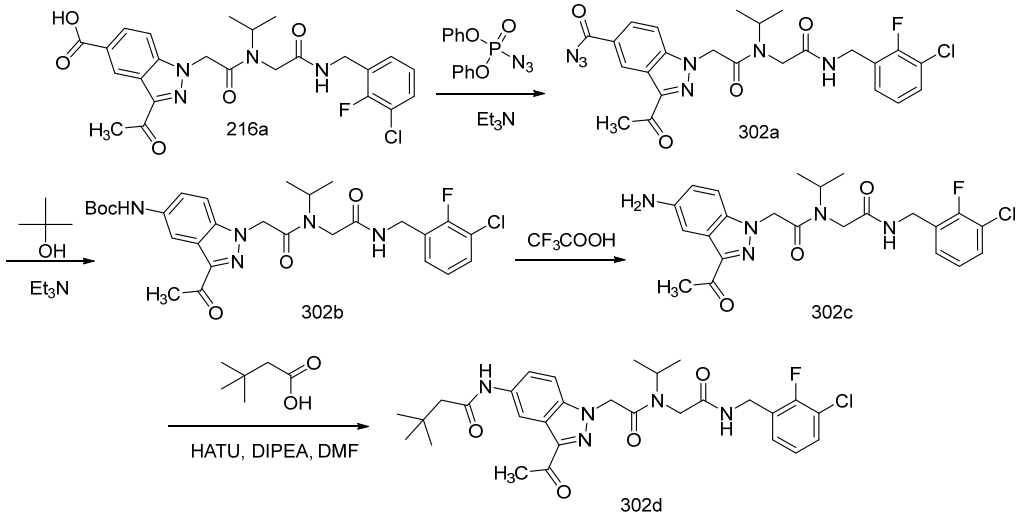
Etapa 6: Preparación de ácido 2-(3-carbamoil-6-(cianometoxi)-1H-indazol-1-il)acético (**301g**)

La reacción de *ter-butil 2*-(3-carbamoil-6-(cianometoxi)-1H-indazol-1-il)acetato (**301f**) (0,113 g, 0,34 mmol, crudo) con ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,264 ml, 3,43 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación ácido 2-(3-carbamoil-6-(cianometoxi)-1H-indazol-1-il) acético (**301g**) que se usó como tal para la siguiente etapa.

Etapa 7: Preparación de 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(cianometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida (**301h**)

La reacción de ácido 2-(3-carbamoil-6-(cianometoxi)-1H-indazol-1-il)acético (**301g**) (0,094 g, 0,34 mmol, crudo) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (0,11 g, 0,41 mmol) (10b) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)] 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(cianometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida (**301h**) (44 mg, 25% para las 3 etapas) como un sólido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 – 7.33 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.13 – 2.98 (m, 1H), 1.06 – 0.84 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.56; MS(ES+): 513.5 & 515.5 (M+1); MS (ES-): 547.4 & 549.4 (M+Cl).

Esquema 302



Preparación de N-(3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)-amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (**302d**)

Etapa 1: Preparación de 3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-

oxoetil)(isopropil)-amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**302a**)

La reacción de ácido 3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**216a**) (200 mg, 0,4 mmol) con fosforazidato de difenilo (0,088 ml, 0,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 129 produjo después de la preparación el crudo 3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)-amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**302a**), que se usó como tal para la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación de ter-butil 3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-ilcarbamato (**302b**)

La reacción de 3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**302a**) (210 mg, 0,4 mmol) con 2-metilpropan-2-ol (0,23 ml, 2,39 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash ter-butil 3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-ilcarbamato (**302b**) (20 mg, 9 % para las dos etapas) como un sólido blanco; ; MS (ES+) 574.6, 575.6 (M+1); (ES-) 572.6 (M-1); 608.5, 610.5 (M+Cl).

Etapa 3: Preparación de 2-(3-acetil-5-amino-1H-indazol-1-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**302c**)

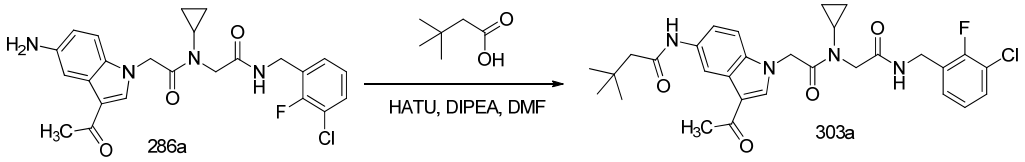
La reacción de ter-butil 3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-ilcarbamato (**302b**) (18 mg, 0,03 mmol) con ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,193 ml, 2,51 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación el crudo 2-(3-acetil-5-amino-1H-indazol-1-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**302c**), que se usó como tal para la siguiente etapa.

Etapa 4: Preparación de N-(3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)-amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (**302d**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-5-amino-1H-indazol-1-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-N-isopropilacetamida (**302c**) (14,69 mg, 0,031 mmol) con 3,3-dimetilbutanoico (6,04 µl, 0,047 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/10 % metanol en acetato de etilo (1:0 a 1:1)] N-(3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (**302d**) (11 mg, 62 % para las dos etapas) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-

d_6) δ 9.97 (s, 1H), 8.83 (t, *J* = 5.7 Hz) y 8.35 (t, *J* = 5.8 Hz) (2t, 1H), , 8.56 – 8.48 (m, 1H), 7.72 – 6.89 (m, 5H), 5.65 y 5.49 (2s, 2H), 4.64 – 4.49 y 4.30 – 4.18 (2m, 1H), , 4.47 (d, *J* = 5.5 Hz) y 4.32 (d, *J* = 5.8 Hz) (2d, 2H), 4.17 y 3.84 (2s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.21 y 1.99 (2s, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz) y 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz) (2d, 6H), 1.04 and1.04 (2s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.22, -121.75; MS (ES+): 572.7 (M+1).

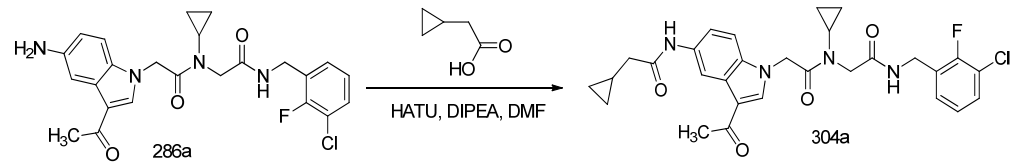
Esquema 303



Preparación de N-(3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (**303a**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-5-amino-1H-indol-1-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**286a**) (14,36 mg, 0,031 mmol) con 3,3-dimetilbutanoico (5,95 µl, 0,046 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/10 % metanol en acetato de etilo (1:0 a 1:2)] N-(3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3,3-dimetilbutanamida (**303a**) (11 mg, 63 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.48 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.45 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.14 – 2.99 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 1.03 (s, 9H), 1.00 – 0.87 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.63; MS (ES+): 591.6 (M+Na).

Esquema 304

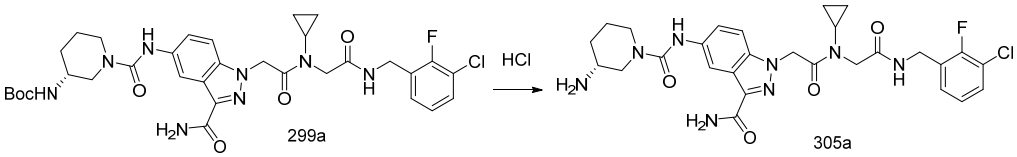


Preparación de 2-(3-acetil-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indol-1-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**304a**)

La reacción de 2-(3-acetil-5-amino-1H-indol-1-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**286a**) (14,36 mg, 0,031 mmol) con ácido 2-ciclopropilacético (4,34 µl, 0,046 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación

mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/10 % metanol en acetato de etilo (1:0 a 1:2)] 2-(3-acetil-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indol-1-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**304a**) (11 mg, 65%) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.47 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.15 – 3.00 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.33 – 0.81 (m, 5H), 0.55 – 0.40 (m, 2H), 0.29 – 0.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62; MS (ES+): 553.6 (M+1); MS (ES-): 551.4 & 553.6 (M-1).

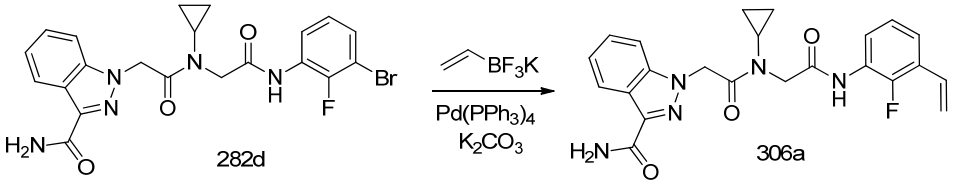
Esquema 305



Preparación de (*R*)-5-(3-aminopiperidin-1-carboxamido)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**305a**)

A una solución de (R)-5-(3-aminopiperidin-1-carboxamido)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**299a**) (40 mg, 0,067 mmol) en MeOH (15 ml) se agregó HCl (3N en MeOH) (0,19 ml, 0,57 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash [sílice (12g), que se eluyó con 0 a 40 % DMA-80 en DCM] y HPLC preparativa [columna C18, que se eluyó con CH_3CN en agua de 0-100 %]. Las fracciones combinadas se neutralizaron con $NaHCO_3$ (saturado) para obtener (*R*)-5-(3-aminopiperidin-1-carboxamido)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**305a**) (40 mg, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.50 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 – 7.42 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.05 – 3.90 (m, 4H), 3.10 – 2.97 (m, 1H), 2.85 – 2.69 (m, 1H), 2.67 – 2.45 (m, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 1.72 – 1.58 (m, 1H), 1.48 – 1.32 (m, 1H), 1.25 – 1.11 (m, 1H), 1.03 – 0.95 (m, 2H), 0.95 – 0.85 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.43 (pico de TFA), -121.60; MS (ES+): 599.7 (M+1); (ES-): 597.6 (M-1).

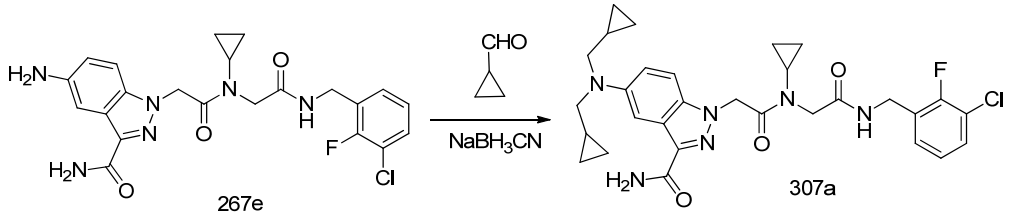
Esquema 306



Preparación de 1-(2-(ciclopropil(2-(2-fluoro-3-vinilfenilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**306a**)

La reacción de 1-(2-((2-(3-bromo-2-fluorofenilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**282d**) (0,3 g, 0,61 mmol) con viniltrifluoroborato de potasio (0,17 g, 1,23 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 78 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice 12 g, que se eluyó con 0 a 20 % DMA-80 en DCM] 1-(2-(ciclopropil(2-(2-fluoro-3-vinilfenilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**306a**) (0.21 g, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 – 7.31 (m, 6H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 7.17 – 7.06 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 17.7, 11.2 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 17.7, 1.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.44 (dd, J = 11.2, 1.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.19 – 3.05 (m, 1H), 1.07 – 1.00 (m, 2H), 0.99 – 0.92 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -131.22; MS (ES+): 436.5 (M+1), 458.5 (M+Na), MS (ES-): 434.5 (M-1).

Esquema 307

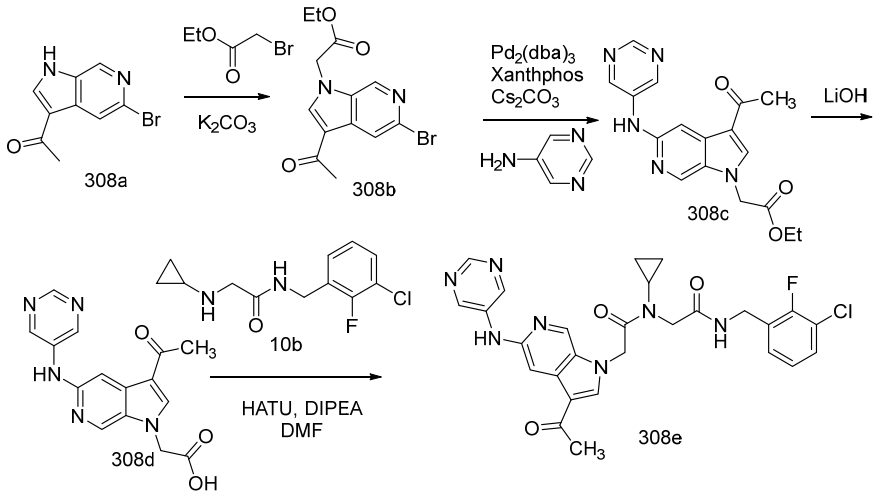


Preparación de 5-(bis(ciclopropilmetil)amino)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**307a**)

La reacción de 5-amino-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**267e**) (0,08 g, 0,17 mmol) con ciclopropancarbaldehído (0,036 g, 0,51 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 276 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (24 g), que se eluyó con 0 a 40 % DMA-80 en DCM] 5-(bis(ciclopropilmetil)amino)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida

(**307a**) (0,045 g, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 7.18 – 7.07 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.27 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 3.11 – 2.98 (m, 1H), 1.15 – 0.82 (m, 6H), 0.54 – 0.35 (m, 4H), 0.30 – 0.13 (m, 4H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59; MS (ES+): 581.6 (M+1), MS (ES-): 615.5 (M+Cl).

Esquema 308



Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**308e**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)acetato (**308b**)

La reacción de 1-(5-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)etanona (**308a**) (1,2 g, 5,02 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Hynd, George et al; en la solicitud internacional PCT, 2014174021, 30 de octubre de 2014) con bromoacetato de etilo (1,12 ml, 10,04 mmol), carbonato de potasio (1,39 g, 10,04 mmol) en acetonitrilo (40 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 56 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice 24 g, DMA80 en DCM 0 a 30 % como eluyentes] etil 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)acetato (**308b**) (0,85 g, 52 % de rendimiento) como un sólido naranja claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.18 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) 325.3, 327.3 (M+1), 347.3, 349.3 (M+Na), MS (ES-) 359.2, 361.2 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)acetato (**308c**)

El compuesto **308c** se preparó a partir de etil 2-(3-acetil-5-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)acetato (**308b**) (0,2 g, 0,62 mmol) y pirimidin-5-amina (0,088 g, 0,92 mmol) usando di-ter-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,052 g, 0,12 mmol), carbonato de potasio (0,17 g, 1,23 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,056 g, 0,062 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 97. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía de fase inversa [C18 60 g, acetonitrilo en 0,1 % de TFA en agua 0 a 70 % como eluyentes] etil 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)acetato (**308c**) (0,02 g, 10 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 9.12 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 4H).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il) acético (**308d**)

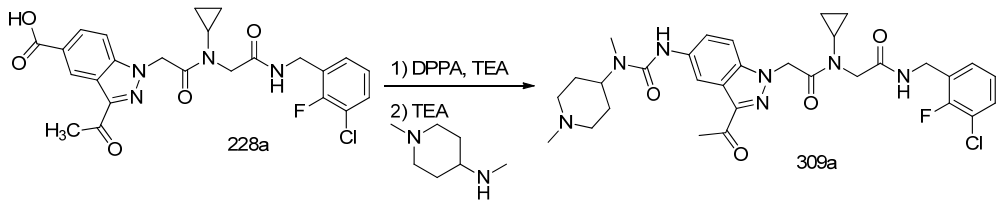
El compuesto (**308d**) se preparó a partir de etil 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)acetato (**308c**) (0,02 g, 0,059 mmol) usando una solución de LiOH (2,82 mg, 0,118 mmol) en agua (0,3 ml) y THF (2 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 129 de la Etapa 2. Esto produjo después de la preparación ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)acético (**308d**) (0,02 g, 0,059 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9.06 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.56 (s, 3H); MS (ES+) 312.3 (M+1), MS (ES-) 310.3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**308e**)

La reacción de ácido 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il) acético (**308d**) (0,02 g, 0,064 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (0,016 g, 0,064 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice 4g, DMA-80 en DCM 0 a 40 % como eluyentes] 2-(3-acetil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il)-N-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**308e**) (0,008 g, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.48 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.23 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.16 - 3.03 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.06 - 0.95 (m, 2H), 0.98 - 0.86 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz,

DMSO-d_6) δ -121.60; MS (ES+): 550.5 (M+1); MS (ES-): 584.5 (M+Cl).

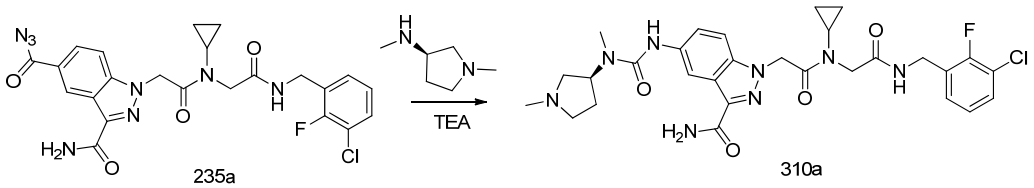
Esquema 309



Preparación de 2-(3-acetil-5-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)-1H-indazol-1-il)-*N*-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-*N*-ciclopropilacetamida, sal de Hcl (**309a**)

La reacción de ácido 3-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**228a**) (0,93 g, 1,85 mmol) con fosforazidato de difenilo (0,41 ml, 1,85 mmol), luego con N,1-dimetilpiperidin-4-amina (0,29 g, 2,22 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en las Etapas 3 y 4 del Esquema 129 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna [sílice (12g), que se eluyó con DMA80 en DCM de 0 a 40 %] y luego cromatografía en columna de fase inversa preparativa [columna C18, que se eluyó con MeOH en agua (que contenía 0,1 % de TFA) de 0 a 100 %], seguido de conversión a sal de HCl usando HCl (HCl 3 N en MeOH, 10 ml) en Metanol (10 ml) 2-(3-acetil-5-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)-1H-indazol-1-il)-*N*-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-*N*-ciclopropilacetamida (**309a**) (240 mg, 20 % de rendimiento), sal de HCl como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8.66 – 8.49 (m, 2H), 8.27 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.51 – 7.39 (m, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.18 – 7.05 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.42 – 4.26 (m, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.19 – 3.00 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.71 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.26 – 2.04 (m, 2H), 1.83-1.66 (m, 2H), 1.09 – 0.96 (m, 2H), 0.97 – 0.83 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.64; MS (ES+): 626.7 (M+1); (ES-): 624.6 (M-1).

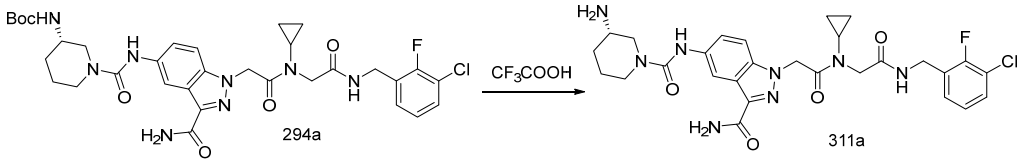
Esquema 310



Preparación de (*R*)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-metil-3-(1-metilpirrolidin-3-il)ureido)-1*H*-indazol-3-carboxamida, sal de HCl (**310a**)

La reacción de 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)-amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**235a**) (500 mg, 0,47 mmol) con (R)-N,1-dimetilpirrolidin-3-amina (98 mg, 0,85 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 produjo después de la preparación, purificación mediante cromatografía [sílice (40g), que se eluyó con DMA80 en DCM de 0 a 40 %]; seguido de [sílice (24 g), que se eluyó con EtOAc/MeOH(9:1) en hexano de 0 a 90 %], luego HPLC preparativa [columna C18, 5 inyecciones, que se eluyó con CH_3CN en agua (que contenía 0,1 % de TFA) de 0-100 %]; seguido de conversión a sal de HCl usando HCl (3 N en MeOH, 10 ml) en Metanol (10 ml) (*R*)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-metil-3-(1-metilpirrolidin-3-il)ureido)-1*H*-indazol-3-carboxamida (**310a**) (112 mg, 036 % de rendimiento), sal de HCl como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 – 10.56 (m, 1H), 8.67 – 8.49 (m, 2H), 8.20 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.71 – 7.60 (m, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.05 – 4.89 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.69 – 3.41 (m, 2H), 3.31 – 3.15 (m, 1H), 3.12 – 2.94 (m, 5H), 2.84 (d, *J* = 4.8 Hz) y 2.78 (d, *J* = 4.9 Hz) (2d, 3H), 2.33 – 1.96 (m, 2H), 1.07 – 0.96 (m, 2H), 0.95 – 0.79 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62; MS (ES+): 613.6 (M+1).

Esquema 311

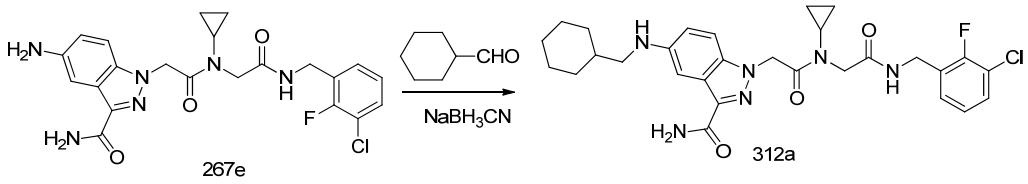


Preparación de (*S*)-5-(3-aminopiperidin-1-carboxamido)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-indazol-3-carboxamida, sal de TFA (**311a**)

La reacción de (S)-ter-butil 1-(3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-ilcarbamoil)piperidin-3-ilcarbamato (**294a**) (185 mg, 0,27 mmol) con TFA (0,41 ml, 5,29 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna [sílice (12g), que se eluyó con DMA80 en DCM de 0 a 40 %], luego HPLC preparativa [columna C18, que se eluyó con CH_3CN en agua (que contenía 0,1% de TFA) de 0-100 %] seguido de liofilización (*S*)-5-(3-aminopiperidin-1-carboxamido)-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1*H*-indazol-3-carboxamida (**311a) (**112 mg, 59 % de rendimiento), sal de TFA como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ

8.73 (s, 1H), 8.52 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.20 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.06-7.89 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.46 (td, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.10 – 4.03 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.24 – 3.12 (m, 2H), 3.11 – 3.00 (m, 2H), 2.05 – 1.91 (m, 1H), 1.82 – 1.69 (m, 1H), 1.60 – 1.43 (m, 2H), 1.04 – 0.95 (m, 2H), 0.95 – 0.85 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.79 (pico de TFA), -121.60; MS (ES+): 599.5 (M+1); (ES-): 597.5 (M-1).

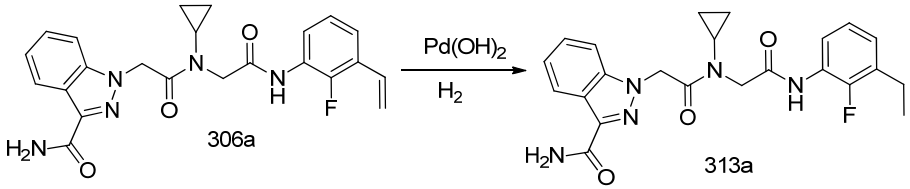
Esquema 312



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-((ciclohexilmetil)amino)-1H-indazol-3-carboxamida (**312a**)

La reacción de 5-amino-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**267e**) (0,1 g, 0,21 mmol) con ciclohexancarbaldehído (0,036 g, 0,32 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 276 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con 0 a 30 % DMA-80 en DCM] 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(ciclohexilmetilamino)-1H-indazol-3-carboxamida (**312a**) (0,018 g, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.40 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.01 (m, 5H), 6.97 – 6.83 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.11 – 2.96 (m, 1H), 2.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.50 (m, 3H), 1.33 – 0.80 (m, 10H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.60; MS (ES+): 569.5 (M+1), MS (ES-): 603.5 (M+Cl).

Esquema 313

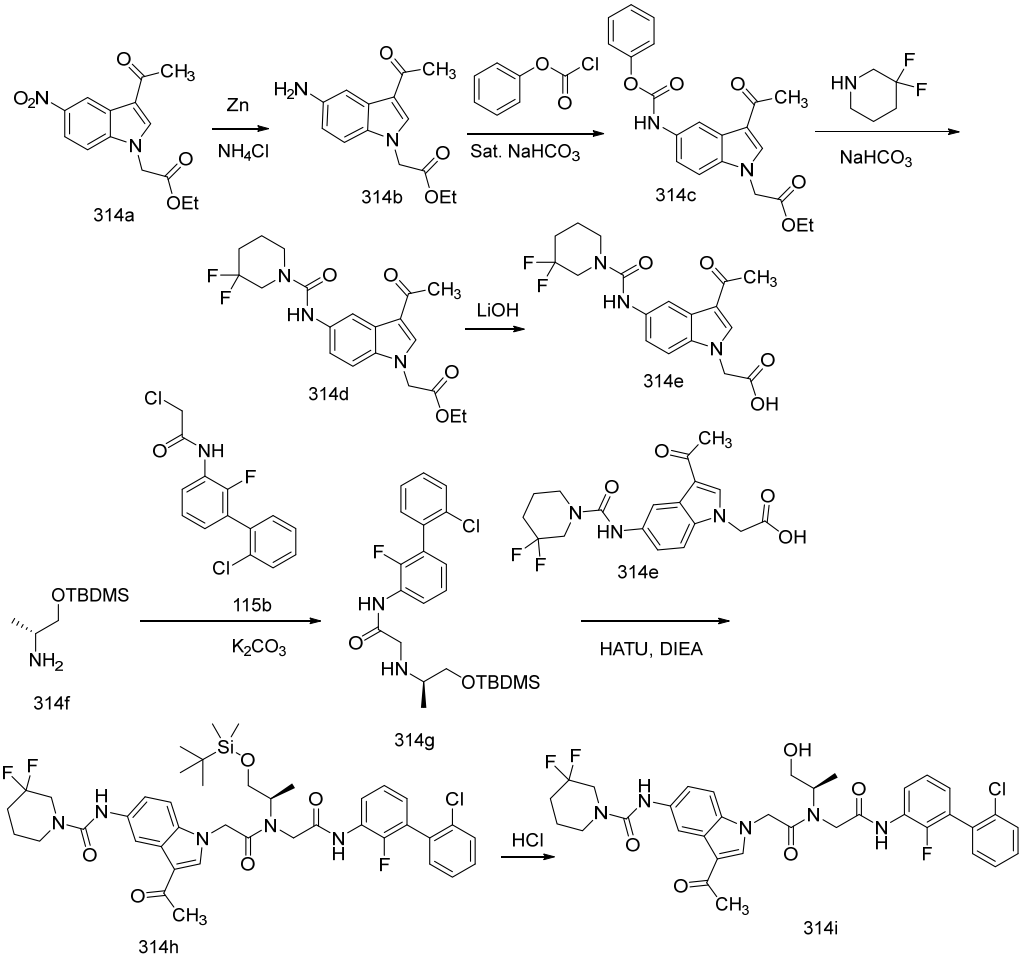


Preparación de 1-(2-(ciclopropil(2-((3-etil-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**313a**)

El compuesto (**313a**) se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en

Esquema 79 a partir de 1-(2-(ciclopropil(2-(2-fluoro-3-vinilfenilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**306a**) (0,07 g, 0,161 mmol) en EtOAc (5 ml) usando dihidroxipaladio (0,113 mg, 0,804 µmol). Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía flash [gel de sílice 4 g, DMA-80 – DCM, 0 a 20 % como eluyentes] para obtener 1-(2-(ciclopropil(2-((3-etil-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**313a**) (0,03 g, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.18 (dt, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.90-6.91 (m, 8H), 5.70 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.18 – 3.04 (m, 1H), 2.61 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.06 – 0.95 (m, 2H), 1.00 – 0.89 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -131.78; MS (ES+): 438.5 (M+1), 460.4 (M+Na), MS (ES-): 472.4 (M+Cl).

Esquema 314



Preparación de (R)-N-(3-acetil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida (**314i**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(3-acetil-5-amino-1H-indol-1-il)acetato (**314b**)

El compuesto **314b** se preparó a partir de etil 2-(3-acetil-5-nitro-1H-indol-1-il)acetato (**314a)** (6,00 g, 20,67 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Venkatanarayana, Muvvala y Dubey, Pramod K. en Letters in Organic Chemistry, 9(3), 192-197; 2012) usando cloruro de amonio (17,69 g, 331 mmol), polvo de zinc (10,82 g, 165 mmol) en THF (120 ml), metanol (30 ml); de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 267. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice 120 g, que se eluyó con acetato de etilo/metanol (9:1) en hexanos de 0-100 %] etil 2-(3-acetil-5-amino-1H-indol-1-il)acetato (**314b**) (4,28 g, 80 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.89 (s, 2H, D_2O intercambiable), 4.16 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 261.4 (M+1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(3-acetil-5-(fenoxicarbonilamino)-1H-indol-1-il)acetato (**314c**)

A una solución bifásica de etil 2-(3-acetil-5-amino-1H-indol-1-il)acetato (**314b)** (1,00 g, 3.84 mmol) en EtOAc (10 ml) y $NaHCO_3$ saturado (5 ml) se agregó cloroformiato de fenilo (0,627 ml, 4,99 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. La capa orgánica se separó y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 x 50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron, y se concentraron al vacío para obtener etil 2-(3-acetil-5-(fenoxicarbonilamino)-1H-indol-1-il)acetato (**314c) (**1,41 g, 96 % de rendimiento) como un sólido marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.21 (m, 3H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 6.87 – 6.66 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 381.4 (M+1).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(3-acetil-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-indol-1-il)acetato (**314d**)

A una solución de etil 2-(3-acetil-5-(fenoxicarbonilamino)-1H-indol-1-il)acetato (**314c**) (1,39 g, 3,65 mmol) en THF (40 ml) se agregó 3,3-difluoropiperidin clorhidrato (0,576 g, 3,65 mmol), una solución de bicarbonato de sodio (1,535 g, 18,27 mmol) en agua (5 ml) y se agitó a 65 °C por 4.5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El producto crudo se

purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, 24 g que se eluyó con acetato de etilo/metanol (9:1) en hexanos de 0-100 %] para obtener etil 2-(3-acetil-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-indol-1-il)acetato (**314d) (**0,991 g, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.32 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.15 – 1.96 (m, 2H), 1.79 – 1.64 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 408.5 (M+1), 815.8 (2M+1), 834.8 (2M+Na); MS (ES-): 406.4 (M-1).

Etapa 4: La preparación de ácido 2-(3-acetil-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-indol-1-il) acético (**314e**)

El compuesto (**314e**) se preparó a partir de etil 2-(3-acetil-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-indol-1-il)acetato (**314d**) (0,956 g, 2,347 mmol) usando una solución de LiOH (0,169 g, 7,04 mmol) en agua (3 ml) y THF (15 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 129 de la Etapa 2. Esto produjo después de la preparación ácido 2-(3-acetil-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-indol-1-il)acético (**314e) (**0,557 g, 63 % de rendimiento) como un sólido de color rojo ladrillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.22 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 7.50 - 7.28 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.80 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.17 - 1.92 (m, 2H), 1.71 (s, 2H); MS (ES-): 378.3 (M-1), 757.5 (2M-1).

Etapa 5: Preparación de (R)-2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida (**314g**)

El compuesto **314f** se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 a partir de 2-cloro-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida (**115b**) (2,00 g, 6,71 mmol) y (R)-1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-amina (**314f**) (1,65 g, 8,72 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento informado en Chen, Yi et al; en la solicitud de patente estadounidense Publ., 20040204427, 14 de octubre 2004). Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, 40 g que se eluyó con acetato de etilo en hexanos de 0-20 %] (R)-2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)-N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida (**314g**) (1,64 g, 54 % de rendimiento) como un aceite espeso incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.22 (td, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.52 – 7.37 (m, 3H), 7.26 (td, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 3.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.16 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.77 – 2.61 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.00 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -130.68; MS (ES+): 451.5, 453.5 (M+1); MS (ES-): 449.4, 451.4

(M-1).

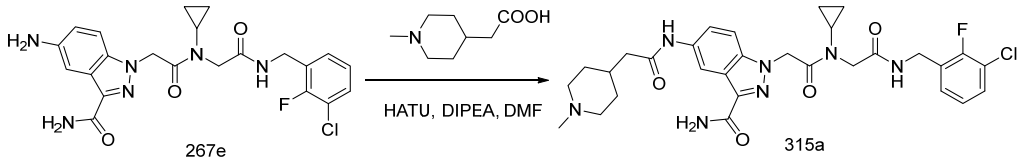
Etapa 6: Preparación de (R)-N-(3-acetil-1-(2-((1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)(2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida **(314h)**

El compuesto **314h** se preparó a partir de (R)-2-(1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-ilamino)-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)acetamida (**314g**) (297 mg, 0,66 mmol) mediante la reacción con ácido 2-(3-acetil-5-(3,3-difluoropiperidin-1-carboxamido)-1H-indol-1-il)acético (**314e**) (250 mg, 0,766 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, 12 g que se eluyó con metanol en DCM de 0-10 %] (R)-N-(3-acetil-1-(2-((1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)(2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida **(314h) (**0,27 g, 51 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 812.6 (M+1); MS (ES-): 846.6 (M+Cl).

Etapa 7: Preparación de (R)-N-(3-acetil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida (**314i**)

El compuesto **314i** se preparó a partir de (R)-N-(3-acetil-1-(2-((1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)(2-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-ilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida **(314h)** (204 mg, 0,25 mmol) mediante la reacción con HCl 12N acuoso (0,209 ml, 2,51 mmol) en MTBE (5,00 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 292. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, 24 g que se eluyó con metanol en DCM de 0-20 %) (R)-N-(3-acetil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxamida (**314i**) (50 mg, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 & 9.97 (2s, 1H, D_2O intercambiable), 8.635 & 8.645 (s, 1H), 8.29 – 7.84 (m, 4H), 7.66 – 7.57 (m, 1H), 7.55 – 7.26 (m, 4H), 7.27 – 7.02 (m, 2H), 5.48 (t, *J* = 5.7 Hz) & 4.88 – 4.81 (m, (1H), 5.36 & 5.17 (2s, 2H), 4.59 – 4.43 (m, 1H), 4.28 – 4.13 (m, 1H), 4.00 & 3.94 (2s, 1H), 3.80 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.58 – 3.48 (m, 4H), 2.41 (s, 1H), 2.38 (s, 2H), 2.17 – 1.94 (m, 2H), 1.81 – 1.59 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz) & 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz) (2d, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -101.10, -127.32; MS (ES+): 720.5 (M+Na); MS (ES-): 696.6 (M-1).

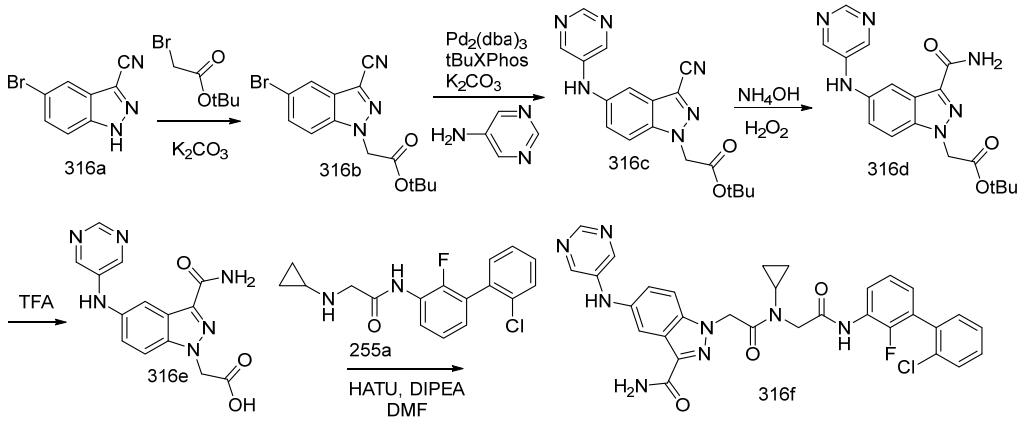
Esquema 315



Preparación de 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(2-(1-metilpiperidin-4-il)acetamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**315a**)

La reacción de 5-amino-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**267e**) (0,15 g, 0,317 mmol) con ácido 2-(1-metilpiperidin-4-il)acético (0,055 g, 0,349 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice 12 g, DMA80 en DCM 0 a 100 % como eluyentes] 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(2-(1-metilpiperidin-4-il)acetamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**315a**) (0,053 g, 27 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.49 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.46 – 8.43 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 – 7.52 (m, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.13 – 2.99 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.24 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.02 – 1.82 (m, 2H), 1.81 – 1.58 (m, 3H), 1.35 – 1.17 (m, 2H), 1.03 – 0.95 (m, 2H), 0.95 – 0.85 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59; MS (ES+): 612.6 (M+1), MS (ES-): 646.5 (M+Cl).

Esquema 316



Preparación de 1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-3-carboxamida (**316f**)

Etapa 1: Preparación de *ter*-butil 2-(5-bromo-3-ciano-1H-indazol-1-il)acetato (**316b**)

La reacción de 5-bromo-1H-indazol-3-carbonitrilo (**316a**) (0,85 g, 3,83 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento informado en By Boyd, Scott et al; in Journal of Medicinal Chemistry, 58(8), 3611-3625; 2015) con ter-butilbromoacetato (1,13 ml, 7,66 mmol) en acetonitrilo (40 ml) usando carbonato de potasio (1,06 g, 7,66 mmol) como base, de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 43 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice (24 g), que se eluyó con EtOAc en hexano 0 a 60 %] *ter*-butil 2-(5-bromo-3-ciano-1H-indazol-1-il)acetato (**316b**) (0,95 g, 74 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 1.40 (s, 9H).

Etapa 2: Preparación de *ter*-butil 2-(3-ciano-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetato (**316c**)

La reacción de *ter*-butil 2-(5-bromo-3-ciano-1H-indazol-1-il)acetato (**316b**) (0,5 g, 1,49 mmol), con pirimidin-5-amina (212 mg, 2,23 mmol) usando carbonato de potasio (0,41 g, 2,97 mmol), di-ter-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (95 mg, 0,223 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (95 mg, 0,104 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 97 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con EtOAc en hexano 0 a 100 %] *ter*-butil 2-(3-ciano-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetato (**316c**) (0.375 g, 72 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 7.84 (dd, J = 9.1, 0.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 1.42 (s, 9H); MS (ES+): 351.4 (M+1), MS (ES-): 349.3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de *ter*-butil 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetato (**316d**)

La reacción de *ter*-butil 2-(3-ciano-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetato (**316c**) (350 mg, 1,0 mmol) en EtOH (10 ml) con NH_4OH hidróxido de amonio concentrado (0,78 ml, 19,98 mmol) y peróxido de hidrógeno (35% acuoso, 0,46 ml, 14,98 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 65 produjo después de la preparación *ter*-butil 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetato (**316d**) (0,32 g, 87 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 1.42 (s, 9H); MS (ES-): 403.3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-

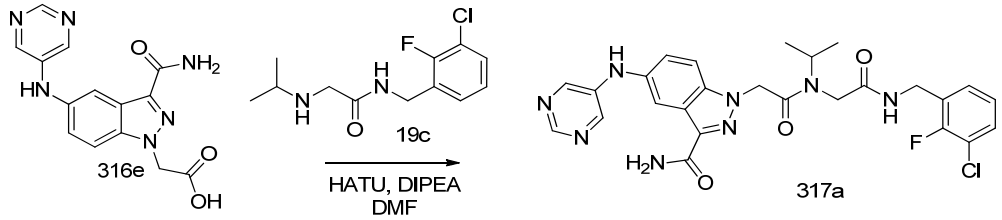
il)acético (**316e**)

La reacción de *ter*-butil 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acetato (**316d**) (320 mg, 0,87 mmol) con TFA (1,00 ml, 13,03 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y trituración del crudo con tolueno (2 x 15 ml) y 30 % EtOAc-hexano (10 ml), ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acético (**316e**) (0,31 g, 84 % de rendimiento) como un sólido marrón oscuro; MS (ES+): 313.3 (M+1).

Etapa 5: Preparación de 1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-3-carboxamida (**316f**)

La reacción de ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acético (**316e**) (94 mg, 0,30 mmol) con N-(2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**255a**) (60 mg, 0,19 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (12 g), que se eluyó con CMA-80 en $CHCl_3$ 0-50 %] 1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-3-carboxamida (**316f**) (0,018 g, 16 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.62 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.52 (s, 2H), 7.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.54 (m, 3H), 7.52 - 7.19 (m, 6H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 1.09 - 0.99 (m, 2H), 1.00 - 0.90 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.71; MS (ES+) 613.5 (M+1), MS (ES-): 647.5 (M+Cl).

Esquema 317

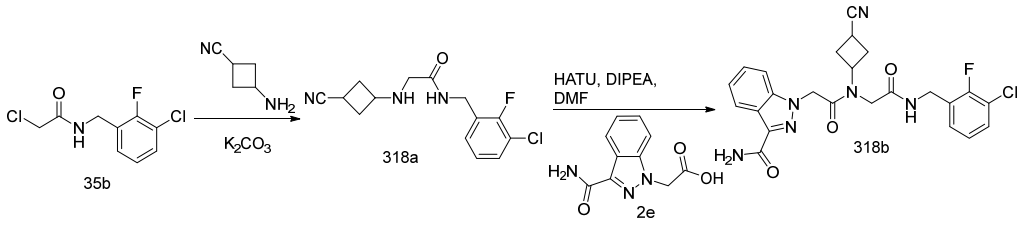


Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-3-carboxamida (**317a**)

La reacción de ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acético (**316e**) (87 mg, 0,28 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(isopropilamino)acetamida (**19c**) (60 mg, 0,23 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (4 g), que se eluyó con DMA-80 en DCM 0-40 %] 1-(2-

((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-3-carboxamida (**317a**) (0,015 g, 12 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.83 y 8.37 (2t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.62 y 8.61 (2s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.929 y 7.92 (2s, 1H), 7.73 - 7.01 (m, 8H), 5.57 y 5.43 (2s, 2H), 4.63 - 4.50 y 4.32 - 4.20 (2m, 1H), 4.46 y 4.32 (2d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.18 y 3.84 (2s, 2H), 1.22 y 0.99 (2d, J = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ -121.21, -121.72; MS (ES+): 553.5 (M+1), MS (ES-): 587.4 (M+Cl).

Esquema 318



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(3-cianociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**318b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((3-cianociclobutil)amino)acetamida (**318a**)

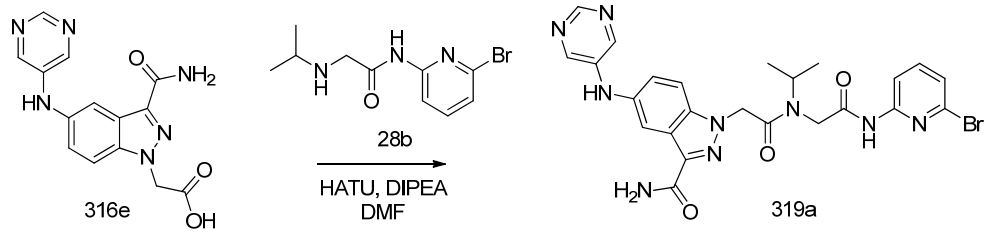
La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (410 mg, 1,74 mmol) con 3-aminociclobutancarbonitrilo (250 mg, 2,61 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((3-cianociclobutil)amino)acetamida (**318a**) **(**0,514 g, 100 % de rendimiento) como una cera amarilla; MS (ES+): 296.3 (M+1); MS (ES-): 294.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(3-cianociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**318b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-((3-cianociclobutil)amino)acetamida (**318a**) (514 mg, 1,74 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (381 mg, 1,74 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, (24 g) que se eluyó con acetato de etilo/metanol (9:1) en hexanos de 0-100 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(3-cianociclobutil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**318b**) (0,257 g, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (t, *J* = 5.8 Hz) & 8.50 (t, *J* = 5.8 Hz) (t, 1H), 8.19 & 8.16 (2s, 1H), 7.71 (bs, 1H), 7.62 – 7.36 (m, 4H), 7.33 – 7.04 (m, 3H),

5.57 & 5.41 (2s, 2H), 4.71 – 4.06 (m, 5H), 3.13 – 2.90 (m, 1H), 2.74 – 2.53 (m, 2H), 2.46 – 2.30 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.23, -121.59; MS (ES+): 519.4 (M+Na); MS (ES-): 495.4 (M-1).

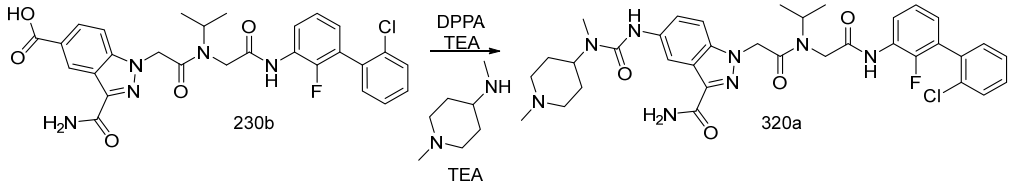
Esquema 319



Preparación de 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-3-carboxamida (**319a**)

La reacción de ácido 2-(3-carbamoil-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-1-il)acético (**316e**) (96 mg, 0,31 mmol) con N-(6-bromopiridin-2-il)-2-(isopropilamino)acetamida (**28b**) (60 mg, 0,22 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación en columna flash [gel de sílice (4 g), que se eluyó con DMA-80 en DCM 0-50 %] 1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(pirimidin-5-ilamino)-1H-indazol-3-carboxamida (**319a**) (0,014 g, 11 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 11.20 y 10.82 (2s, 1H), 8.64 - 8.60 (m, 2H), 8.52 y 8.51 (2s, 2H), 8.16 y 8.01 (2d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 y 7.90 (2d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 - 7.53 (m, 3H), 7.46 - 7.23 (m, 3H), 5.61 y 5.44 (2s, 2H), 4.69 - 4.55 y 4.38 - 4.26 (2m, 1H), 4.43 y 4.03 (2s, 2H), 1.24 y 1.03 (2d, J = 6.8 Hz, 6H); MS (ES+): 566.4, 568.4 (M+1), MS (ES-): 600.3, 602.3 (M+Cl).

Esquema -320

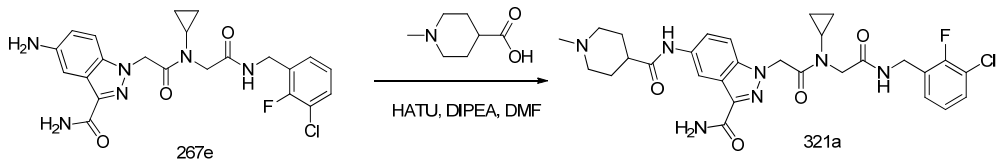


Preparación de 1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**320a**)

El compuesto **320a** se preparó a partir del ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**230b**) (200 mg, 0,353 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 223. Esto produjo, después de la preparación y purificación

mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice (4 g), que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 100 %] 1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(3-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)-1H-indazol-3-carboxamida (**320a**) (0,023 g, 9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 10.25 y 9.77 (2s, 1H), 8.417 y 8.41 (2s, 1H), 8.175 y 8.17 (2s, 1H), 8.09 y 7.95 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 6.90 (m, 5H), 5.57 y 5.44 (2s, 2H), 4.71 - 4.55 y 4.39 - 4.25 (2m, 1H), 4.46 (s, 1H) y 4.18 - 4.01 (m, 2H), 3.06 - 2.90 (m, 2H), 2.83 y 2.83 (2s, 3H), 2.40 - 2.14 (m, 5H), 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 2H), 1.25 y 1.06 (2d, J = 6.7 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ -126.78, -126.98; MS (ES+): 691.5 (M+1).

Esquema 321

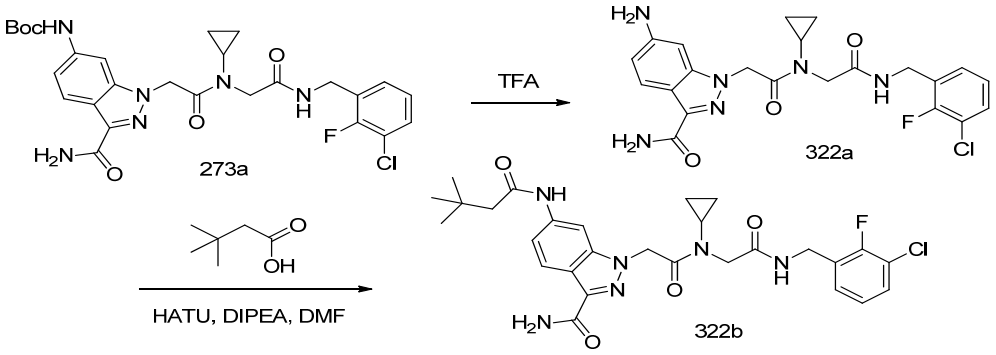


267e 321a

Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(1-metilpiperidin-4-carboxamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**321a**)

La reacción de 5-amino-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**267e**) (170 mg, 0,36 mmol) con ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico (62 mg, 0,43 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [sílice (12g), que se eluyó con DMA80 en DCM de 0 a 70 %], seguido de conversión de una base libre a una sal de HCl usando HCl (3N en MeOH, 3 ml) en MeOH (10 ml) 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(1-metilpiperidin-4-carboxamido)-1*H*-indazol-3-carboxamida (**321a**) (85mg, 37 % de rendimiento), sal de HCl como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 9.75 (brs, 1H), 8.53 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.49 – 8.42 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.52 – 3.44 (m, 2H), 3.13 – 2.91 (m, 3H), 2.84 – 2.70 (m, 4H), 2.09 – 1.99 (m, 2H), 1.98 – 1.82 (m, 2H), 1.02 – 0.96 (m, 2H), 0.95 – 0.87 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.58; MS (ES+): 598.6 (M+1); (ES-): 632.5 (M+Cl).

Esquema 322



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(3,3-dimetilbutanamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**322b**)

Etapa 1: Preparación de 6-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**322a**)

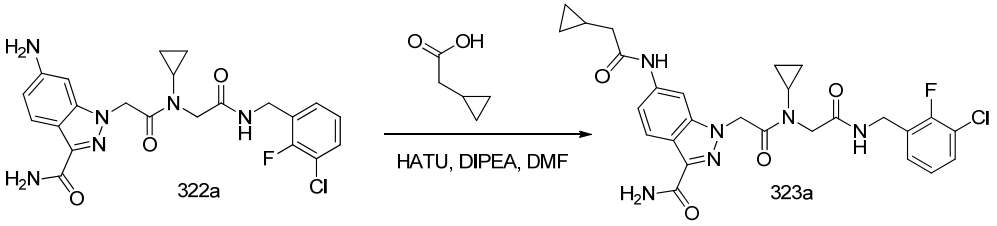
La reacción de *ter*-butil (3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-il)carbamato (**273a**) (15 mg, 0,026 mmol) con ácido 2,2,2-trifluoro acético (0,121 ml, 1,57 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/10 % metanol en acetato de etilo (1:0 a 0:1)] 6-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**322a**) (8 mg, 65 %) como un sólido rosado claro; ^{1}H NMR (300 MHz, Metanol-d_4) δ 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.07 – 6.99 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 6.62 – 6.59 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.12 – 2.98 (m, 1H), 1.09 – 0.94 (m, 4H); MS (ES+): 495.3 & 497.2 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(3,3-dimetilbutanamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**322b**)

La reacción de 6-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**322a**) (26,5 mg, 0,056 mmol) con ácido 3,3-dimetilbutanoico (10.92 µl, 0,084 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/10 % metanol en acetato de etilo (1:0 a 1:1)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(3,3-dimetilbutanamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**322b**) (11 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido

blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.52 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.09 – 7.99 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 – 7.18 (m, 2H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.32 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.14 – 2.97 (m, 1H), 2.22 (s, 2H), 1.03 (s, 9H), 1.08 – 0.87 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.63; MS (ES+): 571. 5 (M+1), 593.5 & 595.5 (M+Na); MS (ES-): 569.4 & 571.4 (M-1).

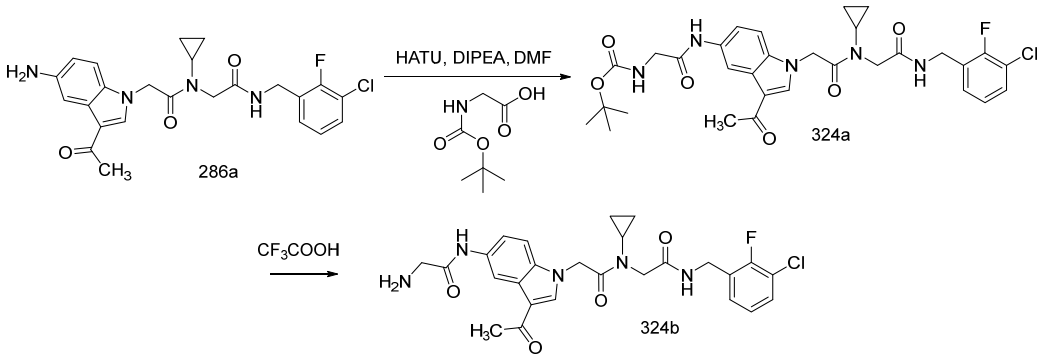
Esquema 323



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**323a**)

La reacción de 6-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**322a**) (26,5 mg, 0,056 mmol) con ácido 2-ciclopropilacético (7,98 µl, 0,084 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/10 % metanol en acetato de etilo (1:0 a 1:2)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**323a**) (14 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.52 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.13 – 7.96 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.12 – 2.92 (m, 1H), 2.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.14 – 0.78 (m, 5H), 0.56 – 0.35 (m, 2H), 0.29 – 0.10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.63; MS (ES+): 555,5 (M+1), 577.5 & 579.5 (M+Na); MS (ES-): 589.5 & 591.4 (M+Cl).

Esquema 324



Preparación de 2-(3-acetil-5-(2-aminoacetamido)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**324b**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil (2-((3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)amino)-2-oxoetil)carbamato (**324a**)

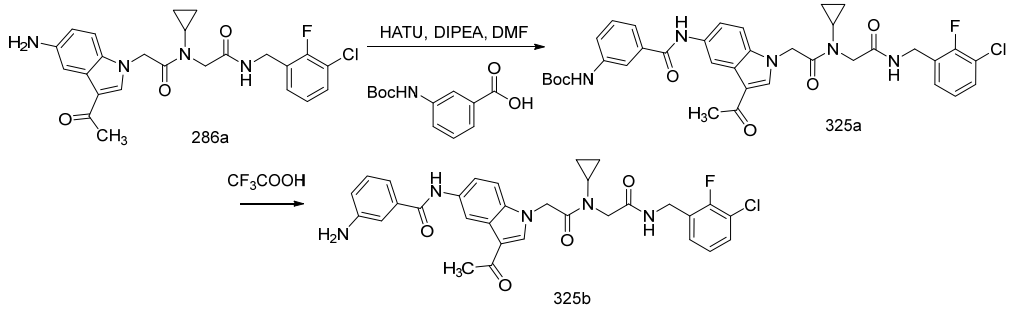
La reacción de ácido 2-(3-acetil-5-amino-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**286a**) (54 mg, 0,12 mmol) con 2-(ter-butoxicarbonilamino)acético (30,7 mg, 0,172 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/10 % metanol en acetato de etilo (1:0 a 0:1)] ter-butil (2-((3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)amino)-2-oxoetil)carbamato (**324a**) (63 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.50 – 8.34 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.56 – 7.34 (m, 3H), 7.27 – 6.99 (m, 3H), 5.41 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.73 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.15 – 3.01 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.04 – 0.86 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.63; MS (ES-): 626.5 & 628.5 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 2-(3-acetil-5-(2-aminoacetamido)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**324b**)

La reacción de ter-butil (2-((3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)amino)-2-oxoetil)carbamato (**324a**) (55 mg, 0,088 mmol) con ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,10 ml, 1,31 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con diclorometano/DMA80 (1:0 a 2:1)] 2-(3-acetil-5-(2-aminoacetamido)-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**324b**) (37 mg, 80 %) como un sólido blancuzco;^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H),

8.47 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.13 – 2.99 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.07 (bs, 2H), 1.08 – 0.78 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62; MS (ES+): 528.5 & 530.5 (M+1).

Esquema 325



Preparación de N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3-aminobenzamida (**325b**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil (3-((3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)carbamoil)fenil)carbamato (**325a**)

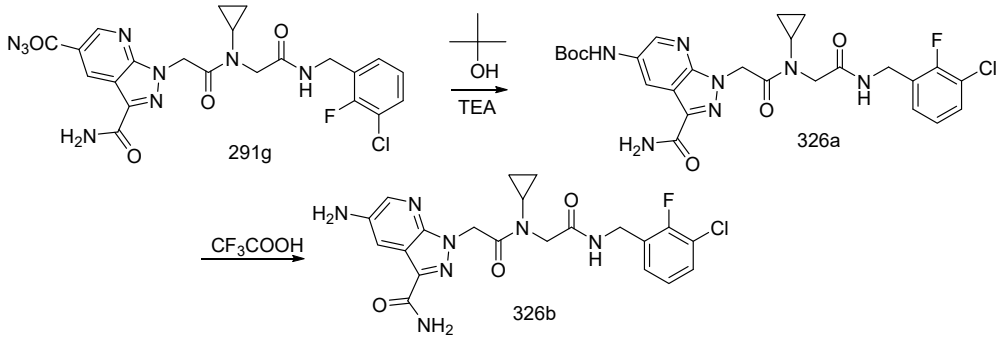
La reacción de 2-(3-acetil-5-amino-1H-indol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**286a**) (54 mg, 0,12 mmol) con ácido 3-(ter-butoxicarbonilamino)benzóico (40,8 mg, 0,172 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación ter-butil (3-((3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)carbamoil)fenil)carbamato (**325a**) que se usó como tal para la siguiente etapa. MS (ES+): 690.6 (M+1); 712. 5 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3-aminobenzamida (**325b**)

La reacción de ter-butil (3-((3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)carbamoil)fenil)carbamato (**325a**) (crudo a partir de la Etapa 1) con ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,13 ml, 1,73 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con diclorometano/DMA80 (1:0 a 2:1)] N-(3-acetil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-5-il)-3-aminobenzamida (**325b**) (19 mg, 28% para las 2 etapas) como un sólido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.47 (t, *J* = 5.8

Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 7.18 – 7.08 (m, 4H), 6.73 (dt, *J* = 7.0, 2.3 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.13 – 3.01 (m, 1H), 2.43 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 1.04 – 0.87 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62; MS (ES+): 590.5 & 592.5 (M+1); MS (ES-): 624.5 & 626.4 (M+Cl).

Esquema 326



Preparación de 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (**326b**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil (3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)carbamato (**326a**)

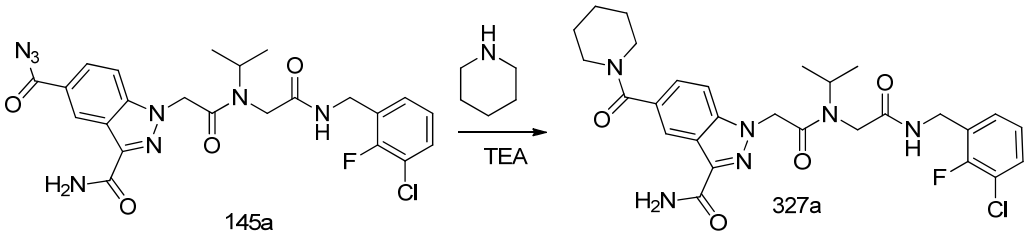
El compuesto **326a** se preparó a partir de 3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil azida (**291g**) (0,183 mmol) y 2-metilpropan-2-ol (0,105 ml, 1,1 mmol) usando TEA (0,051 ml, 0,37 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 para obtener después de preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice, que se eluyó con DCM en Metanol (1:0 a 19:1)] ter-butil (3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)carbamato (**326a**) (12 mg, 11 % de rendimiento para las dos etapas) como un sólido blanco; MS (ES+): 574.6 (M+1); 596.6 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (**326b**)

El compuesto **326b** se preparó a partir de ter-butil (3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)carbamato (**326a**) (12 mg, 0,02 mmol), de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna [gel de sílice, que se eluyó con DCM in DMA-80 (1:0 a 2:1)] 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-

oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida (**326b**) (6 mg, 61 %); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.32 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.12 – 2.92 (m, 1H), 1.01 – 0.81 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59; MS (ES+): 474.4 & 476.4 (M+1); MS (ES-): 508.3 & 510.3 (M+Cl).

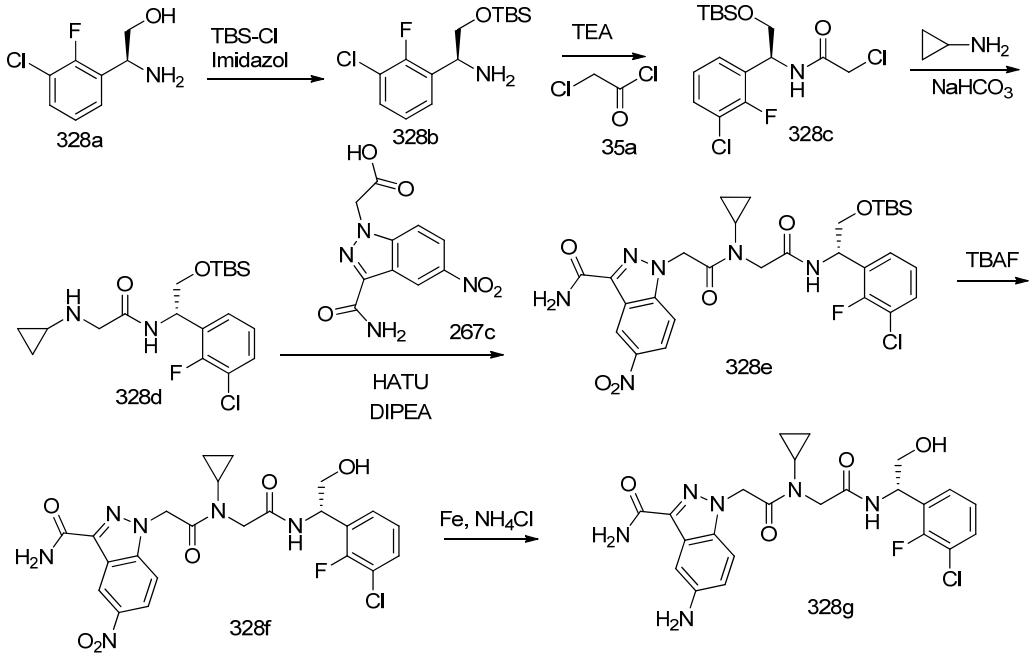
Esquema 327



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(piperidin-1-carbonil)-1H-indazol-3-carboxamida (**327a**)

La reacción de 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carbonil azida (**145a**) (200 mg, 0,378 mmol) en tolueno (20 ml) con piperidina (0,064 g,0,756 mmol) usando TEA (0,153 g, 1,42 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 129 produjo después de la preparación 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(isopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(piperidin-1-carbonil)-1H-indazol-3-carboxamida (**327a**) (70 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6); δ 8.89-8.82 (m, 1H). 8.17 (s, 1H), 7.81-7.77 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.48-5.47 (s, 2H), 4.47-4.45 (m, 2H), 4.18-4.12 (m, 3H), 3.69-3.51 (m, 4H), 1.62-1.52 (m, 6H), 1.24-1.22 (s, 3H), 1.00-0.98 (s, 3H); MS (ES+): 571 (M+1).

Esquema 328



Preparación de (S)-5-amino-1-(2-((2-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxietil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**328g**)

Etapa 1: Preparación de (S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etanamina (**328b**)

A una solución de (S)-2-amino-2-(3-cloro-2-fluorofenil)etanol (**328a**) (1,05 g, 5,54 mmol) en DCM (50 ml) y DMF (5 ml) se agregó TBS-Cl (1,002 g, 6,65 mmol), Imidazol (0,528 g, 7,75 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 3h. El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con DCM (2x4 ml) y se secó al vacío para obtener (S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etanamina (**328b**) (1,3 g, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 304,4 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (S)-N-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-cloroacetamida (**328c**)

A una solución bifásica de (S)-2-(ter-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etanamina (**328b**) (1,3 g, 4,28 mmol) en EtOAc (80 ml) y una solución de $NaHCO_3$ saturado (80 ml), se agregó clorocloruro de acetilo (0,514 ml, 6,42 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16h. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía flash [gel de sílice 24 g, EtOAc en hexanos 0 a 60 % como eluyentes] para obtener (S)-N-(2-(ter-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-cloroacetamida (**328c**) (1,3 g, 80 % de

rendimiento) como un jarabe espeso incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 7.9, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 8.1, 6.5, 1.7 Hz, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.18 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.85-3.68 (m, 2H), 0.77 (s, 9H), -0.06 (s, 3H), -0.10 (s, 3H); MS (ES+): 380.4 (M+1), 402.4 (M+Na), MS (ES-): 414.3, 416.5 (M+Cl).

Etapa 3: Preparación de *(S)*-N-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**328d**)

A una solución de (S)-N-(2-(ter-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-cloroacetamida (**328c**) en THF (30 ml) se agregó ciclopropil amina (0,723 ml, 10,25 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 2 días. La mezcla se vertió en una solución saturada de $NaHCO_3$ (60 ml) y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna [gel de sílice 24 g, EtOAc en hexano como eluyentes 0 a 100 %] para obtener (S)-N-(2-(ter-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**328d**) (0,7 g, 51 % de rendimiento) como un jarabe espeso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 5.25 – 5.14 (m, 1H), 3.76 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 0.77 (s, 9H), 0.39 – 0.30 (m, 2H), 0.29 – 0.22 (m, 2H), -0.09 (s, 3H), -0.10 (s, 3H); MS (ES+): 401.5 (M+1), MS (ES-): 435.4 (M+Cl).

Etapa 4: Preparación de (S)-1-(6-(3-cloro-2-fluorofenil)-10-ciclopropil-2,2,3,3-tetrametil-8,11-dioxo-4-oxa-7,10-diaza-3-siladodecan-12-il)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida (**328e**)

La reacción de (S)-N-(2-(ter-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**328d**) (200 mg, 0,50 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-5-nitro-1H-indazol-1-il)acético (**267c**) (145 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice 12 g, DMA80 en DCM 0 a 30 % como eluyentes] (S)-1-(6-(3-cloro-2-fluorofenil)-10-ciclopropil-2,2,3,3-tetrametil-8,11-dioxo-4-oxa-7,10-diaza-3-siladodecan-12-il)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida (**328e**) (0,216 g, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (dd, J = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 9.3, 0.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.84 - 5.66 (m, 2H), 5.16 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.11 - 3.91 (m, 2H), 3.79 - 3.59 (m, 2H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 1.03 - 0.92 (m,

2H), 0.92 - 0.83 (m, 2H), 0.74 (s, 9H), -0.08 (s, 3H), -0.13 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.35; MS (ES-): 681,5 (M-1).

Etapa 5: Preparación de (S)-1-(2-((2-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxietil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida (**328f**)

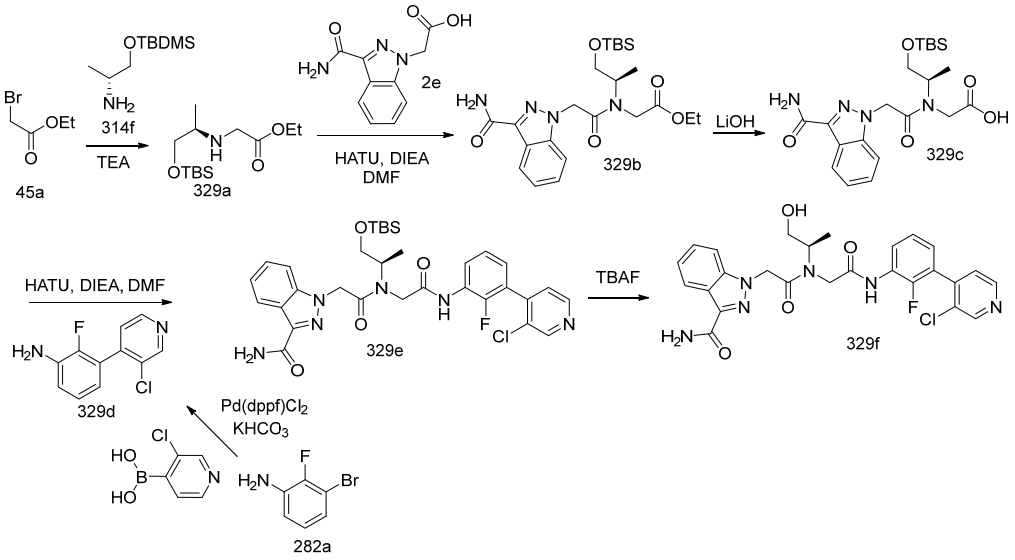
El compuesto **328f** se preparó a partir de (S)-1-(6-(3-cloro-2-fluorofenil)-10-ciclopropil-2,2,3,3-tetrametil-8,11-dioxo-4-oxa-7,10-diaza-3-siladodecan-12-il)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida (**328e**) (0,21 g, 0,324 mmol) y TBAF (0,127 g, 0,487 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 301. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía flash [gel de sílice 4 g, DMA80 en DCM, 0 a 20 % como eluyentes] (S)-1-(2-((2-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxietil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida (**328f**) (0,15 g, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (dd, J = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 9.3, 0.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 5.84 – 5.65 (m, 2H), 5.12 – 5.02 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.07 – 2.94 (m, 1H), 1.03 – 0.92 (m, 2H), 0.92 – 0.82 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.91; MS (ES-): 531.4 (M-1), 567.5 (M+Cl).

Etapa 6: Preparación de (S)-5-amino-1-(2-((2-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxietil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**328g**)

A una solución de (S)-1-(2-((2-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxietil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida (**328f**) (0,12 g, 0,225 mmol) en EtOH (3 ml) se agregó una solución de cloruro de amonio (0,241 g, 4,50 mmol) en agua (3 ml) seguido de hierro (0,126 g, 2,252 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C por 4h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con EtOH (3 x 5 ml) y agua (3 x 5 ml). El filtrado combinado se concentró parcialmente y el residuo resultante se dividió en salmuera (60 ml) y EtOAc (80 ml), las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron, se concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna [gel de sílice 4 g, DMA80 en DCM 0 a 30 % como eluyentes] para obtener (S)-5-amino-1-(2-((2-((1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxietil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**328g**) (0,015 g, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 3H), 7.21 – 7.08 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 8.8,

2.1 Hz, 1H), 5.57 – 5.39 (m, 2H), 5.14 – 4.99 (m, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.04 – 2.90 (m, 1H), 1.01 – 0.77 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -121.91; MS (ES+): 503.4 (M+1), 525.4 (M+Na), MS (ES-): 501.4 (M-1), 537.5 (M+Cl).

Esquema 329



Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**329f**)

Etapa 1: Preparación de (R)-etil 2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)acetato (**329a**)

A una solución de (R)-1-((ter-butildimetilsilil)oxi)propan-2-amina (**314f**) (8 g, 42,2 mmol) en THF (50 ml) se agregó etil 2-bromoacetato (**45a**) (7,06 g, 42,2 mmol), TEA (7,07 ml, 50,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20h. La mezcla se vertió en una solución saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron, se concentraron para obtener (R)-etil 2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)acetato (**329a**) (11 g, 95 % de rendimiento) como un líquido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.18 (qd, J = 7.2, 1.1 Hz, 2H), 3.58 - 3.33 (m, 4H), 2.83 - 2.68 (m, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (d, J = 1.4 Hz, 6H).

Etapa 2: Preparación de (R)-etil 2-(N-(1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)acetato (**329b**)

La reacción de (R)-etil 2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)acetato (**329a**) (2,0 g, 7,26 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (1,91 g, 8,71 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2

produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice 40 g, EtOAc en hexanos 0 a 100 % como eluyentes] (R)-etil 2-(N-(1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)acetato (**329b**) (1,5 g, 3,15 mmol, 43,3 % de rendimiento) como una espuma incolora; MS (ES+): 477.5 (M+1), 499.5 (M+Na), MS (ES-): 511.5 (M+Cl).

Etapa 3: Preparación de ácido (R)-2-(N-(1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)acético (**329c**)

Hidrólisis del éster de (R)-etil 2-(N-(1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)acetato (**329b**) (1,5 g, 3,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 129 produjo después de la preparación ácido (R)-2-(N-(1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)acético (**329c**) (1,1 g, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 471.5 (M+Na), MS (ES-): 447.4 (M-1)

Etapa 4: Preparación de 3-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluoroanilina (**329d**)

A una solución desgasificada de 3-bromo-2-fluoroanilina (**282a**) (2,415 g, 12,71 mmol), ácido 3-cloropiridin-4-ilborónico (2,00 g, 12,71 mmol) en dimetiléter de etilenglicol (50 ml) se agregó una solución de bicarbonato de potasio (4,45 g, 44,5 mmol) en agua (2,00 ml) seguido de $(Pd(dppf)Cl_2$ (0,930 g, 1,271 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C por 17 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los orgánicos combinados se secaron, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía [gel de sílice 24 g, que se eluyó con EtOAc en hexanos de 0 a 50 %] para obtener 3-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluoroanilina (**329d**) (0,189 g, 7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 5.0, 0.6 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 6.93 – 6.80 (m, 1H), 6.54 – 6.41 (m, 1H), 5.36 (s, 2H, D_2O intercambiable); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.11; MS (ES+): 223,2 (M+1).

Etapa 5: Preparación de (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**329e**)

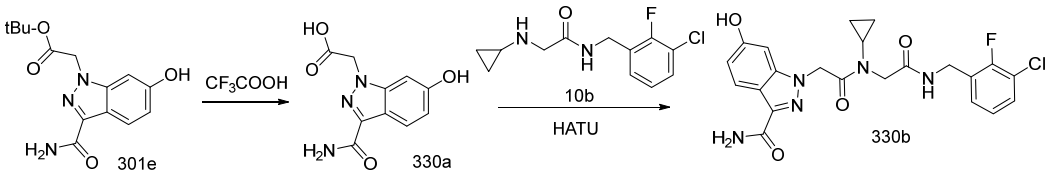
La reacción de ácido (R)-2-(N-(1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)acético (**329c**) (0,13 g, 0,29 mmol) con 3-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluoroanilina (**329d**) (0,065 g, 0,29 mmol) (**45e**) (54 mg, 0,379 mmol), de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel

de sílice, 4 g que se eluyó con EtOAc en hexanos 0 a 100 % como eluyentes] of (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**329e**) (0,06 g, , 32 % de rendimiento) como una espuma incolora; MS (ES+): 653.6 (M+1), 675.5 (M+Na).

Etapa 6: Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**329f**)

El compuesto **329f** se preparó a partir de (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**329e**) (0,06 g, 0,092 mmol) y TBAF (0,072 g, 0,276 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 301. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía flash [gel de sílice 4 g, DMA80 en DCM, 0 a 40 % como eluyentes] (R)-1-(2-((2-((3-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**329f**) (0,035 g, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 10.35 y 10.02 (2s, 1H), 8.81 y 8.79 (2s, 1H), 8.69 - 8.59 (m, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 8.02 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 y 7.68 (2s, 1H), 7.62 - 7.09 (m, 7H), 5.75 - 5.57 y 5.53 - 5.46 (2m, 2H), 5.43 y 4.83 (2t, J = 5.4 Hz, 1H) 4.61 - 4.40 y 4.30 - 4.18 (2m, 1H), 4.19 y 3.97 (2d, J = 16.6 Hz, 2H), 3.58 - 3.42 (m, 2H), 1.19 y 1.04 (2d, J = 6.9 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.30, -126.74; MS (ES+): 539.4 (M+1), 561.5 (M+Na), MS (ES-): 537.5 (M-1), 573.5 (M+Cl).

Esquema 330



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida (**330b**)

Etapa 1: Preparación de ácido 2-(3-carbamoil-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)acético (**330a**)

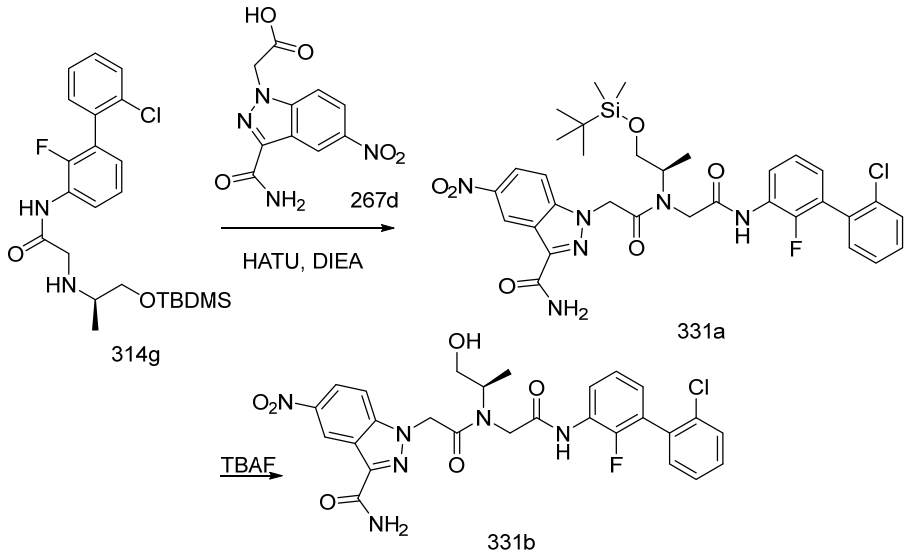
La reacción de *ter*-butil 2-(3-carbamoil-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetato (**301e**) (50 mg, 0,172 mmol, crudo) con ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,2 ml, 2,57 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación ácido 2-(3-carbamoil-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)acético (**330a**) que se usó como tal para la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-

oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida (**330b**)

La reacción de ácido 2-(3-carbamoil-6-hidroxi-1H-indazol-1-il)acético (**330a**) (0,172 mmol, crudo) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (0,066 g, 0,26 mmol) (**10b**) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con diclorometano/metanol (1:0 a 92:8)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida (**330b**) (26 mg, 32 % para las dos etapas) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.96 – 7.87 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 1H), 7.32 – 7.19 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 – 6.75 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.11 – 2.96 (m, 1H), 1.00 – 0.85 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62; MS (ES-): 472.4 & 474.5 (M-1).

Esquema 331



Preparación de (R)-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida (**331b**)

Etapa 1: Preparación de (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida (**331a**)

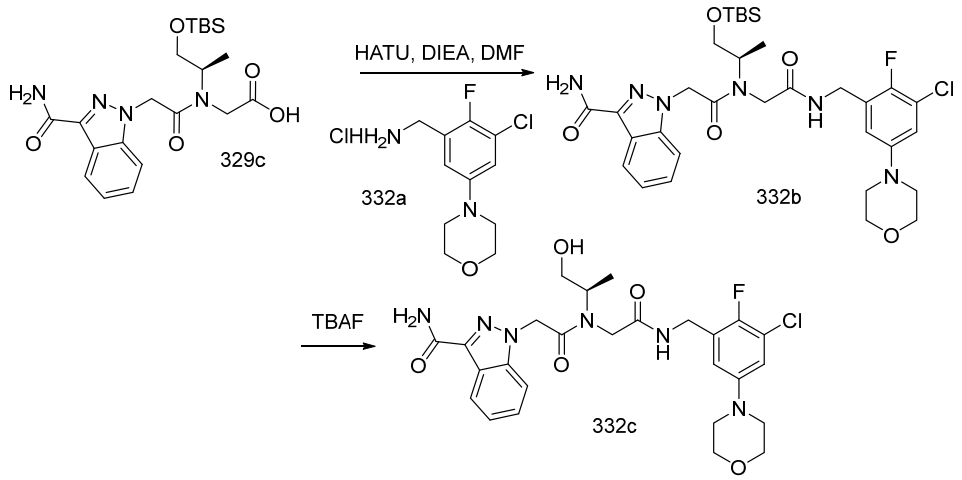
El compuesto **331b** se preparó a partir de (R)-2-(1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-ilamino)-N-(2'-cloro-2-fluorobifenil-3-il)acetamida (**314g**) (1,00 g, 2,22 mmol) mediante la reacción con ácido 2-(3-carbamoil-5-nitro-1H-indazol-1-il)acético (**267d**) (703 mg, 2,66 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2.

Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, 24 g que se eluyó con acetato de etilo/metanol (9:1) en hexanos de 0-100 %] (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida (**331a**) (494 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+): 697.7 (M+1), 719.5 (M+Na); MS (ES-): 695,5 (M-1).

Etapa 2: Preparación de (R)-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida (**331b**)

El compuesto **331b** se preparó a partir de (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida (**331a**) (106 mg, 0,15 mmol) y TBAF (60 mg, 0,228 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 301. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía flash [Primera columna; gel de sílice 12 g, que se eluyó con metanol en DCM de 0-100 %; Segunda columna, gel de sílice 12 g, que se eluyó con acetato de etilo/metanol (9:1) en hexanos de 0-100 %] (R)-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida (**331b**) (61 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, mezcla de dos rotámeros) δ 10.30 & 9.95 (2s, 1H, D_2O intercambiable), 9.08 – 9.03 (m, 1H), 8.33 (dd, *J* = 9.3, 2.3 Hz) & 8.22 (dd, *J* = 9.3, 2.3 Hz) (2dd, 1H), 8.15 – 7.91 (m, 2H, D_2O intercambiable 1H), 7.82 (d, *J* = 9.3 Hz) & 7.73 (d, *J* = 9.3 Hz) (2d, 1H), 7.68 (bs, 1H, D_2O intercambiable), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.54 – 7.37 (m, 3H), 7.32 (t, *J* = 7.9 Hz) & 7.23 (t, *J* = 7.9 Hz) (2t, 1H), 7.19 – 7.03 (m, 1H), 5.92 – 5.69 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.42 (t, *J* = 5.6 Hz) & 4.83 (t, *J* = 5.5 Hz) (2t, 1H, D_2O intercambiable), 4.61 – 3.90 (m, 3H), 3.65 – 3.45 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz) & 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz) (2d, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.53, -126.90; MS (ES+): 583.4 (M+1), 606.4, 607.4 (M+Na); MS (ES-): 581.5, 583.5 (M-1).

Esquema 332



Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluoro-5-morfolinobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**332c**)

Etapa 1: Preparación de (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluoro-5-morfolinobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**332b**)

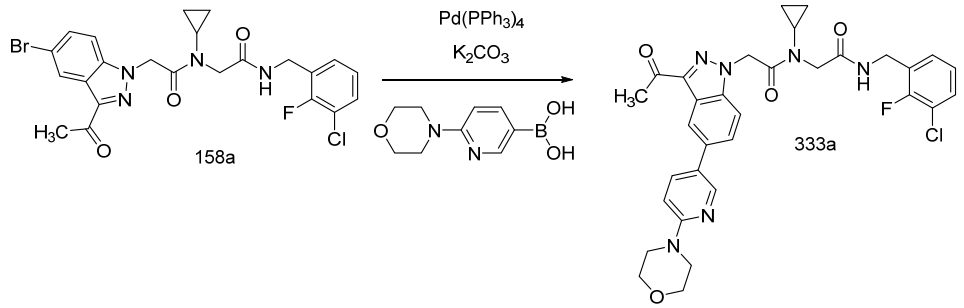
La reacción de ácido (R)-2-(N-(1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)acético (**329c**) (100 mg, 0,223 mmol) con (3-cloro-2-fluoro-5-morfolinobencil)metanamina clorhidrato (**332a**) (0,063 g, 0,223 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento informado en Altmann, Eva et al; en la solicitud internacional PCT (2012), WO 2012093101) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, 4 g que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 30 % como eluyentes] (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluoro-5-morfolinobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**332b**) (100 mg, 66 % de rendimiento) como una espuma incolora; MS (ES-): 673,6 (M-1).

Etapa 2: Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluoro-5-morfolinobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**332c**)

El compuesto **332c** se preparó a partir de (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluoro-5-morfolinobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**332b**) (100 mg, 0,148 mmol) y TBAF (0,077 g, 0,296 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 301. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía flash [gel de sílice 4 g, DMA80 en DCM, 0 a 40 % como eluyentes] (R)-1-

(2-((2-((3-cloro-2-fluoro-5-morfolinobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**332c**) (66 mg, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.82 y 8.58 (2t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.21 – 8.14 (m, 1H), 7.76 – 7.17 (m, 5H), 7.03 – 6.63 (m, 2H), 5.70 – 5.55 y 5.44 – 5.34 (2m, 2H), 5.50 y 4.81 (2t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.49 – 3.12 (m, 11H), 3.05 – 2.94 y 2.81 – 2.71 (2m, 4H), 1.17 (d, *J* = 6.5 Hz) y 1.00 – 0.94 (m) (3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ -134.26, -135.26; MS (ES-): 595.5 (M+Cl).

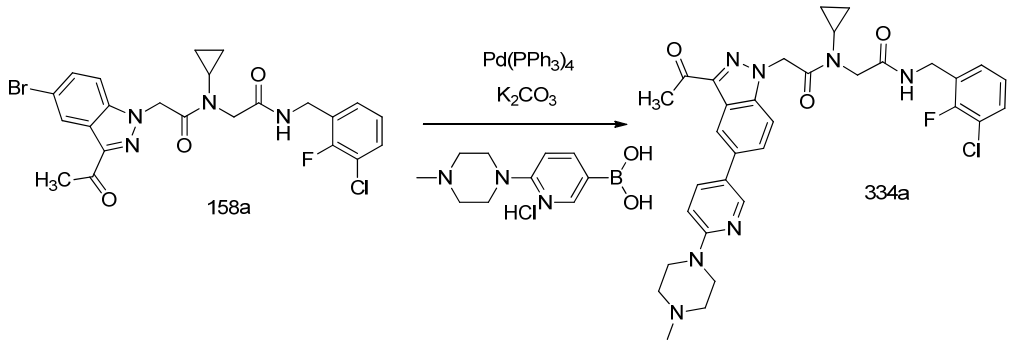
Esquema 333



Preparación de 2-(3-acetil-5-(6-morfolinopiridin-3-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**333a**)

La reacción de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**158a**) (0,12 g, 0,224 mmol) con ácido 6-morfolinopiridin-3-ilborónico (0,056 g, 0,269 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 78 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa [gel de sílice 50 g, acetonitrilo en agua (0,1% de TFA) 0 a 50 % como eluyentes] 2-(3-acetil-5-(6-morfolinopiridin-3-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**333a**) (0,055 g, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 – 8.45 (m, 2H), 8.31-8.29 (m, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.78 – 3.68 (m, 4H), 3.55-3.46 (m, 4H), 3.20 – 3.07 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.10 – 0.98 (m, 2H), 0.98 – 0.85 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.58; MS (ES+): 619.0 (M+1), 641.5(M+Na).

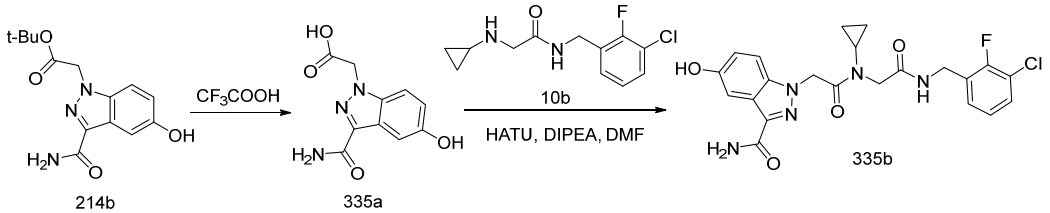
Esquema 334



Preparación de 2-(3-acetil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**334a**)

Reacción de 2-(3-acetil-5-bromo-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**158a**) (0,12 g, 0,224 mmol) ácido 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilborónico clorhidrato (0,058 g, 0,224 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 78 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa [gel de sílice 50 g, acetonitrilo en agua (0,1 % de TFA) 0 a 50 % como eluyentes] 2-(3-acetil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)-N-ciclopropilacetamida (**334a**) (0,033 g, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8.54 - 8.45 (m, 2H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.58 (td, J = 12.7, 11.0, 4.4 Hz, 4H), 3.21 - 3.07 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.53 (brs, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.10 - 0.98 (m, 2H), 0.98 - 0.85 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -121.58; MS (ES+): 632.6 (M+1), 654.6 (M+Na); MS (ES-): 666.6 (M+Cl).

Esquema 335



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida (**335b**)

Etapa 1: Preparación de ácido 2-(3-carbamoil-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acético (**335a**)

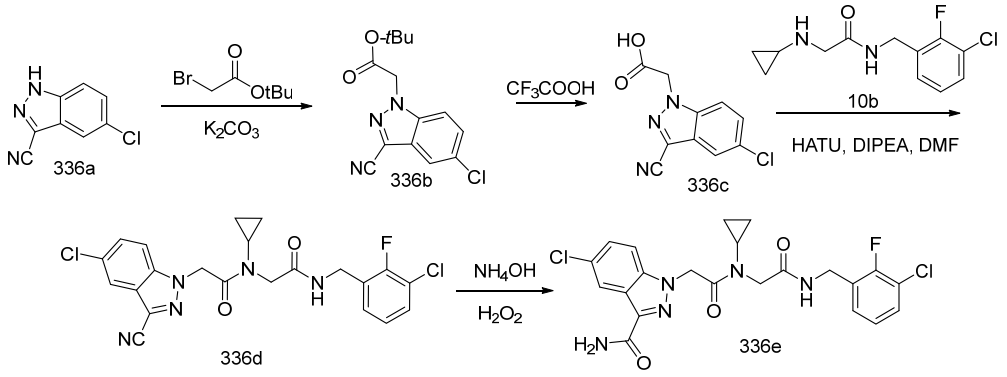
La reacción de *ter*-butil 2-(3-carbamoil-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acetato (**214b**) (260 mg, 0,89 mmol) con ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,03 ml, 13,39 mmol) de acuerdo

con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación ácido 2-(3-carbamoil-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acético (**335a**), que se usó como tal para la siguiente etapa.

Etapa 2: preparación de 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida (**335b**)

La reacción de ácido 2-(3-carbamoil-5-hidroxi-1H-indazol-1-il)acético (**335a**) (210 mg, 0,89 mmol, crudo) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (344 mg, 1,34 mmol de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)] 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida (**335b**) (101 mg, 24 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.49 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 3H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.12 (td, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.13 – 2.92 (m, 1H), 1.03 – 0.80 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.58; MS (ES+): 496.3 & 498.3 (M+Na); MS (ES-): 472.4 & 474.4 (M-1).

Esquema 336



Preparación de 5-cloro-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)-amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**336b**)

Etapa 1: Preparación de *ter*-butil 2-(5-cloro-3-ciano-1H-indazol-1-il)acetato (**336b**)

La reacción de 5-cloro-1H-indazol-3-carbonitrilo (**336a**) (500 mg, 2,67 mmol) con *ter*-butil 2-bromoacetato (0,474 ml, 3,21 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 43 produjo después de la preparación *ter*-butil 2-(5-cloro-3-ciano-1H-indazol-1-il)acetato (**336b**) (1,013 g) como un semi sólido marrón, que se usó como tal para la siguiente etapa. MS (ES-): 290.4 & 292.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(5-cloro-3-ciano-1H-indazol-1-il)acético (**336c**)

La reacción de *ter*-butil 2-(5-cloro-3-ciano-1H-indazol-1-il)acetato (**336b**) (0,779 g, 2,67 mmol, crudo) con ácido 2,2,2-trifluoroacético (2,06 ml, 26,7 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación ácido 2-(5-cloro-3-ciano-1H-indazol-1-il)acético (**336c**), que se usó como tal para la siguiente etapa.

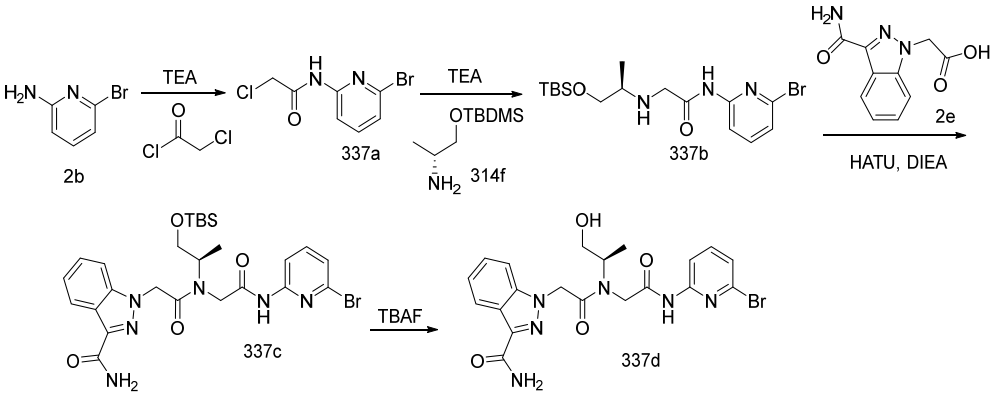
Etapa 3: Preparación de N-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-2-(5-cloro-3-ciano-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamida (**336d**)

La reacción de ácido 2-(5-cloro-3-ciano-1H-indazol-1-il)acético (**336c**) (0,629 g, 2,67 mmol, crudo) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (0,82 g, 3,20 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con hexanos/10 % metanol en acetato de etilo (1:0 a 1:1)] N-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-2-(5-cloro-3-ciano-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamida (**336d**) (479 mg, 38 % para las tres etapas) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 9.1, 0.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.16 – 2.98 (m, 1H), 1.08 – 0.82 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.57; MS (ES+): 474,4 (M+1).

Etapa 4: Preparación de 5-cloro-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**336e**)

La reacción de N-(2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-2-(5-cloro-3-ciano-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamida (**336d**) (369 mg, 0,778 mmol) con peróxido de hidrógeno (0,275 ml, 3,11 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 65 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con hexanos /10 % metanol en acetato de etilo (1:0 a 1:1)] 5-cloro-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**336e**) (197 mg, 51 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 3H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 7.11 (td, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.14 – 2.93 (m, 1H), 1.05 – 0.81 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.56; MS (ES+): 514.3 & 516.3 (M+Na); MS (ES-): 490,3 (M-1).

Esquema 337



Preparación de (R)-1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**337d**)

Etapa 1: Preparación de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-cloroacetamida (**337a**)

El compuesto **337a** se preparó a partir de 6-bromopiridin-2-amina (**2a**) (2 g, 11,56 mmol) y cloruro de cloroacetilo (1,852 ml, 23,12 mmol), de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 35. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice 40 g, EtOAc-hexano 0 a 40 % como eluyentes] para obtener N-(6-bromopiridin-2-il)-2-cloroacetamida (**337a**) (2,3 g, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.67 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H).

Etapa 2: Preparación de (R)-N-(6-bromopiridin-2-il)-2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)acetamida (**337b**)

El compuesto **337b** se preparó a partir de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-cloroacetamida (**337a**) (0,5 g, 2,0 mmol) y (R)-1-((ter-butildimetilsilil)oxi)propan-2-amina (**314f**) (0,38 g, 2,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 35. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice 24 g, EtOAc-DCM 10 a 100 % como eluyentes] (R)-N-(6-bromopiridin-2-il)-2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)acetamida (**337b**) (0,5 g, 62 % de rendimiento) como un jarabe espeso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.41 - 3.37 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.66 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.00 (s, 3H); MS (ES+): 402.4, 403.3 (M+1), MS (ES-): 436.3, 438.4 (M+Cl).

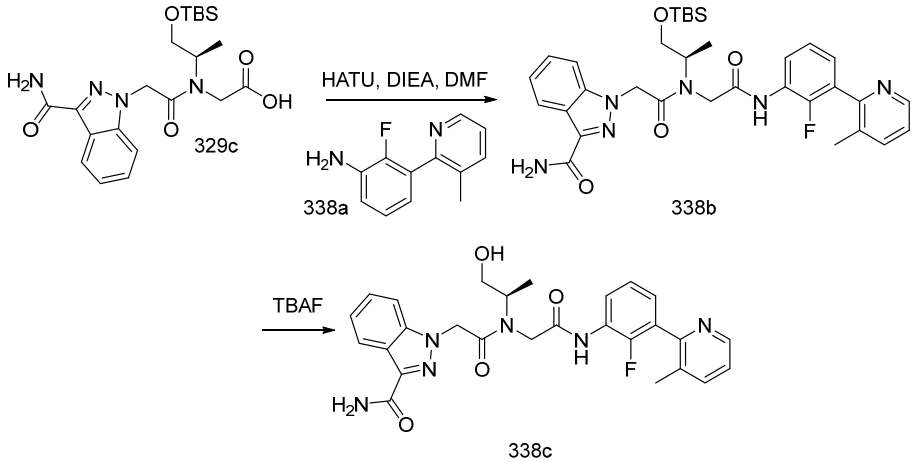
Etapa 3: Preparación de (R)-1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**337c**)

La reacción de (R)-N-(6-bromopiridin-2-il)-2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)acetamida (**337b**) (200 mg, 0,50 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (163 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice 12 g, DMA80 en DCM 0 a 20 % como eluyentes] (R)-1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**337c**) (0,19 g, 63 % de rendimiento) como una espuma incolora; MS (ES+): 603.5, 605.5 (M+1), MS (ES+): 601.5, 603.5 (M-1).

Etapa 4: Preparación de (R)-1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**337d**)

El compuesto **337d** se preparó a partir de (R)-1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**337c**) (0,07 g, 0,12 mmol) y TBAF (0,061 g, 0,232 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 301. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía flash [gel de sílice 4 g, DMA80 en DCM, 0 a 30 % como eluyentes] (R)-1-(2-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**337d**) (0,038 g, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 11.19 y 10.90 (2s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 8.02 y 7.99 (2s, 1H), 7.86 - 7.17 (m, 7H), 5.75 - 5.57 (m) y 5.45 (s, 2H), 5.35 y 4.77 (2t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.56 - 4.36 y 4.21 (2 m, 1H), 4.15 y 3.93 (2d, J = 16.7 Hz, 2H), 3.59 - 3.39 (m, 2H), 1.17 y 1.00 (2d, J = 6.9 Hz, 3H); MS (ES+): 489.3, 491.3 (M+1), 511.3, 513.3 (M+Na), MS (ES-): 487.3, 489.3 (M-1).

Esquema 338



Preparación de (R)-1-(2-((2-((2-fluoro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**338c**)

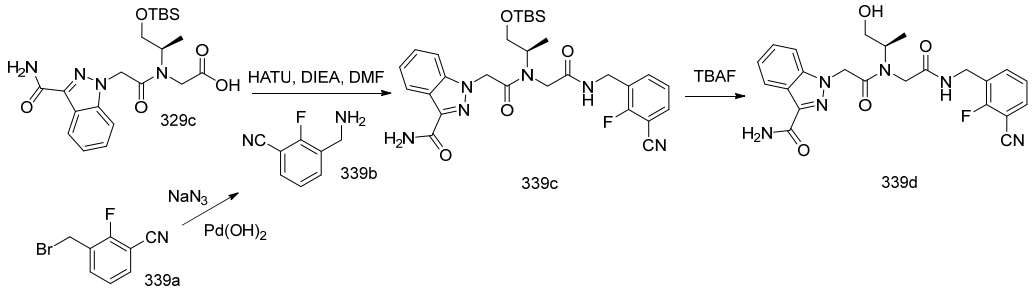
Etapa 1: Preparación de (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((2-fluoro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**338b**)

La reacción de ácido (R)-2-(N-(1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)acético (**329c**) (0,1 g, 0,22 mmol) con 2-fluoro-3-(3-metilpiridin-2-il)anilina (**338a**) (0,045 g, 0,22 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento informado en Altmann, Eva et al; en la solicitud internacional PCT, 2012093101, 12 Jul 2012) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, 12 g que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 20 % como eluyentes] para obtener (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((2-fluoro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**338b**) (0,045 g, 32 % de rendimiento) como una espuma incolora; MS (ES+): 633.5 (M+1), 655.5 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((2-fluoro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**338c**)

El compuesto **338c** se preparó a partir de (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((2-fluoro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**338b**) (0,045 g, 0,071 mmol) y TBAF (0,037 g, 0,142 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 301. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía flash [gel de sílice 4 g, DMA80 en DCM, 0 a 30 % como eluyentes] (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((2-fluoro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**338c**) (0,028 g, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 10.28 y 9.95 (2s, 1H), 8.53 – 8.47 (m, 1H), 8.21 – 8.14 (m, 1H), 8.06-7.97 (m, 1H), 7.81 – 7.06 (m, 9H), 5.74 – 5.59 (m) y 5.49 (s) (2H), 5.45 y 4.84 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.59 – 3.86 (m, 3H), 3.62 – 3.38 (m, 2H), 2.20 y 2.14 (2s, 3H), 1.19 y 1.04 (2d, J = 6.9 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ -127.76, -128.34; MS (ES+) 519.4 (M+1), 541.4 (M+Na), MS (ES-) 517.5 (M-1).

Esquema 339



Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-ciano-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**339d**)

Etapa 1: Preparación de 3-(aminometil)-2-fluorobenzonitrilo (**339b**)

A una solución de 3-(bromometil)-2-fluorobenzonitrilo (**339a**) (0,25 g, 1,168 mmol) en DMSO (5 ml) se agregó azida de sodio (0,114 g, 1,752 mmol) y se agitó a 50 °C por 16h. La mezcla se dividió en agua (50 ml) y EtOAc (60 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera, se secaron, se filtraron y concentraron para obtener azida como una masa pastosa. Esta masa pastosa se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se agregó hidróxido de paladio sobre carbono (0,016 g, 0,117 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con EtOAc (2 x 5 ml) y el filtrado se concentró al vacío para obtener 3-(aminometil)-2-fluorobenzonitrilo (**339b**) (0,13 g, 74 % de rendimiento) como una espuma blancuzca; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 1H), 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.92 (d, J = 30.5 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -115.06.

Etapa 2: Preparación de (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-ciano-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**339c**)

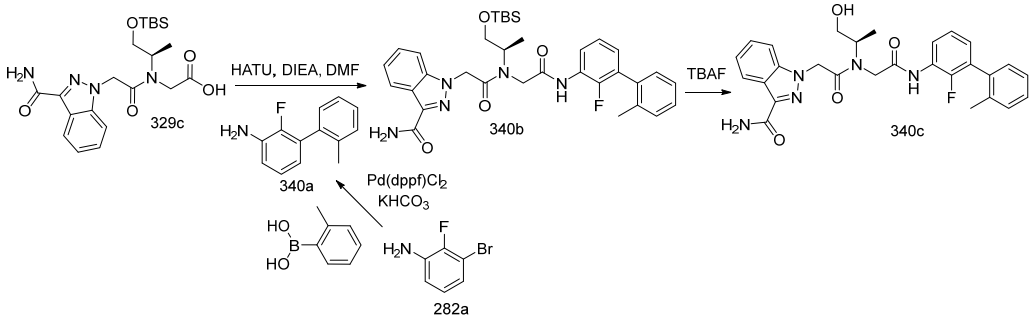
La reacción de ácido (R)-2-(N-(1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)acético (**329c**) (0,12 g, 0,268 mmol) con 3-(aminometil)-2-fluorobenzonitrilo (**339b**) (0,060 g, 0,401 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, 4 g que se eluyó con EtOAc en DCM 0 a 100 % como eluyentes] (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-ciano-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**339c**) (0,07 g, 45 % de rendimiento) como una espuma incolora; MS (ES+) 603.5 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-ciano-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-

hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**339d**)

El compuesto **339d** se preparó a partir de (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-ciano-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**339c**) (0,07 g, 0,121) y TBAF (0,063 g, 0,241 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 301. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía flash [gel de sílice 4 g, DMA80 en DCM, 0 a 30 % como eluyentes] (R)-1-(2-((2-((3-ciano-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**339d**) (0,025 g, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.y 8.65 (2t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.21 – 8.18 y 8.18 – 8.14 (2m, 1H), 7.89 – 7.73 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 – 7.08 (m, 6H), 5.66 – 5.55 (m) y 5.41 (s) (2H), 5.48 y 4.80 (2t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.55 – 3.69 (m, 5H), 3.51 – 3.40 (m, 2H), 1.15 y 0.95 (2d, J = 6.9 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ -113.49, -113.84; MS (ES+): 467.5 (M+1), 489.5 (M+Na), MS (ES-): 465.5 (M-1), 501.5 (M+Cl).

Esquema 340



Preparación de (R)-1-(2-((2-((2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**340c**)

Etapa 1: Preparación de 2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-amina (**340a**)

El compuesto **340a** se preparó a partir de 3-bromo-2-fluoroanilina (**282a**) (0,5 g, 2,63 mmol) y ácido o-tolilborónico (0,43 g, 3,16 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 329. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice 12 g, EtOAc en hexanos 0 a 30 % como eluyentes] 2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-amina (**340a**) (0,4 g, 76 % de rendimiento) como un líquido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 – 7.18 (m, 3H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 6.95 – 6.86 (m, 1H), 6.77 (td, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.36 (ddd, J = 7.5, 6.5, 1.7 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.13 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((2-fluoro-2'-

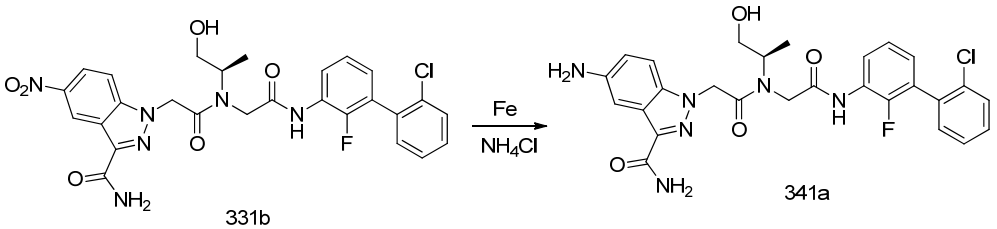
metil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**340b**)

La reacción de ácido (R)-2-(N-(1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)acético (**329c**) (0,12 g, 0,27 mmol) con 2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-amina (**340a**) (0,065 g, 0,32 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, 4 g que se eluyó con EtOAc en DCM 0 a 100 % como eluyentes] (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**340b**) (0,09 g, 53 % de rendimiento) como una espuma incolora; MS (ES+): 654,6 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de (R)-1-(2-((2-((2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**340c**)

El compuesto **340c** se preparó a partir de (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**340b**) (0,09 g, 0,142 mmol) y TBAF (0,074 g, 0,285 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 301. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía flash [gel de sílice 4 g, DMA80 en DCM, 0 a 30 % como eluyentes] (R)-1-(2-((2-((2-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**340c**) (0,058 g, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco;^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 10.25 y 9.92 (s, 1H), 8.21 – 8.13 (m, 1H), 8.05 – 7.97 y 7.95 – 7.86 (2m, 1H), 7.73 y 7.68 (2s, 1H), 7.62 – 7.14 (m, 9H), 7.14 – 7.06 y 7.05 – 6.97 (2m, 1H), 5.74 – 5.58 y 5.48 (m y s, 2H), 5.45 y 4.83 (2t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.59 – 3.86 (m, 3H), 3.60 – 3.38 (m, 2H), 2.16 y 2.11 (2s, 3H), 1.19 y 1.04 (2d, J = 6.9 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ -127.21, -127.76; MS (ES+): 540.5 (M+Na): MS (ES-): 516,6 (M-1).

Esquema 341

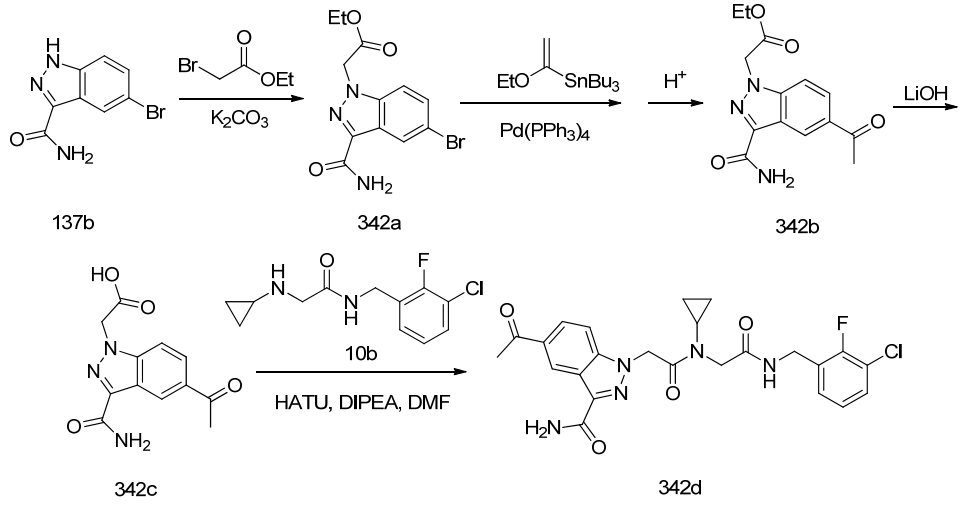


Preparación de (R)-5-amino-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-

oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**341a**)

El compuesto **341a** se preparó a partir de (R)-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida (**331b**) (0,05 g, 0,086 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 6 del Esquema 328. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía flash [gel de sílice 4 g, DMA80 en DCM 0 a 30 % como eluyentes] (R)-5-amino-1-(2-((2-((2'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**341a**) (0,025 g, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 10.26 y 9.97 (2s, 1H), 8.10 – 8.04 y 8.01 – 7.93 (2m, 1H), 7.66 – 7.01 (m, 10H), 6.81 y 6.75 (2dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 5.59 – 5.43 (m) y 5.33 (s) (2H), 5.39 y 4.82 (2t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.03 y 5.02 (2s, 2H), 4.58 – 3.87 (m, 3H), 3.57 – 3.43 (m, 2H), 1.15 y 1.03 (2d, *J* = 6.9 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ -126.49, -127.01; MS (ES+): 575.4 (M+Na), MS (ES-): 551.5 (M-1), 587.5 (M+Cl).

Esquema 342



Preparación de 5-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)-amino)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxamida (**342d**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (**342a**)

La reacción de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxamida (**137b**) (4,4 g, 18,33 mmol) con etilbromoacetato (3,06 ml, 27,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 43 produjo después de la preparación etil 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (**342a**) (4,5 g, 75 % de rendimiento) como un sólido blancos; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (dd, *J* = 2.0, 0.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H),

7.78 (dd, *J* = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(5-acetil-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (**342b**)

La reacción de etil 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (**342a**) (200 mg, 0,613 mmol) con tributil(1-etoxivinil)estannano (0,267 ml, 0,767 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 y 2 del Esquema 206 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con hexanos/10 % metanol en acetato de etilo (1:0 a 1:1)] etil 2-(5-acetil-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato como un sólido blanco (**342b**) (58 mg, 33 %). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 312,4 (M+Na).

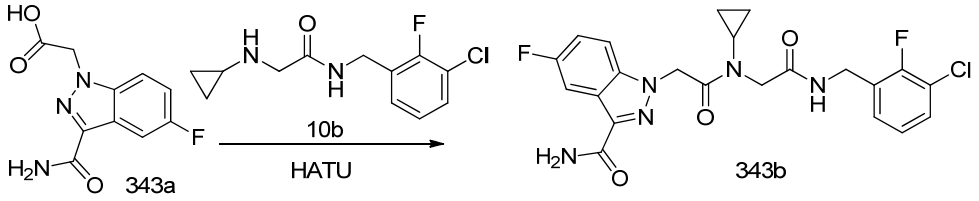
Etapa 3: Preparación de ácido 2-(5-acetil-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**342c**)

La reacción de etil 2-(5-acetil-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (**342b**) (54 mg, 0,187 mmol) con hidróxido de litio hidrato (47,0 mg, 1,120 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 129 produjo después de la preparación y purificación ácido 2-(5-acetil-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**342c**) (25 mg, 51 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.40 (s, 1H), 8.88 – 8.78 (m, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.66 (s, 3H); MS (ES-): 260,3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 5-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**342d**)

La reacción de ácido 2-(5-acetil-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**342c**) (23 mg, 0,088 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (33,9 mg, 0,132 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)] 5-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**342d**) (19 mg, 43 %). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 – 8.80 (m, 1H), 8.50 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 – 7.70 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 1H), 7.10 (td, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.13 – 2.98 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.09 – 0.84 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.56; MS (ES+): 522.4 (M+Na); MS (ES-): 498,4 (M-1).

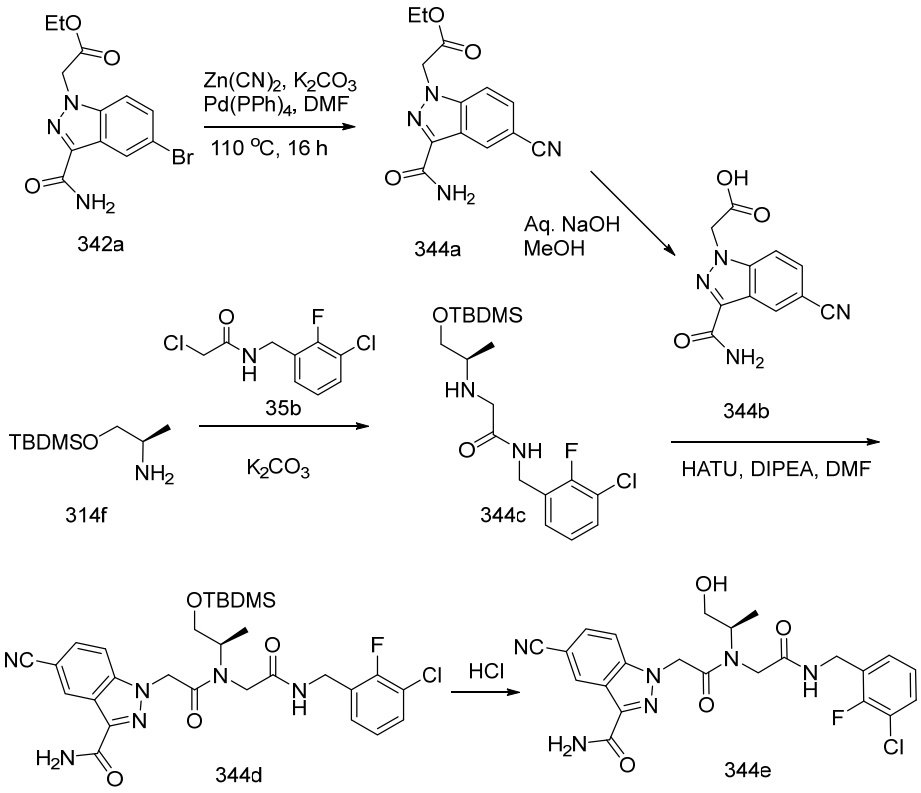
Esquema 343



Preparación de 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)-amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida (**343b**)

La reacción de ácido 2-(3-carbamoil-5-fluoro-1H-indazol-1-il)acético (**343a**) (30 mg, 0,126 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento informado en Altmann, Eva et al; en la solicitud internacional PCT, 2014002054, 03 de enero de 2014) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (48,7 mg, 0,190 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1) para obtener 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida (**343b**) (25 mg, 42 %) como un sólido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 2H), 7.34 (td, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.11 – 3.01 (m, 1H), 1.04 – 0.83 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120.96, -121.57; MS (ES+): 498.4 & 500.3 (M+Na); MS (ES-): 510.4 (M+Cl).

Esquema 344



Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamida (**344e**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(3-carbamoil-5-ciano-1H-indazol-1-il)acetato (**344a**)

El compuesto **344a** se preparó a partir de etil 2-(5-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (**342a)** (1,0 g, 3,06 mmol) en 1, 4 dioxano (20,0 ml) usando cianuro de zinc (3,66 g, 30,66 mmol), K_2CO_3 (1,05 g, 7,65 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,41 g, 1,226 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 301. Esto produjo después de la preparación etil 2-(3-carbamoil-5-ciano-1H-indazol-1-il)acetato (**344a**) (400,0 mg, 48 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6); δ 8.628-8.620 (s, 1H), 8.015-7.985 (m, 2H), 7.86-7.83 (d, 1H), 7.657 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.18-4.16 (m, 2H), 1.23-1.18 (m, 3H); MS (ES-): 271 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3-carbamoil-5-ciano-1H-indazol-1-il)acético (**344b**)

A una solución agitada de etil 2-(3-carbamoil-5-ciano-1H-indazol-1-il)acetato (**344a**) (400,0 mg, 1,47 mmol) en MeOH (20,0 ml,) se agregó NaOH acuoso (0,293 g, 7,30 mmol) y se agitó por 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y la capa acuosa se acidificó con HCl. El sólido obtenido

se recolectó mediante filtración y se secó para obtener ácido 2-(3-carbamoil-5-ciano-1H-indazol-1-il)acético (**344b**) (200,0 mg, 57 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.71-13.12 (m, 1H), 8.619-8.617 (s, 1H), 8.015-7.95 (m, 2H), 7.849-7.844 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.50-5.44 (s, 2H); MS (ES-): 243 (M-1).

Etapa 3: Preparación de (R)-2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**344c**)

A una solución agitada de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (500 mg, 2,13 mmol) en DCM (30 ml) se agregaron (R)-1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-amina (**314f**) (420,0 mg, 2,22 mmol) y DIPEA (1,36 mg, 10,54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 48 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo en *n*-hexano (0- 90 %)] para obtener (R)-2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**344c**) (300,0 mg, 36,34%) como un sólido marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.53 – 7.38 (m, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 1H), 4.35 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.46 – 3.31 (m, 2H), 3.18 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.67 – 2.55 (m, 1H), 0.90 (dd, J = 6.4, 1.1 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); MS (ES+): 389,0 (M+1).

Etapa 4: Preparación de (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamida (**344d**)

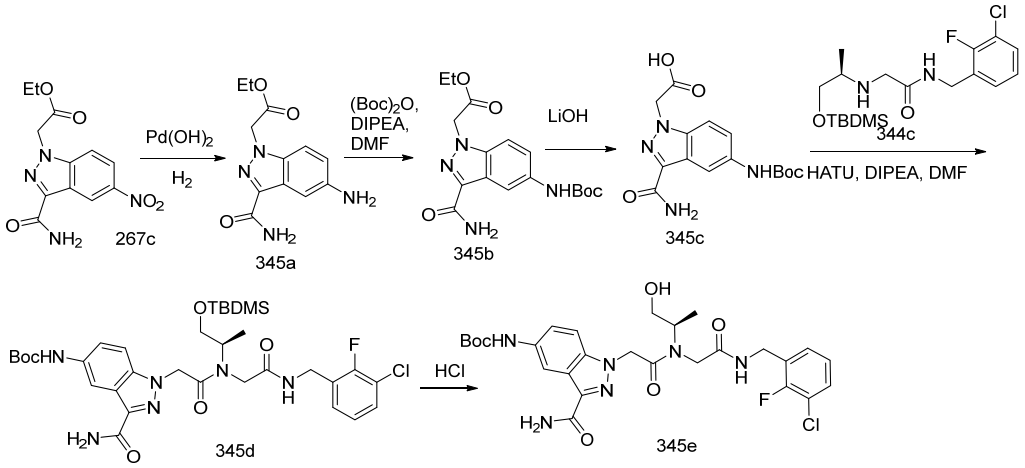
El compuesto **344d** se preparó a partir de (R)-2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**344c**) (382 mg, 0,98 mmol) mediante la reacción con ácido 2-(3-carbamoil-5-ciano-1H-indazol-1-il)acético (**344b**) (200 mg, 0,82 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con metanol en acetato de etilo de 0-10 %] (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamida (**344d**) (400,0 mg, 20 %) como un sólido blancuzco.

Etapa 5: Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamida (**344e**)

El compuesto **344e** se preparó a partir de (R)-1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamida (**344d**) (100 mg, 0,162 mmol) mediante la reacción con etanólica HCl (10,0 ml) en etanol (10 ml) de acuerdo con el procedimiento

informado en la Etapa 3 del Esquema 292. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, 24 g que se eluyó con metanol en acetato de etilo de 0-5%) (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamida (**344e**) (60,0 mg, 74 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de rotámeros) δ 8.90 (t) y 8.67 - 8.55 (m) (2H), 7.96 (s, 1H), 7.86 - 7.69 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.55 - 7.12 (m, 2H), 6.99 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 5.83 - 5.38 (m) y 4.89 - 4.71 (m) (3H), 4.51 - 3.72 (m, 5H), 3.54 - 3.37 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz) y 0.95 (d, J = 6.9 Hz) (2d, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.26, -121.60; MS (ES+): 501.4 & 503.4 (M+1); MS (ES-): 499.4 & 501.4 (M-1).

Esquema 345



Preparación de (R)-*ter*-butil (3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamato (**345e**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(5-amino-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (**345a**)

El compuesto **345a** se preparó a partir de etil 2-(3-carbamoil-5-nitro-1H-indazol-1-il)acetato (**267c)** (2,0 g, 6,84 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 313. Esto produjo después de la preparación etil 2-(5-amino-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (**345a**) (1,795 g) como un sólido marrón; MS (ES+): 263,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(5-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (**345b**)

A una solución agitada de etil 2-(5-amino-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (**345a**) (3,0 g, 11,45 mmol) en DMF (15,0 ml) se agregó DIPEA (2,7 g, 20,86 mmol) y anhídrido de BOC (2,7 g, 12,37 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió agua (50,0 ml) en la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (3 x 50,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se

concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo en *n*-hexano (0- 50 %)] para obtener etil 2-(5-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (**345b**) (1,3g, 31,3 %) como un sólido blanco. Masa: MS (ES+):363.0 (M+1); MS (ES-): 362,3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(5-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il) acético (**345c**)

El compuesto **345c** se preparó a partir de etil 2-(5-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (**345b**) (2,1 g, 5,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 129. Esto produjo después de la preparación ácido 2-(5-(*ter*-butoxicarbonilamino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**345c**) (1,68 g) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.17 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 1.49 (s, 9H); MS (ES+): 357,2 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de (R)-*ter*-butil (1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-il)carbamato (**345d**)

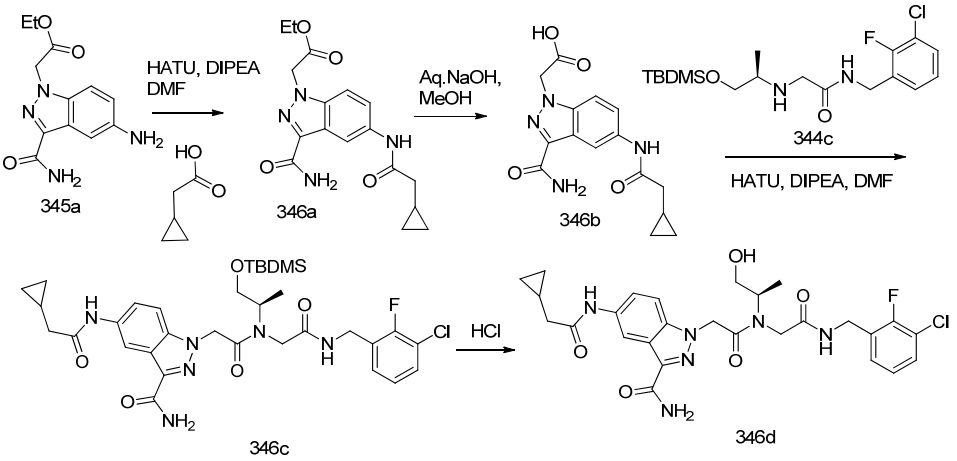
El compuesto **345d** se preparó a partir de (R)-2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**344c**) (174 mg, 0,45 mmol) mediante la reacción con ácido 2-(5-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**345c**) (150 mg, 0,45 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo en *n*-hexano (0- 90 %)] (R)-*ter*-butil (1-(2-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-il)carbamato (**345d**) (30 mg, 10 %) como un sólido blanco; MS (ES+):704.0 (M+1): 705; MS (ES-): 703,3 (M-1).

Etapa 5: Preparación de (R)-*ter*-butil (3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamato (**345e**)

El compuesto **345e** se preparó a partir de (R)-*ter*-butil (1-(2-((1-((ter-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-il)carbamato (**345d**) (100 mg, 0,141 mmol) mediante la reacción con etanólica HCl (2 gotas) en dietiléter (10 ml) por 1 h de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 292. Esto produjo después de la

preparación (R)-*ter*-butil (3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamato (**345e**) (30,0 mg, 36 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (a mezcla de rotámeros) δ 9.38 (s, 1H), 8.87 (t) & 8.60 (t, J = 5.8 Hz) (2t, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 - 7.28 (m, 3H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 1H), 5.67 - 5.25 (m, 2H), 5.48 & 4.80 (t, J = 5.7 Hz) (2t, 1H), 4.52 - 3.71 (m, 5H), 3.52 - 3.37 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz) & 0.95 (d, J = 7.0 Hz) (2d, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.26, -121.66; MS (ES+): 613.5 & 615.4 (M+Na); MS (ES-): 589,5 (M-1).

Esquema 346



Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**346d**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(3-carbamoil-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-1-il)acetato (**346a**)

El compuesto **346a** se preparó a partir de etil 2-(5-amino-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (**345a)** (5,0 g, 19,06 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo en *n*-hexano (0- 50 %)] etil 2-(3-carbamoil-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-1-il)acetato (**346a**) (1,0 gm, 15,23 %) como un sólido blanco; MS (ES+): 344.0 (M+1), MS (ES-): 343.0.0 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3-carbamoil-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-1-il)acético (**346b**)

El compuesto **346b** se preparó a partir de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 344. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con

MeOH en EtOAc (0- 10 %)] ácido 2-(3-carbamoil-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-1-il)acético (**346b**) (240,0 mg, 65 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.04-8.03 (d, 1H), 7.97 (s, 2H), 6.93 (s, 2H), 6.74-6.73 (d, 1H), 4.97-4.80(m, 1H), 4.12-4.10 (m, 2H), 2.0-1.87 (m, 4H); MS (ES-): 315,0 (M-1).

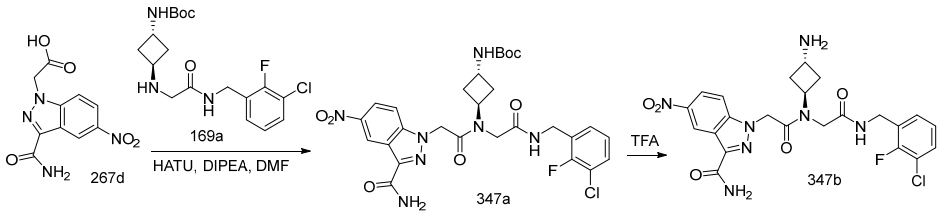
Etapa 3: Preparación de (R)-1-(2-((1-((ter-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**346c**)

El compuesto **346c** se preparó a partir de (R)-2-((1-((ter-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)amino)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**344c**) (122 mg, 0,314 mmol) mediante la reacción con ácido 2-(3-carbamoil-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-1-il)acético (**346b**) (100 mg, 0,32 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo en *n*-hexano (0- 90 %)] (R)-1-(2-((1-((ter-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**346c**) (70,0 mg, 32 %) como un sólido marrón claro; MS (ES-): 685 (M-1).

Etapa 4: Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**346d**)

El compuesto **346d** se preparó a partir de (R)-1-(2-((1-((ter-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**346c**) (160 mg, 0,232 mmol) mediante la reacción con etanólica HCl (8 ml) en etanol (10 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 292. Esto produjo después de la preparación (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-(2-ciclopropilacetamido)-1H-indazol-3-carboxamida (**346d**) (17,0 mg, 13 %) como un sólido blanco; MS (ES+): 573 (M+1), MS (ES-):571 (M-1).

Esquema 347



Preparación de 1-(2-(((*trans*)-3-aminociclobutil)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-

oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida (**347b**)

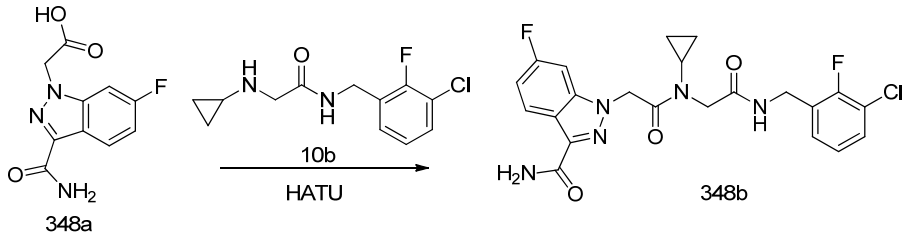
Etapa 1: Preparación de *ter*-butil ((*trans*)-3-(2-(3-carbamoil-5-nitro-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)ciclobutil)carbamato (**347a**)

La reacción de *ter*-butil ((*trans*)-3-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamato (**169a**) (570 mg, 1,48 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-5-nitro-1H-indazol-1-il)acético (**267d**) (300 mg, 1,14 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, (12 g) que se eluyó con EtOAc en DCM 0 a 100 % como eluyentes] *ter*-butil ((*trans*)-3-(2-(3-carbamoil-5-nitro-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)ciclobutil)carbamato (**347a**) (0,52 g, 73 % de rendimiento) como un polvo blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 9.06 y 9.05 (2s, 1H), 8.89 y 8.44 (2t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.33 – 8.22 (m, 1H), 8.03 y 7.69 (2s, 2H), 7.84 y 7.77 (2d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 6.99 (m, 1H), 5.65 y 5.54 (2s, 2H), 4.92 – 4.75 (m, 1H), 4.47 y 4.32 (2d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.32 y 4.04 (2s, 2H), 3.89 – 3.77 (m, 1H), 2.33 – 2.11 (m, 4H), 1.40 y 1.36 (2s, 9H); MS (ES+): 654.5 y 655.5 (M+Na); (ES-): 630,6 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-(((*trans*)-3-aminociclobutil)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida (**347b**)

La reacción de *ter*-butil ((*trans*)-3-(2-(3-carbamoil-5-nitro-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)ciclobutil)carbamato (**347a**) (0,8 g, 1,266 mmol) con TFA (0,975 ml, 12,66 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, (12 g) que se eluyó con DMA80 en DCM, 0 a 50 % como eluyentes] 1-(2-(((trans)-3-aminociclobutil)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida (**347b**) (0,03 g, 5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 9.058 y 9.05 (2s, 1H), 8.88 y 8.43 (2t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.31 y 8.25 (2dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 8.03 y 8.00 (2s, 1H), 7.85 y 7.77 (2d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 - 6.85 (m, 3H), 5.65 y 5.54 (2s, 2H), 4.99 - 4.83 (m, 1H), 4.47 y 4.32 (2d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.29 and, 4.02 (2s, 2H), 3.48 - 3.24 (m, 1H), 3.10 - 2.77 (m, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 1H), 2.12 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ -121.24, -121.59; MS (ES+): 532,4 (M+1).

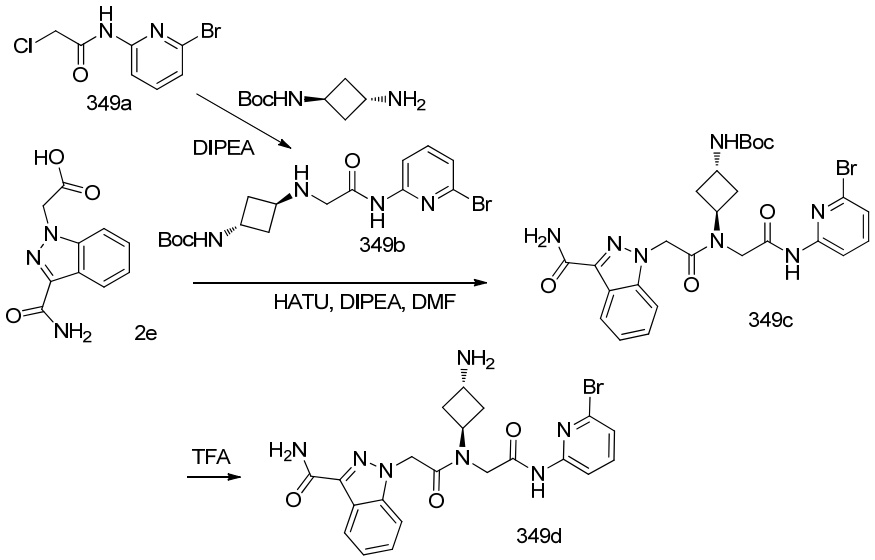
Esquema 348



Preparación de 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)-amino)-2-oxoetil)-6-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida (**348b**)

La reacción de ácido 2-(3-carbamoil-6-fluoro-1H-indazol-1-il)acético (**348a**) (202 mg, 0,853 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento informado en Altmann, Eva et al; en la solicitud internacional PCT, 2014002058, 03 de enero de 2014) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (328 mg, 1,28 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1) para obtener 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida (**348b**) (80 mg, 20 %) como un sólido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.9, 5.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.34 (m, 2H), 7.26 – 7.05 (m, 3H), 5.62 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.13 – 2.98 (m, 1H), 1.05 – 0.81 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -114.79, -121.60; MS (ES+): 498.4 & 500.4 (M+Na); MS (ES-): 510.4 (M+Cl).

Esquema -349



Preparación de 1-(2-(((*trans*)-3-aminociclobutil)(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**349d**)

Etapa 1: Preparación de *ter*-butil ((*trans*)-3-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamato (**349b**)

A una solución de N-(6-bromopiridin-2-il)-2-cloroacetamida (**349a**) (0,55 g, 2,204 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento informado en Chenard, Bertand L. y Wu, Xinyuan; en la solicitud internacional PCT, 2016044792, 24 marzo de 2016) en THF (10 ml) se agregó DIPEA (0,578 ml, 3,31 mmol), *ter*-butil (*trans*)-3-aminociclobutilcarbamato (0,452 g, 2,425 mmol) y se agitó a 60 °C por24h. La mezcla se vertió en solución saturada de $NaHCO_3$ (60 ml) y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron, se concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice 24 g, EtOAc en hexanos como eluyentes 0 a 100 %] para obtener *ter*-butil ((*trans*)-3-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamato (**349b**) (0,43 g, 49 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.09 - 3.93 (m, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 3H), 2.03 - 1.89 (m, 4H), 1.36 (s, 9H); MS (ES+): 421.3, 423.3 (M+Na), MS (ES-): 397.3, 399.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de *ter*-butil ((*trans*)-3-(N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)ciclobutil)carbamato (**349c**)

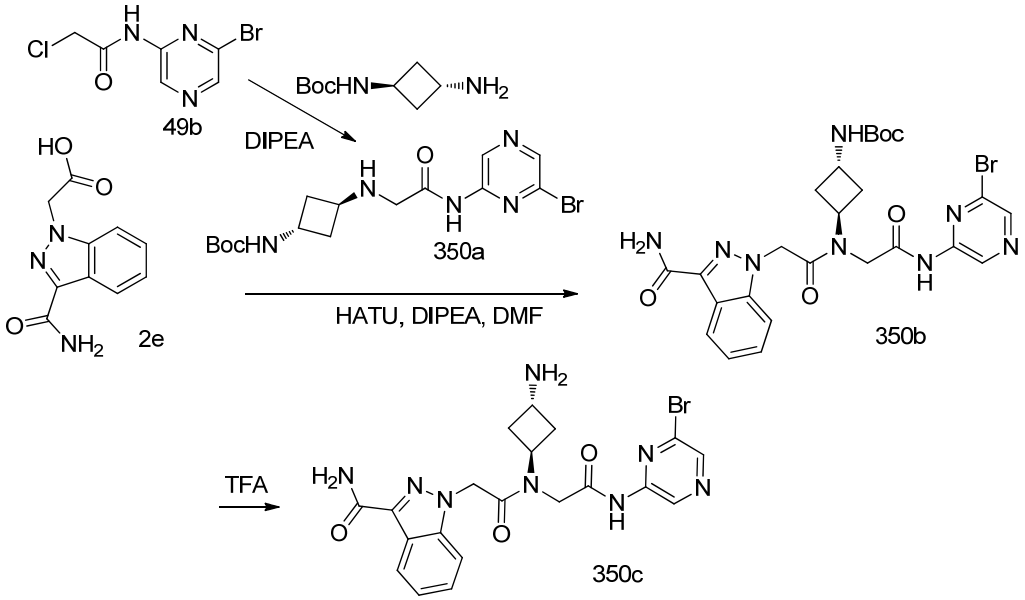
La reacción de *ter*-butil ((*trans*)-3-((2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamato (**349b**) (100 mg, 0,25 mmol) con ácido 2-(3-

carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (66 mg, 0,30 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, (4 g) que se eluyó con EtOAc en DCM 0 a 100 % como eluyentes] *ter*-butil ((*trans*)-3-(N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)ciclobutil)carbamato (**349c**) (0,12 g, 80 % de rendimiento) como un polvo blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 11.25 y 10.90 (2s, 1H), 8.23 - 8.11 (m, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 1H), 7.87 - 7.55 (m, 2H), 7.50 - 7.18 (m, 5H), 5.57 y 5.44 (2s, 2H), 4.98 - 4.81 (m, 1H), 4.55 y 4.22 (2s, 2H), 3.92 - 3.75 (m, 1H), 2.33 - 2.14 (m, 2H), 2.13 - 1.97 (m, 2H), 1.39 y 1.34 (2s, 9H).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-(((*trans*)-3-aminociclobutil)(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**349d**)

La reacción de *ter*-butil ((*trans*)-3-(N-(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)ciclobutil)carbamato (**349c**) (0,12 g, 0,2 mmol) con TFA (0,15 ml, 2,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, (12 g) que se eluyó con DMA80 en DCM, 0 a 50 % como eluyentes] 1-(2-(((*trans*)-3-aminociclobutil)(2-((6-bromopiridin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**349d**) (0,075 g, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 10.88 (s, 1H), 8.23 - 7.96 (m, 2H), 7.87 - 7.54 (m, 3H), 7.49 - 7.19 (m, 4H), 5.56 y 5.44 (2s, 2H), 5.03 - 4.86 (m, 1H), 4.53 y 4.21 (2s, 2H), 3.46 - 3.20 (m, 3H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.25 - 1.95 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 1H); MS (ES+): 500.4, 502.4 (M+1), MS (ES-): 498.4, 500.4 (M-1).

Esquema 350



Preparación de 1-(2-(((*trans*)-3-aminociclobutil)(2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**350c**)

Etapa 1: Preparación de *ter*-butil ((*trans*)-3-((2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamato (**350a**)

El compuesto **350a** se preparó a partir de N-(6-bromopirazin-2-il)-2-cloroacetamida (**49b**) (0,5 g, 1,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema-349. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice 24 g, EtOAc en hexanos como eluyentes 0 a 100 %] *ter*-butil ((*trans*)-3-((2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamato (**350a**) (0,08 g, 14 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.31 - 3.14 (m, 3H), 1.96 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 1.36 (s, 9H); MS (ES+): 400.4, 402.4 (M, M+2), 422.3, 424.4 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de *ter*-butil ((*trans*)-3-(N-(2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)ciclobutil)carbamato (**350b**)

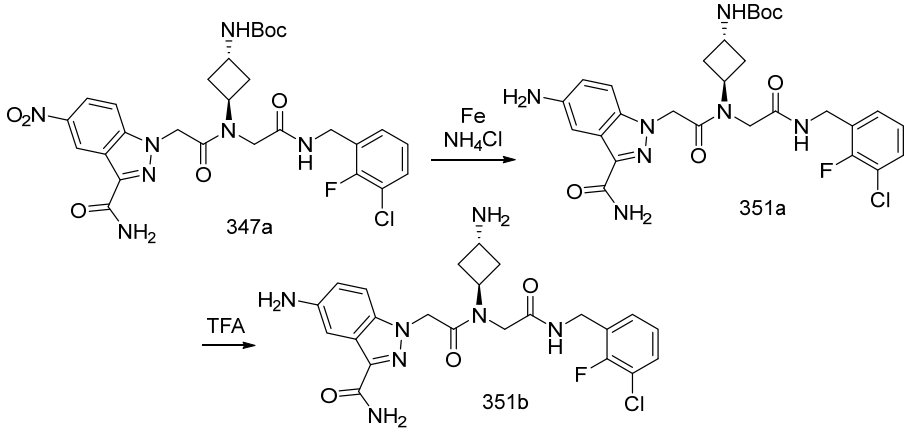
La reacción de *ter*-butil ((*trans*)-3-((2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)ciclobutil)carbamato (**350a**)(80 mg, 0,2 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (53 mg, 0,24 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, (4 g) que se eluyó con DMA80 en DCM 0 a 30 % como eluyentes] *ter*-butil ((*trans*)-3-(N-(2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-

2-oxoetil)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)ciclobutil)carbamato (**350b**) (0,09 g, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+): 601.4, 603.4 (M, M+2).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-(((*trans*)-3-aminociclobutil)(2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**350c**)

La reacción de *ter*-butil ((*trans*)-3-(N-(2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetamido)ciclobutil)carbamato (**350b**) (0,09 g, 0,15 mmol) con TFA (0,23 ml, 3,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, (12 g) que se eluyó con DMA80 en DCM, 0 a 50 % como eluyentes] 1-(2-(((*trans*)-3-aminociclobutil)(2-((6-bromopirazin-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**350c**) (0,06 g, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 9.38 y 9.24 (2s, 1H), 8.62 y 8.54 (2s, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 y 7.60 (2d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 7.31 - 7.20 (m, 1H), 5.57 y 5.45 (2s, 2H), 4.96 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.55 y 4.25 (2s, 2H), 3.49 - 3.22 (m, 1H), 2.45 - 1.97 (m, 3H), 1.94 - 1.76 (m, 1H); MS (ES+): 501.2, 503.2 (M, M+2), 523.2, 525.2 (M+Na).

Esquema 351



Preparación de 5-amino-1-(2-(((*trans*)-3-aminociclobutil)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**351b**)

Etapa 1: Preparación de *ter*-butil ((*trans*)-3-(2-(5-amino-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)ciclobutil)carbamato (**351a**)

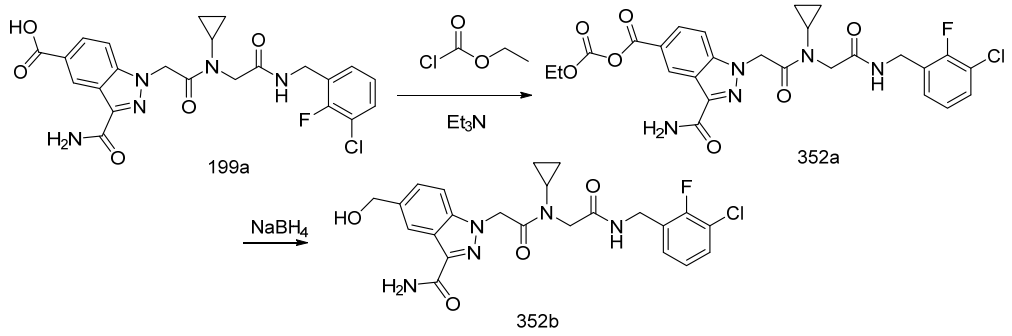
El compuesto **351a** se preparó a partir de *ter*-butil ((trans)-3-(2-(3-carbamoil-5-nitro-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)ciclobutil)carbamato (**347a**) (0,4 g, 0,63 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 6 del Esquema 328. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía flash [gel de sílice 12 g, DMA80 en

DCM 0 a 30 % como eluyentes] *ter*-butil ((*trans*)-3-(2-(5-amino-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)ciclobutil)carbamato (**351a**) (0,25 g, 66 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; MS (ES+): 602.5 (M+1), MS (ES-): 636.5 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de 5-amino-1-(2-(((*trans*)-3-aminociclobutil)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**351b**)

El compuesto **351b** se preparó a partir de *ter*-butil ((*trans*)-3-(2-(5-amino-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)acetamido)ciclobutil)carbamato (**351a**) (0,08 g, 0,133 mmol) usando TFA (0,205 ml, 2,66 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 . Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, (4 g) que se eluyó con DMA80 en DCM, 0 a 50 % como eluyentes] 5-amino-1-(2-(((*trans*)-3-aminociclobutil)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**351b**) (0,053 g, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 y 8.51 (2t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 y 8.01 (2s, 2H), 7.64 - 6.88 (m, 9H), 5.43 y 5.30 (2s, 2H), 5.14 - 4.91 (m, 1H), 4.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.74 - 3.15 (m, 2H), 2.68 - 2.58 y 2.46 - 2.30 (2m, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ -121.25, -121.59; MS (ES+) 502.4 (M+1).

Esquema 352



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(hidroximetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**352b**)

Etapa 1: Preparación de anhídrido 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (etilcarbónico) (**352a**)

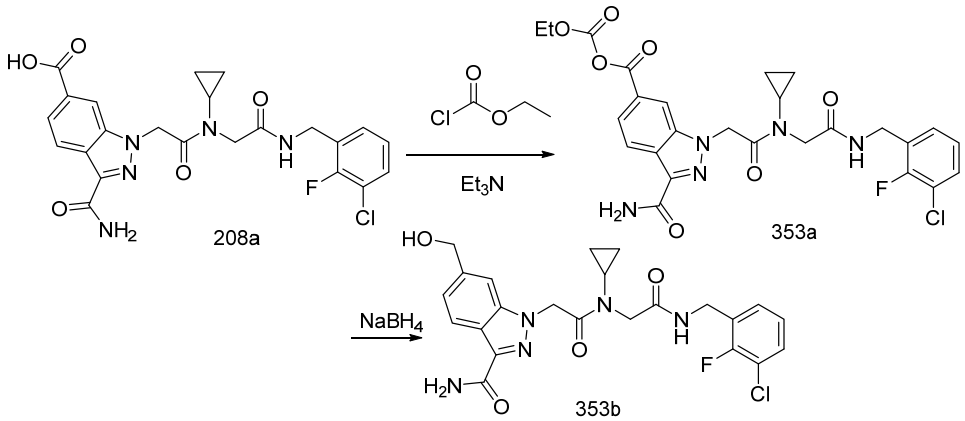
A una suspensión de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (**199a**) (100 mg, 0,199 mmol) en DCM (2 ml) se agregó trietilamina (0,083 ml, 0,598 mmol) seguido de carbonocloridato de etilo (0,029 ml, 0,299 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se enfrió

hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (100 ml). La mezcla de reacción se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío para obtener anhídrido 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (etilcarbónico) (**352a**) (108 mg) como un sólido blancuzco, que se usó como tal para la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(hidroximetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**352b**)

A una solución de anhídrido 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-carboxílico (etilcarbónico) (**352a**) (el producto crudo anterior, 93 mg, 0,162 mmol) en metanol (4 ml) se agregó borohidruro de sodio (12,51 mg, 0,324 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (80 ml), se neutralizó con ácido acético, se lavó con agua (40 ml), salmuera (40 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/10 % de metanol en acetato de etilo (1:0 a 0:1)] para obtener 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-5-(hidroximetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**352b**) (17 mg, 20 % para las dos etapas) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.27 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.16 – 2.94 (m, 1H), 1.10 – 0.79 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.60; MS (ES+): 510.4 & 512.4 (M+Na); MS (ES-): 486,4 (M-1).

Esquema 353



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(hidroximetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**353b**)

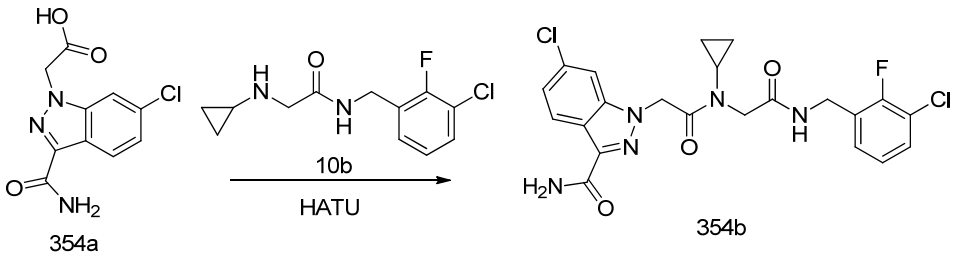
Etapa 1: Preparación de anhídrido 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxílico (etilcarbónico) (**353a**)

La reacción de ácido 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxílico (**208a**) (100 mg, 0,199 mmol) con carbonocloridato de etilo (0,029 ml, 0,299 mmol de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 352 produjo después de la preparación anhídrido 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxílico (etilcarbónico) (**353a**) (107 mg) como un sólido blanco, que se usó como tal para la siguiente etapa; MS (ES+): 510.4 & 596.4 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(hidroximetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**353b**)

La reacción de anhídrido 3-carbamoil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-6-carboxílico (etilcarbónico) (**353a**) (97 mg, 0,169 mmol, crudo) con borohidruro de sodio (13,05 mg, 0,338 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 352 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)] 1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-(hidroximetil)-1H-indazol-3-carboxamida como un sólido blanco (**353b**) (28 mg, 32 % para las dos etapas). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.36 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.12 – 2.98 (m, 1H), 1.04 – 0.87 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.60; MS (ES$^+$): 510.4 & 512.4 (M+Na); MS (ES-): 522.5 (M+Cl).

Esquema 354

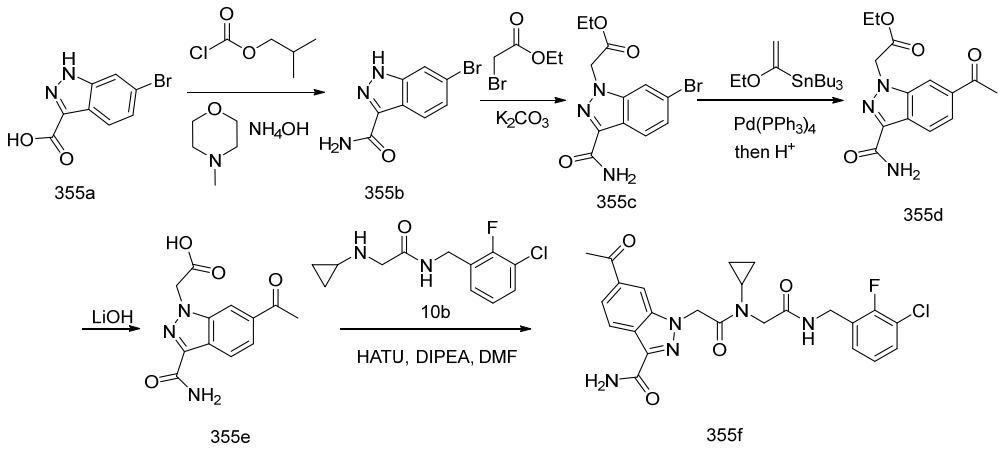


Preparación de 6-cloro-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)-amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**354b**)

La reacción de ácido 2-(3-carbamoil-6-cloro-1H-indazol-1-il)acético (300 mg, 1,183 mmol), preparado de acuerdo con el procedimiento informado en Altmann, Eva et

al; en la solicitud internacional PCT, 2014002058, 03 de enero de 2014), con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (455 mg, 1,774 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con hexanos /10 % metanol en acetato de etilo (1:0 a 1:1)] 6-cloro-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (108 mg, 19%) como un sólido marrón claro. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.14 – 7.07 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.17 – 2.94 (m, 1H), 1.05 – 0.84 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.62; MS (ES+): 514.4 & 516.4 (M+Na); MS (ES-): 490,4 (M-1).

Esquema 355



Preparación de 6-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)(ciclopropil)-amino)-2-oxo-etil)-1H-indazol-3-carboxamida (**355f**)

Etapa 1: Preparación de 6-bromo-1H-indazol-3-carboxamida (**355b**)

A una solución de ácido 6-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (**355a**) (2 g, 8,30 mmol) en THF (40 ml) a -15 °C se agregó cloroformiato de isobutilo (1,77 ml, 13,28 mmol) y 4-metilmorfolina (1,47 ml, 13,28 mmol) y se agitó a -15 °C por 2 h. La mezcla de reacción se trató con hidróxido de amonio concentrado (5,61 ml, 83 mmol) a -15 °C, se agitó a -15 °C por 1 h y se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se secó al vacío para obtener 6-bromo-1H-indazol-3-carboxamida (**355b**) (1,148 g, 58 %) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.52 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.88 – 7.80 (m, 2H), 7.43

(s, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación de etil 2-(6-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (**355c**)

La reacción de 6-bromo-1H-indazol-3-carboxamida (**355b**) (1,1 g, 4,58 mmol) con etilbromoacetato (0,73 ml, 6,42 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 43 produjo después de la preparación etil 2-(6-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (**355c**) (1,403 g, 94 % de rendimiento) como un sólido blancuzco, que se usó como tal para la siguiente etapa; MS (ES+): 348.2, 350.2 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de etil 2-(6-acetil-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (**355d**)

La reacción de etil 2-(6-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (**355c**) (300 mg, 0,92 mmol) con tributil(1-etoxivinil)estannano (0,4 ml, 1,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Etapa 1 y 2 del Esquema 206 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con hexanos/10 % de metanol en acetato de etilo (1:0 a 1:1)] etil 2-(6-acetil-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato como un sólido blanco (**355d**) 126 mg, 45% para las dos etapas) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 – 8.51 (m, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 312,4 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(6-acetil-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**355e**)

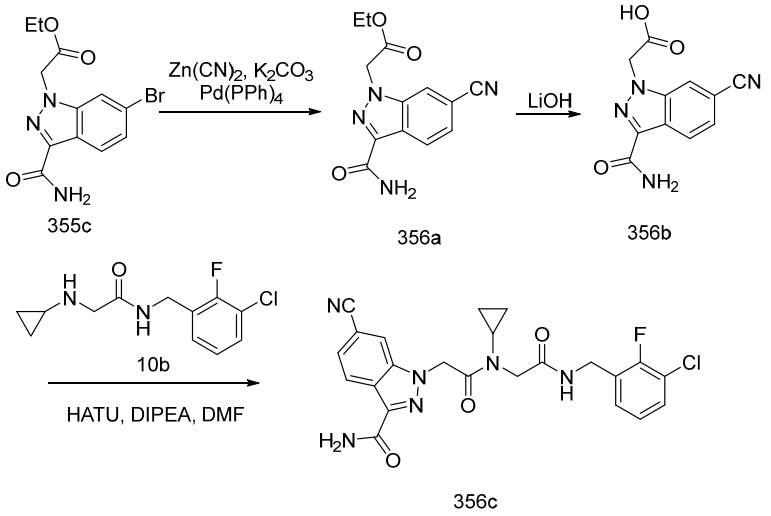
La reacción de etil 2-(6-acetil-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (**355d**) (109 mg, 0,38 mmol) con hidróxido de litio hidrato (97,0 mg, 2,26 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 129 produjo después de la preparación y purificación ácido 2-(6-acetil-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**355e**) (75 mg, 76 %) (75 mg, 76 %) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.36 (s, 1H), 8.51 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.89 – 7.76 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.68 (s, 3H); MS (ES-): 260,4 (M-1).

Etapa 5: Preparación de 6-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**355f**)

La reacción de ácido 2-(6-acetil-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**355e**) (45 mg, 0,172 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (66 mg, 0,26 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)] 6-acetil-1-(2-((2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)-2-oxoetil)-(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**355f**) (28 mg, 33 %) como un sólido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.35 – 8.33 (m, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82

(dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 7.05 (td, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.16 – 3.01 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.05 – 0.88 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.63; MS (ES+): 522.4 (M+Na); MS (ES-): 498.6 (M-1), 534.4 & 536.5 (M+Cl).

Esquema 356



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-ciano-1H-indazol-3-carboxamida (**356c**)

Etapa 1: Preparación de etil 2-(3-carbamoil-6-ciano-1H-indazol-1-il)acetato (**356a**)

El compuesto **356a** se preparó a partir de etil 2-(6-bromo-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acetato (**355c**) (300 mg, 0,92 mmol) en 1, 4 dioxano (10,0 ml) usando cianuro de zinc (1,08 g, 9,2 mmol), K_2CO_3 (321 mg, 2,3 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (425 mg, 0,368 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 301. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/10 % metanol en acetato de etilo (1:0 a 0:1)] para obtener etil 2-(3-carbamoil-6-ciano-1H-indazol-1-il)acetato (**356a**) (23 mg) como un sólido blanco, que se usó como tal para la siguiente etapa. MS (ES-): 271,4 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(3-carbamoil-6-ciano-1H-indazol-1-il)acético (**356b**)

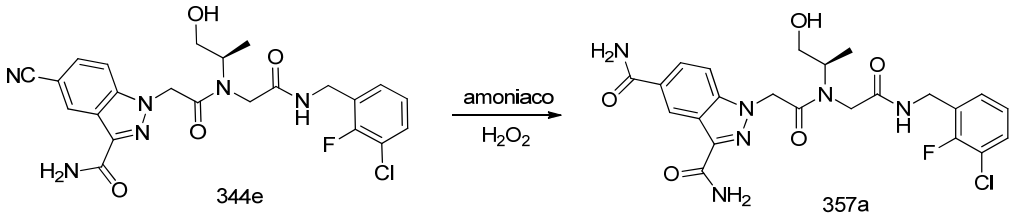
La reacción de etil 2-(3-carbamoil-6-ciano-1H-indazol-1-il)acetato (**356a**) (20 mg, 0,073 mmol) con hidróxido de litio hidrato (19 mg, 0,44 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 129 produjo después de la preparación ácido 2-(3-carbamoil-6-ciano-1H-indazol-1-il)acético (**356b**) (10 mg, 5 % para las 3 etapas) como un sólido blanco; MS (ES-): 243,4 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-

oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-ciano-1H-indazol-3-carboxamida (**356c**)

La reacción de ácido 2-(3-carbamoil-6-ciano-1H-indazol-1-il)acético (**356b**) (10 mg, 0,041 mmol) con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (16 mg, 0,06 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-ciano-1H-indazol-3-carboxamida (**356c**) (6 mg, 30 %) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.43 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 8.36 – 8.30 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.07 (s, 1H), 1.08 – 0.83 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.59; MS (ES+): 505.4 & 507.5 (M+Na).

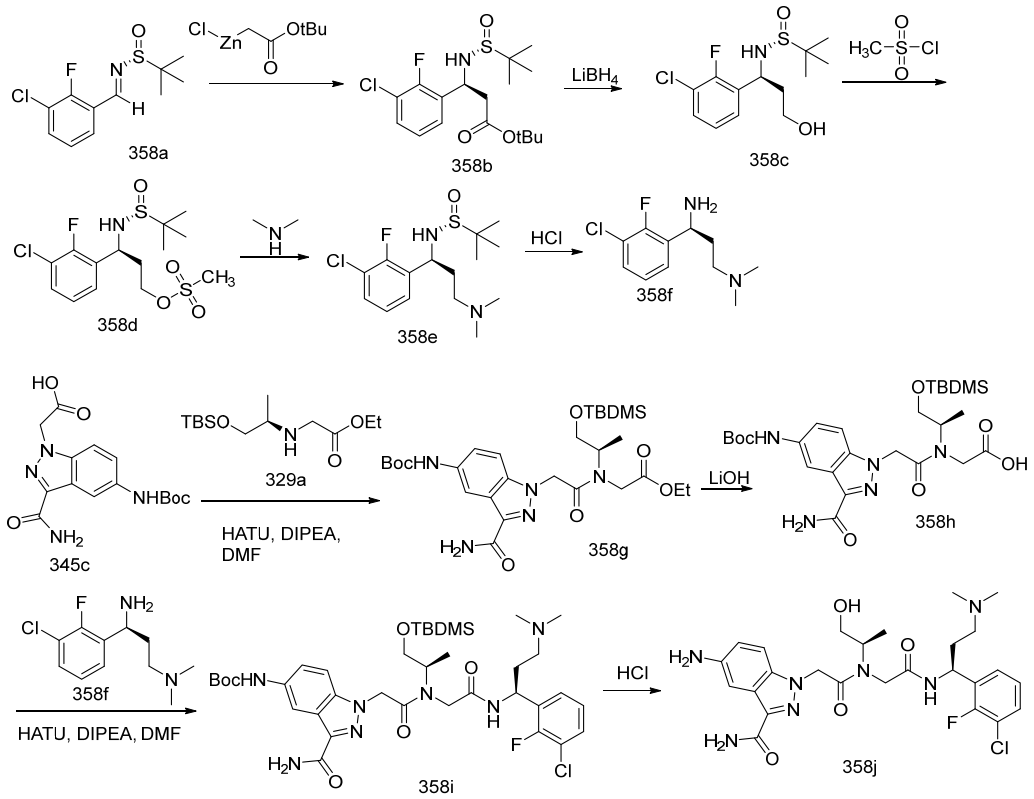
Esquema 357



Preparación de (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamida (**357a**)

La reacción de (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamida (**344e**) (17 mg, 0,034 mmol) con peróxido de hidrógeno (0,012 ml, 0,136 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en Esquema 65 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice con diclorometano/metanol (1:0 a 4:1) para obtener (R)-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3,5-dicarboxamida (**357a**) (5 mg, 28%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, una mezcla de dos rotámeros) δ 8.97 – 8.53 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 – 6.94 (m, 6H), 5.80 – 5.41 (m, 3H), 4.90 – 3.60 (m, 5H), 3.60 – 3.10 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz) y 0.96 (d, J = 6.7 Hz) (2d, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.27 , -121.64; MS (ES+): 541.4 & 543.4 (M+Na).

Esquema 358



Preparación de 5-amino-1-(2-((2-(((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propil)amino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**358j**)

Etapa 1: Preparación de (S)-*ter*-butil 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((R)-1,1-dimetiletil-sulfinamido)propanoato (**358b**)

A una solución de (R,E)-N-(3-cloro-2-fluorobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**358a**) (500 mg, 1,91 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento informado en Lam, Patrick Y. S. et al; en la solicitud internacional PCT, 2013022814, 14 de febrero de 2013) en THF (12 ml) enfriado con hielo/agua se agregó por goteo cloruro de (2-ter-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (9,93 ml, 4,97 mmol) y se agitó a ~ 0 °C por 2 h. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h, se inactivo con NH4Cl saturado (50 ml), agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (120 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (60 ml), se secó, se filtró y se concentró para obtener (S)-ter-butil 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propanoato (**358b**) (775 mg) como un aceite amarillo claro que se usó como tal para la siguiente etapa. MS (ES+): 400.4 & 402.4 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de (R)-N-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-2-

metilpropan-2-sulfinamida (**358c**)

A una solución de (S)-ter-butil 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propanoato (**358b**) (600 mg, 1,59 mmol) en THF (9 ml) se agregó borohidruro de litio (1,588 ml, 3,18 mmol, 2M en THF), MeOH (0,4 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 28,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH4Cl saturado (20 ml), agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (120 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (60 ml), se secó, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)] para obtener (R)-N-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**358c**) (133 mg, 27 % para las 2 etapas) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 – 7.38 (m, 2H), 7.23 (td, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.78 – 4.64 (m, 2H), 3.60 – 3.44 (m, 1H), 3.46 – 3.28 (m, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 1H), 1.91 – 1.73 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 1.4 Hz, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -122.03; MS (ES+): 330,3 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de metansulfonato (S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((R)-1,1-dimetiletil-sulfinamido)propilo (**358d**)

A una solución de (R)-N-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**358c**) (162 mg, 0,526 mmol) y trietilamina (0,147 ml, 1,053 mmol) en CH2Cl2 (4 ml) se enfrió a ~ -10 °C, se agregó cloruro de metansulfonilo (0,045 ml, 0,579 mmol) y se agitó a ~ 0 °C por 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (75 ml), y (40 ml) a ~ 0 °C. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró al vacío para obtener metansulfonato de(S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((R)-1,1-dimetiletil-sulfinamido)propilo (**358d**) (214 mg) como una goma incolora; MS (ES+): 408.3 & 410.2 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de (R)-N-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamido (**358e**)

A una solución de metansulfonato de (S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propilo (**358d**) (0,095 g, 0,246 mmol) en etanol (5 ml) se agregó dimetilamina (2M en THF, 2,71 ml, 5,41 mmol) y se agitó a 80 °C en un recipiente sellado por 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta secarse para obtener (R)-N-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**358e**) (121 mg) como una goma amarilla; MS (ES+): 357.4 & 359.4 (M+Na).

Etapa 5: Preparación de (S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (**358f**)

A una solución de (R)-N-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**358e**) (0,076 g, 0,228 mmol) en MeOH (4 ml) se agregó cloruro de hidrógeno (0,114 ml, 0,456 mmol, 4 N en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente por 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener (S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (**358f**) (105 mg) como una goma amarilla; MS (ES+): 231.4 & 233.3 (M+Na).

Etapa 6: Preparación de (R)-etil 2-(2-(5-(*ter*-butoxicarbonilamino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)acetamido)acetato (**358g**)

La reacción de ácido 2-(5-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il) acético (**345c**) (200 mg, 0,598 mmol) con (R)-etil 2-(1-(ter-butildimetilsililoxi)propan-2-ilamino)acetato (**329a**) (198 mg, 0,718 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)] (R)-etil 2-(2-(5-(*ter*-butoxicarbonilamino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)acetamido)acetato (**358g**) (140 mg, 40 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.38 y 8.36 (2s, 1H), 7.98 – 7.23 (m, 4H), 5.78 – 5.19 (m, 2H), 4.48 – 3.55 (m, 7H), 1.49 (s, 9H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz) y 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz) (2t, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.7 Hz) y 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz) (2d, 3H), 0.90 y 0.86 (2s, 9H), 0.11 – 0.00 (m, 6H); MS (ES+): 614,6 (M+Na).

Etapa 7: Preparación de ácido (R)-2-(2-(5-(ter-butoxicarbonilamino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(1-(ter-butildimetilsililoxi)propan-2-il)acetamido)acético (**358h**)

La reacción de (R)-etil 2-(2-(5-(*ter*-butoxicarbonilamino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)acetamido)acetato (**358g**) (1,36 g, 2,298 mmol) con hidróxido de litio hidrato (0,59 g, 13,79 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 129 produjo después de la preparación y purificación ácido (R)-2-(2-(5-(*ter*-butoxicarbonilamino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)acetamido)acético (**358h**) (350 mg, 27 %) como un sólido marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.69 – 7.23 (m, 4H), 5.76 – 5.12 (m, 2H), 4.54 – 3.51 (m, 5H), 1.49 (s, 9H), 1.28 – 1.01 (m, 3H), 0.91 y 0.86 (2s, 9H), 0.10 – 0.01 (m, 6H); MS (ES-): 562,7 (M-1).

Etapa 8: Preparación de *ter*-butil 1-(2-(((S)-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)(2-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamato (**358i**)

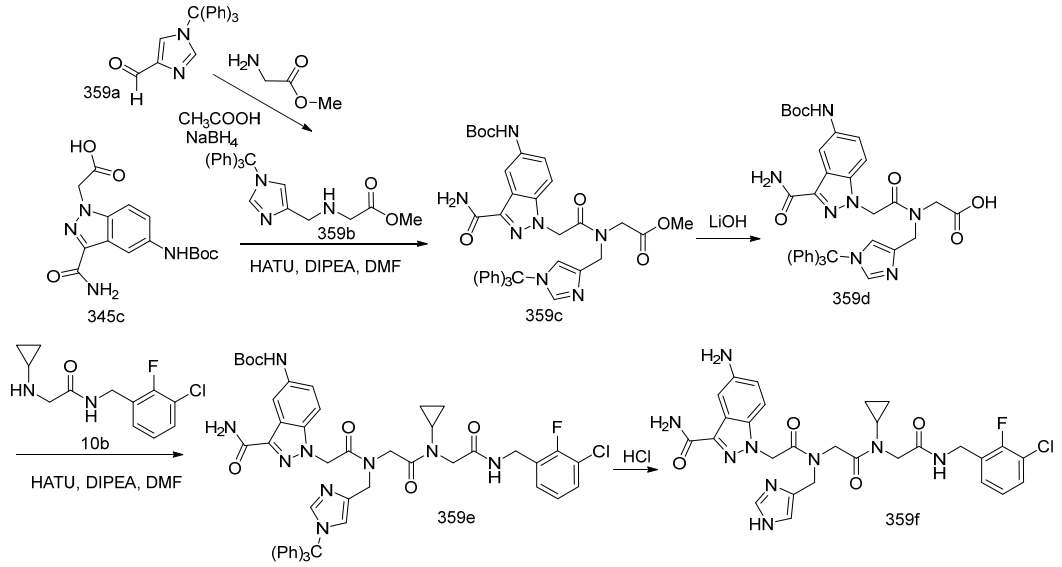
La reacción de ácido (S)-2-(2-(5-(*ter*-butoxicarbonilamino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)acetamido)acético (**358h**) (20 mg,

0,035 mmol) con (S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (**358f**) (24,56 mg, 0,106 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (1:0 a 9:1)] *ter*-butil 1-(2-(((S)-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)(2-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamato (**358i**) (10 mg, 36 % para las 4 etapas) como una goma de color amarillo claro; MS (ES+): 776.7 & 778.8 (M+Na).

Etapa 9: Preparación de 5-amino-1-(2-((2-(((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propil)amino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**358j**)

La reacción de *ter*-butil 1-(2-(((S)-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)(2-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamato ((**358i**)) (10 mg, 0,013 mmol) en metanol (4 ml) con HCl concentrado (0,032 ml, 0,386 mmol) a temperatura ambiente por 15,5 h, produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 0:1)] 5-amino-1-(2-((2-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propilamino)-2-oxoetil)((S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**358j**) (1,3 mg, 18%) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.91 (d, J = 7.8 Hz) y 8.55 (d, J = 8.0 Hz) (2d, 1H), 7.62 – 6.71 (m, 8H), 5.69 – 3.42 (m, 11H), 2.31 – 1.40 (m, 10H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz) y 0.99 (d, J = 6.9 Hz) (2d, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, Metanol-d_4) δ -122.46, -122.63; MS (ES+): 562.6 (M+1) y 584.6 (M+Na); MS (ES-): 560,6 (M-1).

Esquema 359



Preparación de 1-(2-(((1H-imidazol-4-il)metil)(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-amino-1H-indazol-3-carboxamida (**359f**)

Etapa 1: Preparación de metil 2-(((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)amino)acetato (**359b**)

El compuesto **359b** se preparó a partir de 1-tritil-1H-imidazol-4-carbaldehído (**359a)** (1 g, 2,84 mmol) y metil 2-aminoacetato clorhidrato (0,360 g, 2,84 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 24. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo(1:0 a 1:1), luego diclorometano/metanol (1:0 a 9:1)] metil 2-(((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)amino)acetato (**359b**) (84 mg, 7 %) como una goma marrón claro, que se usó como tal para la siguiente etapa); MS (ES+): 434.5 (M+Na)

Etapa 2: Preparación de metil 2-(2-(5-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)acetamido)acetato (**359c**)

El compuesto **359c** se preparó a partir de metil 2-(((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)amino)acetato (**359b**) (82 mg, 0,199 mmol) y ácido 2-(5-((ter-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**345c**) (44,4 mg, 0,133 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)] metil 2-(2-(5-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)acetamido)acetato (**359c**) (73 mg, 76 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300

MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 9.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 – 6.75 (m, 20H), 5.86 y 5.39 (2s, 2H), 4.64-3.96 (m, 4H), 3.66 y 3.57 (2s, 3H), 1.50 y 1.49 (s, 9H); MS (ES+): 728.7 (M+1), 750.7, 751.8 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(2-(5-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)acetamido)acético (**359d**)

El compuesto **345d** se preparó a partir de metil 2-(2-(5-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)acetamido)acetato (**359c**) (69 mg, 0,095 mmol) y hidróxido de litio hidrato (24,36 mg, 0,569 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 129. Esto produjo después de la preparación ácido 2-(2-(5-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)acetamido)acético (**359d**) (55 mg, 81%) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)(una mezcla de dos rotámeros) δ 12.70 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.70 – 6.76 (m, 21H), 5.81 y 5.36 (2s, 2H), 4.61 – 3.88 (m, 4H), 1.495 y 1.491 (2s, 9H); MS (ES+): 736,7 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de (*ter*-butil (3-carbamoil-1-(2-((2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamato (**359e**)

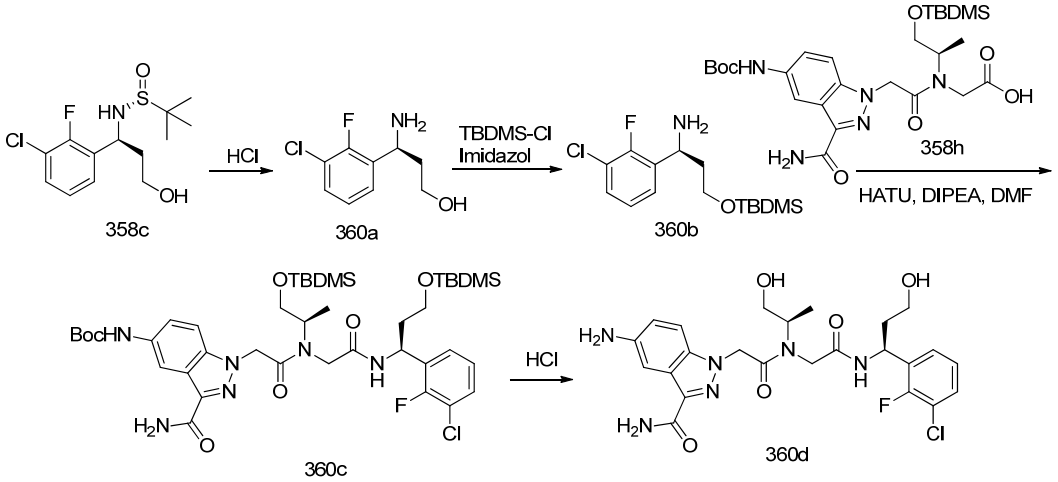
El compuesto **359e** se preparó a partir de ácido 2-(2-(5-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)acetamido)acético (**359d**) (45 mg, 0,063 mmol) mediante la reacción con N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(ciclopropilamino)acetamida (**10b**) (32 mg, 0,126 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con diclorometano/metanol (1:0 a 9:1)] (*ter*-butil (3-carbamoil-1-(2-((2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamato (**359e**) (38 mg, 63 %), que se usa para la siguiente etapa; MS (ES+): 974.6 & 976.6 (M+Na).

Etapa 5: Preparación de 1-(2-(((1H-imidazol-4-il)metil)(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-amino-1H-indazol-3-carboxamida (**359f**)

El compuesto **359f** se preparó a partir de (*ter*-butil (3-carbamoil-1-(2-((2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamato (**359e**) (38 mg, 0,040 mmol) mediante la reacción con HCl concentrado (0,1 ml) en metanol (4 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 292. Esto produjo después de la

preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 0:1)] 1-(2-(((1H-imidazol-4-il)metil)(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-amino-1H-indazol-3-carboxamida (**359f**) (8 mg, 32 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, una mezcla de dos rotámeros) δ 8.61 y 8.44 (2t, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 2H), 7.34 – 7.05 (m, 6H), 6.83 – 6.75 (m, 1H), 5.74 y 5.27 (2s, 2H), 4.61 y 4.56 (2s, 2H), 4.42 – 4.26 (m, 4H), 4.04 y 3.94 (2s, 2H), 2.97 – 2.67 (m, 1H), 0.93 – 0.57 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.52 , -121.61; MS (ES+): 610.5 & 612.5 (M+1).

Esquema 360



Preparación de 5-amino-1-(2-((2-(((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipropil)amino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**360d**)

Etapa 1: Preparación de (S)-3-amino-3-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-ol (**360a**)

La reacción de (R)-N-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**358c**) (125 mg, 0,406 mmol) en MeOH (5 ml) con cloruro de hidrógeno (0,203 ml, 0,812 mmol) (4 N en 1,4-dioxano) a temperatura ambiente por 1 h, seguido de evaporación de la mezcla de reacción a presión reducida produjo (S)-3-amino-3-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-ol (**360a**), que se usó como tal para la siguiente etapa; MS (ES+): 204.3 & 206.3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (S)-3-(*ter*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-amina (**360b**)

La reacción de (S)-3-amino-3-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-ol (**360a**) (0,083 g, 0,406 mmol) en DMF (5 ml) con TBDMS-Cl (0,092 g, 0,609 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 328 produjo después de la preparación y purificación (S)-3-(*ter*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-

amina (**360b**) (133 mg) como un aceite amarillo, que se usó como tal para la siguiente etapa; MS (ES+): 318.4 & 320.4 (M+Na).

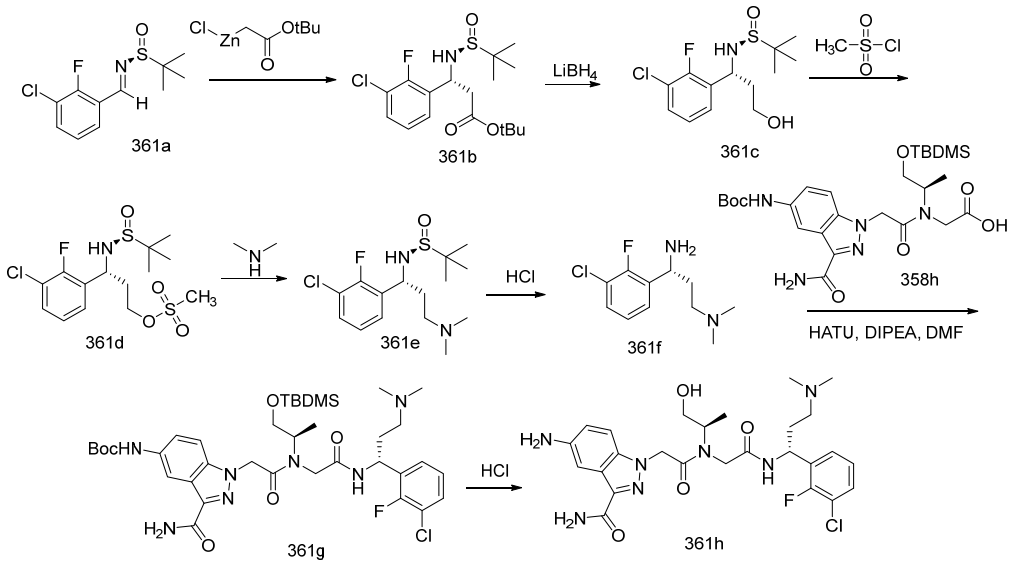
Etapa 3: Preparación de *ter*-butil 1-((S)-11-((S)-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-7-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2,3,3-tetrametil-9,12-dioxo-4-oxa-8,11-diaza-3-silatridecan-13-il)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamato (**360c**)

La reacción de ácido (S)-2-(2-(5-(*ter*-butoxicarbonilamino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)acetamido)acético (**358h**) (20 mg, 0,035 mmol) con (S)-3-(*ter*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-amina (**360b**) (33,8 mg, 0,106 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice que se eluyó con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)] *ter*-butil 1-((S)-11-((S)-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-7-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2,3,3-tetrametil-9,12-dioxo-4-oxa-8,11-diaza-3-silatridecan-13-il)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamato (**360c)** (29 mg) como una goma incolora; MS (ES+): 885,7 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de 5-amino-1-(2-((2-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipropilamino)-2-oxoetil)((S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**360d)**

La reacción de ter-butil 1-((S)-11-((S)-1-(ter-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-7-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2,3,3-tetrametil-9,12-dioxo-4-oxa-8,11-diaza-3-silatridecan-13-il)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamato (**360c)** (29 mg, 0,034 mmol) en metanol (4 ml) con HCl concentrado (0,028 ml, 0,336 mmol) a temperatura ambiente por 19 h produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 0:1)] 5-amino-1-(2-((2-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipropilamino)-2-oxoetil)((S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida como un sólido blanco (**360d**) (3 mg, 6 % para las 4 etapas); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.86 (d) y 8.50 (d, J = 7.6 Hz) (2d, 1H), 7.56 – 6.71 (m, 8H), 5.60 – 3.20 (m, 14H), 2.03 – 1.65 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.3 Hz) y 0.98 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.68 , -121.87; MS (ES+): 557.2 (M+Na); MS (ES-): 533,6 (M-1).

Esquema 361



Preparación de 5-amino-1-(2-((2-(((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propil)amino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**361h**)

Etapa 1: Preparación de (S)-*ter*-butil 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((R)-1,1-dimetiletil-sulfinamido)propanoato (**361b**)

La reacción de (S,E)-N-(3-cloro-2-fluorobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**361a**) (500 mg, 1,91 mmol; preparado de acuerdo con el procedimiento informado por Lam, Patrick Y. S. et al; en la solicitud internacional PCT, 2013022814, 14 febrero de 2013) con cloruro de (2-ter-butoxi-2-oxoetil)zinc(II) (9,93 ml, 4,97 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 358 produjo después de la preparación y purificación (R)-ter-butil 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((S)-1,1-dimetiletil-sulfinamido)propanoato como una goma incolora (**361b**) (675 mg) como un aceite incoloro que se usó como tal para la siguiente etapa. MS (ES-): 412.4 & 414.5 (M + Cl).

Etapa 2: Preparación de metansulfonato (R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((S)-1,1-dimetiletil-sulfinamido)propilo (**361c**)

La reacción de (S)-N-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (360 mg, 1,17 mmol) (crudo) con cloruro de metansulfonilo (0,100 ml, 1,287 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 358 produjo después de la preparación y purificación metansulfonato (R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((S)-1,1-dimetiletil-sulfinamido)propilo como una goma incolora (**361c**) (421 mg, que se usó como tal para la siguiente etapa). MS (ES^+): 386.4 & 388.4 (M + 1).

Etapa 3: Preparación de metansulfonato (R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((S)-1,1-

dimetiletil-sulfinamido)propilo (**361d**)

La reacción de (S)-N-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (360 mg, 1,17 mmol, crudo) con cloruro de metansulfonilo (0,10 ml, 1,287 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 358 produjo después de la preparación y purificación metansulfonato (R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((S)-1,1-dimetiletil-sulfinamido)propilo (**361d**) (421 mg) como una goma incolora, que se usó como tal para la siguiente etapa; MS (ES+): 386.4 & 388.4 (M+1).

Etapa 4: Preparación de (S)-N-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**361e**)

La reacción de metansulfonato (R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propilo (120 mg, 0,311 mmol) (**361d**) con dimetilamina (2M en THF, 3,42 ml, 6,84 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 358 produjo después de la preparación y purificación (S)-N-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**361e**) (131 mg) como una goma amarilla que se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional); MS (ES+): 335.4 & 337.4 (M+1).

Etapa 5: Preparación de (R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (**361f**)

La reacción de (S)-N-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**361e**) (0,104 g, 0,311 mmol) con cloruro de hidrógeno (0,156 ml, 0,622 mmol, 4 N en 1,4-dioxano) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 5 del Esquema 358 produjo después de la preparación y purificación (R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (**361e**), que se usó como tal para la siguiente etapa; MS (ES+): 231.4 & 333.3 (M+1).

Etapa 6: Preparación de *ter*-butil 1-(2-(((R)-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)(2-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamato (**361g**)

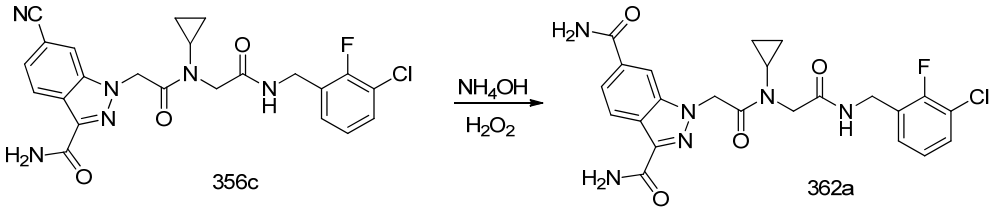
La reacción de ácido (R)-2-(2-(5-(*ter*-butoxicarbonilamino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)acetamido)acético (**358h**) (58,4 mg, 0,104 mmol) con (R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (**361f**) (71,8 mg, 0,311 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con diclorometano/metanol (1:0 a 9:1)] *ter*-butil 1-(2-(((R)-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)(2-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-

ilcarbamato (**361g**) (11 mg, 14% para las 6 etapas) como un sólido blanco; MS (ES+): 776.6 & 778.6 (M+1).

Etapa 7: Preparación de 5-amino-1-(2-((2-(((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propil)amino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**361h**)

La reacción de *ter*-butil 1-(2-(((S)-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)(2-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamato (**361g**) (11 mg, 0,014 mmol) con HCl concentrado (0,071 ml, 0,850 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 9 del Esquema 358 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con cloroformo/CMA80 (1:0 a 0:1)] 5-amino-1-(2-((2-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(dimetilamino)propilamino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**361h**) (5 mg, 63 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.99 y 8.59 (2d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 – 6.67 (m, 8H), 5.61 – 3.40 (m, 11H), 2.48 – 1.76 (m, 10H), 1.11 (d, J = 6.5 Hz) y 0.85 (d, J = 6.9 Hz) (2d, 3H); MS (ES+): 562.6 & 564.7 (M+1).

Esquema 362

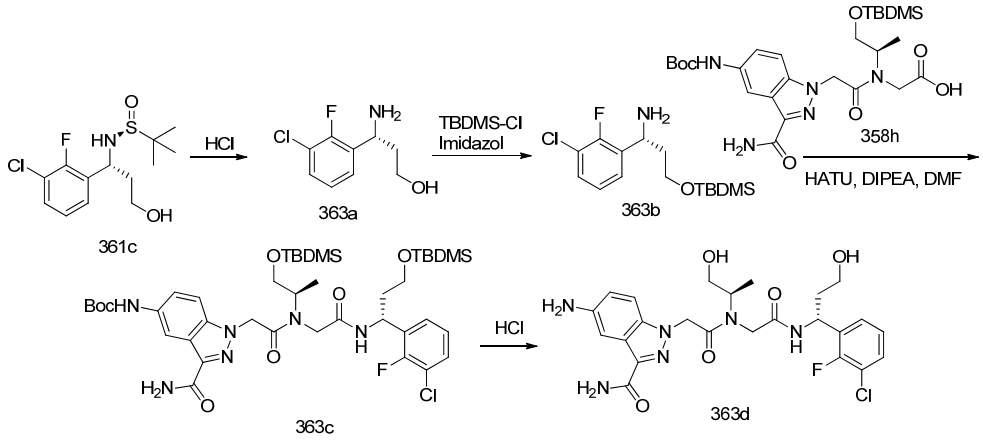


Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3,6-dicarboxamida (**362a**)

A una solución de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-6-ciano-1H-indazol-3-carboxamida (**356c**) (37 mg, 0,077 mmol) en etanol (4 ml) se agregó NH4OH concentrado (1,5 ml), peróxido de hidrógeno (0,027 ml, 0,306 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 15 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con diclorometano/metanol (1:0 a 9:1)] para obtener 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3,6-dicarboxamida (**362a**) (34 mg, 89%); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 – 8.13 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.85 – 7.71 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.14 – 2.99 (m, 1H), 1.08 – 0.85 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.55; MS (ES+): 523.4 & 525.4

(M+Na).

Esquema 363



Preparación de 5-amino-1-(2-((2-(((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipropil)amino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**363d**)

Etapa 1: Preparación de (R)-3-amino-3-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-ol (**363a**)

La reacción de (S)-N-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**361c**) (150 mg, 0,487 mmol) con cloruro de hidrógeno (0,244 ml, 0,975 mmol) (4 N en 1,4-dioxano) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 360 produjo después de la preparación (R)-3-amino-3-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-ol (**363a**), que se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES+): 204,3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (R)-3-(*ter*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-amina (**363b**)

La reacción de (R)-3-amino-3-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-ol (**363a**) (0,099 g, 0,487 mmol) en DMF (6 ml) con TBDMS-Cl (0,11 g, 0,731 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 360 produjo después de la preparación (R)-3-(*ter*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-amina como un aceite amarillo (**363b**) (139 mg), que se usó como tal para la siguiente etapa.

Etapa 3: Preparación de *ter*-butil 1-((R)-11-((R)-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-7-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2,3,3-tetrametil-9,12-dioxo-4-oxa-8,11-diaza-3-silatridecan-13-il)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamato (**363c**)

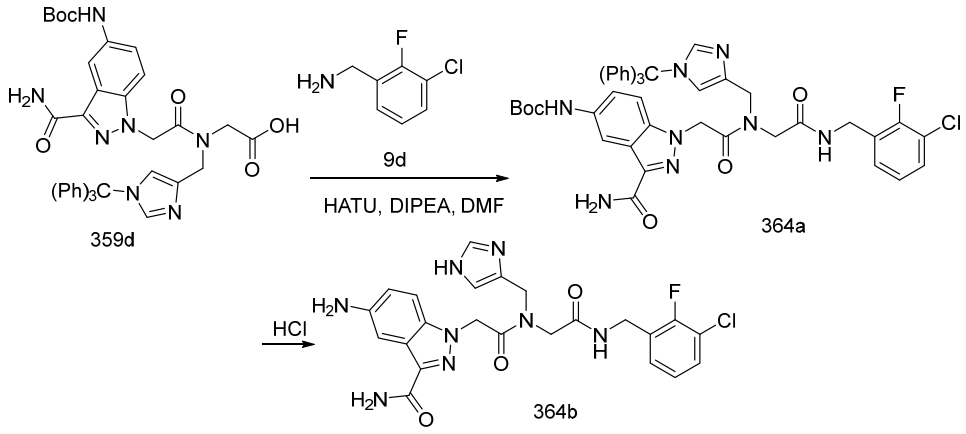
La reacción de ácido (R)-2-(2-(5-(*ter*-butoxicarbonilamino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)acetamido)acético (**358h**) (80 mg, 0,142 mmol) con (R)-3-(*ter*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)propan-1-amina (**363b**) (135 mg, 0,425 mmol) (crudo) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 360 produjo después de la preparación y purificación mediante

cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)] *ter*-butil 1-((R)-11-((R)-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-7-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2,3,3-tetrametil-9,12-dioxo-4-oxa-8,11-diaza-3-silatridecan-13-il)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamato (**363c**) (85 mg) como un sólido blancuzco; MS (ES+): 885.8 & 887.9 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de 5-amino-1-(2-((2-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipropilamino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**363d**)

La reacción de *ter*-butil 1-((R)-11-((R)-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-7-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2,3,3-tetrametil-9,12-dioxo-4-oxa-8,11-diaza-3-silatridecan-13-il)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamato (**363c**) (71 mg, 0,082 mmol) con HCl concentrado (0,206 ml, 2,466 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 360 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 0:1)] 5-amino-1-(2-((2-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxipropilamino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida como un sólido marrón claro (**363d**) (13 mg, 21 % para las 4 Etapas); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (mezcla de dos rotámeros) δ 8.89 (d, J = 7.7 Hz) y 8.52 (d, J = 7.7 Hz) (2d, 1H), 7.62 – 6.68 (m, 8H), 5.66 – 3.10 (m, 14H), 2.03 – 1.68 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz) y 0.83 (d, J = 6.9 Hz) (2d, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.75 , -122.15; MS (ES+): 557.4 & 559.6 (M+Na); MS (ES-): 533.5 & 535.6 (M+Cl).

Esquema 364



Preparación de 1-(2-(((1H-imidazol-4-il)metil)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-amino-1H-indazol-3-carboxamida (**364b**)

Etapa 1: Preparación de *ter*-butil (3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamato

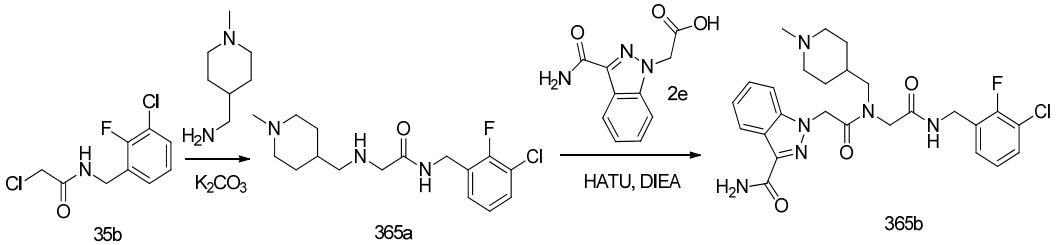
(**364a**)

El compuesto **364a** se preparó a partir de ácido 2-(2-(5-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)acetamido)acético (**359d**) (40 mg, 0,056 mmol) mediante la reacción con (3-cloro-2-fluorofenil)metanamina (**9d**) (0,018 ml, 0,140 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)] *ter*-butil (3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamato (**364a**) (60 mg) como un sólido blancuzco; MS (ES+): 877,7 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-(((1H-imidazol-4-il)metil)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-amino-1H-indazol-3-carboxamida (**364b**)

El compuesto **364b** se preparó a partir de *ter*-butil (3-carbamoil-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-5-il)carbamato (**364a**) (55 mg, 0,064 mmol) mediante la reacción con HCl concentrado (0,214 ml, 2,57 mmol) en metanol (5 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 292. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 1:2)] para obtener 1-(2-(((1H-imidazol-4-il)metil)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-5-amino-1H-indazol-3-carboxamida (**364b**) (15 mg, 57 % para las dos etapas) como un sólido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, mezcla de dos rotámeros) δ 12.11 & 11.97 (2s, 1H), 8.91 & 8.66 (2t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.87 – 6.71 (m, 10H), 5.80 – 4.94 (m, 4H), 4.71 – 3.82 (m, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.41 , -121.64; MS (ES+): 513.4 (M+1); MS (ES-): 511,5 (M-1).

Esquema 365



Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**365b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((1-metilpiperidin-4-

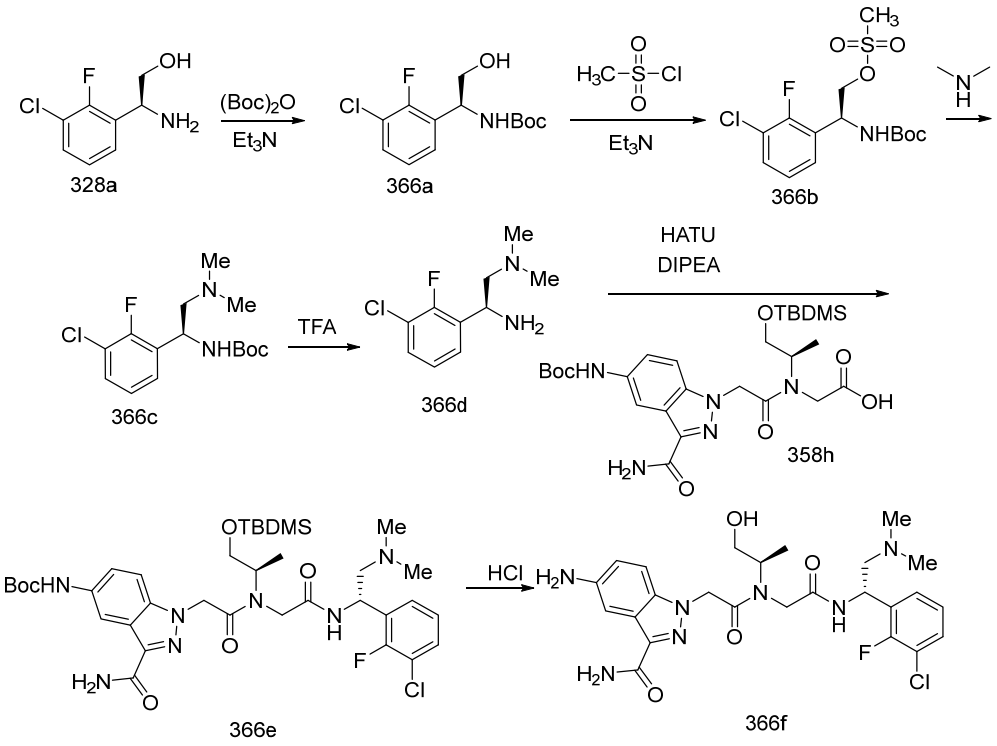
il)metil)amino)acetamida (**365a**)

La reacción de 2-cloro-N-(3-cloro-2-fluorobencil)acetamida (**35b**) (604 mg, 2,56 mmol) con (1-metilpiperidin-4-il)metanamina (820 mg, 6,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 35 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, 12 g que se eluyó con metanol en DCM de 0-30 %) N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)acetamida (**365a**) (535 mg, 64 % de rendimiento) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (t, J = 6.1 Hz, 1H, D_2O exchangeable), 7.47 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.09 (m, 1H), 4.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.21 – 3.04 (m, 3H), 2.77 – 2.60 (m, 2H), 2.31 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.10 (s, 4H), 1.75 (td, J = 11.5, 2.5 Hz, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 2H), 1.18 – 0.94 (m, 2H); MS (ES+): 328.3 (M+1); (ES-): 326,4 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**365b**)

La reacción de N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)acetamida (**365a**) (150 mg, 0,46 mmol) con ácido 2-(3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**2e**) (120 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, 12 g que se eluyó con CMA80 en $CHCl_3$ de 0 a 60 %] 1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**365b**) (65 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9.04 (t, J = 5.8 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 – 7.34 (m, 5H), 7.30 – 7.06 (m, 2H), 5.62 – 5.38 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.53 – 4.23 (m, 4H), 3.41 (dd, J = 30.9, 10.2 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.81 – 2.63 (m, 4H), 2.05 – 1.88 (m, 1H), 1.80 – 1.63 (m, 2H), 1.48 – 1.28 (m, 1H); MS (ES+): 529.3 (M+1); (ES-): 563.3 (M+Cl).

Esquema 366



Preparación de 5-amino-1-(2-((2-(((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etil)amino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**366f**)

Etapa 1: Preparación de (S)-ter-butil 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxietilcarbamato (**366a**)

A una solución de clorhidrato (S)-2-amino-2-(3-cloro-2-fluorofenil)etanol (**328a**) (800 mg, 3,54 mmol) en DCM (30 ml) y MeOH (15 ml) se agregó di-ter-butilo dicarbonato (946 mg, 4,25 mmol), trietilamina (0,986 ml, 7,08 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con agua (50 ml), se secó, se filtró, se concentró al vacío para obtener (S)-ter-butil 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxietilcarbamato (**366a**) (1,083 g) como un sólido blanco que se usó como tal para la siguiente etapa. MS (ES+): 312.3 & 314.2 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de metansulfonato (S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-2-(3-cloro-2-fluorofenil)etil (**366b**)

La reacción de (S)-ter-butil 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxietilcarbamato (**366a**) (1,026 g, 3,54 mmol) con cloruro de metansulfonilo (0,303 ml, 3,89 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 358 produjo después de la preparación metansulfonato (S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-2-(3-cloro-2-fluorofenil)etil

(**366b**) (1,317 g) como un sólido blanco que se usó como tal para la siguiente etapa. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.25-5.09 (m, 1H), 4.35 – 4.19 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.15; MS (ES+): 390.2 & 392.2 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de (S)-ter-butil 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(dimetil-amino)etilcarbamato (**366c**)

La reacción de metansulfonato (S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-2-(3-cloro-2-fluorofenil)etilo (**366b**) (120 mg, 0,326 mmol) con dimetilamina (2M en THF, 3,59 ml, 7,18 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 358 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] (S)-ter-butil 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(dimetil-amino)etilcarbamato como una goma marrón (**366c**) (27 mg, 28% para las 3 etapas). MS (ES^+): 317.3 (M + 1). Otro producto derivado de (S)-4-(3-cloro-2-fluorofenil)oxazolidin-2-ona también se formó a partir de esta reacción., MS (ES^-): 214.2 & 216.1 (M-1).

Etapa 4: Preparación de (S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N2,N2-dimetiletan-1,2-diamina (**366d**)

La reacción de (S)-ter-butil 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etilcarbamato (**366c**) (22 mg, 0,069 mmol) con ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,375 ml, 4,86 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 2 produjo después de la preparación (S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N2,N2-dimetiletan-1,2-diamina (**366d**), que se usó tal cual para la siguiente etapa.

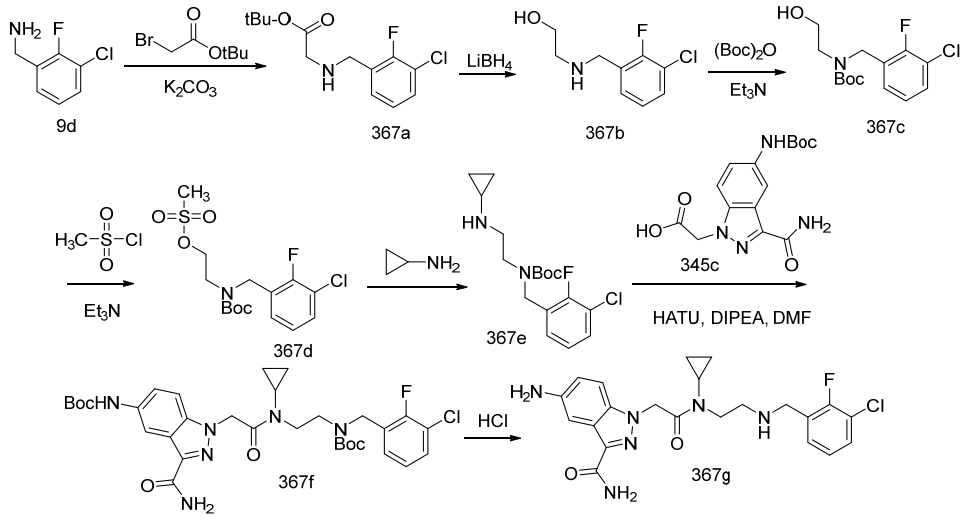
Etapa 5: Preparación de ter-butil 1-(2-(((R)-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)(2-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamato (**366e**)

La reacción de ácido (R)-2-(2-(5-(ter-butoxicarbonilamino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-(1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)acetamido)acético (**358h**) (0,051 g, 0,090 mmol) con (S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N2,N2-dimetiletan-1,2-diamina (**366d**) (0,015 g, 0,069 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 1:1)] *ter*-butil 1-(2-(((R)-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)(2-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamato (**366e**) (17 mg) como un sólido amarillo; MS (ES+): 762.5 & 764.4 (M+1).

Etapa 6: Preparación de 5-amino-1-(2-((2-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etilamino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**366f**)

La reacción de *ter*-butil 1-(2-(((R)-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)(2-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etilamino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamato (**366f**) (17 mg, 0,022 mmol) con HCl concentrado (0,111 ml, 1,338 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 360 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 0:1)] 5-amino-1-(2-((2-((S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(dimetilamino)etilamino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**366g**) (8 mg, 21% para las 3 etapas) como un sólido de color rosado claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, una mezcla de dos rotámeros) δ 7.71 – 6.74 (m, 8H), 5.63 – 3.40 (m, 11H), 2.80-2.00 (m, 8H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz) y 0.86 (d, J = 6.8 Hz) (2d, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120.003, -120.009; MS (ES+): 548.4 (M+1) & 570.5 (M+Na).

Esquema 367



Preparación de 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)etil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**367g**)

Etapa 1: Preparación de *ter*-butil 2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)acetato (**367a**)

El compuesto **367a** se preparó a partir de (3-cloro-2-fluorofenil)metanamina (**9d**) (4,06 g, 25,4 mmol) usando K_2CO_3 (5,68 g, 40,7 mmol) y *ter*-butil 2-cloroacetato (3 ml, 20,35 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 43. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 4:1)] *ter*-

butil 2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)acetato (**367a**) (2,78 g, 50 %) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 – 7.34 (m, 2H), 7.19 (td, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+): 274.3 & 276.2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)etanol (**367b**)

El compuesto **367b** se preparó a partir de *ter*-butil 2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)acetato (**367a**) (1,608 g, 5,87 mmol) y borohidruro de litio (8,81 ml, 17,62 mmol, 2M en THF) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 358. Esto produjo después de la preparación 2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)etanol (**367b**) (1,175 g) como una goma incolora que se usó como tal para la siguiente etapa; MS (ES+): 204.2 & 206.2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de *ter*-butil 3-cloro-2-fluorobencil(2-hidroxietil)carbamato (**367c**)

A una solución de 2-(3-cloro-2-fluorobencilamino)etanol (**367b**) (1,1 g, 5,40 mmol) en DCM (40 ml) y MeOH (20 ml) se agregó di-*ter*-butilo dicarbonato (1,444 g, 6,48 mmol) trietilamina (1,506 ml, 10,80 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (120 ml), se lavó con agua (60 ml), se secó, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)] para obtener *ter*-butil 3-cloro-2-fluorobencil(2-hidroxietil)carbamato (**367c**) (713 mg) como un aceite incoloro que se usó como tal para la siguiente etapa; MS (ES+): 326,3 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de metansulfonato 2-((*ter*-butoxicarbonil)(3-cloro-2-fluorobencil)amino)etilo (**367d**)

El compuesto **367d** se preparó a partir de *ter*-butil 3-cloro-2-fluorobencil(2-hidroxietil)carbamato (**367c**) (162 mg, 0,526 mmol) trietilamina (0,147 ml, 1,053 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,045 ml, 0,579 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 358. Esto produjo después de la preparación metansulfonato 2-((*ter*-butoxicarbonil)(3-cloro-2-fluorobencil)amino)etilo (**367d**) (484 mg) como una goma incolora que se usó como tal para la siguiente etapa.

Etapa 5: Preparación de *ter*-butil 3-cloro-2-fluorobencil(2-(ciclopropilamino)etil)carbamato (**367e**)

Una solución de metansulfonato 2-((*ter*-butoxicarbonil)(3-cloro-2-fluorobencil)amino)etilo (**367d**) (270 mg, 0,707 mmol) en DMF (10 ml) se agregó ciclopropanamina (1,084 ml, 15,56 mmol) y se calentó con agitación a 80 °C en un tubo sellado por 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel

de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener *ter*-butil 3-cloro-2-fluorobencil(2-(ciclopropilamino)etil)-carbamato (**367e**) contaminado con 3-(3-cloro-2-fluorobencil)oxazolidin-2-ona (90 mg, relación molar: 1 : 5 en función de 1H NMR, 23 % en peso del producto deseado, 3,8 % de rendimiento para las 4 etapas) como un aceite incoloro que se usó como tal para la siguiente etapa. MS (ES+): 343.3 & 345.3 (M+1).

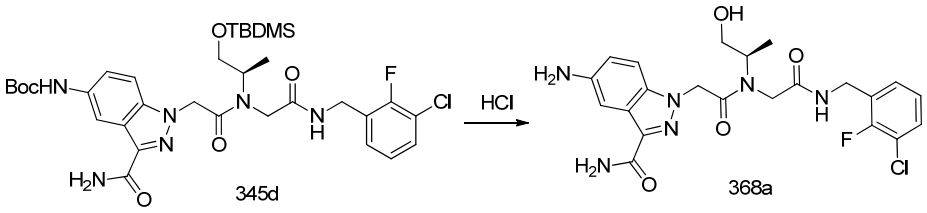
Etapa 6: Preparación de *ter*-butil (2-(2-(5-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamido)etil)(3-cloro-2-fluorobencil)carbamato (**367f**)

La reacción de ácido 2-(5-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il) acético (**345c**) (35 mg, 0,11 mmol) con *ter*-butil 3-cloro-2-fluorobencil(2-(ciclopropilamino)etil)carbamato (**367e**) (19 mg, 0,05 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)] *ter*-butil (2-(2-(5-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamido)etil)(3-cloro-2-fluorobencil)carbamato (**367f**) (24 mg, 66 %) como una goma incolora; MS (ES+): 681.3 & 683.4 (M+Na).

Etapa 7: Preparación de 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)etil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**367g**)

El compuesto **367g** se preparó a partir de *ter*-butil (2-(2-(5-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)-N-ciclopropilacetamido)etil)(3-cloro-2-fluorobencil)carbamato (**367f**) (24 mg, 0,036 mmol) mediante la reacción con HCl concentrado (0,152 ml, 1,82 mmol) en metanol (4 ml) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 292. Esto produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 1:1) 5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)etil)(ciclopropil)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**367g**) (9 mg, 54 %) como un sólido marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 – 7.19 (m, 6H), 7.12 (s, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.66 – 3.53 (m, 2H), 3.12 – 3.03 (m, 1H), 3.03 – 2.87 (m, 2H), 1.06 – 0.89 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, Metanol-d_4) δ -120.77; MS (ES+): 481,0 (M+Na).

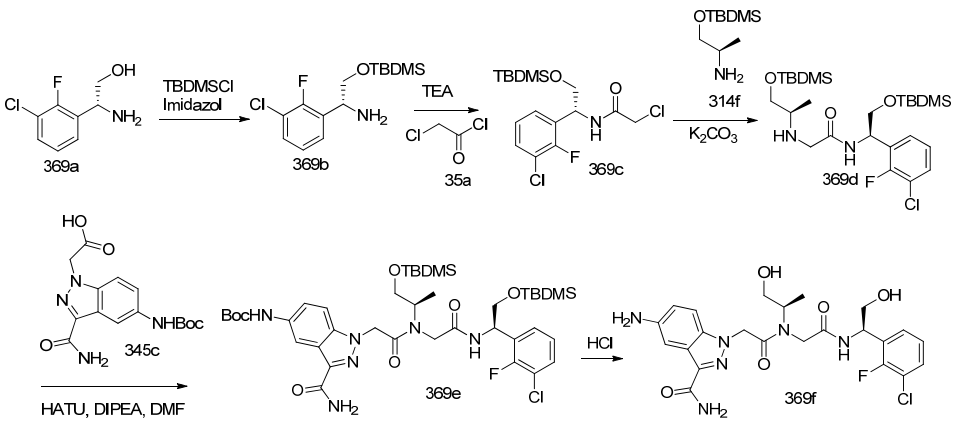
Esquema 368



Preparación de (R)-5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**368a**)

A una solución de (R)-*ter*-butil (1-(2-((1-((ter-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)(2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)amino)-2-oxoetil)-3-carbamoil-1H-indazol-5-il)carbamato (**345d**) (220 mg, 0,312 mmol) en MeOH (25 ml) se agregó cloruro de hidrógeno (1,040 ml, 12,48 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 15 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse y se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/DMA80 (1:0 a 1:1)] seguido de combicromatografía en columna flash de fase inversa con agua (0,1% HCl)/acetonitrilo (1:0 a 1:1) para obtener (R)-5-amino-1-(2-((2-((3-cloro-2-fluorobencil)amino)-2-oxoetil)(1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**368a**) (61 mg, 37 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 (una mezcla de dos rotámeros) δ 8.92 (t, *J* = 5.6 Hz) y 8.60 (t, *J* = 5.7 Hz ((2t, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 – 6.92 (m, 6H), 5.74 – 5.37 (m, 2H), 4.58 – 3.68 (m, 5H), 3.60-3.10 (m, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz) y 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz) (2d, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.23 , -121.64; MS (ES+): 513.3 & 515.3 (M+Na); MS (ES^-): 525.2 & 527.3 (M+Cl); análisis calculado por $C_{22}H_{24}ClFN_6O_4$•1.0 HCl •2.5 H_2O: C, 46.16; H, 5.28; N, 14.68; Cl, 12.39; Encontrado: C, 45.98; H, 5.00; N, 14.50; Cl, 12.44.

Esquema 369



Preparación de 5-amino-1-(2-((2-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxietilamino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**369f**)

Etapa 1: Preparación de (R)-2-(*ter*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etanamina (**369b**)

La reacción de (R)-2-amino-2-(3-cloro-2-fluorofenil)etanol (**369a**) (340 mg, 1,793 mmol con TBDMS-Cl (324 mg, 2,152 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 1 del Esquema 328 produjo después de la preparación (R)-2-(*ter*-

butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etanamina (**369b**) (606 mg) como un sólido blanco que se usó como tal para la siguiente etapa; MS (ES+): 304.2 & 306.3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (R)-N-(2-(*ter*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-cloroacetamida (**369c**)

La reacción de (R)-2-(*ter*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etanamina (**369b**) (590 mg, 1,942 mmol) con cloruro de 2-cloroacetilo (**35a**) (0,237 ml, 2,91 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 2 del Esquema 328 produjo después de la preparación (R)-N-(2-(*ter*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-cloroacetamida (**369c**) (495 mg, 74 % para las dos etapas) como una goma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.18 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.85 – 3.65 (m, 2H), 0.77 (s, 9H), -0.06 (s, 3H), -0.09 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.13, -121.14; MS (ES+): 402,2 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de N-((R)-2-(*ter*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-((R)-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-ilamino)acetamida (**369d**)

La reacción de (R)-N-(2-(*ter*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-cloroacetamida (**369c**) (480 mg, 1,262 mmol) con (R)-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-amina (**314f**) (311 mg, 1,641 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 328 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 2:1)] N-((R)-2-(*ter*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-((R)-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-ilamino)acetamida (**369d**) (376 mg, 56 %) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 1H), 7.33 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.27 – 5.13 (m, 1H), 3.77 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.52 – 3.34 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.69 – 2.55 (m, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.78 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.08 (s, 3H), -0.11 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.43; MS (ES+): 533.4 & 535.4 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de *ter*-butil 1-((R)-10-((R)-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-6-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2,3,3-tetrametil-8,11-dioxo-4-oxa-7,10-diaza-3-siladodecan-12-il)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamato (**369e**)

La reacción de ácido 2-(5-(*ter*-butoxicarbonilamino)-3-carbamoil-1H-indazol-1-il)acético (**345c**) (150 mg, 0,449 mmol) con N-((R)-2-(*ter*-butildimetilsililoxi)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-((R)-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-ilamino)acetamida (**369d**) (299 mg, 0,561 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 3 del Esquema 2 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna

flash [gel de sílice, que se eluyó con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)] *ter*-butil 1-((R)-10-((R)-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-6-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2,3,3-tetrametil-8,11-dioxo-4-oxa-7,10-diaza-3-siladodecan-12-il)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamato (**369e**) (342 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; MS (ES+): 849,5 (M+1).

Etapa 5: Preparación de 5-amino-1-(2-((2-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxietilamino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**369f**)

La reacción de *ter*-butil 1-((R)-10-((R)-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)propan-2-il)-6-(3-cloro-2-fluorofenil)-2,2,3,3-tetrametil-8,11-dioxo-4-oxa-7,10-diaza-3-siladodecan-12-il)-3-carbamoil-1H-indazol-5-ilcarbamato (**369e**) (300 mg, 0,353 mmol) con HCl concentrado (1,177 ml, 14,12 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la Etapa 4 del Esquema 360 produjo después de la preparación y purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa que se eluyó con agua (0,1 % HCl)/acetonitrilo (1:0 a 1:1) 5-amino-1-(2-((2-((R)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-hidroxietilamino)-2-oxoetil)((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-oxoetil)-1H-indazol-3-carboxamida (**369f**) (9 mg, 5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (una mezcla de dos rotámeros) δ 9.02 (d, J = 7.9 Hz) y 8.59 (d, J = 7.8 Hz) (2d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 – 6.98 (m, 6H), 5.70 – 5.33 (m, 2H), 5.30 – 4.97 (m, 1H), 4.50 – 3.73 (m, 3H), 3.63 (d, J = 6.4 Hz) y 3.53 (d, J = 6.1 Hz) (2d, 2H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz) y 0.99 (d, J = 6.9 Hz) (2d, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.61 , -121.76; MS (ES+): 543.2 & 545.3 (M+Na); MS (ES-): 555.3 & 557.1 (M+Cl).

Ejemplo 370

El valor IC_{50} de un compuesto (es decir, la concentración del compuesto que inhibe 50 % de la actividad enzimática) se calculó de acuerdo con el procedimiento informado en la patente estadounidense 6.653.340 B1, por ejemplo, columna 74 (incorporada por referencia).

Específicamente, los compuestos se disolvieron en una solución de reserva de DMSO a 10,0 o 100 mM. Una porción de esta solución de reserva se agregó al amortiguador del ensayo en un volumen final de 50 µl. Los controles incluían amortiguador solo y soluciones de enzimas a los cuales se agregó DMSO. El sustrato se agregó a las cavidades de reacción inmediatamente o luego de la incubación a temperatura ambiente. Las tasas de reacción se midieron espectrofotométricamente mediante la generación del producto a 405 nm por 200 sec. La absorbancia de fondo a 690 nm se midió y se sustrajo de la absorbancia a 405 nm para cada cavidad.

La tasa de reacción para la enzima sola se comparó con la tasa de la enzima en presencia del inhibidor y el porcentaje de inhibición se calculó como se muestra a continuación:

El porcentaje de inhibición= [Tasa sin inhibidor−Tasa con inhibidor)/(Tasa sin inhibidor)]×100.

Ensayo esterólico de Factor D:

Se usó un ensayo esterólico establecido para la medición de la actividad del Factor D y la inhibición de la actividad del Factor D (Kam, C. M.; McRae, B. J.; Harper, J. W.; Niemann, M. A.; Volanakis, J. E.; Powers, J. C. Human complement proteins D, C2, and B Active site mapping with peptide thioester substrates. J Biol. Chem. 1987, 262, 3444-3451). Para este ensayo, se uso Z-Lys-SBzl, 1,29 mM (Kim, S.; Narayana, S. V. L; Volanakis, J. E. Mutational analysis of the substrate binding site of human complement Factor D. Biochemistry. 1994, 33, 14393-14399.) como sustrato para el Factor D (104 mM). La hidrólisis del compuesto mediante el Factor D liberó un grupo sulfhidrilo libre que luego se hizo reaccionar con 5,5′-ditiobis(ácido 2nitrobenzoico) lo que produjo un color amarillo intenso (Habeeb, A. F. S. A. Reaction of protein sulfhydryl groups with Ellman's Reagent. Methods in Enzymol. 1976, 25, 457-464.). El ensayo se realizó en placas de microtitulación de 96 cavidades y los índices de hidrólisis se monitorearon a 405 nm en un lector de placas Biotek Synergy H1. Los índices de hidrólisis se informaron como un cambio en mOD/min. El ensayo se realizó en 100 mM de HEPES, 500 mM de NaCl, pH 7,5 que contenía 10 % de DMSO en un volumen final de 50 µl por cavidad.

Se calculó IC_{50}, una concentración del compuesto que inhibió 50 % de la actividad enzimática. Los compuestos en los ejemplos se evaluaron un mínimo de tres veces. En la siguiente tabla, los tres símbolos de más (**+++**) se usan para indicar compuestos con un valor IC_{50} menor a 1 micromolar; dos símbolos más (**++**) indican compuestos con un valor IC_{50} entre 1 y 10 micromolares; y un símbolo más (**+**) indica compuestos con un valor IC_{50} mayor a 10 micromolares.

Tabla 1. Valores Ki (IC_{50}) medidos para los compuestos.

Compuesto	IC_{50}
2f	++
3d	+
4d	+
5d	++
6d	+
7d	+++
8d	++
9e	++
10c	+++
11b	+++
12d	+
13d	+
14d	+
15d	+
16d	++
17a	+++
18d	+

Compuesto	IC_{50}
19d	+++
20d	+
21d	+
22d	+
23b	+
24b	++
25a	+++
26d	++
27d	++
28c	+++
29b	++
30b	++
31d	++
32b	+
33b	+++
34d	+
35d	+++

Compuesto	IC_{50}
36b	+++
37b	+++
38b	+++
39f	+
40b	++
41b	+++
42b	+++
43g	+
44f	++
45f	++
46b	+
47d	+
48b	+++
49b	+++
142f	+
50d	+
51b	++

Compuesto	IC_{50}
52b	+
53b	+++
54b	++
55a	++
56d	++
57d	+
58b	+++
59d	+++
60a	++
61b	+++
62b	+++
63a	++
43f	+
64b	+++
65a	++
66d	+
67a	+

Compuesto	IC_{50}
68a	++
69d	+++
70b	+++
81b	+++
72b	+++
73b	+++
74b	++
75b	+
76b	++
77b	++
78a	+
79a	+++
80b	+++
143e	+
149f	+
81b	+++
82e	+

Compuesto	IC_{50}
83d	+
84e	+
85b	++
86d	+
87a	+
88b	+
89c	++
90d	+++
91a	++
92a	++
93b	+
94b	+
95b	+++
96a	++
97c	+++
98b	+++
99e	+++

Compuesto	IC_{50}
100a	+++
101a	+++
102b	++
103a	+++
104b	+++
105a	+++
106a	+++
107c	+++
108a	+++
109a	+++
110b	+++
111a	+++
112a	+++
113b	+++
114a	+++
115d	+++
116a	+++

Compuesto	IC_{50}
117e	+++
118b	+++
119b	++
120b	+++
121b	+++
122b	+++
123b	++
189a	+++
190a	+++
124e	++
125a	++
126a	++
127a	++
128c	+++
129e	+++
130a	+++
131a	+++

Compuesto	IC_{50}
132g	+++
133c	+++
134a	+++
135a	+++
136a	+++
137e	+++
138a	++
139d	++
140a	++
141c	+++
144a	+
145b	+++
146b	+
147b	+++
148a	+++
150a	+++
151a	+++

Compuesto	IC_{50}
152b	+++
154d	+++
155d	+++
156f	+++
157c	+++
153a	+++
151a	+++
160a	+++
161c	+++
129b	+++
129c	++
164a	+++
162a	+++
163a	+++
165c	+++
166a	+++
167b	+

Compuesto	IC_{50}
214e	+++
168b	++
169c	+++
170b	+++
171b	+++
172b	+++
158a	+++
173b	+++
174a	+++
175a	+++
176a	++
177a	+++
178a	+++
179c	+++
180a	+++
181b	+
182a	+++

Compuesto	IC_{50}
183a	+++
184b	+++
185b	+++
186b	+++
187c	+++
200i	++
191a	+++
192a	+++
193a	+++
194a	+++
195b	+++
196a	+++
197a	++
201d	++
202e	+++
203c	++
204a	++

Compuesto	IC_{50}
205a	++
229c	+++
206d	+++
207g	+++
209b	+++
210b	+++
211a	+++
212a	+++
213a	+++
215a	+++
217b	+++
218a	+++
219b	+++
208a	+++
220a	+++
221a	+++
216a	++

Compuesto	IC_{50}
222b	+++
223c	+++
224a	+++
225a	+++
226a	+++
227a	+++
230c	+++
231e	+++
232c	+++
233a	+++
234b	+++
235b	+++
236b	+++
237a	+++
238a	+++
161b	++
198a	+++

Compuesto	IC_{50}
228a	++
231b	+
199a	+
241a	+++
242a	+++
239b	+++
240f	+++
243f	+++
244c	+++
245a	+++
246a	+++
247a	+++
248a	+++
249a	+++
250a	+++
252a	+
251a	+++

Compuesto	IC_{50}
253a	+++
254d	+++
255b	+++
256a	+++
257a	+++
258a	+++
259a	+++
264b	++
260a	+++
261a	+++
262a	+++
263a	+++
188a	+++
265a	+++
266a	+++
254a	+++
254b	+

Compuesto	IC_{50}
272a	+++
273a	+++
267c	+++
268c	+++
269a	+++
270a	+++
271a	+++
274a	+++
275a	+++
276a	+++
282e	+++
283a	+++
286a	+++
287a	+++
288a	+++
277a	+++
284i	+++

Compuesto	IC_{50}
278a	+++
285a	++
279a	+++
280b	+++
281c	+++
289a	++
290a	+++
291h	+++
284g	+
292d	+++
294a	+++
293a	+++
282d	+++
295e	+++

Compuesto	IC_{50}
296f	+++
297a	+
298b	+++
299a	+++
300a	+++
301h	+++
302d	+++
303a	+++
304a	+++
305a	+++
306a	++
307a	+++
308e	+++
309a	+++
310a	+++
311a	+++
312a	+++

Compuesto	IC_{50}
313a	+++
314i	+++
315a	+++
316f	+++
317a	+++
318b	+++
319a	+++
320a	+++
321a	+++
322b	+++
323a	+++
324b	+++
325b	+++
267d	+++
326b	++
327a	+++
328f	+++

Compuesto	IC_{50}
328g	+++
329f	+++
330b	+++
331b	+++
332c	++
333a	+++
334a	+++
335b	+++
336e	+++
337d	+++
338c	+++
339d	++
340c	+++
341a	+++
342d	+++
343b	+++
344e	+++

Compuesto	IC_{50}
345e	+++
346d	+++
347b	+++
348b	+++
349d	+++
350c	+++
351b	+++
352b	+++
353b	+++
354b	+++
355f	+++
356c	+++
357a	+++
358f	++
359f	+
360d	++
361h	+++

Compuesto	IC_{50}
362a	+++
363d	+++
364b	++
365b	+++
322a	+++
366f	+++
367g	++
368a	+++
369f	++

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

Se incorporan por referencia todas las patentes estadounidenses, y solicitudes de patentes estadounidenses y PCT publicadas que se citan en la presente.

EQUIVALENTES

Se considera que la descripción escrita anterior es suficiente para permitir que

un experto en el arte ponga en práctica la invención. Los ejemplos proporcionados no limitan el alcance de la presente invención, ya que son a fin de ilustrar uno de los aspectos de la invención, y otras formas de realización de funcionalidad equivalente se incluyen dentro del alcance de la invención. Diversas modificaciones de la invención además de aquellas que se muestran y describen en la presente serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio a partir de la descripción anterior y dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Las ventajas y objetos de la invención no necesariamente se incluyen en las formas de realización de la invención.